



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA METABOLİK SENDROM VE İLİŞKİLİ
PARAMETRELERİN BİLİŞSEL İŞLEVLER ÜZERİNE OLAN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Hazırlayan
Dr. Zekiye Çelikbaş

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Mesut Yıldız

Tokat
2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimime katkıda bulunan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mesut Yıldız'a, diğer öğretim üyelerim Yrd. Doç. Dr. Sedat Batmaz ve Yrd. Doç. Dr. Emrah Songur'a, birlikte çalışma imkanı bulduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Feryal Çam Çelikel, Yrd. Doç. Dr. Aziz Mehmet Gökbakan ve Yrd. Doç. Dr. Serap Erdoğan Taycan'a, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Hasan Bozkurt ve Yrd. Doç. Dr. Serkan Şahin'e, Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezimin istatistiği ile ilgilenen Yrd. Doç. Dr. Osman Demir'e, Tokat Toplum Ruh Sağlığı Merkezi hekimi Dr. Ferhat Sarı ve değerli hemşirelerine, manevi desteğini esirgemeyen sevgili Hanife Kılınç ve çalışma arkadaşlarım Dr. Hanife Kocakaya, Dr. Nurgül Yeşilyaprak, Dr. Nilay Gül Bal, Dr. Meral Oran Demir ve Dr. Selcen Çakmak'a, geçmişte birlikte çalıştığım sevgili kıdemlilerim Uz. Dr. Hatice Bekmezci Harmancı ve Uz. Dr. Şenay Yıldız Bozdoğan'a, yardımlarından ötürü aile dostumuz Ahmet Cançelik'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Bütün eğitim hayatım boyunca yanımda oldukları gibi tezimin yazım aşamasında da en büyük destekçi ve yardımcıları, anne ve babama, varlığıyla hayatımı kolaylaştıran, zorlu asistanlık ve tez yazımı sürecinde manevi desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, eşim İsmail Çelikbaş'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Zekiye Çelikbaş

İTHAF (ADAMA)

Tezimi hayatımdaki en önemli kişilere, sevgili eşim İsmail Çelikbaş'a ve bugünlere gelmemi sağlayan canım babam Osman Taşgın, annem Saliha Taşgın ve kardeşim Ali Taşgın'a ithaf ediyorum.



ÖZET

Son zamanlarda şizofreni hastalarında görülen metabolik sendromun (MetS) bilişsel işlevler ile olan ilişkisini araştıran çalışmalar artmaktadır. Bu çalışmada, şizofreni hastalarında MetS ve ilişkili parametreler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmaya DSM-5 ölçütlerine göre şizofreni ya da şizoafektif bozukluk tanısı konulmuş olan toplam 79 hasta dahil edilmiştir. Hastalara demografik veri formunun ardından klinik durumlarını belirlemek amacıyla PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale) ve CSDDÖ (Calgary Şizofrenide Depresyon Derecelendirme Ölçeği) verilmiştir. Ardından hastaların bilişsel kapasitelerinin değerlendirilmesi için Öktem-SBST (Sözel Bellek Süreçleri Testi), WMS-R (Weschler Memory Scale-Revised) Görsel Üretim ve Mantıksal Bellek alt testleri, ST (Stroop Testi) ve GİSD-B (Görsel İşitsel Sayı Dizisi) formu uygulanmıştır. MetS tanısı için NCEP ATP III kriterleri kullanılmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların 67'inde (%84,8) şizofreni, 12'sinde (%15,2) şizoafektif bozukluk tanısı mevcuttu. Çalışmamızda MetS oranı %44,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda MetS olan hastaların olmayanlara göre SBST'inde öğrenme yanlışı puanı ve perseverasyon puanının anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. WMS-R IV Görsel Üretim ve VI Mantıksal Bellek, ST, GİSD-B ölçek puanları açısından MetS olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi; dikkat, anlık bellek ve uzun süreli bellek, yürütücü işlevler, bilişsel esneklik alanlarında obezite ve HDL düşüklüğünün önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bilişsel işlevlerdeki azalma şizofreni hastalarının majör yetiyitimi sebeplerinden biri olduğundan, metabolik sendrom kriterlerinden olan HDL düşüklüğünün ve obezitenin tedavi sürecinde takip edilmesi ve önleyici müdahaleler geliştirilmesi, bu hastaların sosyal ve bilişsel işlevselliğinin artırılmasına yardımcı olacaktır.



ABSTRACT

Studies exploring the relationship between metabolic syndrome (MetS) and cognitive functions in patients with schizophrenia have been increasing.. The aim of the present study is to investigate the relationship between MetS and MetS related parameters and cognitive functions.

The study included 79 patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder according to DSM-5 criteria. After completing the sociodemographic data form, all participants were given the PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) and CSDS (The Calgary Depression Scale for Schizophrenia). Öktem-Verbal Memory Processing Tests, WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised) Visual Reproduction and Logical Memory subscales, Stroop Tests and Visual Auditory Digit Span Test-B forms were performed in order to evaluate the cognitive status of the patients. The presence of MetS was defined according to National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III criteria.

Participants were 67 (84,8 %) patients with schizophrenia, and 12 (15.2 %) patients with schizoaffective disorder.. The MetS ratio was %44,3 in the present study. Learning mistake and perseveration subscale scores of the Öktem-Verbal Memory Processing Test were higher in the MetS group compared to non-MetS group. No significant difference emerged in terms of WMS-R IV Visual Reproduction and WMS-R VI Logical Memory subscales between two groups

Multiple regression analyses showed that decreased HDL levels and obesity have important effects on attention, short term memory, long term memory, executive functions and cognitive flexibility. Since decreased cognitive abilities are major reasons

of disability in patients with schizophrenia, assessing HDL levels and obesity in treatment process and improving preventive interventions may help to increase patients' social and cognitive functionality.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İTHAF (ADAMA)	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Şizofreni	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	5
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etiyoloji	6
2.1.4. Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri	18
2.1.5. Klinik Özellikler	21
2.1.6. Tedavi	24
2.2. Şizofrenide Bilişsel Bozukluklar	30
2.3. Antipsikotik Tedavinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi	37
2.4. Şizofrenide Nöropsikolojik Testlerin Kullanımı	41
2.5. Metabolik Sendrom	48
2.6. Metabolik Sendromun Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi	58

2.7. Şizofreni ve Metabolik Sendrom	65
2.8. Antipsikotik İlaçlar ve Metabolik Yan Etkileri	67
2.9. Şizofrenide Metabolik Sendromun Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi	75
3. GEREÇ VE YÖNTEM	81
3.1. Araştırma Örneklemine Seçimi	81
3.1.1. Araştırmaya Alınma Ölçütleri	81
3.1.2. Araştırmanın Dışında Bırakma Ölçütleri	81
3.2. Değerlendirme Araçları	82
3.3. İşlem	85
3.4. İstatistiksel Analiz	86
3.5. Etik Kurul Onayı	86
4. BULGULAR	87
5. TARTIŞMA	136
6. SONUÇ	147
7. KAYNAKLAR	148
8. EKLER	162
Ek 1: Etik Kurul Onayı	162
Ek 2: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	163

KISALTMALAR

DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
FDA	: The Food and Drug Administration
CATIE	: The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
NCEP ATP	: The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
IDF	: International Diabet Federation
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
PURE	: Prospective Urban Epidemiological Study
TURDEP	: Türk Diyabet Çalışması
AHA	: American Heart Association
HDL	: High Density Lipoprotein
LDL	: Low Density Lipoprotein
TG	: Trigliserid
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KVS	: Kardiyovasküler Sistem

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
NRG1	: Nöregulin-1
DAOA	: D-Amino Acid Oxidase Activator
DISC1	: Disrupted in Schizophrenia
RGS4	: Regulator of G-protein Signalling 4
AKT1	: V-AKT Murine Thymoma Viral Oncogen Homolog 1
APP	: Amiloid β Prekürsör Protein
AH	: Alzheimer Hastalığı
WML	: White Matter Lesions
MMSE	: Mini-Mental State Examination
KSB	: Kısa Süreli Bellek
EPS	: Ekstrapiramidal Sistem
IR	: Insuline Resistance
AGEs	: Advanced Glycation Endproducts
ROS	: Reactive Oxygen Specie
GH	: Growth Hormone
CNV	: Copy Number Variation
HVA	: Homovanillic Acid
LSD	: Liserjik Asit Dietilamid
GABA	: Gamma-Aminobutirik Asit
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
SNP	: Single Nucleotide Polimorphism
FTO	: Fat Mass and Obesity Associated
SREBP	: Sterol Regulatory Element Binding Protein

POMC	: Proopiomelanocortin
CART	: Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript
ADRA2A	: Adrenoceptor Alpha 2A
LPL	: Lipoprotein lipaz
GWAS	: Genome-wide Association Studies
IL	: Interleukin
TNF	: Tumor Necrosis Factor
CRP	: C-reactive Protein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
fMRI	: Functional Magnetic Resonance Imagination
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PET	: Pozitron Emission Tomography
AP	: Antipsikotik
AD	: Antidepresan
BKAP	: Birinci Kuşak Antipsikotik
İKAP	: İkinci Kuşak Antipsikotik
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Corteks
AX-CPT	: Continuous Performance Test ‘‘AX’’ Versiyonu
CVLT	: California Verbal Learning Test
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi
ÇYBT	: Çizgi Yönünü Belirleme Testi
ST	: Stroop Testi
CPT	: Continous Performance Test
TMT	: Trail Making Test

CT	: Cancellation Test
WMS-R	: Wechsler Memory Scale Revised
AVLT	: Rey Auditory Verbal Learning Test
BNT	: Boston Naming Test
SDLT	: Serial Digit Learning Test:
GİSD-B	: Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu
VADS	: Visual Aural Digit Span
WAIS-R	: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
RSPM	: Raven Standart Progressive Matrices
SAT	: Sözel Akıcılık Testi
SDÖT	: Sayı Dizisi Öğrenme Testi
İT	: İşaretleme Testi
USB	: Uzun Süreli Bellek
VBM	: Verbal Memory Test
VIM	: Visual Memory Test
FTT	: Finger Tapping Test
SDC	: Symbol Digit Coding
RBANS	: The Repeatable Battery for the Assesment of Neuropsychological Status
BACS	: The Brief Assesment of Cognition in Schizophrenia
PANSS	: Positive and Negative Symptom Scale
CSDDÖ	: Calgary Sizofrenide Depresyon Derecelendirme Ölçeği
Öktem-SBST	: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi
BİLNOT	: Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test Bataryası

OKB : Obsesif Kompulsif Bozukluk

EKT : Elektro Konvulsif Terapi



TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo 1: Şizofrenide Olumlu ve Olumsuz Prognostik Faktörler	24
Tablo 2: BİLNOT Bataryasında Yer alan Testlerle İlgili Özet Bilgiler	47
Tablo 3: NCEP-ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	49
Tablo 4: Sosyodemografik Özellikler ve Tedaviyle İlişkili Nitel Değişkenlerin Genel Dağılımı	89
Tablo 5: Sosyodemografik Özellikler ve Tedaviyle İlişkili Nicel Değişkenlerin Genel Dağılımı	91
Tablo 6: PANSS ve CSDDÖ Puanları	92
Tablo 7: Metabolik Sendrom ile İlişkili Nicel Değişkenlerin Genel Dağılımı	93
Tablo 8: Metabolik Sendrom ve İlişkili Nitel Değişkenlerin Dağılımı	94
Tablo 9: Bilişsel Testlerin Performans Puanları	95
Tablo 10: Metabolik Sendrom Olan ve Olmayan Grupların Nitel Değişkenler Açısından Dağılımı	98
Tablo 11: Metabolik Sendrom Olan ve Olmayan Grupların Nitel Değişkenler Açısından Dağılımı	100
Tablo 12: Metabolik Sendromla İlişkili Parametrelerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	100
Tablo 13: Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	101
Tablo 14: Bilişsel Test Puanlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması	103
Tablo 15: Metabolik Sendrom Kriter Sayısı ile Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon	104

Tablo 16: ‘r’ Değeri ve İlişki Düzeyi	107
Tablo 17: Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Modelinde Bağımlı Değişkenler Üzerinde Bağımsız Değişkenlerin Etkileri	109
Tablo 18: VKİ Sınıflandırmasına Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı	119
Tablo 19: VKİ’ne Göre Bilişsel Test Puanlarının Dağılımı	121
Tablo 20: Anlamlı Değişkenlere İlişkin Çoklu Karşılaştırmalar	125



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: Metabolik Sendrom Komponentleri ve Bilişsel Bozulmaya Yol Açan Muhtemel Patofizyolojik Etkileri	64



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni yaşam boyu süren, kişinin işlevselliğinde ve yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya yol açan bir ruhsal rahatsızlıktır. DSM-5'e göre bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma veya davranış ile negatif semptomlardan ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması durumunda şizofreni tanısı konulmaktadır (1).

Son yıllarda atipik antipsikotiklerin kullanımıyla birlikte metabolik sendrom ve ilişkili kardiyovasküler morbidite ile ilgili artan bir farkındalık bulunmaktadır. CATIE (The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) çalışmasında metabolik sendrom prevalansı NCEP ve AHA kriterlerine göre sırasıyla %40.9 ve %42.7 oranında bulunmuştur (2). Metabolik bozukluklarla ilişkili olarak hastalarda sadece mortalitenin artmadığı, aynı zamanda kliniğin kötüleştiği ve işlevselliğin azaldığı da görülmektedir (3). Başarılı bir tedavi ile psikotik belirtilerin yatıştırılmasına rağmen bilişsel işlevlerden özellikle sözel öğrenme ve bellek bozukluklarının devam etmesinin işlevsellikte azalmanın birincil nedenlerinden olduğu düşünülmektedir. Hastalığın seyri sırasında görülebilen hiperlipidemi, abdominal obezite, düşük HDL kolesterol düzeyinin bellek bozukluklarıyla ilişkili olduğu Lancon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir(4).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PANSS alt skorları ve toplam skorlarını TG seviyesiyle negatif, HDL kolesterol düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği, özellikle negatif sendromun lipid patofizyolojisiyle ilişkili bulunmuştur (5). Dickinson ve arkadaşları şizofreni ve diyabeti bulunan hastaların şizofreni olmayan diyabet hastalarına ve şizofreni olan fakat diyabeti olmayan hastalara göre daha fazla

bilişsel bozulma yaşadığını öne sürmüşlerdir (6). Dislipidemi, artmış LDL ve artmış kan glukozu seviyelerinin ağır klinik semptomlar ve düşük nörokognitif indeks, kötü bilişsel esneklik, sözel hafıza, reaksiyon zamanında uzama ile ilişkili olduğu, lipid ve glukoz anormalliklerinin bozulmuş bilişsel performansın en iyi prediktörleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7). Takayanagi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada komorbid diyabeti bulunan ve diyabeti bulunmayan şizofreni hastalarının sözel bellek, işleme hızı, karar verme, çalışma belleğinin metabolik parametrelerle ilişkisini değerlendiren başka bir çalışmada diyabeti bulunan şizofreni hastalarının özellikle dikkat, işleme hızı ve karar verme bilişsel alanlarında bozulma olduğu; bu bozulmanın diyabet dışında diğer metabolik parametrelerle (örn. obezite, hipertansiyon, dislipidemi) ilişkili olmadığı gösterilmiştir (8).

Son zamanlarda şizofreni hastalarında görülen metabolik sendromun bilişsel işlevler ile olan ilişkisini araştıran çalışmalar, şizofrenide görülen bilişsel bozulmanın non-genetik (sekonder) faktörlerini göstermesi ve yeni tedavi alanlarını ortaya çıkarması (diyet, egzersiz, bilişsel yeniden yapılandırma, antihipertansif tedavi gibi) açısından oldukça önemlidir (9).

Bu çalışmanın amacı şizofreni hastalarında metabolik sendrom ve ilişkili parametreler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Şizofreni; davranışın bilişsel, duygusal, algısal ve diğer yönlerini kapsayan, derinden yıkıcı psikopatolojik etkileri olan bir klinik sendromdur (10). 19. yüzyıldan kalan bir etki nedeniyle halk arasında korku uyandıran bu hastalık genç yaşta başlayan, kişinin insan ilişkilerinden ve gerçeklerden uzaklaşıp kendine özgü otistik bir dünyada yaşadığı; düşünme, algılama ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü ağır bir ruhsal bozukluktur (11). Görünümü hastadan hastaya ve zamanla değişkenlik gösterse de hastalığın etkisi ağırdır ve çoğunlukla uzun sürelidir (10). Biyokimyasal, anatomik ve genetik alanlarında ilerleme kaydedilmesine rağmen şizofreni kendine özgü yaşantıları ve davranışsal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir (12).

Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı Yunan hekimlerinin yazılarında şizofreniye benzer belirtiler gösteren ruh hastalarının tanımlandığı belirtilmektedir. 17. yüzyılda Willis'in, 18. yüzyılda Pinel'in şizofreniyi az çok tanıdıklarına ilişkin yazılar vardır. 18. yüzyılın başında İngiltere'de John Haslam ve George Man'ın tanımladıkları, gençlik çağında başlayan içe kapanma, düşünce bozukluğu ile giden ve adlandıramadıkları endojen bozukluğun şizofreni olduğu düşünülebilir (11).

Şizofrenide belirtilerin ve hastalığın gidişatının bilimsel olarak ele alınışı 19. yüzyıl ortalarında başlar. 1860 yılında Morel "Traite Des Maladies Mentales" adlı

yapıtında 14 yaşında, bilişsel fonksiyonları hızla yıkılan bir erkek çocukta hastalığı ayrıntılı incelemiş ve “dementia praecox” terimini kullanmıştır (13). Ardından 1871 yılında Hecker hebefreniyi ve 1874’te Kahlbaum katatoniyi tanımlamıştır (12). 1896 yılında Emil Kreapelin seyri ve prognozuna göre ağır ruhsal belirti gösteren olguları ikiye ayırmıştır. İyileşme ve atak dönemleri ile giden olgulara “manik depresif psikoz” diğerlerine ise “dementia praecox” adını vermiştir (12).

1911 yılında İsviçreli Eugen Bleuler ‘Demantia Praecox ya da Şizofreniler Grubu’ adlı kitabı ile yeni bir bakış açısı ortaya koyarak, Krapelin’in öne sürdüğü gibi hastalığın erken yaşta başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının zorunlu olmadığını gösterdi. Bleuler; şizofrenide dört belirtinin ana semptom olduğunu belirtmiştir. Bunlar 4A belirtisi olarak bilinen; otizm, ambivalans, çağrışımlarda bozukluk ve affektif bozulmadır (11).

Diğer taraftan Kurt Schneider, işitme varsanları, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, dış güçler tarafından bedeninin etkilenmesi, düşünce çalınması ve düşünce sokulması gibi sanrı ve varsanılardan oluşan bir grup belirtiyi, “birinci sıra belirtiler” olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında buna öncelik vermiştir. 1960’ların sonlarında Schneider’in “birinci sıra belirtileri” Avrupa’da yaygın olarak kullanılmaktayken, Amerikalılar Bleuler’in şizofreni tanımına göre tanı koyuyorlardı (14).

1974 yılında Strauss şizofrenideki negatif ve pozitif belirti ayırımına dikkat çekerek, şizofrenik semptomların pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve ilişkilendirme bozuklukları olarak üç ana semptom kümesinde toplandığını bildirmiştir.

Carpenter ise bu üç semptom kümesini psikotik semptomlar, bilişsel semptomlar ve negatif semptomlar olarak sınıflamıştır (15).

Günümüzde şizofreninin tek bir hastalıktan ziyade çok değişik oluş nedenleri, klinik türleri olan, gidiş ve sonlanış açısından farklılıklar gösteren, değişik tedavi yolları olabilen bir bozukluklar kümesi olduğu düşünülmektedir (11).

2.1.2 Epidemiyoloji

Şizofreni dünya çapında önde gelen her toplum ve her coğrafi bölgede görülen halk sağlığı problemlerinden biridir. Şizofreni, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1990 yılında yapılan ilk Global Hastalık Yüku çalışmasında 15-44 yaş grubunda en fazla yetiyitimine yol açan on hastalık arasında yer alır. Aynı çalışmanın 2010 yılındaki tekrarında en fazla yetiyitimine yol açan hastalık grubu olan ruhsal hastalıklar ve madde kullanım bozuklukları grubundaki hastalıklar arasında şizofreni yetiyitimi ağırlığı açısından birinci sıradadır (16).

Şizofreninin sıklığı (insidans) üzerine yapılan birçok araştırmanın sonuçları binde 0,11 ile 0,70/yıl arasında değişmektedir. Yaşam boyu yaygınlığı için yapılan çalışmaların ortancası ise binde 4 olarak verilmektedir (11).

Şizofreni tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda görülen bir ruhsal hastalıktır. Sıklığının ve yaşam boyu yaygınlığının tüm dünyada eşit olduğu söylenebilir (10). Sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde daha sık görüldüğüne dair bulgular vardır (17). Düşük sosyokültürel düzeydeki toplum kesiminde daha çok stres ve yoksunluk etkenlerinin varolması mu bu oranı yükseltmektedir, yoksa ağır ruhsal bozukluk nedeniyle bu hastalar düşük sosyoekonomik kesimlere mi kaymaktadır henüz

bilinmemektedir (kayma varsayımı). Şizofreninin gelişmiş ülkelerde, gelişmemiş ülkelere göre daha kötü prognoz gösterdiği bilinmektedir (11). Gelişmiş ülkelerde de kent merkezlerinde kırsal kesime oranla şizofreni riski 2-4 kat fazla bulunmaktadır (17, 18).

Eskiden cinsiyetler arasında hastalığın sıklığı ve yaygınlığı bakımından önemli fark görülmediği düşünülürken son yıllarda erkeklerde daha sık görüldüğü, erkek/kadın oranının farklı çalışmalarda 0,9 ile 2,4 (ortanca 1,4) olduğu bildirilmektedir (17, 18).

Erkeklerde kadınlardan daha erken yaşta başladığı, hastalığın başlama yaşının erkeklerde 15-25, kadınlarda 25-35 yaşları olduğu söylenmektedir (19). Geç başlangıçlı olgular, genellikle süregen ve ilerleyici bir gidiş göstermezler ve daha az yıkıma uğramaktadırlar Erken başlangıçlı olgularda ise tersi bir seyir gözlenebilmektedir (12, 14).

Şizofreni hastalarının yaşam süreleri genel toplumdan %20 oranında daha kısa olmaktadır (11). İntihar, şizofreni hastalarında ana ölüm nedenidir ve hastaların yaklaşık %10'unun intihar girişiminde bulunduğu belirtilmiştir (10).

2.1.3. Etiyoloji

Şizofreni fizyopatolojisini yaratan etiyolojik süreç ya da süreçler tam olarak bilinmemektedir. Şizofreni beynin bir gelişimsel bozukluğu olarak kabul edilmekle birlikte, diğer etkenlerin varlığında bu gelişimsel bozukluk hastalık ile sonuçlanmaktadır. Bu etkenlerin birçoğu çevreseldir, aynı zamanda mutasyonlara yol açabilmeleri, gen açılımı üzerine etkileri dolayısıyla biyolojik nitelik de taşırlar (20). Şizofreninin etiyolojisine yönelik yapılan araştırmalar kalıtım, beynin yapısal ve işlevsel bozuklukları, doğum öncesi, doğum sırası ve sonrasında travma, virüs

varsayımları, biyokimyasal araştırmalar, nörogelişim kuramı, nörodejenerasyon kuramı, bilgi işlemede bozukluk varsayımı ve psikososyal etkenler olarak sıralanabilir (11).

2.1.3.1 Kalıtım

şizofreni genetiği ile ilgili en temel soru, rahatsızlığın ailesel olup olmadığıdır. Yapılan birçok aile çalışmasında akrabalık ne kadar yakınsa ve hasta akraba sayısı ne kadar fazla ise riskin o kadar arttığı gösterilmiştir. Ortalama olarak kontrollerin akrabalarında şizofreni görölme riski %0,5 ve %1,0 arasında iken, çalışmaların çoğunda şizofreni probandlarının akrabalarında %3 ila %7 arasında değişmektedir (10). Araştırmalara göre ana-babadan biri hastaysa çocuklarda hastalık riski %12,5-13,8 arasındadır. Hem ana hem baba hasta ise bu risk %35-46 arasındadır. Anne, baba sağlam fakat çocuklardan biri hasta ise kardeşlerde şizofreni riski %6,7-8,2'dir. Yakın akrabalar arasındaki hastalanma riski normal nüfustaki riskten 7-10 kat daha yüksektir (21). Bu veriler şizofrenide ailesel bir birikimin bulunduğunu desteklemektedir.

şizofreniye ilişkin 13 büyük ikiz çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmaların tümünde tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine oranla daha yüksek diskordans oranları bulunmaktadır. Diskordans oranları tek yumurta ikizlerinde %31-78, aynı cinsten çift yumurta ikizlerinde ise %12-28 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmalarda hesaplanan kalıtılabilirlik oranları ise %41 ila %90 arasında değişmektedir (11).

Aile ve ikiz araştırmaları şizofrenide kalıtımın önemini göstermekle birlikte ikizlerde hastalık gelişiminde çevresel etkenlerin de rol alabileceği görüşü nedeniyle evlat edinme çalışmaları yapılmıştır. şimdiye kadar yapılan beş evlat edinme çalışması bulunmaktadır. Biyolojik ebeveynlerinde hastalık olanlardan evlatlık verilen çocuklar ile kontrol grubu olarak ebeveynlerinde hastalık olmayan evlatlık verilen çocuklar

karşılaştırıldığında, biyolojik ebeveynlerinde hastalık olan evlatlık verilmiş çocuklarda hastalık gelişiminin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (22). Özetle ikiz ve evlat edinme çalışmaları şizofreninin ailesel yayılımında genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığıyla ilgili güçlü ve tutarlı kanıtlar sağlamaktadır.

Moleküler genetik araştırmalarından elde edilen bulgular farklılık göstermektedir. Bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları 9 bağlantı bölgesiyle ilgili güçlü kanıtlar sunmaktadır: 1q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q (23). Geniş örneklemelerin kullanıldığı ilişkilendirme çalışmalarında incelenen aday genlerden en güçlü veri toplanmış olanlar nöregulin-1 (NRG1) ve disbindindir. Ayrıca DAOA/G72 (D-amino acid oxidase activator), DISC1 (disrupted in schizophrenia), RGS4 (regulator of G-protein signalling 4), AKT1 (V-AKT murine thymoma viral oncogen homolog 1) genleri arasında ilişki bulunduğunu gösteren veriler de bulunmaktadır. Bu genlerden bir kısmının (NRG1, DISC1) yalnızca şizofreniyle değil bipolar bozuklukla da bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (24).

Şizofreni genetiği ile ilgili yeni bir konu da kopya sayısı çeşitlemeleridir (copy number variation/CNV). DNA dizilimindeki küçük delesyonlar ve yinelemeler çip analizi ile gösterilebilmektedir. Aile öyküsü olmayan şizofreni hastalarında özellikle şizofreniyle bağlantısı olduğu gösterilen nöral yollar üzerinde yer alan genlerin bulunduğu bölgelerde normalden 5-10 kat fazla de novo CNV'ler saptanmıştır (11).

2.1.3.2. Fizyopatoloji

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılarak yapılan çalışmalar şizofreni hastalarında prefrontal ve temporal kortekslerde kortikal gri madde azalması,

serebral beyaz cevher yolu değişimleri, amigdala, hipokampus ve entorinal korteks ile talamus gibi limbik sistem yapılarında hacim azalması ve bazal ganglion çekirdeklerinde artmış hacim olduğuna dair kanıtlar bulmuşlardır. Bu bulgular postmortem nöropatolojik incelemelerden elde edilen bulgularla da uyumludur (10). Birçok çalışma birincil negatif belirtiler ile dorsolateral prefrontal ve inferior pariyetal kortekste azalmış glukoz metabolizması ve kan akımı arasında ilişki göstermiştir (10). Şizofreni hastalarında yapılan işlevsel MR (fMRI) çalışmalarının 2 temel bulgusu frontal (özellikle sol dorsolateral prefrontal korteks) etkinlikte azalma ve bazı orta hat yapılarında istirahat sırasında olan ve görev sırasında uygunsuz şekilde süren etkinlik artışıdır (25).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile yapılan çalışmalarda, lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme ile hastalığın erken evrelerinde de gözlenen kortikal gri madde hacminde azalma gösterilmiştir. Beynin temporal, frontal ve oksipital alanlarını da içeren birçok alanında ayrıca simetri azalması görülmektedir. Bunun fetal yaşamda meydana gelen beyin lateralizasyonunda bozulma ile ilişkili nörogelişimsel bir bozukluk olduğu sanılmaktadır (23).

Postmortem beyin çalışmalarında limbik sistemi oluşturan amigdala, hipokampus ve parahipokampusta hacim azalması saptanmıştır. Benzer şekilde bazı çalışmalarda özellikle prefrontal korteksle karşılıklı bağlantıları olan medial dorsal nükleusta hacim azalması ve nöron kaybı gözlenmiştir (23). Ayrıca hipokampusta sinaptik ve dendritik belirteçlerde azalma, entorinal kortekste displazi olması ve gliozis olmaması diğer postmortem anormalliklerdir (26).

2.1.3.3. Doğum Öncesi, Doğum Sırası ve Sonrasında Travma, Virus Varsayımları

Şizofreni hastalarındaki genetik anormallikler sonucunda; prenatal dönem ve erken çocukluk dönemindeki beyin gelişimi ve sinaps oluşma aşamasında yanlış sinaps bağlantıları olabilmektedir. Bu durum nöron seleksiyonu ve göçünün erken evrelerinde, fetal beyin gelişiminde ortaya çıkan anormalliklerden kaynaklanmaktadır (27).

Kortikal hatalı gelişime ilişkin olası nedenlerin araştırılması sonucunda genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonları ön plana çıkmıştır.

Şizofreni hastalarında intrauterin beslenme sorunları, doğum komplikasyonları belirgin olarak fazladır. Çalışmalarda erken başlangıçlı erkek ve kronik şizofrenik olgularda doğum komplikasyonlarının kontrol grubuna göre daha sık olduğu saptanmıştır.

Özellikle gebelik ve doğum sırasında bebeğin hipoksik kalmasına neden olan durumların şizofreni riskini artırdığı düşünülmektedir (14, 28).

İlk trimesterde serolojik olarak saptanmış tüm influenza etkilerinde şizofreni ve ilişkili spektrum bozuklukları riski 7 kat artmış olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde hamileliğin orta veya erken dönemlerinde veya 2. trimesterdeki influenza etkisinde şizofreni riskinin 3 kat arttığı bulunmuştur (10).

Kış aylarında doğum şizofreni sıklığını etkiler. Şizofreni hastalarının kış aylarında doğan akrabalarında da şizofreni olasılığı daha yüksek olarak bulunmaktadır. Şizofreni etyolojisinde suçlanan başlıca virüsler, sitomegalovirüs ve herpes simpleks ailesinde yer alan DNA (deoksiribonükleik asit) virüsleridir (12, 14).

Yapılan bir izlem çalışmasında erken prenatal dönemde besin kısıtlamasının kadınlarda şizofreni riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. (10).

2.1.3.4. Nörokimyasal Etmenler:

a. Dopamin

Şizofrenide dopaminerjik etkinlikte artış olduğunu öne süren ‘dopamin varsayımı’ şizofreni fizyopatolojisini açıklamaya çalışan en önemli varsayımlardan biridir (29). Dopaminerjik varsayım postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin şizofreni belirtilerini yatıştırması ve amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinliğini artıran maddelerin normal kişilerde psikoz benzeri bir tabloya yol açması gözlemlerine dayanmaktadır (12, 14).

Şizofreni hastalarında prefrontal görevler sırasında kan akımında azalma olduğu ve bunun BOS’da bir dopamin metaboliti olan HVA konsantrasyonunda azalma ile ilişkili olduğu bulunmuş, dopamin agonistlerinin (apomorfin, amfetamin) uygulanmasından sonra ise prefrontal kan akımının arttığı gösterilmiştir (29). Şizofreni hastalarında görülen hipofrontalitenin mezokortikal dopaminerjik nöronların etkinliğinde azalmayla ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Bu veriler ışığında dopamin varsayımı tekrar gözden geçirilmiş ve şizofrenide subkortikal yapılarda aşırı dopamin etkinliği olduğu ve pozitif belirtilere yol açtığı, prefrontal kortikal yapılarda ise azalmış dopamin etkinliği olduğu ve negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara neden olduğu iddia edilmiştir (29).

b. Serotonin

LSD gibi serotonerjik halüsinojenlerin şizofrenide görülen algı sapmalarına, varsanıllara, dikkatte azalmaya, duygudurumda oynamalar ve yapısal düşünce bozukluğuna yol açması şizofreni fizyopatolojisinde serotonin rolü olduğunu

düşündürmektedir. Serotonin beyin sapında substantia nigradan gelen dopaminerjik nöronların ateşlemesini sağlayarak, korteks ve striatumda ise dopaminin sinaps aralığına salınımını önleyerek etkisini göstermektedir.

Şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanan ikinci kuşak antipsikotik ilaçların hem dopaminerjik hem serotonerjik antagonist etkileri mevcuttur. Serotonerjik iletimi azaltan bu ilaçların prefrontal dopamin miktarını arttırarak negatif belirtilere etkili olduğu düşünülmektedir (29).

c. Norepinefrin

Norepinefrinin tek başına değilse de, diğer nörotransmitter sistemleriyle birlikte şizofrenide rol aldığı düşünülmektedir. Şizofreni hastalarının bir kısmında özellikle paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda beyin omurilik sıvısında noradrenalin düzeyi yüksek bulunmuştur (14, 28). Ayrıca norepinefrin ile ilişkili ödül sisteminde norepinefrin nöronlarının selektif dejenerasyonun şizofreni hastalarında görülebilen anhedoninin nedeni olabileceği öne sürülmüştür (23).

d. GABA

Şizofrenide GABA ile ilgili bulgular; kortikal GABAerjik inernöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma, hipokampusta GABA geri alım bölgelerinde azalma olarak sıralanabilir. Postmortem çalışmalarda GABAerjik nöronlarda bulunan ve hücre dışına salınan reelin proteininin ve mRNA'sının şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir (29). Dopamin aktivitesini regüle eden GABAerjik nöronların kaybı dopamin nöronlarında hiperaktiviteye neden olabilmektedir (23).

e. Glutamat

Şizofreninin fizyopatolojisinde glutamatın yeri son yıllarda daha çok üzerinde durulan bir alan olmuştur. Bir NMDA reseptör kanalı antagonisti olan fensiklidinin sağlıklı kişilerde paranoya, ajitasyon, işitme varsanları gibi pozitif; apati, sosyal çekilme, dikkatte azalma gibi negatif belirtilere neden olduğu görülmüştür (29).

Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında prefrontal korteks, talamus ve hipokampusta glutamat reseptör bağlanması, transkripsiyonu ve reseptör alt birimlerinin açılımında değişiklikler olduğu saptanmıştır (11). Şizofreni gelişiminde glutamatın yer alabileceği düzenekler; nörogelişim sırasında glutamaterjik nöronlarda anormal budanma olması, hipokampal ve kortikal nöronlarda ekzitotoksik hasar olması ve dopamin, glutamat, GABA dizgeleri arasındaki etkileşimdir. NMDA işlev bozukluğunun dopaminerjik dizgelerde dengesizliğe neden olduğu ve bunun glutamaterjik anormallikleri daha da arttırdığı iddia edilmiştir (30).

GABA internöronlarında bulunan NMDA reseptör işlevlerinde olan bozukluğun internöronlarda etkinlik azalmasına yol açtığı, glutamaterjik piramidal nöronların GABA tarafından kontrol edilememesinin ise aşırı piramidal nöron etkinliğine ve NMDA dışı glutamat nöronlarının fazla uyarılmasına ve ekzitotoksik hasarla sonuçlanan bir sürece neden olduğu ileri sürülmüştür (31-33).
Kortikal bağlantı yollarında NMDA reseptör işlevlerindeki azalmanın bazı bilişsel ve negatif belirtilere neden olabileceği öne sürülmektedir (29).

f.Nöropeptidler

Substans P ve nörotensin gibi nöropeptidler katekolamin ve indolaminlerle birlikte lokalizedirler ve bu nörotransmitterlerin aktivitesini etkilemektedir. Nöropeptid mekanizmasındaki değişimler bu nöronal sistemin ateşlenme mekanizmasını değiştirebilmektedir (23).

g.Asetilkolin ve nikotin

Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda kaudat-putamen, hipokampus, prefrontal korteksin bazı bölgelerinde bilişsel fonksiyonlarda rol oynayan nörotransmitter sistemlerinin regülasyonunu sağlayan muskarinik ve nikotinik reseptörlerin azaldığı gösterilmiştir (23).

h. Endokanabinoid sistem

Esrarın bazı kişilerde şizofreniyi ortaya çıkardığının anlaşılması ve kanabinoid reseptörlerinin (CB) genetik olarak belirlenebilmesinin ardından şizofreni hastalarında endokanabinoid reseptörlere yönelik çalışmalar arttı. Endokanabinoid sistemin beyin olgunlaşmasında kritik önemi vardır ve ergenlik döneminde bu dizgede olan bozukluğun erişkin beyin işlevleri üzerinde kalıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları erken dönemde kanabinoid agonisti verilmesinin erişkinlik döneminde bilişsel kayıplara yol açtığını göstermektedir (34).

2.1.3.5. Nörogelişim Kuramı:

Şizofrenisi olan hastaların beyinlerinde kritik erken dönemde bazı genetik ve çevresel etmenlerden kaynaklanan zararın yıllar sonra ortaya çıkması şizofreninin

nörogelişimsel bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (11). Anormal beyin gelişiminin şizofreniye neden olabildiğine ilişkin çeşitli kanıtlar öne sürülmüştür:

1. Şizofreni hastalarının çocukluk öykülerinde anormal nörolojik ve davranışsal bulgular, obstetrik komplikasyonlar mevcuttur.
2. Postmortem çalışmalarda nörodejenerasyona ilişkin bulgular mevcut değildir.
3. Beyinde gelişimsel patolojik değişikliklerin erişkinlikte psikoza ve ilişkili diğer bozukluklara yol açabildiği çeşitli hayvan modellerinde ve nörolojik modellerde gösterilmiştir (29).

Postmortem yapılan histolojik çalışmalarda şizofreni hastalarının beyinlerinde kortikal hücre dizilimi ve dağılımında anormallikler olduğu gösterilmiştir. Hücre organizasyonundaki bozulma ile ilgili bu bulguların nörogelişimsel hipotez dışında bir açıklaması bulunmamakta ve hastalığın temelinde olan nöronal bağlantılarda ve devrelerde olan bozuklukları açıklamaktadır (20).

2.1.3.6. Nörodejenerasyon kuramı:

Şizofrenide nörodejeneratif hastalıkların bazı özelliklerinin bulunduğu iddia edilmiştir. Hastaların önemli bir kısmında, hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmektedir. Negatif belirtiler yeni hastalarda daha nadir ve hafifken kronik hastalarda daha ön planda ve ağırdır. Aktif psikotik belirtilerin süresi ve psikotik dönem sayısı ile klinik bozulma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (29). Şizofreni belirtileri ortaya çıktıktan tedavi başlanana kadar geçen süre ne kadar uzarsa hastalığın gidişinin o kadar kötü olduğu bilinmektedir. Öte yandan nöropatolojik çalışmalar şizofreni hastalarının beyinlerinde dejeneratif hastalıklarda görülmesi beklenenen gliozisin bulunmadığını bildirmektedir. Ayrıca bilişsel işlevlerde zaman içinde bir

kötüleşme olmaması, hatta ilk hastalık dönemi sonrası kısmi bir düzelme görülmesi dejenerasyon ile giden hastalıklarda görülmesi beklenilmeyen durumlardır. Her ne kadar uzun süreli bazı izlem çalışmaları hastalığın ilk 5-10 yılında görülen düzelmenin daha sonra durduğunu gösterse de bu bulguyu hastalığın dejeneratif özelliğine bağlamak güçtür (35).

2.1.3.7. Bilgi işlemede bozukluk varsayımı:

Nörofizyolojik ve nöropsikolojik işlevler ile bunlarla ilişkili beyin merkezleri üzerindeki araştırmalar şizofreni hastalarında uyarıların beyine ulaşırken karşılaştıkları filtrede ve girdi ayarlamasında bir yetersizlik olduğu, bu nedenle beyine çok fazla bilgi iletildiği, fakat hastanın bu bilgileri uyum amacıyla ayıklayamadığı ve bütünleştiremediğini göstermektedir. Şizofreni hastalarında gözlenen biliş ve bilgi işleme sürecindeki kusurlar hastalığın yol açtığı yeti yitiminin önemli bir nedenidir ve günümüzde kullanılan tedavi araçlarına yanıt vermemektedir (10, 11).

2.1.3.8. Psikanalitik ve Psikososyal Teoriler:

a. Psikanalitik açıdan şizofreni:

Sigmund Freud şizofrenide erken yaşam dönemlerinde saplanma olduğunu ve normal ego gelişiminin sağlanamadığını öne sürmüştür. Şizofreni hastalarında erken döneme saplanma ve egonun dağılması sonucu görülen intrapsişik çatışma, nesne bağlanmasının zayıf olmasına ve psikotik semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (23).

Arieti, beyni organik olarak etkileyen bozukluk sonucu şizofreni hastalarında ‘‘progresif teleolojik regresyon’’ tanımlar. Buna göre, hastada üst düzeydeki bilişsel ve

duygusal uyum yetileri yıkıma uğradıkça daha alt düzeyde gerileyerek uyum belirtileri ortaya çıkmaktadır (11).

Margaret Mahler, anne ve infant arasındaki karşılıklı ilişkilerde bozulma olduğunu, çocuğun anneden ayrılamadığını, oral dönemdeki gibi tam bağımlı bir ilişkinin olduğunu ve kişiliğin tam anlamıyla gelişemediğini belirtmiştir. Sullivan, şizofreninin panik, korku ve benliğin dağılmasına karşı geliştirilmiş bir metod olduğunu öne sürmüştür (23).

b. Aile dinamikleri:

Lidz, şizofrenisi olan hastaların ailelerinde önemli “yarılma (schizm)” ve bozulma olduğunu, şizofrenisi olan çocuklara annelerince özel bir önem verildiğini ileri sürmüştür. Lidz’e göre, anne ve babadan biri aşırı baskın ve saldırgan, diğeri ileri derecede bağımlı ve edilgendir. Aile yarılmasında anne veya babadan biri diğerinden doyum ve destek bulamamakta; bu yüzden doyum ve destek için çocuğa yönelmektedir. Bateson ve arkadaşları 1950’lerde şizofreni etyolojisinde “ikili çıkmaz” varsayımını ortaya attılar. Buna göre, çocuk ailesi içinde uzun yıllar birbirine çelişkili iletiler ile karşılaşmakta, bu iletilerden hangisine göre davranacağını bilememektedir. Giderek bu iletilere aldırılmayı öğrenerek ya da kendisi çelişkili yanıtlar vererek kendine özgü acayip bir anlayış ve iletişim biçimi oluşturmaktadır (11).

Lyman Wynne, bazı ailelerin psödomutual ya da psödohostil sözlü iletişim yoluyla duygularını bastırdığını ve kendilerine özgü bir iletişim biçimi geliştirdiğini, çocuk başka insanlarla iletişim kurmak zorunda kaldığı zaman anlaşılmadığını ve problemlerin ortaya çıktığını belirtmiştir (23).

c. Öğrenme Teorileri

Öğrenme teoristlerine göre ileride şizofreni geliştirecek olan çocuklar, gerçekdışı düşünme ve davranış biçimlerini belirgin duygusal problemleri olan ebeveynlerden öğrenerek taklit etmektedirler. Bu da kişiler arası ilişkilerin zayıflığına neden olmaktadır (23).

2.1.4. Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri

Şizofreni geniş bir yelpaze içerisinde yer alan ruhsal belirtilerin bir araya gelmesi ile oluşan klinik bir sendromdur. Hiçbir klinik bulgu şizofreni için patognomonik değildir, şizofrenide görülen her belirti ve bulgu başka psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda da görülebilir. Şizofreniye özgü herhangi bir laboratuvar bulgusu ya da yapısal beyin değişikliği yoktur. Tüm bu nedenlerle tanısı için nesnel bir ölçüt bulundurmeyen şizofreni psikiyatrinin en ilgi çekici konularından birisi olarak önemini korumaktadır (36).

2.1.4.1. Tanısal Özellikler:

Şizofreniye özgü belirtiler bilişsel, davranışsal ve duygusal işlev bozuklukları kapsamında ortaya çıkar, ancak hiçbir tek belirti bu bozukluk için tek başına tanı koydurmaz. İşle ilgili ya da toplumsal işlevselliğin bozulmasıyla birlikte birtakım belirti ve bulguların bir araya gelmesiyle tanı konulmaktadır (36).

Şizofreni tanısı için günümüzde en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemleri Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması (DSM-5) tanı kriterleri ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırmasıdır (ICD-10).

2.1.4.2. DSM-5 Şizofreni Tanı Ölçütleri:

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur.

Bunlardan birinin en az (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar

2. Varsanılar

3. Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılma konuşma)

4. İleri derecede dağınmık davranış ya da katatonik davranış

5. Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok başlıca alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az 6 ay sürer. Bu 6 aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ya da artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ve artakalan evreleri sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da ikiüçlü duygulanım bozukluğu dışlanır, çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun doğrudan fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrı ve varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (1).

2.1.4.3. Alt Tipler:

Şizofreninin klinik prezentasyona göre beş alttipi tanımlanmıştır: paranoid, dezorganize, katatonik, farklılaşmamış, rezidüel tip. DSM-5'te bu alttipler yer almasa da ICD-10'da yer almaktadır ve şizofreninin fenomenolojisini tanımlamada kullanılmaktadır (23).

a. Paranoid tip: Klasik olarak paranoid ve grandiyöz sanrıların varlığı ile karakterizedir. Hastalığın ilk atağı genellikle katatonik ve dezorganize tiplere göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Diğer şizofreni tiplerine göre bilişsel işlevlerinde, duygusal yanıtlarında ve davranışlarında daha az gerileme görülür (23, 36).

b. Dezorganize tip: İlkel, disinhibe ve dezorganize davranışlarla ve katatonik belirtilerin olmayışı ile karakterizedir. Başlangıcı genellikle 25 yaşından önce

olmaktadır. Düşünce bozuklukları belirgin ve gerçeğe ilişkileri zayıftır. Uygunsuz gülmeler ve grimas siktir (23, 36).

c. Katatonik tip: Bu türde hareket bozuklukları baskındır. Stupor, negativizm, rijidite, eksitasyon, postür alma, mutizm görülebilir. Son yıllarda nadir olarak görülmektedir (11, 36).

d. Farklılaşmamış tip: Şizofreni tanısı koyduracak belirtiler bulunur; fakat bu belirtiler paranoid, hebefrenik, katatonik türlerden birinin tanısını koyduracak kadar ayrışmamıştır(11, 23).

e. Rezidüel (kalıntı) tip: Bir ya da birkaç psikotik alevlenmeden sonra daha çok negatif belirtilerin baskın olduğu süregen şizofrenik bozukluktur. Duygu küntlüğü, vurdumduymazlık, ilgisizlik, toplumdan kopukluk, girişim ve eylem azlığı, düşüncede somutlaşma ve fakirleşme, özbakımda azalma belirtileri vardır (11).

2.1.5. Klinik Özellikler

2.1.5.1. Hastalık Öncesi Belirtiler

Şizofreni tanılı hastaların öyküsü incelendiğinde hastalık öncesinde tipik olarak şizoid ya da şizotipal kişilik özellikleri gösterdikleri; sessiz, içe dönük ve edilgen oldukları öğrenilir. Bu kişilerin bir bölümü, erken çocukluk döneminde aşırı utangaç, ilişki kurulması zor, duygusal olarak kısıtlı ve künttür. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde ya çok az arkadaşları vardır ya da hiç arkadaşları yoktur. Okul performansında düşüklük ilk belirtilerden biri olabilir. Hastalık bulguları baş ağrısı, sırt ya da kas ağrıları, halsizlik, hazımsızlık gibi bedensel yakınmalar biçiminde başlayabilir. Bazen ilk belirtiler, çekilme, küskünlük ve aile üyeleriyle duygusal ilişki

kurmada bir isteksizlik şeklinde ortaya çıkabilir. Bu kişiler büyüsel düşünce tarzı, alışılmadık konuşma içeriği veya halüsinatuvar deneyimlerle karışık anormal duygulanım sergileyebilirler. Hastalık öncesi dönemde hastalarda kişilik değişiklikleri, içe çekilme, azalmış mesleki ve akademik performans, önceden zevk veren aktivitelere karşı ilgi kaybı, özbakımda azalma, sinirlilik, duygulanımda sığılaşma, büyüsel düşünce ve artmış saldırganlık bulunabilir. Hastalık öncesi belirtiler aylar ve yıllar sürebilir (14, 23).

2.1.5.2. Başlangıç ve Sonlanış

Belirtiler bakımından tipik bir başlangıç yoktur. Acayip davranışlar, taşkınlıklar, pozitif psikotik belirtiler olabileceği gibi sinsi başlangıç da görülebilir. Bazı hastalarda prodromal fazda hastanın işlevselliğinde gerilene olur, çevreye ilgisi azalır, sosyal ortamlardan kaçınmaya başlar, tuhaf düşünce ve davranışlar görülebilir. Bu durum çoğu zaman 2-3 yıl devam etmekte, ardından pozitif psikotik belirtilerin ön planda olduğu psikotik bir tablo oluşmaktadır (11).

Şizofreni klasik olarak alevlenme ve remisyonlarla gider. İlk psikotik epizodun ardından hasta giderek iyileşir ve uzun süre görece normal bir işlevsellik düzeyini sürdürebilir. Buna karşın hasta genellikle yeni bir epizod geçirir ve tanı konduktan sonraki ilk 5 yıl içerisindeki hastalık biçimi genellikle hastalığın gidişinin nasıl olacağı hakkında fikir verir. Geçirilen her psikotik epizod, hastanın işlevselliğinde daha fazla yıkıma neden olmaktadır.

Şizofreni, genellikle süregen ve yeti yitimine neden olan bir hastalıktır. Hastaların önemli bir bölümünde belirtilerde alevlenme, yineleyen hastane yatışları,

major duygudurum epizodları ve intihar girişimleri ile belirli kötü sonlanışlar görülmektedir (10, 12, 14) .

Hastaneye yatarak tedavi görmüş hastaların %35-40'ı sürekli ilaç kullanmış olsalar dahi ilk yıl içinde ikinci bir psikotik atak geçirirler. Nüks sayısı arttıkça hastalığın süregelenleşmesi artar (37). Birden fazla atağı olan olgularda ilaç kesilmesinden sonra 1-2 yıl içinde %76 oranında hastalık yinelemektedir. Sürekli ilaç alanlarda aralıklı ilaç alanlara göre relaps hızı yarı yarıya azalmaktadır. Antipsikotik ilaçların kesilmesi ile ilk 5 yıl içindeki relaps hızı 5 kat artmaktadır. Hastaların yaklaşık %45'inde şizofreniye bağlı belirgin yıkım oluşmaktadır. Ayrıca şizofreni, intihar, fiziksel hastalık ve erken ölüm riskinin artmasına da yol açar. Hastalarda ortalama yaşam süresi 10 yıl kadar kısalmıştır (10, 12, 14).

Şizofreninin sonlanışı değişkenlik göstermektedir. Yıllarca ağır şizofrenik belirtiler gösterenler arasında normale yakın sosyal ve iş uyumu yapabilecek kadar iyileşenler de bulunmaktadır. İzlem çalışmaları şizofreni hastalarının en az dörtte birinin tamamen iyileştiğini, yarısında belirtilerin yatıştığını göstermektedir (38).

Şizofrenide olumlu ve olumsuz prognostik faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir (39).

Tablo 1: Şizofrenide Olumlu ve Olumsuz Prognostik Faktörler

Olumlu Göstergeler	Olumsuz Göstergeler
Kadın cinsiyet	Erkek cinsiyet
Ani başlangıç	Sinsi başlangıç
Geç yaşta başlangıç	Erken yaşta başlangıç
Ailede duygudurum bozukluğu bulunması	Ailede şizofreni öyküsü
Premorbid toplumsal uyumun iyi olması	Premorbidde şizoid ya da şizotipal kişilik bulunması
Evli olma	Bekar olma
Kırsal kesimde yaşama	Kentte yaşama
Zeka düzeyinin yüksek olması	Zeka düzeyinin düşük olması
Halüsinasyon ve delüzyonların baskın olması	Negatif belirtilerin baskın olması
Kısa süreli ve az sayıda psikotik epizod	Çok sayıda ve uzun süreli hastaneye yatış
Katatonik ve paranoid alt tipler	Dezorganizasyon belirtilerinin olması
Tedaviye erken başlama	Düzenli tedavi almama
Tedaviye uyumun iyi olması	Komorbid hastalıkların bulunması
Komorbid hastalık bulunmaması	Ailenin tedavi ekibine uyum sağlamaması, duygudışıavurumunun yüksek olması
Ailelerin tedavi ekibiyle işbirliği içinde olması	

2.1.6. Tedavi

Şizofreni tedavisi, farmakoterapinin ve psikososyal tedavilerin uyumlu bir şekilde birleştirilmesine ve beraber uygulanmasına dayanır (40).

2.1.6.1. Farmakoterapi

a. Klasik Antipsikotikler

Klasik antipsikotik ilaçların terapötik etkileri özellikle mezolimbik dopamin yolağındaki D2 reseptörlerinin bloke edilmesinden kaynaklanır. Mezolimbik dopaminerjik yolaktaki D2 reseptör blokajı pozitif belirtileri azaltır fakat mezokortikal, tuberoinfundibular ve nigrostriatal dopaminerjik yollarda da aynı etkiye sahip olan klasik antipsikotikler, mezokortikal yolaktaki blokaj nedeniyle negatif belirtileri artırır.

Tuberoinfundibular yolaktaki etkileri sonucu prolaktin artışına ve nigrostriatal yolaktaki etkileri sonucu ekstrapiramidal sistem yan etkilerine ve tardiv diskineziye neden olabilmektedir (27).

Tipik antipsikotikler; antihistaminik etki ile kilo alımı ve sedasyona, alfa 1 adrenerjik reseptörleri bloke ederek ortostatik hipotansiyon ve uyku hali gibi kardiyovasküler yan etkilere ve muskarinik kolinerjik reseptör blokajına neden olarak ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, konstipasyon, idrar retansiyonu ve bilişsel disfonksiyon gibi yan etkilere yol açmaktadırlar (41).

Klasik antipsikotikler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler (42).

Düşük Potanslılar: Klorpromazin, mezoridazin

Bu ilaçlar daha çok antikolinerjik yan etki, kan basıncında düşme ve sedasyon yaparlar. Epilepsi eşiğini düşürürler. Ekstrapiramidal sistem yan etkileri yüksek potanslılara göre azdır. Malign nöroleptik sendroma yol açma etkisi düşük, iştah artırıcı ve kilo aldırıcı etkileri fazladır.

Yüksek Potanslılar: Haloperidol, ziklopentiksol, flufenazin, trifluoperazin, pimozid

Daha az antikolinerjik yan etki, daha az sedasyon ve hipotansiyon yaparlar.

Ekstrapiramidal yan etkileri daha çoktur. Malign nöroleptik sendroma yol açma riski görece yüksektir.

b. Atipik Antipsikotikler

Bir antipsikotik ilacın atipik olarak değerlendirilebilmesi için, geliştirilen ölçütler şöyle sıralanabilir:

- 1- Nigrostriatal nöronlardan çok mezolimbik nöronlar üzerinde etkilidir.
- 2- 5-HT₂ reseptörlerine affinitesi D₂ reseptörlerine olan affinitesinden daha yüksektir.
- 3- Prolaktin düzeylerinde uzun süreli artış yapmaz, hayvanlarda düşük oranda katalepsi oluşturur ve insanlarda ekstrapiramidal yan etkiler oluşturma potansiyeli düşüktür (14).

Klozapin

Klozapin bir serotonin 2A/dopamin D₂ antagonistidir. Atipik olarak tanımlanan ilk antipsikotik ilaçtır. Özellikle klasik tip antipsikotiklerin başarısız olduğu durumlarda tercih edilmektedir ve şizofrenide ‘altın standart’ olarak kabul edilmektedir. Ayrıca şizofrenide intihar riskini azalttığı gösterilen tek antipsikotiktir. Klozapin antipsikotikler arasında kardiyometabolik riski en fazla arttıran ilaçlardandır. Açlık plazma trigliserid seviyesini ve insülin direncini yükseltmektedir. Muhtemelen M₃ kolinerjik agonizma antagonizma ile hiperglisemik hiperosmolar sendrom/diyabetik ketoasidoza yol açabilir (27). Sedasyon, hipersalivasyon, hipotansiyon, halsizlik, kabızlık, agranülositoz, myokardit, 600 mg/gün üzeri dozlarda epileptik nöbet diğer görülebilen yan etkileridir (42).

Olanzapin

1982 yılında klozapin türevi olarak üretilmiştir. Biyokimyasal olarak klozapine benzemekle birlikte agranülositoz yapmaz. Nöroleptik malign sendrom ve hepatotoksisite düşük oranda da olsa bildirilen yan etkiler arasındadır (14). Kan lipidleri ve leptin düzeylerinde yükselmeye yol açar; bu nedenle ilk yıl üç ayda bir daha sonra yıllık kan lipid düzeyleri kontrol edilmelidir (43). Yatkınlığı olan kişilerde Tip 2 Diyabetes Mellitusa yol açabilir (44).

Risperidon

Risperidon düşük dozlarda atipik özelliklere sahiptir, yüksek dozlarda ekstrapiramidal sistem yan etkileri oluşturduğundan daha çok tipik bir antipsikotik işlevi görür. Birçok çalışma risperidonun şizofrenide gözlenen pozitif semptomlar üzerinde yüksek derecede etkili olduğunu, negatif semptomların tedavisinde tipik antipsikotiklerden daha etkili olduğunu göstermiştir (27). Risperidonun yan etkileri arasında uyku hali, halsizlik, kilo artışı bulunmaktadır. Sıklıkla prolaktin seviyesini artırır (42). Keti yapin ve olanzapin gibi yatkın kişilerde Tip 2 Diyabetes Mellitusa yol açabilir (44).

Paliperidon

Risperidonun aktif metabolitidir ve 9-hidroksi-risperidon olarak da bilinir. Oral kullanımı sürekli salınımlı bir formülasyondadır bu nedenle risperidona kıyasla daha az doz titrasyonu gerektirebilir, plazmadaki tepe değerleri daha düşüktür ve daha az ekstrapiramidal sistem belirtisi ve sedasyona neden olur (27).

Keti yapin

Serotonin₂, D₁ ve D₂ reseptörlerine düşük, adrenerjik (α_1 ve α_2) reseptörlerine orta düzeyde bağlanma afinitesi bulunmaktadır. Sedasyon, kabızlık, ağız kuruluğu, kilo alma ve ortostatik hipotansiyon en sık görülen yan etkileridir. Ekstrapiramidal sistem yan etkileri yoktur, ayrıca prolaktin artışına neden olmaz (42). Tedavi başlangıcında, ilk yıl üç ayda bir daha sonra yıllık kan lipid düzeyleri kontrol edilmelidir (43).

Amisülpirid

D_{2/3} reseptör antagonizması ve serotonin_{2A} reseptörlerine zayıf bağlanma ilgisi nedeniyle diğer atipik antipsikotiklerden farklıdır. Sülpiride benzer şekilde düşük

dozlarda negatif, yüksek dozlarda pozitif belirtilere etkili olduğu öne sürölmektedir. Uyku verici etkisi fazla değildir, postural hipotansiyona ve ekstrapiramidal belirtilere neden olmaz. Antikolinergic yan etkileri yoktur. Prolaktin artışına yol açabilir (42, 43).

Sülpirid

Bazı yönleriyle klasik antipsikotiklere benzemekle birlikte, dezinhibitör özellikleri ve sedasyona yol açmaması nedeniyle atipik bir antipsikotik olarak kabul edilir. Kan-beyin bariyerini az geçtiğinden yüksek dozlarda verilmelidir. D2 reseptörlerine seçici bir affinitesi vardır. Selektif reseptör etkinliği sebebiyle çok az otonomik ve KVS yan etkisi vardır. Galaktore ve amenore gibi hormonal yan etkileri siktir (12, 14).

Ziprasidon

Bir Serotonin Dopamin Antagonisti (SDA) olan ziprasidon düşük prolaktin seviyesi ve EPS riskine sahip olduğundan atipik antipsikotik olarak kabul edilmektedir. Ayrıca diğer antipsikotiklerden farklı olarak güçlü serotonin_{1D} antagonist ve serotonin_{1A} agonist, serotonin ve noradrenalin geri alımını orta derecede inhibe edici etkileri vardır. Ziprasidonun en ayırt edici özelliği 5HT_{2C} antagonist özelliği olmasına rağmen muhtemelen antihistaminik bir etkisinin olmaması nedeniyle kilo alımına çok az veya hiç eğiliminin olmamasıdır (27, 42).

Aripiprazol

Güçlü parsiyel D₂ reseptör agonist, parsiyel 5HT_{1A} agonist ve 5HT_{2A} antagonist özellikleri bulunmaktadır. EPS'ye fazla yol açmaz, diğer atipik antipsikotiklerden farklı olarak metabolik ve kardiyak yan etkileri bulunmamaktadır. En sık görölen yan etkileri

baş ağrısı, ajitasyon, akatizi, bulantı, kusma, uykusuzluk veya uykululuk, kabızlık olarak bildirilmektedir (27, 45).

Sertindol

Serotonin Dopamin Antagonist (SDA) özelliğinde bir atipik antipsikotiktir. Sertindol EKG'de QTc aralığını ortalama 22 sn uzatmaktadır. Bu nedenle Avrupa'da satıştan bir süre kaldırılmış, sonra EKG izleme zorunluluğu ile yeniden kullanılmaya başlanmıştır. En sık görülen yan etkileri arasında baş ağrısı, uykusuzluk, burun tıkanıklığı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, ejakülasyon miktarında azalma bulunmaktadır. Ekstrapiramidal belirtilere yol açmamaktadır (42).

2.1.6.2. Psikososyal Tedaviler

Şizofreni hastalarına uygulanan psikososyal terapiler sosyal uyumu artırmayı, pratik beceriler geliştirmeyi, kendine yeterlilik kazandırmayı ve kişiler arası iletişim becerilerini geliştiren metodlar içermektedir (23).

Özellikle İngiltere'de son 20 yıldır bilişsel davranışçı terapi uygulayarak yapılan izlem çalışmaları, bu terapinin şizofrenide etkili olabileceğini gösterdi (46). Şizofreni hastalarının psikoterapisinde belli bir psikoterapi akımına bağlı kalmak yerine, gerektiğinde davranışçı yöntemleri kullanabilen destekleyici, rehberlik yapıcı; hastalığa nökslere, stres etkenlerine karşı içgörü kazandırmaya yönelik bir psikoterapi süreci düşünülmelidir (11). Sosyal beceri eğitimleri, grup terapisi, bireysel psikoterapi, diyalektik davranışçı terapi, meslek becerileri kazandırmaya yönelik terapiler, sanat terapisi şizofrenide kullanılacak diğer terapi çeşitlerindedir (23). Şizofreni hastalarında dikkat, işlem belleği, bilişsel esneklik, planlama, yürütücü işlevler gibi

bilişsel alanları geliştirmeye yönelik uygulanan bilişsel uyumlandırma (cognitive remediation) 1990'larda başlayan yeni bir terapi yaklaşımıdır (11).

2.2. Şizofrenide Bilişsel Bozukluklar

Şizofreni yaşamı etkileyen, bilişsel yeti yitimine (disability) yol açarak işlevselliği bozan en önemli zihinsel hastalıklardandır (47). Şizofrenide gözlenen davranışsal belirtiler hastadan hastaya ya da aynı hastada zaman içinde değişkenlik gösterse de hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülen nöropsikolojik bozukluklar görece daha sabittir (48).

Kognitif test performanslarındaki ciddi bozulma şizofrenide bilişsel defisitlerin önemi için ciddi bir kanıttır. Birden çok bilişsel alanda bozulmanın düzeyi sağlıklı kontrollerden ortalama iki standart sapma altında olacak şekildedir (49). Daha önce premorbid işlevselliği yüksek olan şizofreni hastaları, şizofreni hastalarının yaklaşık %27'sini oluşturur, klinik nöropsikolojik değerlendirmelerde bilişsel işlevlerde belirgin bozulma göstermeyebilir. Ancak bu hastaların bilişsel performansları premorbid seviyelerinden beklenene göre düşüktür (50). Öte yandan normal bireylerin %15 kadarının bilişsel test sonuçları da şizofreni hastalarınınki kadar bozuk olabiliyor (51).

Şizofrenide bilişsel bozuklukların duruma bağlı yada sürekli olup olmadığı tartışılmaktadır. Banaschewski ve arkadaşları dil ve/veya motor gelişimindeki bozukluklarda olduğu gibi hastalık öncesi döneme ait bozuklukların, hastalık sonrası bilişsel bozukluk şiddeti ile ilişkisini retrospektif çalışmalarında göstermiştir (52). Psikoz gelişme riski yüksek olan gençlerde (genetik/ailesel risk faktörleri ya da kısa aralıklı psikotik semptomları olan kişiler) işlevsellikte azalma gözlemlendiği, ilk epizod

hastalarda ve yüksek risk grubunda olanlarda bilişsel bozulmanın olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca azalmış premorbid zeka puanının (normal popülasyonun ortalama 0,5 standart sapma altında olması) düşük olması şizofreni gelişimiyle ilişkilidir (53, 54).

Nörobilişsel testler sıklıkla tek bir alandan çok birden çok bilişsel fonksiyonu değerlendirmektedir. Bu nedenle bilişsel defisit profili tanımlama açısından literatür derlemeleri farklılık gösterebilmektedir (50). Şizofrenide bilişsel bozulmayı araştıran ilk geniş çaplı metaanalize 1980 ve 1997 yılları arasında yapılan 200'den fazla çalışma dahil edilmiş ve global ve selektif verbal bellek, nonverbal bellek, bilateral ve unilateral motor performans, görsel ve işitsel dikkat, zeka düzeyi, uzamsal beceri, yürütücü işlevler, dil ve interhemisferik taktil-transfer test performansı açısından şizofreni hastalarının kontrol grubunun ortalama 0,9 standart sapma altında performans gösterdikleri bulunmuş (49). Takip eden metaanalizlerde başta epizodik bellek ve işleme hızı olmak üzere birçok alanda bozulma olduğu gösterilmiş. Büyük klinik ve metodolojik heterojeniteye rağmen entelektüel fonksiyon, öğrenme ve bellek, dikkat, çalışma belleği, dil ve yürütücü işlevler başta olmak üzere farklı bilişsel alanlarda defisitler saptanmıştır (54).

2010 yılına kadar şizofrenide bilişsel bozulmayla ilgili yayınlanan 247 yayın ve 18.300 kişinin dahil edildiği bir metaanalizde bellek fonksiyonları, global bilişsel fonksiyonlar, dil işlevleri, yürütücü işlevler ve dikkat değerlendirilmiş. Her bir alanda sağlıklı kontrollere göre bilişsel etkinlikte azalma gözlenmiş (55).

Şizofrenide tüm bilişsel alanları etkileyen yaygın bir bozukluk söz konusudur. Bu yaygın bilişsel bozukluk şizofrenide kortiko-serebellar-talamik-kortikal döngüleri

içine alan bir etkilenmeyi gösteriyor olabilir. Frontal lobun özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) kısmının, yürütücü işlevler, dikkat, bellek (özellikle çalışma belleği) ile ilgilidir. Bu işlevlerin davranış kontrolünü sağladığı ve şizofreni hastalarındaki hacim azalmasının bu işlevleri bozduğu düşünülebilir. Orbitofrontal kortekste ise girus rektusun viziospasyal çalışma belleği ile; sol orta frontal girus hacminin ise sözel çalışma belleği performansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (51).

Temporal lob, işitsel ve görsel bilişsel işlevler, bellek ve emosyon işlevlerinin merkezidir. Limbik bölge ve diğer temporal lob alt bölgeleri öğrenme ve hatırlamadan sorumludur. Sol temporal lob hacmi sözel bellek, sağ temporal lob hacmi sözel olmayan bellek ile ilişkilidir (56).

Parahipokampal bölge hacmi şizofreni hastalarında semantik sistem, soyutlama, kategorize etme, yüksek sözel zeka düzeyi ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (57). Şizofrenide görülen bilişsel bozulmanın en önemli bileşenleri aşağıda gözden geçirilmiştir.

2.2.1. Vijilans ve Dikkat

Dikkat, bireyin duyu organları aracılığıyla ulaşabildiği ve bu yolla farkında olduğu fenomenal çevresinde meydana gelen uyarıcı ya da uyarıcılara zihinsel alıcılarını yönlendirmesi olarak tanımlanır. Dikkat, bilgi işleme süreçleri açısından kritik öneme sahiptir (58).

Seçici dikkat (selective attention), dikkatin çevresel uyarınları yok sayarak bazı uyarınlara odaklanabilmesidir. Vijilans veya dikkati sürdürme ise hedef uyarıyı ayırt edip dikkati odaklama ve sürdürebilme işlevidir (50, 58).

Bir çok çalışmada vijilansı ölçmek için kullanılan standart test Continuous Performance Test (CPT)'tir. Bu testin "AX" versiyonunda (AX-CPT) saniyede bir harf olacak şekilde hastaya bilgisayar ekranından harfler gösterilmektedir ve X harfinden sonra A harfi geldiğinde butona basması istenmektedir. AX-CPT ile şizofreni hastalarında ciddi vijilans problemleri olduğu gösterilmiştir (59). Vijilanstaki bozulma, hastaların sosyal konuşmaları takip edebilmesi, tedavi, terapi veya işle ilgili önemli yönergeleri takip edebilmesi, kitap okumak veya televizyon izlemek gibi günlük aktiviteleri yerine getirebilmesini zorlaştırmaktadır (50).

2.2.2. Bellek ve Öğrenme

Bellek işlevleri bilginin kaydedilmesini, depolanmasını ve geri çağırılmasını içerir. Şizofreni açısından önemli bazı bellek çeşitleri vardır. Bunlardan biri olan işlemsel bellek (procedural memory) beceri ve motor hareketleri öğrenme yeteneğini ifade etmektedir. Epizodik bellek çevresel ve kişisel olayları hatırlama, gün içinde planlanan şeylerin tamamlanıp tamamlanmadığının hatırlanmasını sağlar (60).

Sözel bellek, sözel bilgileri öğrenme ve hatırlamayla ilgili bellek türüdür. Prefrontal korteksin lateralleşmesi ile ilgili çalışmalar kelimelerin kodlanmasının sol prefrontal kortekste olduğunu göstermiştir. Sol hipokampus bilgiyi kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarmada rol oynar (61).

Görsel bellek, daha önceden görülen görsel uyarıcıları, biçim, ayrıntı, konum ya da diğer önemli özellikleriyle görsel olarak hatırlayabilme yetisidir. Soyut şekillerin kodlanması sağ prefrontal kortekstedir. Sağ temporal lob yüzler ve soyut şekillerin kodlanması ve hatırlanması açısından büyük önem taşır (62).

Genel olarak şizofreni hastalarında öğrenme akılda tutmadan (retention) daha fazla bozulmuştur. Öğrenmeyi ölçmek için kullanılan testler tipik olarak kelime listesi ya da kısa hikayeleri içermektedir (50). Kaliforniya Verbal Öğrenme Testi'nde (California Verbal Learning Test) normal kontrol grubu ilk denemede 16 kelimedenden 8'ini söyleyebilirken, şizofreni hastalarında bu sayı 5'e düşmektedir. Ardışık beş tekrardan sonra kontrol grubu en az 13 kelime hatırlarken şizofreni grubu yalnız 9 kelime hatırlayabilmektedir. Bu da hastaların hem anlık kodlamalarının hem de öğrenme yetilerinin bozulduğunu göstermektedir (63).

Görsel belleğin değerlendirilmesiyle ilgili testlerin çoğu gösterilen şeklin hafızadan çizilmesini ya da daha önce gösterilen şeklin hangisi olduğunun bulunmasını içermektedir. Bilişsel fonksiyonun görsel öğrenmeyle ilgili kısmının genel olarak sözel bellek kadar bozulmadığı bulunmuştur (50).

2.2.3. Yürütücü İşlevler

Yürütücü işlevler terimi literatürde çok geniş bir alanı belirtmektedir. Kavramsallaştırma, problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi yapabilme bunlar arasındadır (64).

Yakın zamandaki kanıtlar, heterojen nöropsikolojik testler yapılmasına rağmen, şizofreni hastalarındaki entelektüel defisitlerin yürütücü işlev disfonksiyonuna yol açtığı hipotezini desteklemektedir. Dahası, sözel akıcılık gibi bilişsel esneklik alanında yapılan ölçümlerinde defisit anlamında büyük etki büyüklüğüne sahip olması yürütücü işlev süreçlerinde spesifik bir bozulmadan ziyade genel bir entelektüel bozulma olduğunu göstermektedir (54).

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarının alındığı bir metaanalizde, şizofreni hastalarının yürütücü işlevlerin kullanıldığı görevler sırasında (N-geri, Stroop Testi gibi) dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve rostral-dorsal singulat kortekste hipoaktivite ve diğer prefrontal korteks bölgelerinde kompensatuar hiperaktivite olduğu belirtilmiş (65).

Muhakeme ve problem çözmeyi değerlendirmede sıklıkla kullanılan testlerden biri Wisconsin Kart Eşleme Testidir (Wisconsin Card Sorting Test). Şizofreni hastalarında bu testte görülen düşük performans ve test sırasında DLPFK aktivitesindeki azalmanın gözlenmesi şizofreninin frontal hipoaktivasyon hipotezinin ortaya atılmasına neden oldu. Şizofreni hastalarında görülen yürütücü işlev bozuklukları sonucunda değişen çevreye adaptasyon göstermeleri zorlaşmaktadır (50).

2.2.4. İşlem Hızı (Speed of Processing)

Birçok nörobilişsel test bilgiyi hızla işlemeye ilgili bölümler içermektedir. Bunun standart bir örneği Wechsler Erişkin Zeka Testi'nde (Wechsler Adult Intelligence Scale) yer alan sayı sembol testidir (digit symbol test). Bu testte her bir numara farklı bir sembolle ilişkili olup kişinin 90 saniyede yapabildiği kadar fazla numaralarla ilişkili sembolleri kopyalaması istenmektedir. Bu alandaki bozulma şizofreni hastalarının günlük yaşamını, iş yaşamını ve bağımsız yaşama statüsünü etkilemektedir (50).

2.2.5. Verbal Akıcılık

Verbal akıcılığı ölçen nörokognitif testlerin birçoğu fonolojik veya semantik akıcılığı ölçmektedir. Fonolojik akıcılık bir kişinin belli bir harfle başlayan kelimeleri

60 saniye içinde sayabildiği kadar sayma becerisidir. Semantik akıcılık ise belli kategoride bulunan kelimeleri üretebilme becerisidir. Şizofreni hastaları sağlıklı kontrollere göre yalnızca az kelime üretmekle kalmaz; aynı zamanda uygunsuz örnekler de verebilirler (örn. sebze yerine meyve ismi) (50).

2.2.6. Yakın/Çalışma Belleği

Çalışma belleği şizofrenide en çok çalışılan bellek alt tiplerindendir. Çalışma belleği kısa süreli belleğin bir işlevidir; kapasitesi sınırlıdır ancak 6-7 kadar bilgiyi saklayabilir. Yakın veya kısa süreli bellek olarak da bilinen çalışma belleği, gerek duyulduğunda bilgilerin akılda tutulduğu ve uzun süreli depolama için işleme sokmak üzere transfer edildiği işlemlerin toplamıdır (60). Çalışma belleği çeşitli yazarlar tarafından bilişsel bozulmanın ana bileşeni olarak tanımlanmıştır. Şizofrenide bozulmuş olan dikkat, planlama, bellek ve zeka alanlarıyla çalışma belleği arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır. Bununla ilişkili olarak çalışma belleğinde prefrontal kortikal bölgelerin rol aldığı öne sürülmüştür (50).

Çalışma belleğinin ölçümünde kullanılabilecek testler aritmetik ve sayı menzili, harf-sayı sıralama, uzaysal menzil, ileri-geri sayılar, iz sürme, süreli dikkat, 3-7 sürekli performans testidir (51).

2.2.7. Sosyal Biliş

Şizofrenide sosyal bilişle ilgili literatür zihin teorisi becerileri ve sosyal algılamaya odaklanmaktadır. Zihin teorisi, başkalarının niyetini algılama becerisini ve/veya başkalarının zihinsel durumunu kavrama yeteneğidir. Şizofreni hastaları zihin

teorisi ile ilgili testlerde düşük performans göstermektedir. Zihin teorisi becerilerindeki bozukluğun genel bilişsel defisitlerle ilişkisi tartışmalıdır (50, 60).

Yüz ifadesi tanımayla ilgili literatürdeki gözden geçirme yazılarında şizofreni hastalarının yüz ifadesi tanımada defisitlerinin olduğu, özellikle negatif duyguları ve korkuyu tanımanın bozulduğu öne sürülmüştür (66).

Bilişsel fonksiyonlar ve sosyal defisit arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu belirten çalışmalar literatürde mevcuttur (50).

2.3. Antipsikotik Tedavinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Bilişsel defisit şizofreninin ana özelliklerindedir. Klinik nöropsikolojik ölçme araçlarının kullanımıyla birlikte birçok çalışmada bilişsel yetilerin geniş bir alanda orta ila ciddi düzeyde bozukluklar olduğu gösterildi. Şizofreni hastalarının bilişsel alanda sağlıklı kontrollerin 1-2 standart deviasyon altında olduğu, bu defisitlerin zaman içinde stabil kaldığı ve negatif semptomlarla ılımlı derecede ilişkili olduğu çalışmalarda gösterildi (67, 68).

Birinci kuşak antipsikotikler (BKAP), 1950'lerden itibaren klinik olarak kullanılmaya başlandı. Bu ilaçların pozitif semptomları (örn. sanrı, varsanı ve dezorganizasyon) azaltmaları ve relaps riskini belirgin olarak azaltmaları şizofreninin gidişatını belirgin olarak etkiledi. Bütün BKAP'ler D2 reseptörlerine kuvvetli bir şekilde bağlanmaktadır. D2 blokajı, sadece motor sistem yan etkilerini ortaya çıkarmakla kalmaz aynı zamanda bilişsel yetileri de yüksek oranda etkiler. Çalışma belleğindeki bu etkileri hayvan modellerinde gösterilmiştir. Benzer etkiler herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı kontrollerde de bulunmuştur (67, 69). BKAP'lerin

klorpromazin gibi düşük potanslı olarak adlandırılan bazı üyeleri histamin H1 reseptörleri, muskarinik M1 reseptörleri ve adrenerjik α 1 reseptörlerine yüksek afinite göstermektedir. Düşük potanslı ajanlardaki bu farmakodinamik profil bilişsel defisit, sedasyon ve antikolinergik yan etkilere yol açmaktadırlar (27).

BKAP'lerin şizofreni hastalarının bilişsel işlevleri üzerine etkisiyle ilgili birçok çalışmada haloperidol karşılaştırmalı olarak kullanılmıştır. BKAP'ler genel olarak çalışma belleği, işlem hızı, motor becerilerde defisitlerle ilişkilidir. Bu durum D2 reseptörlerine olan yüksek afiniteleri ya da bu ilaçlarla sıklıkla kombine olarak kullanılan antikolinergik ilaçların yan etkileriyle ilişkili olabilir (67, 68). BKAP'lerin dozunun azaltılmasıyla bilişsel anlamda bazı ılımlı etkilerin gösterilmesi, bu ilaçların yüksek dozda kullanılmasının bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olabileceğini düşündürmektedir (50).

İkinci kuşak antipsikotikler (İKAP) başlangıçta ekstrapiramidal yan etkileri azaltmak amacıyla geliştirilmiş olsalar da bu ilaçların dual etki mekanizmasına sahip olması, çeşitli bilişsel aktivitelerde rol alan prefrontal korteks ve hipokampusta dopamin ve asetilkolin aktivitelerini de arttırmaları anlamına gelmektedir. Bu nedenle birçok araştırmacı atipik antipsikotiklerin bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği hipoteziyle ilgili çalışmalar yapmıştır (70).

İlk klinik çalışmalar İKAP'lerin BKAP'lere göre bilişsel yararının daha fazla olabileceği fikriyle yapılmaya başlanmıştır (67). Bu çalışmalarda genel anlamda atipik antipsikotik ile tedavi gören hastaların geleneksel antipsikotik kullananlara göre nöropsikolojik test performanslarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Takip eden

karşılaştırmalı çalışmalarda olanzapin, ziprasidon ve risperidonun bilişsel işlevler üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (71-73).

Antipsikotiklerin bilişsel işlevler üzerine etkisini inceleyen bir metaanalizde global kognitif indeks açısından atipik antipsikotiklerin tipiklere göre minör etkilerinin olduğu gösterilmiştir (ortalama etki büyüklüğü 0.17, $p < 0.01$). Bilişsel alanlara tek tek bakıldığında ise dil, işlem hızı ve psikomotrisite (psychomotricity) açısından atipik antipsikotiklerin anlamlı üstünlüğü gösterilmiştir. Psikomotrisite ve işlem hızındaki üstünlük atipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinin az olmasına bağlanabilir. Verbal, visual ve prosedürel öğrenme açısından bakıldığında iki hipotez öne sürülebilir. Birincisi D2 reseptör afinitesinin düşük olması ve serotonerjik etkilerinin olması, prefrontal dorsolateral korteks ve hipokampusta yeni bilgi edinme ve bu bilgilerin pekiştirilmesini sağlayan asetil kolin ve dopamin artışına bağlı olabilir. Bazı araştırmacılar tarafından atipik antipsikotik kullanan hastaların nöropsikolojik testlerde daha fazla alıştırma etkisi göstermesi ve bu etkinin öğrenme ile ilgili testlerde gözlenmesi ikinci bir hipotez olabilir (70).

Nielsen ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir metaanalizde İKAP'lerin şizofreni ya da şizoafektif bozukluk hastalarında bilişsel işlevler üzerine etkisini incelemiştir. Tüm İKAP'ler ve BKAP'ler karşılaştırıldığında kognitif kompozit skor açısından iki grup arasında belirgin farklılık bulunamadı. Ziprasidona kıyasla klozapin, olanzapin, ketiyapin ve 1.KAP'lerle tedavi edilen hasta grubunda verbal çalışma belleğinde azalmış performans gösterildi. Yürütücü işlevler üzerine klozapin, olanzapin, ziprasidon ve BKAP'lere kıyasla sertindolün; verbal akıcılık üzerine ise klozapin ve olanzapinin pozitif etkilerinin olduğu bulundu. Hayvan çalışmalarında sertindolün

fensiklidinle indüklenen yürütücü işlev bozukluklarını iyileştirdiğinin gösterilmesi, aynı zamanda sertindolün muhtemel 5-HT 6 afinitesinin olması bu bulguları açıklayabilir. Klozapin ve olanzapinin BKAP'lere kıyasla verbal akıcılık üzerinde pozitif etkilerinin olması düşük dopamin afinitesine bağlanabilir. Benzer şekilde bu metaanalizde ketiyapin de benzer bulgulara yatkındı (68).

Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü desteğiyle yapılan antipsikotik ilaçların kronik şizofrenide etkinliğini araştıran CATIE çalışmasında, ilaçların bilişsel alana etkileri de araştırılmıştır. Klasik antipsikotiklerden perfenazin ve atipik antipsikotiklerden de olanzapin, ketiapin, risperidon ve ziprasidon araştırmada yer almıştır. 1460 hastanın, 817'si 18 aylık çalışmayı tamamlamıştır. Araştırmada örneklemin geniş olması, çok sayıda merkezin yer alması, başka ilaç çalışmalarında yer almayan, gerçek şizofreni hastalarını iyi temsil ettiği düşünülen alkol madde kullanımı olan hastaların da yer alması bu araştırma sonuçlarının önemli bulunmasında rol oynamıştır. İlaç alan hasta gruplarının hepsinde başlangıca göre küçük ama istatistiksel anlamlılıkta bir bilişsel düzelme olmuştur. Perfenazin ve atipik antipsikotikler arasında ilk 2 ayda belirgin bir farklılığın saptanmaması, 18. ayda ise perfenazinin olanzapin ve risperidondan daha etkili olması atipik antipsikotiklerin kognisyon üzerinde klasik antipsikotiklere göre daha etkili olduğunu gösteren önceki bulguların tersine ve ilginç bir sonuçtur. Ayrıca bu araştırmada bilişsel iyileşmenin ketiapin ve ziprasidon alan hastalarda tedaviyi daha uzun sürdürmenin belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Atipik antipsikotiklerin iddia edildiği kadar bilişsel fonksiyonlara klasik antipsikotiklerden daha olumlu etkileri olduğu sonucu tekrar gözden geçirilmesi gerektiği önerilmiştir. Yüksek dozlara çıkılmayan klasik antipsikotiklerin de bu etkiyi sağladığı belirtilmiştir (74).

2.4. Şizofrenide Nöropsikolojik Testlerin Kullanımı

Nöropsikolojik değerlendirilmede, beyin hasarı, hastalık ya da normal dışı beyin gelişimi sonucu oluşan bilişsel ve davranışsal bozuklukları analiz etmek için çeşitli deneysel ve klinik psikolojik yöntemler kullanılır. Nörolojik muayenenin de bir parçası olan davranışsal ve zihinsel yetiler (örn: bellek, dikkat, dil işlevi ve yönelim) nöropsikolojik değerlendirme ile daha nesnel ve kesin olarak belirlenebilir (48). Bir testin ölçme aracı olarak kullanılabilmesi için kullanılacağı toplum üzerinde güvenilirlik ve geçerliliğinin hesaplanmış, norm değerlerinin belirlenmiş ve standardizasyonunun yapılmış olması gerekir (64).

Şizofreni ile ilgili klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılan bazı nöropsikolojik testler şunlardır (48):

a. Algılama Testleri:

- Yüz Tanıma Testi (Face Recognition Test)
- Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT; Judgement of Line Orientation Test)

b. Dikkat Testleri:

- Stroop Testi (Stroop Test: ST)
- Sürekli Performans Testi (Continuous Performance Test: CPT)
- İz Sürme Testi (Trail Making Test)
- İşaretleme Testi (Cancellation Test: CT)

c. Bellek Testleri:

- Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (Wechsler Memory Scale Revised: WMS-R)
- Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test: AVLT)

- Boston Anlamlandırma Testi (Boston Naming Test: BNT)
- Sayı Dizisi Öğrenme Testi (Serial Digit Learning Test: SDLT)
- Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (Visual Aural Digit Span Test-Form B)
- Rey-Osterreith Karmaşık Şekil Testi (Rey-Osterreith Complex Figure Test)

d. Zeka Testi:

- Wechsler Erişkin İçin Zeka Testi Geliştirilmiş Formu (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, WAIS-R)

e. Akıl Yürütme, Zihinsel Esneklik ve Soyutlama Testleri:

- Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET; Wisconsin Card Sorting Test)
- Raven Standart Progresif Matrisleri (Raven Standart Progressive Matrices; RSPM)
- Sözel Akıcılık Testi (SAT; Verbal Fluency Test)

f. Planlama ve Sıralama Testleri:

- Saat Çizme
- Porteus Labirent Testi (Porteus Labyrinth Test)
- Londra Kulesi Testi (Tower of London)
- Hanoi Kulesi Testi (Tower of Hanoi)

g. Motor Beceri Testi:

- Parmak Vurma Testi (Finger Tapping test)

Aşağıda BİLNOT-Yetişkin Bataryasında yer alan testlerle ilgili bilgi verilmiştir.

2.4.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Berg (1948) tarafından geliştirilen ve son şekli Heaton (1981) tarafından verilen WKET dört adet uyarıcı kartı ile 64'er adet tepki kartından oluşan iki kart destesinden oluşmaktadır. WKET'de deneğin, destedeki her bir tepki kartını doğru olduğunu düşündüğü uyarıcı kartıyla eşleştirmesi istenmektedir. Her tepkiden sonra deneğe tepkisinin doğru veya yanlış olduğu bildirilmekte fakat doğru tepkinin ne olduğu konusunda bilgi verilmemektedir (64).

Nöropsikoloji uygulamalarında frontal bölge testi olarak kabul edilen WKET'in hangi bilişsel süreçlerle ilgili olduğu konusunda değişik görüşler bulunmaktadır. Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, Türk toplumunda WKET'in en yüksek açıklama yüzdesiyle perseverasyon eğilimini ölçtüğü gösterilmiştir (75).

Berman ve arkadaşlarının sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı bir PET araştırmasında çalışma belleği ile ilişkili olduğu düşünülen WKET performansının, DLDPFK'in yanı sıra inferior parietal lob, temporal lob, görsel asosiasyon korteksi ve serebellumun bazı kesimlerini içeren karmaşık bir nöral ağ faaliyetiyle ilgili olduğu bulunmuştur (76).

2.4.2. Stroop Testi (ST)

Stroop Testi ilk olarak Stroop tarafından bir deneysel görev olarak geliştirilmiştir. Stroop etkisi, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Stroop bozucu etkisi (interference) olarak

da bilinen olay, renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Stroop etkisi güvenilir bir davranış fenomenidir. Bu etki, değişik uyarıcı ve tepki koşulları altında kolaylaştırıcı ve ketleyici etkilerin bulunduğu tüm durumlarda elde edilmektedir (77).

Stroop Testinin dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyen uyarıcıları paralel biçimde işleme yeteneğini, bilgi-işleme hızını ve otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme yeteneğini ölçtüğünü belirtmiştir. MacLeod'a göre Stroop testleri dikkat ölçümleri için bir altın standarttır (78).

İlgili beyin bölgeleriyle ilgili yapılan araştırmaların geneli test performansının sol prefrontal lobla ilgili olduğunu ortaya koymaktadır (75).

2.4.3. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R)

D'Elia ve arkadaşlarına göre WMS-R, belleği en kapsamlı biçimde değerlendiren, psikometrik bakımdan da en gelişmiş olan ölçme aracıdır. WMS-R'deki 13 alt test yoluyla sözel ve görsel bellek anlık veya gecikmeli olarak ölçülmekte, ayrıca bellek süreçleriyle yakından ilişkili olan dikkat ve konsantrasyon konusunda da ölçümler sağlamaktadır (75).

WMS-R'nin beynin temporal ve hipokampal bölgelerinin işlevselliği ile ilgili olduğu kabul edilmektedir (64).

2.4.4. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)

SDÖT Zangwill tarafından 1943'te geliştirilmiştir. SDÖT'de, 9 sayıdan oluşan bir dizinin doğru olarak söylenmesi için gerekli olan tekrar sayısı ölçülmektedir.

SDÖT'de, sayı dizisinin doğru olarak tekrarlanması için gereken tekrar sayısı belirlenmekte ve dolayısıyla öğrenme yeteneği ölçülmektedir. SDÖT, hipokampus ve mezial temporal alan işlevselliği ile ilişkilidir (64, 75).

2.4.5. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B)

Uluslararası literatürdeki Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi, uyarıcıların hem görsel hem işitsel olarak verildiği, tepkilerin ise hem sözlü hem yazılı olarak alındığı yegane testtir. Bu yapıyla test, duyu içi kaynaşımın (işitsel uyarıcı-sözel tepki, görsel uyarıcı-yazılı tepki) ve duyu dışı kaynaşımın (işitsel uyarıcı-yazılı tepki, görsel uyarıcı-sözel tepki) ölçülebilmesine olanak sağlar. GİSD-B'nin frontal lobla ilişkili olduğu düşünülmektedir (75).

2.4.6. Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT)

ÇYBT, 1978 yılında Benton, Varney ve Hamsler tarafından geliştirilmiştir. Bu testin genelde görsel-mekansal algılamayı ölçtüğü kabul edilmektedir. Bunun temel öğeleri ise görsel-mekansal yönelim ve görselleştirme (79).

Görsel-mekansal algılama nesnelere tanıma, isimlendirme, yön algısı, yönelim ve mekana ilişkin üst düzey düşünme süreçlerini içerir. ÇYBT sağ serebral hemisfer ve bunun özellikle sağ parietal lobuyla ilişkilidir (75).

2.4.7. İşaretleme Testi (İT)

1985'te Mesulam tarafından geliştirilmiş bir test olan İT sürekli dikkat yani vijilansın ölçülmesinde kullanılır. İT'de düzenli harfler, düzenli şekiller, düzensiz harfler ve düzensiz şekillerin kullanıldığı dört alt test bulunmaktadır. Harflerin

kullanıldığı alt testlerde 'A' harflerinin, şekillerin kullanıldığı alt testlerde ise belli bir şeklin tekrarlarının bulunarak işaretlenmesi gerekmektedir (64).

Weintraub ve Mesulam'a göre İT performansında, algısal hatalarla ilgili bir duyuşal bileşen, uyarıcıların taranması ve bulunması ile ilgili bir motor bileşen ve affektif özellikleri içeren bir güdüşel bileşen bulunmaktadır. Bu nedenle İT performansında görsel seçicilik ve görsel-motor uyum önemlidir (75).

Görsel-mekansal ihmal, hasarlı hemisferin karşı tarafındaki görsel-mekansal alana tepkide bulunmamayı, bu mekanla ilgili hatalı tepkiler yapma eğilimini ifade eder. Bu sendrom beynin somatik duyuşal alanını da içeren sağ parietal lob hasarında özellikle gözlenir. İT'nin özellikle ihmal sendromunun belirlenmesinde yaygın kullanımı mevcuttur (64, 75).

2.4.8. Raven Standart Progresif Matrisler Testi (Raven Standart Progressive Matrices:RSPM)

RSPM, analitik irdelemeyi, problem çözmeyi, düzenli düşünme ve soyutlamazihinsel faaliyet hızını ölçmektedir. Testin, akademik başarı ve sözel yetenekten bağımsız olarak irdeleme, doğru ve düzenli düşünme yeteneği, zihinsel beceri ve faaliyet hızını ölçtüğü kabul edilmektedir. Bu nedenle temelde görsel-mekansal algılama testi olmasına rağmen literatürde genel yetenek testi olarak sınıflandırılmaktadır. Sağ hemisfer işlevleriyle yakından ilgili bir testtir (75).

Tablo 2. BİLNOT Bataryasında Yer alan Testlerle İlgili Özet Bilgiler (79)

Türkçe Formun Adı	Orijinal Testin Adı	Geliştiren Kişi Geliştirdiği Tarih	İlgili Beyin Alanı	Ölçtüğü Bilişsel Özellik/Süreç
Wisconsin Kart Eşleme Testi	Wisconsin Card Sorting Test	Heaton ve diğ., 1993 Heaton, 1981 Berg, 1948	Frontal lob	Karmaşık (yönetici) dikkat Özellik belirleme Perseverasyon Çalışma belleği Yönetici işlevler Kavramsallaştırma Soyut düşünme
Stroop Testi TBAG Formu	Stroop Test	Stroop, 1935	Frontal lob	Odaklanmış dikkat Tepki ketlemesi Bozucu etkiye direnç Bilgi işleme hızı
Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R)	Wechsler Memory Scale-Revised	Wechsler, 1987	Temporal lob Hipokampus Limbik sistem Frontal lob	Dikkat/konsantrasyon Sözel bellek Görsel bellek Anlık bellek Gecikmeli bellek
Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)	Serial Digit Learning Test	Zangwill, 1943	Temporal lob Hipokampus Limbik sistem Frontal lob	Öğrenme Kısa süreli bellek
Çizgi Yönünün Belirleme Testi (ÇYBT)	Judgement of Line Orientation	Benton ve diğ., 1978	Sağ hemisfer Parietal lob	Görsel-mekansal algılama Yönelim
İşaretleme Testi (İT)	Verbal and Nonverbal Cancellation Tests	Weintraub ve Mesulam, 1985	Sağ hemisfer Parietal lob	Görsel-mekansal algılama Sürekli dikkat Görsel tarama Ataklık Tepki hızı Mekansal ihmal
Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RPSM)	Raven standart Progressive Matrices	Raven ve diğ., 1993	Sağ hemisfer Parietal lob Yaygın beyin alanları	Görsel-mekansal algılama Kategori değiştirebilme Çalışma belleği Soyutlama, irdeleme Genel yetenek

2.5. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MetS), insülin direnci temelinde ortaya çıkan, klinik tablosunda glukoz intoleransı/diabetes mellitus, abdominal özelliği ön planda olan obezite, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, hiperürisemi, proinflamatuvar ve protrombotik öğeleri bulunduran, prematüre aterosklerozun yer aldığı, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olan bir risk endokrinopatidir (80, 81).

Metabolik sendrom aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabet için multipl risk faktörüdür (82). Ayrıca aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini ikiye, diyabeti olmayan hastalarda tip 2 diyabet riskini 5 kat arttırmaktadır (83).

Metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru ilerleyen bu büyümede, sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığında değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır (84).

2.5.1. Metabolik Sendromun Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında metabolik sendromu, diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnciyle birlikte hipertansiyon ($> 160/90$ mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlamıştır (85).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırladı. Bu raporda metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite (Erkeklerde >102 cm kadınlarda >88 cm), hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl), Düşük HDL (Erkeklerde <40 mg/dl, Kadınlarda < 50 mg/dl), Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/85$ mm-Hg), Hiperglisemi (Açlık kan şekeri ≥ 110 mg /dl) kriterlerinden üçünün varlığının yeterli olduğunu bildirmiştir (86).

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerin tariflendiği global bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre

santral obezite ve yüksek trigliserid düzeyleri insülin direncini göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, ona ek olarak yüksek trigliserid, düşük HDL, yüksek kan basıncı, yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. Bu kılavuzda DSÖ ve NCEP-ATP III kılavuzlarından farklı olarak santral obezite için farklı ırklar için farklı eşik değerler kabul edilmiştir. Santral obezite bel çevresinin Avrupalı erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm; Japon erkeklerde 85 cm, kadınlarda 80 cm'in üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (87). Bu çalışmada NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri kullanılacak olup Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. NCEP-ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri*
Risk Faktörü Tanım 1. Abdominal obezite (bel cevresi) Erkek > 102 cm Kadın > 88 cm 2. Trigliserid \geq 150 mg/dL 3. HDL Erkek < 40 mg/dL Kadın < 50 mg/dL 4. Kan basıncı \geq 130/85 mmHg 5. Açlık plazma glikozu \geq 110 mg/dL
*Beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.

2.5.2. Metabolik Sendrom Sıklığı

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen metabolik sendromun sıklığı farklı coğrafi ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlamalara, popülasyonların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişmektedir. Küresel bir artış gösteren metabolik sendrom, birçok ülkede erişkin

popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir (88, 89).

TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır (80). Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) (90). 2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bir başka özellik kadınların %63.6'sının, erkeklerin %34.5'inin obez olduğunun saptanmasıdır (91).

2.5.3. Metabolik Sendrom Etiyolojisi

Metabolik sendromun fiziksel inaktivite ve yüksek yağ oranı olan yiyeceklerin tüketimiyle güçlü bir ilişkisi vardır. Çocukluk çağı obezitesi erişkinlerde metabolik sendrom için bir risk faktörüdür. Psikososyal stresörlerin rolünün olduğu da varsayılmaktadır (92). Metabolik sendromun dislipidemi ve tip 2 diyabet komponentleri ile vücut dağılımı (yağ ve kas kitlesi) açısından genetik faktörlerin varlığı

kanıtlanmıştır. Genetik faktörlerin vücut kitle indeksi (VKI)'ndeki %30-40'luk varyansa ve metabolik sendromla daha ilişkili olan yağ dağılımındaki %70 varyansa neden olabileceği tahmin edilmektedir (93).

Son yıllarda kapsamlı genom ilişkilendirme çalışmaları (Genome-wide association studies, GWAS) obezitenin genetik temeliyle ilgili yeni bir bakış açısı sağlamıştır. 2007 yılında, artmış VKİ ile ilişkili ilk tek nükleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism, SNP) olan FTO (fat mass and obesity associated) geni haritalanmıştır (94).

Obezitenin genetik temelini çevresel faktörlerle etkileşimi sonucu MetS'e yol açtığı açıktır. İntraabdominal yağ oranını arttıran yaşam tarzı, doymuş yağ asitlerinden zengin diyet, sigara, aktivite azlığı ve aşırı alkol tüketimi metabolik sendrom sıklığını arttıran diğer nedenlerdir (80, 92).

2.5.4. Metabolik Sendrom Patogenezi

Metabolik sendrom gelişiminde ilk hipotezlerden biri insülin direncinin oluşumudur (83). Beslenme bozukluğu ve inaktivite gibi çevresel faktörler periferik insülin direncinin gelişiminde etkilidirler. İnsülin direncini yenmek için, pankreastan insülin salınımı artmaktadır (hiperinsülinemi). Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glukoz yıkımı azalmakta ve takiben postprandial hiperglisemi oluşmaktadır. Ancak bir süre sonra β hücre yorgunluğu nedeniyle insülin sekresyonu azalarak bir insülin duyarsızlaşması oluşur. Karaciğerden glukoz çıkışının artması sonucu açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi saptanır hale gelmektedir (81). Başka bir bakış obeziteyi veya enerji imbalansını ana sebep olarak görmektedir. Obezite metabolik risk

komponentlerinin tümüyle ilişkili olduğundan obezitenin rolü makul görülmektedir. İlişkili bir görüş pozitif kalori dengesinin metabolik sendroma yol açacağını ileri sürmektedir (83, 95).

Yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteini olan adiponektin plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar (96). Ayrıca, hasarlı damarların duvarında birikerek, aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır. Bu da viseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan bağlantısı ile uyumlu bir mekanizmadır (81, 97). Ayrıca insülin direnci sonucu oluşan hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 yapımını uyararak aterogenezde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (98).

2.5.5. Metabolik Sendrom Bileşenleri

2.5.5.1. Abdominal Obezite

Metabolik sendromu olan birçok kişi obezdir ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Bu bireyler arasında da üst beden obezitesi olanlar metabolik sendrom geliştirmeye daha yatkındır. Üst bedendeki yağ dokusu intraperitoneal (visceral) veya subkütanöz olabilir. Viseral yağ dokusunun fazlalığı metabolik sendromla daha ilişkilidir (83, 99).

Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde,

viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok serbest yağ asidi geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir (84, 92).

İntra-abdominal yağ dokusu enerji regülasyonu için önemli olan leptin, adiponektin, resistin, interlökinler (IL-1, IL-6, TNF- α gibi) gibi birçok sitokinleri salgılayan endokrin bir organdır. İntra-abdominal yağ dokusunun aşırı artışıyla beraber bu sitokinlerin aşırı salgılanması artmış metabolik sendrom riski ile ilişkilidir (92).

2.5.5.2 Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastaların birçoğunda aterojenik dislipidemi bulunmaktadır. Viseral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol (high densitiy lipoprotein cholesterol) düşüklüğü ve trigliserid (TG) yüksekliği ile karakterizedir. Aterojenik dislipideminin majör bileşenleri LDL (low-density lipoprotein) ve VLDL (very low-density lipoprotein)'dir (80, 83). Abdominal yağ birikimi (artmış bel çevresi) olan kişilerde küçük yoğun LDL konsantrasyonlarında artış görülmektedir. Birçok çalışmada LDL partiküllerinde artışın miyokardiyal risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (92).

Ülkemizde metabolik sendrom sıklığını ortaya koymak için 4259 kişi üzerinde gerçekleştirilen METSAR çalışmasında lipit değerleri de ölçülmüştür. Bu çalışmada bildirilen total kolesterol düzeyleri (erkeklerde 173.6 mgr/dl, kadınlarda 179.6 mgr/dl) olarak bulunmuştur. Trigliserit düzeyi erkeklerde 148.3 mgr/dl, kadınlarda 129.7 mgr/dl saptanmıştır. LDL-kolesterol erkekte 98.5 mgr/dl, kadında 100.5 mgr/dl, HDL-

kolesterol düzeyi erkeklerde 46.3 mg/dl, kadınlarda 52 mg/dl, genel ortalama ise 49.2 mg/dl bulunmuştur (90).

2.5.5.3. Hipertansiyon

Normotansif bireylere kıyasla hipertansif olan birçok kişide glukoz intoleransı ve hiperglisemi bulunmaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi direkt olarak artmış katekolamin aktivitesine yol açarak hipertansiyona sebep olabilir (92). İnsülinin böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç gelişir ve vazopressör etkisinin dengelenememesi sonucunda hipertansiyon oluştuğu düşünülmektedir (80).

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent - Prevalence, Awareness and Treatment of Hypertension in Turkey) çalışması, ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, farkındalığı, tedavi alma ve kontrol oranları konusunda yapılan önemli çalışmalardan biridir. 2003 yılı için ülkemizde hipertansiyon sıklığı %31,8, farkındalık %40, tedavi alma %31, kontrol oranı %8 ve antihipertansif tedavi almakta olanlarda kontrol oranı %20 bulunmuştur (100).

2.5.5.4. İnsülin Direnci, Glukoz Tolerans Bozukluğu, Diyabet:

İnsülin direnci, normal biyolojik yanıtı sağlayabilmek için, insülinin arttığı bir durumdur. Tip 2 diyabetin tüm durumlarında insülin direnci olmasına rağmen, MetS tanısı konmuş ancak henüz hiperglisemisi olmayan ve Tip 2 diyabet gelişimi açısından risk altında olan birçok kişide (yaklaşık %30) insülin direnci gözlenmektedir (92, 101).

Pankreatik β hücre fonksiyonu azalmaya başladığı zaman glukoz seviyeleri artmaya başlar. Bu nedenle hiperglisemi metabolik sendromun ilk göstergesi değildir, sonradan bir sekel olarak gelişebilir (83).

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve KVH riskini artırmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar diyabet gelişebilir (80).

Ülkemizdeki diyabet sıklığı ile ilgili önemli veriler Türk Diyabet Çalışması (TURDEP) ile elde edilmiştir. TURDEP çalışmasında 1997-98 yılları arasında ülke genelinde 24788 kişi taranmış ve diyabet sıklığı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı %6,7 bulunmuştur. Diyabet kadınlarda daha sık gözlenmiştir. Bu veriler ülkemizdeki diyabet sıklığının birçok ülkeden daha yüksek olduğunu göstermektedir (102).

TURDEP II çalışması, TURDEP I çalışmasının tekrarı şeklinde, 26499 kişi üzerinde Haziran 2010 tarihinde tamamlanmıştır. TURDEP I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte, Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı ve diyabet sıklığında %90 artış olduğu görülmüştür. Tüm dünyada diyabet sıklığı hızla artmaktadır; ancak, ülkemizdeki artış hızı çok yüksektir (80).

2.5.6. Metabolik Sendromda Koruyucu Önlemler ve Tedavi

Metabolik sendrom tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, tek başına metabolik sendromu tedavi edebilecek bir ajan söz

konusu değildir. En uygun tedavi yöntemi, kilo kaybının temini ve düzenli egzersiz için yaşam şekli değişikliğinin sağlanması, sağlıklı beslenme ve sigaranın kesilmesidir (12).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu 2009 yılı Metabolik Sendrom Kılavuzunda aşağıdaki tedavi stratejilerini önermiştir (103).

a. Kilo Kaybı: %5-10'luk kilo kaybı ile metabolik sendromun tüm bileşenleri kontrol altına alabilir. %7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fizik aktivite 4 yıl içinde tip 2 DM gelişme riskini %50 azaltmaktadır. Total kalorisinin %10'undan azı poliansatüre, %20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbohidratlar total kalorisinin %50-60'ını proteinler ise %15'ini oluşturmalıdır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir. Diyet önerilerine uyum için davranış tedavisi ve uzun süreli takip gerekir.

b. Fizik Aktivite: Düzenli fizik aktivite, insülin direncini düzelterek glukoz ve lipid seviyeleri ve kan basıncı kontrolünü sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları düzeltir. Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak hergün 45-60 dakika fizik aktivite tavsiye edilmektedir. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10.000 adım atılması önerilmektedir.

c. İnsülin Direnci: Metformin insülin direncini düzeltir. Antihiperlipidemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı da sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Glitazonlar ise PPAR- γ reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Lipidler üzerinde olumlu etkileri vardır. Subkutan yağ dokusunda artış oluşturmaya karşın visseral yağ dokusunda artış hastalarda metformin ve glitazonların kullanımı için ülkemizde henüz onay yoktur.

d. Tip 2 Diabetes Mellitus: Metabolik sendromlu hastalarda diabetes mellitusun tedavisinde ilk seçenek ilaçlar, insülin direncini azaltıcı etkisi olanlardır. Hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması durumunda diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerine geçilebilir. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan bazı tedavi rejimlerinin kilo alımına neden olabileceği de unutulmamalıdır.

e. Dislipidemi: Fibratlar serum trigliseridlerini azaltıp, HDL-K'ü yükselterek kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol ederler. Aşikâr DM ve KAH varlığında statinler hedef LDL-K düzeyine ulaşmada etkilidirler. HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigaranın kesilmesi ve düzenli egzersiz en etkili yöntemlerdir.

f. Obezite: Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa medikal tedavi seçenekleri kullanılabilir. Ayrıca, morbid obez olgularda cerrahi tedavi de uygulanabilir.

g. Hipertansiyon: Diyetle tuz kısıtlanmalıdır. ACE inhibitörleri ve anjiotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini arttırmaları ve Tip 2 DM gelişimini önlemeleri yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda tercih edilebilirler. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler ile de metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki gözlenmeden hipertansiyon kontrolü sağlanabilir. Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide gözönünde bulundurulmalıdır.

h. Anti-İnflamatuvar Tedavi: Aşikâr Tip 2 DM veya koroner arter hastalığı gelişmiş tüm bireylerin asetilsalisilat (75-150 mg/gün) kullanması önerilmektedir.

2.6. Metabolik Sendromun Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin kümelenmesiyle oluşan metabolik sendrom (MetS), bilişsel disfonksiyon ve beyin anormallikleri ile ilişkilendirilmektedir (104). Birçok çalışmada MetS ve komponentlerinin kognisyon üzerine negatif etkisinin olduğunu raporladı (105, 106). MetS, bellek, görsel-uzamsal yetiler, yürütücü işlevler, işleme hızı ve diğer entelektüel fonksiyonlarda defisitle ilişkili bulunmuş (104).

MetS'un beyin ve bilişsel işlevler üzerine etkisini açıklayacak birden fazla açıklayıcı model bulunmaktadır. Bunlardan bazıları nöroinflamasyon, oksidatif stres, anormal beyin metabolizması ve bozulmuş vasküler reaktivitedir (104). MetS'u olan erişkinlerde bozulmuş serebrovasküler reaktivite, artmış karotid darlığı ve intima-media kalınlığı gösterilmiştir (104, 107). Karotid arter santral sinir sistemine kan akımını sağlayan ana damar olduğundan karotid ateroskleroza bilişsel bozulma ve beyin atrofiyle ilişkili bulunmuştur (104).

Yüksek düzeyde inflamasyonun diyabet ve ateroskleroz gelişim riskini arttırdığını ve bunların MetS gelişiminin muhtemel bir mekanizması olduğu da öne sürülmektedir. Birçok çalışma ve hayvan modelinde inflamasyon Alzheimer Hastalığı (AH) ve vasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Artmış CRP ve IL-6 düzeylerinin bilişsel yıkımı hızlandırdığı Yaffe ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gösterilmiştir. MetS'un kendisi de inflamatuvar yanıtla ilişkili olan ateroskleroz gelişimine neden olabilir. Dolayısıyla hem ateroskleroz hem de inflamatuvar yanıt bilişsel bozulmaya yol açıyor olabilir (108).

MetS ilişkili olan obezite, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi birçok komorbid durum da bilişsel bozulmayla ilişkili bulunmaktadır. MetS komponentleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki aşağıda başlıklar halinde incelenmiştir.

2.6.1. Obezite

Obezite (vücut kitle indeksi, $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ve aşırı kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) popülasyon tüm dünyada artış göstermektedir (109). Obezitenin kardiyovasküler ve metabolik fizyoloji üzerine olan negatif sistemik etkileri fark edilmiştir. Son zamanlarda ise beyinde obeziteden etkilendiği açık hale gelmiştir (110).

Obezitede beyaz yağ dokusu birikimi olmaktadır. Özellikle hipertrofiye adipositler ve yağ dokusuna yerleşmiş immün hücreler (lenfosit ve makrofajlar) proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α (tumor necrosis factor- α), leptin, resistin, PAI-1 (plasminogen activator inhibitör 1), C-reactive protein ve interlekin (IL)-1 β ve IL-6 salgılanmasını arttırmaktadırlar. IL-6, nöron hasarında nörotrofik etkisinin olmasının yanı sıra bazı beyin hastalıklarında nörodejeneratif etki de göstermektedir. TNF- α benzer şekilde ekspresyon derecesine bağlı olarak hücrel glutamat üretimini arttırarak nörodejenerasyona neden olabilir (109, 110).

Artmış yağ dokusu bazı beyin bölgelerinde hacim azalmasıyla ilişkilidir. Yaşam ortasında (mid-life) bulunan obezitenin hipokampal beyin atrofisi ve yürütücü işlevlerde bozulma dolayısıyla demans riskini arttırdığı bilinmektedir. Pannacciulli ve arkadaşları, ortalama $VKİ$ 39 olan bir grup hastanın postsentral girus, frontal lob, putamen, orta frontal girus gri madde dansitesinin $VKİ$ 22 olan kontrol grubuna göre azaldığını bulmuşlardır (111). Artmış $VKİ$ temporal lob gri maddesindeki nöronların

sağkalımında azalma, beyaz ve gri maddede nöronal ve/veya myelin metabolik anormallikleriyle de ilişkilidir (109).

Obezitenin serebral arterler ve serebral mikrosirkülasyon üzerindeki etkileri sonucunda vasküler demansa yol açtığı ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca obezlerde amiloid β prekürsör protein (APP) ve tau ekspresyonunun hipokampal bölgelerde arttığı, yaşam ortasında bulunan obezitenin AH gelişim riskini arttırabildiği öne sürülmektedir (110).

2.6.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon, geniş çaplı damarlarda atherom formasyonuna ve arterioskleroza, küçük çaplı damarlarda arteriolar eğriliğe (tortuosity) yol açarak arteriosklerotik değişiklikleri hızlandırır. Bu değişiklikler medial kalınlaşma ve intimal kalınlaşmaya neden olarak luminal çapı azaltarak beyin perfüzyonunun azalmasına neden olmaktadır. Hipoperfüzyon derin beyaz cevherde (leukoaraisosis) ve periventriküler alanda diffüz iskemik değişikliklere, serebral infarktlara yol açarak vasküler kognitif bozulmaya, ayrıca nöron ve sinapsların destabilizasyonu yoluyla AH patogenezinde katkıda bulunmaktadır (112).

Beyaz cevher lezyonları (White matter lessions, WML), T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde yüksek sinyal gösteren alanlardır. Bazı çalışmalarda devam eden kan basıncı yüksekliğinin WML riskini arttırdığını, aralarında bir doz-yanıt ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada WML'nin bilişsel bozulma ve demansla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beyaz maddede bu lezyonların birikiminin kortiko-subkortikal yolaklardaki bağlantıyı bozarak sonradan bilişsel bozulmaya neden olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (113).

Birçok kesitsel çalışma analizinde yüksek kan basıncı ve bilişsel bozulmayla ilgili farklı sonuçlar bulunsa da, boylamsal çalışmaların birçoğunda anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (112). Van Boxtel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24-81 yaş aralığında ortalama kan basıncı 131/74 mmHg olan, MMSE puanı 24 üzeri olan ve kronik nörolojik hastalığı olmayan, inme geçirmemiş 936 kişi çalışmaya alınmış. Hipertansiflerin normotansiflere göre harf/rakam kopyalamada daha kötü olduğu; kelime öğrenme, sözel akıcılık ve Stroop testinde belirgin fark olmadığı bulunmuştur (114).

2.6.3. Hiperlipidemi

Hiperkolesterolemi ve serebral amiloid depoları arasındaki ilişki otopsi çalışmalarında gösterilmiştir. Hayvan modellerinde hiperkolesteroleminin amiloid β peptid birikimini ve tau patolojisini hızlandırdığı, takip eden mikrogliyal aktivasyonla bellek fonksiyonlarını kötüleştirdiği gösterilmiştir (115).

Geniş popülasyon temelli çalışmalarda hiperkolesteroleminin orta yaş grubunda daha sonraki hafif bilişsel bozulmayla ilişkili olduğu açığa çıkarıldı. Prospektif gözlem çalışmalarının büyük bir kısmında statin kullanımının bilişsel bozulmaya karşı koruyucu olduğu ile ilgili bulgular elde edildi. Örneğin, Rotterdam Çalışması'nda 6992 kişi 9 yıl boyunca izlendi ve statin kullananlarda Alzheimer tip demans gelişme riskinin yaklaşık yarı yarıya azaldığı gösterildi (116).

İleri yaş grubundaki çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Bazı çalışmalarda düşük ileri yaş kolesterol seviyelerinin artmış demans riskiyle ilişkili olduğu bulunmuş. Bu çelişkili sonuçlar kolesterol düşürücü tedavilerin karıştırıcı bir faktör olması veya

bilişsel işlevleri etkileyebilecek diğer faktörlerin kontrol edilmemesi ile ilişkili olabilir (117).

Dislipidemi ayrıca insülin direncinin de önemli bir komponentidir. İnsülin lipogenezi uyarır ve lipolizi baskılar. İnsülin sinyal iletimindeki bozulma lipolizi hızlandırarak serbest yağ asidi üretimini arttırmaktadır. Vücut kolesterolünün yaklaşık %30'u beyinde olduğundan lipid metabolizmasındaki ufak değişiklikler bile bilişsel fonksiyonları belirgin olarak etkileyebilir (118).

2.6.4. İnsülin Direnci (Insulin Resistance, IR) ve Diabetes Mellitus (DM)

Diyabet, kardiyovasküler hastalık, nefropati, retinopati ve periferik nöropati gibi komplikasyonlara neden olan yaygın bir metabolik hastalıktır (119). İnsülin direnci (IR), normal seviyedeki insüline hedef dokuların yanıtındaki azalmadır ve Tip 2 DM, glukoz intoleransı, obezite, dislipidemi ve hipertansiyona neden olan majör özelliktir (118).

Beyinde insülin sinyal iletimi beslenme, vücut ağırlığı, üreme, öğrenme ve bellek düzenlemesinde kritik rol oynar. İnsan ve hayvan çalışmalarında intranasal insülin uygulamasının çalışma belleğini iyileştirdiği gösterilmiştir. İnsülin sinyal iletiminde bozulma, nöronları metabolik strese yatkın hale getirerek nöronal disfonksiyonu hızlandırmaktadır. Bozulmuş insülin sinyal iletimi, bilişsel yetilerde azalma ve AH'nı içeren demans gelişimiyle ilişkilidir (118).

Prediyabet durumunda vücut dokuları yıllarca anormal yüksek insülin seviyelerine maruz kalmaktadır. Hiperinsülinemi bilişsel bozulma ve nörodejenerasyona yol açıyor görünmektedir (120).

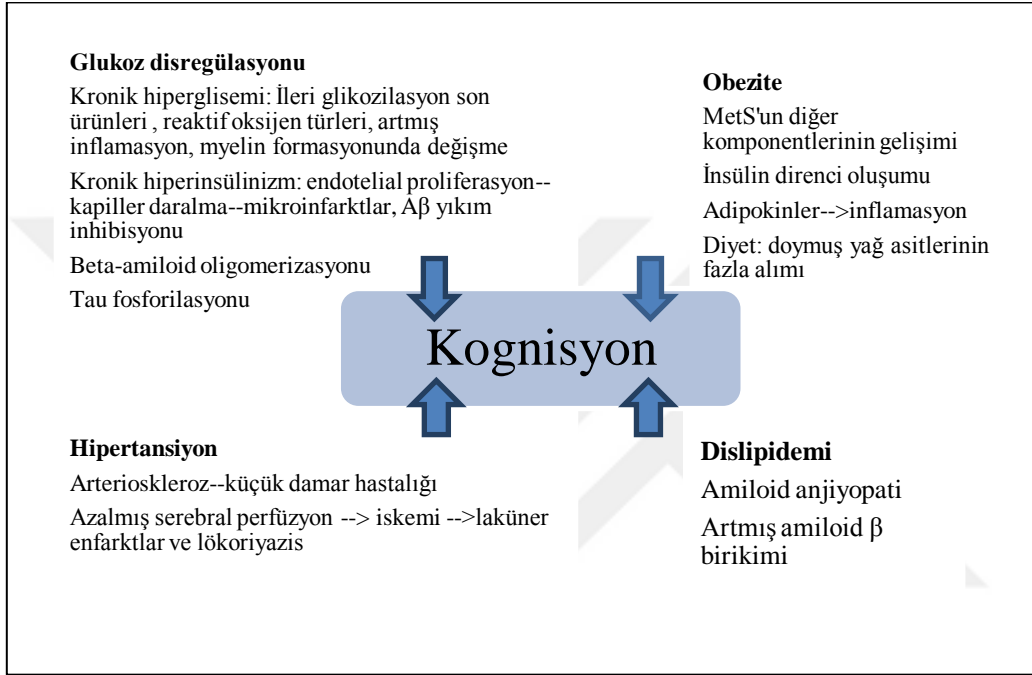
Hiperinsülinemi/hipergliseminin üç mekanizma ile beynin yaşlanma (brain aging) sürecinden sorumlu olduğu bilinmektedir: İleri glikozilasyon son ürünlerinin (advanced glycation endproducts, AGEs) birikimi, reaktif oksijen türlerine (reactive oxygen species, ROS) dönüşümünün artması, mikrovasküler patoloji. Nörokimyasal değişimler de ayrıca bilişsel bozulmaya neden olabilir. İnsülin direnci, belleğin kalıcılığını sağlayan uzun dönem potansiyalizasyonu bozmaktadır. Ayrıca diyabet hastalarında asetilkolin üretimi ve serotonin döngüsü, dopamin aktivitesi azalmakta; norepinefrin artmaktadır (121).

Tip 2 DM olan kişiler bellek, işleme hızı, yürütücü fonksiyonlar açısından diyabeti olmayan kişilerle karşılaştırıldığında ortalama 0,3-0,4 standart deviasyon altında kognitif performans göstermektedirler (119). Tip 2 DM hastalarının psikomotor hız, kompleks motor fonksiyonlar, yürütücü işlevler, bellek, işleme hızı, anlık ve gecikmiş hatırlama, verbal akıcılık, dikkat ve görsel-uzamsal yetilerde azalma ile karakterize global kognitif defisitlere sahip oldukları bulunmuştur (121).

Şizofreni hastalarında metabolik sendrom prevalansının yüksek olması İKAP kullanımının artışıyla fark edilmiştir. Bu ilaçlar glukoz metabolizması bozukluklarının majör risk faktörü olan kilo artışı ile ilişkilidir. Tam tersi, bazı çalışmalarda şizofreninin antipsikotik kullanımından bağımsız olarak glukoz metabolizması anormallikleriyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (121). Şizofreni hastalarının ve kardeşlerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, şizofreni hastalarının serumlarında insülin, C-peptid ve proinsülin seviyelerinin arttığı, büyüme hormonu (growth hormone, GH) seviyesinin azaldığı bulunmuş. GH seviyesinde azalma ve insülin seviyelerindeki artış (insülin/GH oranında artış) hem hasta grubunda hem kardeşlerinde gözlenmiştir.

Bu bulgular ışığında insülin ve GH sinyal yollarında bozulmayı içeren bir moleküler endofenotipin şizofreni riskinde artışla ilişkili olabileceği öne sürülmüş (122).

Şekil 1. Metabolik Sendrom Komponentleri ve Bilişsel Bozulmaya Yol Açan Muhtemel Patofizyolojik Etkileri (121)



2.7. Şizofreni ve Metabolik Sendrom

Şizofreni gibi ağır mental hastalığı bulunan kişilerde yaşam beklentisi normal popülasyona göre az olmaktadır. Ağır mental hastalığı olan kişilerde KVH nedeniyle olan ölüm 2 kat artmıştır (123). MetS, KVH için öngördürücü olan anormal klinik ve metabolik bulguların bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Bu anormal bulgular visceral yağlanma, insülin direnci, artmış kan basıncı, düşük HDL kolesterol seviyesi ve artmış TG seviyelerini içermektedir. Genel popülasyonda MetS, diyabet gelişimi için 4 kat,

koroner kalp hastalığı, inme ve erken ölüm için yaklaşık 2 kat artmış riskle ilişkilendirilmiştir (124).

Şizofreni hastalarında görülen artmış MetS riski ile ilişkili kısmen birbiriyle örtüşen ve birbirini tamamlayan 3 faktör ileri sürülmüştür: yaşam tarzı ile ilgili faktörler, psikotik bozukluğun kendisi ve antipsikotik tedavi. Şizofreni hastalarının MetS geliştirme riskini arttıran yaşam tarzı ile ilgili faktörler sedanter yaşam, düzenli fiziksel aktivite azlığı, kötü beslenme alışkanlıkları, madde kullanımı ve sigara kullanımını içermektedir. Negatif semptomlar ve strese yatkınlık gibi hastalıkla ilişkili faktörler yaşam tarzı ile ilgili faktörleri etkilemektedir (123).

MetS riskinin majör belirleyicilerinden biri uzun hastalık süresidir. Kötü sağlık alışkanlıkları ve antipsikotiklere maruziyetin uzun dönemdeki birikici etkileri kardiyometabolik hastalıklar açısından riski arttırmaktadır (124).

İKAP'lerin kullanımının yaygınlaşmasıyla beraber kilo alımı, serum lipid değişiklikleri, glukoz intoleransı gibi metabolik yan etkiler artarak yaygınlaştı. Genel popülasyonda %30 olan obezite oranları tedavi alan şizofreni hastalarında %40-60'lara yaklaştı. Antipsikotikler arasında İKAP'ler sıklıkla metabolik yan etkilerle ilişkilidir, ayrıca tiyoridazin, klorpromazin gibi BKAP'ler belirgin kilo artışına yol açabilir. Diğer metabolik anormallikler açısından klozapin ve olanzapin (olasılıkla ketiyapin ve düşük potensli tipik antipsikotikler) obezite ve glukoz intoleransı yan etkilerinden bağımsız olarak hiperlipidemiye yol açabilir. Klozapin, hipertansiyon riskini artırabilir (125).

Mitchell ve arkadaşlarının yaptıkları bir metaanalizde her 3 şizofreni hastasının 1'inde MetS olduğu, 2 hastadan 1'inin aşırı kilolu olduğu, 5 hastadan 1'inde belirgin hiperglisemi olduğu, 5 hastadan en az 2'sinde lipid anormalliklerinin olduğu

belirtilmiş. Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya, İspanya ve Türkiye verilerine bakıldığında MetS açısından minör farklılıklar bulunmaktadır (124). CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) çalışmasında yaklaşık üçte bir hasta NCEP kriterlerine göre MetS tanısını karşılamaktadır (126).

Birçok çalışmada kadınlarda MetS prevalansının erkeklerden fazla olduğu, 3 kata kadar çıkabildiği belirtiliyor. MetS prevalansı yaşla birlikte normal popülasyonda artmaktadır ve benzer bir eğilim şizofreni hastalarında da görülmektedir (127). Birçok çalışmada bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 diyabet insidansının hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında ve onların 1. derece akrabalarında genel topluma oranla yüksek olduğu gösterilmiştir (128). Liu ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada şizofreni ve Tip 2 diyabet hastalıklarında patogenetik ilişkiyi açıklayacak birtakım yatkınlık yaratan genlere ulaşmışlardır. AKT, her iki hastalığa neden olan patogenetik süreçlerde rol oynayan asıl komponent olabilir (129).

Son on yılda şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve diğer non-affektif psikozları içeren psikotik bozukluklara sahip hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozuklukların genel popülasyondan daha fazla olduğu ile ilgili kanıtlar artmaktadır (130). Bartoli ve arkadaşlarının yaptıkları bir metaanalizde şizoaffektif bozukluk hastalarının MetS'dan şizofreni ve diğer non-affektif psikozlara kıyasla 1,41 kat daha fazla etkilendiklerini göstermişlerdir. Affektif semptomların var olmasının bu hastaları sedanter ve sağlıksız yaşam biçimlerine yatkın hale getirdiklerini öne sürmüşlerdir. Ayrıca şizoaffektif bozukluk hastalarının antipsikotikler yanında antidepresanlar ve duygudurum dengeleyiciler ile tedavi ediliyor olmaları kilo alımı ve diyabeti içeren ciddi metabolik anormalliklere yatkınlıklarını açıklayabilir (131).

Steylen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada antipsikotik tedaviye ek olarak antidepresan ve/veya duygudurum dengeleyici kullanan hastalarda MetS oranının daha fazla olduğu bulunurken; MetS parametreleri ve antidepresan ya da duygudurum dengeleyici çeşitleri arasında bir ilişki gösterilememiş (132). Nörobiyolojik perspektiften bakıldığında, affektif semptomların hipotalamo-pituiter-adrenal eksen disregülasyon ile ilişkili olduğu düşünülürse, hiperkortizolizm sentral obezite, diyabet, hipertansiyon gibi birçok ciddi metabolik anormalliklere yol açıyor olabilir (133).

2.8. Antipsikotik İlaçlar ve Metabolik Yan Etkileri

MetS insülin direnci, dislipidemi, hiperglisemi, santral obezite ve hipertansiyonu içermektedir. İKAP'lerin kullanımındaki artışla bu yan etkiler sık görülmeye başlanmıştır. İKAP'ler metabolik yan etkilerle en çok ilişkilendirilen ilaçlar olsa da, klorpromazin ve tiyoridazin gibi düşük potensli BKAP'ler de kilo alımına yol açabilmektedir (125). Klorpromazin ve diğer düşük potensli fenotiyazinlerin kullanımını takiben anormal glukoz düzenlenmesi ile ilgili raporlar ortaya çıkmıştır. Fenotiyazin tedavisiyle varolan diyabetin kötüleşmesi ve yeni başlayan tip 2 diyabet vakaları gözlenmiştir. Ayrıca, fenotiyazin tedavisi plazma lipid seviyelerinde değişiklik ve artmış vücut ağırlığıyla ilişkilendirilmiştir. Haloperidol gibi yüksek potensli BKAP'lerle raporlanan diyabet vakaları oldukça sınırlıdır. Koller ve arkadaşları FDA İlaç Gözetim Sistemi'nde (MedWatch Drug Surveillance System) 20 vakanın tanımlandığını belirtmişlerdir (134).

Bazı İKAP'ler 6 haftalık bir kullanımdan sonra şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarını kontrol altına almalarının yanı sıra farmakoterapinin başlangıcından 3 ay

gibi kısa bir sürenin sonunda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olan kardiyometabolik değişimleri başlatabilmektedirler (135).

Klozapin ve olanzapinle tedavi edilen hastalarda MetS, kilo artışı, hipertrigliseridemi, insülin direnci ile kendini belli etmektedir. Olanzapin ve klozapinin, bazal VKİ'nden bağımsız olarak obezite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi gelişimini hızlandırdığı öne sürülmektedir (136).

Yeni kanıtlar atipik antipsikotiklerle indüklenen MetS'un 4 biyolojik fenomen aracılığıyla olduğunu göstermektedir: 1) adiposit diferansiasyon belirteçlerinde değişiklikler, 2) karaciğer ve yağ dokularında lipid biyosentezi/birikiminin indüklenmesi, 3) adiposit ve karaciğer hücrelerinde SREBP (sterol regulatory element-binding protein) upregülasyonu, 4) hipotalamusta POMC, CART, D2, 5-HT2 ve H1 ile ve periferel dokularda M3 reseptörleri ile düzenlenen iştah kontrol sinyallerinin bozulmasıyla ortaya çıkan hiperfaji. Genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra inaktif yaşam biçimi, hastalık süresi, kötü diyet alışkanlıkları, sigara da bu hastalarda obezite gelişimine neden olmaktadır. Atipik antipsikotiklerle indüklenen MetS ayrıca etnik köken, kadın cinsiyet ve ileri yaş gibi faktörlerle de artabilir (135).

Atipik antipsikotikler ve MetS ile ilişkili olası mekanizmalar aşağıda başlıklar halinde incelenmiştir.

2.8.1. Kilo Alımı ve Abdominal Obezite

Sharma ve arkadaşlarının yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında şizofreni hastalarında İKAP'lerle kilo alımı 1,5 ay ile 90 ay arasında görülebildiği belirtilmiştir (137). Tedavi başlangıcında düşük kilolu olanların, tedaviye iyi yanıt verenlerin, beyaz ırk dışındaki ırklara mensup olanların, genç yaşta tedaviye başlayanların, kadın

hastaların ve birden fazla ilaç kullananların genel olarak antipsikotik ilaç kullanımıyla daha fazla kilo aldıkları bildirilmiştir (138).

6 haftalık bir takipte risperidonla haftalık ortalama 0,442 kg alındığı gözlenmiştir (139). Olanzapinle yapılan bir çalışmada hastaların ilk 3 haftada hızlı kilo alımlarının olduğu, %15'inin bazal vücut ağırlıklarının %7'sinden fazlasını aldıkları gösterilmiştir (140). 10 haftalık klozapin tedavisiyle 4 kg'lık bir vücut ağırlığı artışı olduğu tahmin edilmektedir. Klozapinle uzun dönem tedavi 6-12 aylık bir sürede 6-12 kg'lık artışla ilişkili bulunmuştur (134). Leucht ve arkadaşlarının yaptıkları bir metaanalizde olanzapin, zotepin ve klozapin en fazla kilo artışıyla; aripiprazol, lurasidon, ziprasidon ve haloperidol en az kilo artışıyla ilişkili bulunmuştur (141). Atipik antipsikotik kullanan hastalarda 1 yıl içindeki kilo artışının izlendiği bir çalışmada en fazla kilo artışına neden olan ilacın olanzapin olduğu saptanmıştır. Risperidon ve ketiyapinin olanzapinden daha az kilo artışına neden olduğu bildirilirken, sertindolün orta derecede kilo artışına neden olduğu, aripiprazol ve ziprasidonun ise düşük risk taşıdıkları çalışmalarda gösterilmiştir (3).

Dopamin, serotonin, histamin nörotransmisyon etkileşimi iştahı düzenlemektedir. Lateral hipotalamus vücut ağırlığı regülasyonunda önemli bir anatomik bölgedir. Dopaminin bu bölge üzerindeki iştah azaltıcı etkisinin antipsikotik ilaçlarla bloke edildiği bilinmektedir (3).

Serotonerjik sistemin, özellikle 5-HT_{2C} antagonizması besin alımını artırıcı etki göstermektedir (27). Hipotalamusun histamin tarafından uyarılmasının anorektik etki oluşturduğu, arkuat ve paraventriküler nukleuslarda bulunan H₁ ve H₃

reseptörlerinin antipsikotiklerle bloke edilmesinin besin alımını arttırdığı bildirilmiştir (138).

İnsülin duyarlılığı ile serum leptin düzeyleri arasında negatif bir ilişki mevcuttur. Antipsikotik ilaçların muhtemelen 5-HT_{2C} antagonizması yoluyla leptinin hipotalamus üzerindeki etkisini baskılaması nedeniyle leptin direncinin ortaya çıktığı öne sürülmektedir (3).

Çevresel ve/veya epigenetik faktörler de atipik antipsikotiklerle indüklenen MetS'a neden olabilir. Örneğin, ADRA2A polimorfizmine bakıldığında C allelini taşıyanlar, GG allelini taşıyanlara göre klozapin veya olanzapinle daha fazla kilo almaktadırlar (135).

2.8.2. Glikoz Metabolizması Bozuklukları ve Diyabet

Epidemiyolojik çalışmalar, atipik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarında diyabet gelişme riskinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, hiç antipsikotik kullanmamış şizofreni hastalarında bile Tip 2 DM gelişme riskinin genel popülasyondan 2-3 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir (142). İnsülin direnci gibi metabolik anormalliklerin atipik antipsikotik tedavisine başlamadan önce de bulunduğu, var olan bazal insülin direncinin Tip 2 diyabete ve MetS'a zemin hazırladığı, MetS ve bileşenlerinin gelişiminin atipik antipsikotik kullanımından bağımsız olduğu görüşleri de mevcuttur (3). Bunun yanı sıra atipik antipsikotik kullanımının şizofreni hastalarında diyabet ve obezite riskini arttırdığı, tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında atipik antipsikotiklerin diyabete %9 daha fazla yol açtığı bildirilmiştir (143).

Citrome ve arkadaşları, atipik antipsikotik kullanan şizofreni hastalarının tipik antipsikotik kullananlara göre diyabet geliştirme riskinin daha fazla olduklarını bulmuşlardır. Benzer şekilde 56.000 hastalık geniş bir popülasyon çalışmasında diyabet riski olanzapin ya da klozapin kullananlarda tipik antipsikotik kullananlardan fazla olduğu gösterilmiştir (142). CATIE çalışmasında olanzapinle tedavi edilen hastaların glikolize hemoglobin ve kan glukozu seviyelerinin, perfenazin, ketiyapin, risperidon ya da ziprasidon kullanan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (144).

Literatürde klozapin kullanan bazı hastalarda belirgin kilo artışı olmaksızın diyabetin geliştiğine dair bildirimler bulunmaktadır. Klozapinin büyüme hormonunu etkileyerek IGF-I salınımını bozduğu ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Ketiyapinin şizofreni hastalarında nadiren hiperglisemiye ve glikoz intoleransına neden olduğu bildirilirken, atipik antipsikotiklerle ilişkili metabolik komplikasyonları içeren 48 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde risperidon, ketiyapin ve sertindolün serum glikoz düzeylerini orta derecede artırdığı ifade edilmiştir. Aripiprazol ile yapılan 26 hafta süreli bir çalışmada açlık kan şekeri düzeylerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ziprasidon ile ilgili sınırlı sayıda veri olmasına karşın diyabetojenik bir etki göstermediği düşünülmektedir (3, 145).

Abdominal obezite atipik antipsikotiklerle tedavi edilen şizofreni hastalarında insülin direncini arttırmakta ve hiperglisemiye yol açmaktadır. Bu nedenle bu ilaçların insülin duyarlılığı üzerindeki doğrudan etkilerinden ziyade, kilo alımına neden olarak diyabet riskini arttırdığı savunulmuştur. Olanzapinin diyabetle diğer antipsikotiklere göre daha fazla ilişkilendirilmiş olması bu görüşü desteklemektedir (3).

Prelinik alışmalar M3 reseptör blokajının insülin salınımını azalttığını göstermiştir. Klozapin ve olanzapin doğrudan β hücre fonksiyonunu bozarak veya M3 reseptör antagonizması yoluyla insülin salınımını azaltabilmektedir (142).

5-HT2A ve 2C reseptör antagonizması hiperglisemi ve kilo alımıyla ilişkilidir. Atipik antipsikotiklerin 5-HT2A reseptör antagonizması yoluyla glikozun kas ya da yağ dokusuna alımını baskılama potansiyellerinin olduğu belirtilmektedir. Amisülpirid dışındaki atipik antipsikotikler 5-HT2 reseptörünü antagonize etmektedirler. Bu nedenle bu antipsikotikler, 5-HT2 reseptörü aracılı kas glukoz taşıyıcılarının regülasyonu ile insülin duyarlılığını azaltabilirler (146). 5-HT1A reseptör agonizması plazma kortikosteron düzeylerini artırarak hiperglisemiye neden olmaktadır. D2 reseptörlerine kıyasla 5-HT1A reseptör antagonizması daha güçlü antipsikotiklerin hiperglisemiye daha az neden oldukları gösterilmiştir (147).

Antipsikotikler doğrudan glukoz transport proteinine bağlanarak onu bloke edebilirler. Glikoz alımının bu ilaçlarla baskılanmasının nöronal hücrelerde göreceli olarak glukoz deprivasyonuna neden olduğu, bu durumun yeterli enerji substratını sağlayabilmek için glikoz transport proteinlerinin ekspresyonunu tetiklediği, bu ilaçlara kronik maruziyet durumunda glikoza bağımlı metabolik süreçlerin bozulduğu ve hücre bölünmesini durdurduğu düşünülmektedir (3).

2.8.3. Lipid Metabolizmasına Etkileri

Şizofreni hastaları dislipidemi açısından artmış risk altındadır. Sedanter yaşam, beslenme tarzları yanında kullanılan antipsikotik ilaçlar da dislipidemi arttırabilir (142).

Dislipidemi kilo artışıyla ilişkili görülmektedir. Klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, belirgin kilo artışı olan olanzapin ve klozapin kullanan hasta grubunda ortalama kolesterol seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir (148). Shirzadi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada klozapin ve olanzapin ile daha az oranda ketiyapin artmış trigliserid ve total kolesterol seviyeleri ile ilişkiyken, risperidon ve aripiprazolün lipid parametreleri üzerine olan etkisi yok veya minimal olarak bulunmuştur (149). Atipik antipsikotikler, dislipidemi geliştirme potansiyellerine göre risk azalacak şekilde klozapin, olanzapin, ketiyapin, risperidon, ziprasidon ve aripiprazol olarak sıralanabilir (150).

Antipsikotik ilaçların lipid metabolizması üzerindeki etkileri doza bağımlı gibi görünmektedir. Atipik antipsikotiklerin serum konsantrasyonları ile insülin direnci ve dislipidemi ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, ilaç konsantrasyonu ile serum insülin ve trigliserid düzeylerindeki artış doğrudan ilişkili bulunmuştur. Trigliserid düzeylerinin izlendiği başka bir çalışmada dislipideminin atipik antipsikotik kullanımının 41-120. günlerinde en yüksek seviyede olduğu, sonrasında trigliserid düzeylerinin azaldığı fakat bir yıllık takip süresince normal sınırların üzerinde seyrettiği gösterilmiştir (3).

Lipoprotein lipaz (LPL), atipik antipsikotiklerle indüklenen metabolik sendromda anahtar rol oynamaktadır. LPL, trigliserid hidrolizi ve serbest yağ asitlerinin transportunda görevlidir. İn vivo ve invitro koşullarda LPL klozapin tarafından inhibe edilmektedir. Dişi Sprague-Dawley ratlarında klozapinin serumda glukozu ve serbest yağ asitlerinin artışı indüklediği gözlenmiştir (135).

2.8.4. Hipertansiyon

Şizofreni hastalarında koroner kalp hastalığı nedeniyle ölüm oranının genel popülasyondan %90 daha fazla olduğu, hipertansiyonun bu hastalarda koroner kalp hastalığı mortalitesini ana risk faktörü olduğu belirtilmiştir (151).

Hipertansiyon gelişiminden viseral yağ dokusundaki artışın endotelial disfonksiyona yol açarak kardiyovasküler sistemi etkilemesi sorumlu tutulmaktadır. Bununla ilişkili olarak, kilo artışının sistolik kan basıncındaki artışla ilişkili olduğu, VKİ ve hipertansiyon gelişimi arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3). Atipik antipsikotiklerden klozapinin sistolik ve diyastolik kan basınçlarında artışa neden olduğuyla ilgili veriler bulunmaktadır. Klozapinin muhtemel α_2 adrenerjik aktivitesi nedeniyle kan basıncını artırabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada olanzapin kullanan grubun kan basıncında belirgin bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir (152). Diğer atipik antipsikotiklere bakıldığında ise risperidon kullanımı ile sınırlı sayıda hipertansiyon olgusu bildirilirken, ketiyapin nadir olarak hipertansiyona neden olmaktadır. Aripiprazol kullanımıyla ilişkilendirilen birkaç tane hipertansiyon vakası mevcuttur. Ziprasidon ile tedavi edilen hastaların en azından %1'inde hipertansiyon gelişimi bildirilmiştir. Sertindolün ise kan basıncı üzerine etkisinin minimal olduğu belirtilmektedir (3).

2.9. Şizofrenide Metabolik Sendromun Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Son 20 yılda şizofreni tedavisinde iki önemli alan ortaya çıktı ve yapılan araştırmaların önemli konusu haline geldi. İlki, birçok alanda özellikle genel popülasyon ortalamasınının 1-2 standart deviasyon altında olan kısa dönem bellek ve yürütücü işlevlerdeki ciddi bilişsel bozulma, ikincisi ise hem klinisyenler hem de

araştırmacılar için önplanda olan şizofreni ile ilişkili metabolik disregölasyonudur (9). CATIE çalışmasında kronik şizofreni hastalarının yaklaşık %43'ünde metabolik sendrom olduğu gösterilmiştir (126). Diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve obeziteyi içeren kardiyovasküler risk faktörleri demans ve hafif bilişsel kayıplar için de önemli risk faktörleridir. şizofreni hastalarında bilişsel bozulmanın vasküler faktörler açısından araştırılması yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesi açısından önem kazanmaktadır (153).

şizofreni hastalarının %40-60'ı aşırı kilolu ya da obezdir. Biriken kanıtlar obezitenin non-şizofrenik popölasyonda bilişsel bozulmayla ilişkili olduğunu göstermektedir. 2223 sağlıklı ve 32-62 yaş aralığında kişilerin alındığı bir çalışmada VKİ diğer faktörlerden bağımsız olarak bilişsel fonksiyonlarla (Word-list learning ve digit-symbol substitution test) ilişkili bulundu (154).

Guo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 896 şizofreni hastasının %54'ü aşırı kilolu ve obez olarak bulunmuştur. VKİ arttıkça Weschler Memory Scale-Revised (WMS-R) görsel üretim alt ölçeği (*görsel öğrenme ve anlık hatırlama*), Weschler Erişkin Zeka Ölçümü-Revise formu (WAIS-R) şifre alt ölçeği (*işlemeleme hızı*) ve kompozit z skorunda düşüş görölmüştür. Obez şizofreni hastaları, normal kilolu hastalardan Trail Making Test B (*işlem hızı ve yürütücü işlevler*), Weschler Memory Scale-Revised (WMS-R) görsel üretim alt ölçeği, Weschler Erişkin Zeka Ölçümü-Revise formu (WAIS-R) digit symbol alt ölçeği ve kompozit z skoru alanlarında daha düşük puan almışlardır ($p's \leq 0.004$) (155). Obezite bilişsel fonksiyonlarda azalmaya neden olan vasküler değişiklikler, bozulmuş insülin regölasyonu, kardiyovasküler işlevsellikte azalma gibi faktörlerle ilişkilidir. Obezite ile ilişkili nonvasküler faktörler

de bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Adipositlerden salgılanan bir protein olan leptin, öğrenme ve bellek üzerinde önemli rol oynuyor olabilir. İlginç olarak yaşlı bireylerde yüksek leptin düzeyleri bilişsel bozulmaya karşı koruyucu görünmektedir. Obezitede leptin direnci bilişsel bozulmayla ilişkili olabilir. Ayrıca bilişsel bozulması olan şizofreni hastaları obez oluyor da olabilir (155, 156). Leptin, hayvan modellerinde öğrenmeyi, uzamsal belleği ve uzun dönemli güçlenmeyi kolaylaştırmaktadır, N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) reseptör fonksiyonunu arttırmakta ve hipokampustaki sinaptik plastisiteyi modüle etmektedir (153). VKİ ve bilişsel bozulma arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Friedman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hipertansiyonu olan şizofreni hastalarının, daha zayıf sözel bellek performansına sahip oldukları, artmış VKİ'nin hem şizofreni hastalarında hem de kontrol grubunda daha ılımlı olarak zayıf sözel bellek performansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular nonpsikiyatrik popülasyonda bulunan hipertansiyon ve zayıf bilişsel performans ilişkisi ile uyumludur. İlginç olarak bu çalışmadaki hastaların hepsi antihipertansif tedavi almaktadır ve hipertansiyonun etkisi sözel bellek ile sınırlıdır. Tam tersi antihipertansif tedavi almayan hastalarda sözel bellek bozukluklarına ek olarak yürütücü işlevler, motor hızı da kapsayan geniş nöropsikolojik bozulma paternleri gözlenmektedir. Bu şizofreni hastalarında da geçerliyse, şizofreni popülasyonunda tedavi edilmemiş hipertansiyon oranı fazla olduğundan önemli bir tedavi noktası haline gelmektedir (153, 157). Hipertansiyon, ateroskleroza kolaylaştırmanın yanı sıra oksidatif stres ve artmış renin-anjiyotensin sistem üzerinden de bilişsel bozulma ile ilişkilidir. Transgenik farelerde renin-anjiyotensin sisteminin sürekli aktivasyonu bilişsel fonksiyonları bozmaktadır.

Anjiyotensin II tip 2 reseptör antagonisti kan basıncını düşürmekte ve bilişsel bozulmayı düzeltmektedir. Aynı etki hidralazin ile görülmemektedir (158).

Şizofreni hastalarında DM sıklığı normal kontrollerle karşılaştırıldığında fazladır ve %8-22 oranında değişmektedir. Bu kısmen uzun dönem tedavilerin yan etkisine bağlı olsa da yeni çalışmalarda hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında dahi glukoz intoleransı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, diyabetle ilişkili metabolik bozulmanın şizofreniye eşlik eden intrinsik anormalliklerle birlikte olabileceğini göstermektedir (8). Genel popülasyonda diyabet; bellek, dikkat ve psikomotor hızda anormal performans ile ilişkilidir (159). Dickinson ve arkadaşları diyabeti olan şizofreni hastalarında işleme hızı ve görsel/uzamsal yetilerde bozulma gözlemişlerdir. Ayrıca bu bozulma diyabet şiddetiyle ilişkili göstergelerle ilişkili bulunmuştur (6). Takayanagi ve arkadaşlarının 1289 şizofreni hastasıyla yaptıkları çalışmada diyabeti olan şizofreni hastalarının vijilans, işleme hızı, karar verme alanlarında bilişsel defisitlerinin olduğu, sözel/çalışma belleğinde belirgin farklılık olmadığı bulunmuştur (8).

Lancon ve arkadaşlarının 168 şizofreni hastasıyla California Verbal Learning Test (CVLT) kullanarak yaptıkları bir çalışmada MetS ve sözel öğrenme, kısa ve uzun dönem bellek ölçümlerinde bozulma arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmaya göre MetS komponentlerinden hipertrigliseridemi, abdominal obezite, düşük HDL kolesterol seviyeleri bellek bozukluğuyla ilişkisi olan en önemli faktörlerdi. İlginç olarak bu çalışmada hiperglisemi ve hipertansiyon ile bilişsel bozukluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar hipertansiyon ile bilişsel bozulma arasında bir ilişki gösteren Friedman ve arkadaşlarının (yaş ortalaması 47,3) çalışmasıyla ters düşmektedir. Bunun bir açıklaması popülasyonlar arasındaki farklılıklar olabilir,

özellikle Lancon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görece genç bir popülasyonun olması (yaş ortalaması 36,6) etkili olmuş olabilir (4).

Lindenmayer ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada MetS olan hastalar olamayanlara kıyasla işleme hızı, dikkat/vijilans, karar verme/problem çözme alanlarında daha kötü bilişsel performans göstermişlerdir. Düşük HDL seviyesi, geniş bel çevresi, yüksek trigliserid seviyesi dikkat/vijilans performanslarında düşüklükle belirgin olarak ilişkili bulunmuştur (2). Bu çalışmada artmış kan basıncı ve bilişsel işlevlerde bozulma arasında bir ilişki bulunmamış. MetS'un bilişsel işlevleri bozucu patofizyolojik mekanizmalarına bakıldığında ise metabolik değişikliklerin aterosklerotik değişikliklere ve insülin sensitivitesinde değişikliğe yol açarak insüline yanıtın azalmasıyla ilişkili olabilir. Bu değişiklikler hızlı nörotransmitter salınımında bozulmaya yol açarak işleme hızında azalmaya yol açıyor olabilir (120).

Wysokinski ve arkadaşları metabolik anormallikler ve bilişsel performans arasındaki ilişkiyi CNS Vital Signs (CNS Vital Signs LLC, Morsville, USA, CNSVS) bataryası kullanarak incelemişlerdir. Bu bataryada yer alan testler, sözel bellek testi (verbal memory test, VBM), görsel bellek testi (visual memory test, VIM), parmak vuruş testi (finger tapping test, FTT), sembol rakam kodlama (symbol digit coding, SDC), stroop testi (stroop test, ST), dikkati kaydırma testi (shifting attention test, SAT), sürekli performans testi (continuous performance test, CPT)dir. Bu çalışmada lipid parametreleri nörokognitif indeks, bilişsel esneklik, yürütücü işlevler, karmaşık dikkat, düşüklüğü ve uzun total test süresi ile ilişkili bulunmuştur. Dislipidemi olması ayrıca yavaş reaksiyon zamanı, bilişsel esneklik ve yürütücü işlevlerde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Artmış kan glukoz seviyesi kompozit bellek (kelimeleri ve geometrik

figürleri tanıma, hatırlama ve geri çağırma) ve sözel bellekte düşüklük ve reaksiyon zamanında yavaşlamayla ilişkiliyken, artmış açlık plazma glukoz seviyesi kompozit bellek, psikomotor hız ve sözel bellekte azalmayla ilişkiliydi. Obez hastalarda total test süresi uzun, işleme hızı ve psikomotor hız yavaştı. Abdominal obezitesi olanlarda total test süresi daha uzundu (OR: 1,01). Bu çalışmada lipid ve glukoz anormallikleri bozulmuş bilişsel performansın en iyi yordayıcıları olarak bulunmuştur (7).

Bilişsel işlevler ve MetS arasındaki ilişkiyi RBANS (The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) kullanarak araştıran bir çalışmada dikkat, anlık bellek, gecikmiş bellek skorlarının MetS grubunda belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur. Görsel uzamsal beceriler ve dil skorları açısından ise MetS olan ve olmayanlar arasında belirgin farklılık olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışma MetS'in bilişsel işlevlerden özellikle anlık bellek ve geri çağırma fonksiyonlarını bozduğuna işaret etmektedir (160). MetS ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri serebrovasküler patolojik değişikliklere yol açarak beyin kan akımını geniş ölçüde azaltarak beyinde kronik hipoksik iskemik hasara yol açıyor olabilir. Talamus ve hipotalamusu içeren bellekle ilişkili beyin yapıları hipoksik iskemik hasara daha duyarlı olduklarından en çok hasarlanan bölgeler olmaktadır (161).

Nörokognisyonu BACS (The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) kullanarak değerlendiren başka bir çalışmada hipertansiyon ile sözel bellek ve sözel akıcılık arasında negatif bir ilişkili bulunurken ilginç bir şekilde hiperglisemik fakat diyabetik olmayan hasta grubunda sözel bellek ve sözel akıcılık skorları daha iyiydi. Bu bulgu diyabetin sözel bellek ve çalışma belleği dışında diğer bilişsel alanlarda negatif etkisinin gösterildiği CATIE çalışmasıyla kısmen uyumluydu. Ancak CATIE

çalışmasında hiperglisemi için sınır değeri 126 mg/dl iken bu çalışmada 100 mg/dl olarak alınmıştır (162).

Bugüne kadar MetS ve bilişsel işlevleri araştıran çalışmalardan CATIE çalışmasında MetS varlığı ve bilişsel işlevlerde bozulma arasında ilişki gösterilememiştir. Fakat bu çalışmanın özelliği MetS komponentlerinin her birinin bilişsel işlevlerle olan ilişkisinin incelenmemiş olmasıdır (163). Avrupa asıllı sağlıklı 3152 erkeğin alındığı büyük örneklemliler başka bir çalışmada ise çalışmaya katılanların %32'si MetS tanı kriterlerini karşılamış olup, yaşam biçimi ve sağlıkla ilgili karıştırıcılar düzeltildikten sonra yapılan analizlerde MetS olan ve olmayan gruplar arasında bilişsel fonksiyon skorları arasında belirgin fark bulunmamıştır. MetS bileşenleri tek tek incelendiğinde ise diyabeti olanlarda bellek, yürütücü işlevler ve işleme hızında daha zayıf performans gösterdikleri bulunmuştur (164).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Örneklemine Seçimi

Araştırmaya 02.12.2015-29.04.2016 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve DSM-5 ölçütlerine göre şizofreni ya da şizoafektif bozukluk tanısı konulmuş olan 18-65 yaş arasındaki 82 hasta davet edilmiştir. İki hasta çalışmaya katılmak istemediğini belirtmiştir. Bir hastanın MetS ile ilişkili kan parametreleri eksik olduğundan örneklemden çıkarıldı. Toplam 79 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

3.1.1. Araştırmaya Alınma Ölçütleri: Semptomatik remisyon döneminde olan 18-65 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya alındığı için PANSS toplam skoru <60 olması ve antipsikotik tedavi de en az 4 haftadır stabil dozda olması çalışmaya dahil edilme kriteri olarak belirlenmiştir. Hastaların bilişsel fonksiyonları değerlendirileceği için olası bir kognitif bozukluğu dışlamak için Kısa Mental Durum Muayenesi Test puanının da (MMSE) >24 olması gerektiği kabul edilmiştir.

3.1.2. Araştırmanın Dışında Bırakma Ölçütleri: 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olan hastalar ile eşlik eden mental retardasyon, kafa travması öyküsü, organik beyin sendromu, alkol-madde bağımlılığı, dejeneratif nörolojik hastalık varlığı, stabil olmayan kardiyovasküler, renal, gastrointestinal, hepatik rahatsızlıklar, unregüle diyabetes mellitus, unregüle hipertansiyon, gebe ve emzirme döneminde olmak ve okur yazar olmayan hastalar alınmamıştır.

3.2. Değerlendirme Araçları

Hastalara demografik veri formunun ardından klinik durumlarını belirlemek amacıyla PANSS ve CSDDÖ verildi; ardından da hastaların bilişsel kapasitelerinin değerlendirilmesi amacıyla dikkat, bellek ve yürütücü işlevleri değerlendiren testler uygulanmıştır. Metabolik sendrom için NCEP-ATP III kriterleri kullanıldı. Hasta grubu metabolik sendromu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılacak ve bilişsel testlerden aldıkları puanlar karşılaştırılmıştır. Testler hakkında ayrıntılı bilgi aşağıda verilmiştir.

Sosyodemografik ve klinik veri toplama formu: Hastaların sosyodemografik özelliklerini, hastalıklarının geçmiş ve güncel durumunu, aldıkları tanı ve tedaviyi, komorbid durumları, aile öykülerini, yasal sorunları değerlendirmek için kullanılan form olup, görüşmeci tarafından uygulanmıştır.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS): Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan onaltısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından 1994 yılında yapılmıştır (165).

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CSDDÖ): Calgary şizofrenide depresyon ölçeği, 1992 yılında Addington ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Ölçek, şizofreni bulunan hastalarda depresyon yönünden değerlendirme yapmak ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Toplam 9 maddeden oluşan ölçek dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her madde 0-3 arasında değişen puanlar almakta ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilmektedir.

Ölçeğin doldurulması hasta ile görüşmeye, görüşme sırasındaki gözlemlere, hasta yakınlarından alınan bilgilere göre yapılmaktadır. Ölçeğin Türkçe formunun geçerliği ve güvenilirliği 2000 yılında Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (166).

Öktem Sözel Bellek Sürçleri Testi (Öktem-SBST): Sözel öğrenme ve belleğin çok faktörlü araştırılması için geliştirilmiş bir testtir. A, B ve C listeleri olarak üç listenin de kullanılabileceği ön yüzünde 15 test kelimesinin, arka yüzünde 45 kelimelik (30 çeldirici kelime ve 15 hedef kelime) tanıma listesinin olduğu bir sayfadan oluşmaktadır. Ön yüzündeki 15 test kelimesinin altında 10 yatay çizgiden oluşan satırların her birine, hastanın 10 denemedeki performansları işlenmektedir. 30-40 dakikalık süre ardından uzun süreli bellek değerlendirmesi yapılmaktadır. Öğrenme süreci bölümü boyutları dahilinde anlık bellek, toplam öğrenme, öğrenme yanlışı, perseverasyon, tutarsızlık, en yüksek öğrenme, kritere ulaşma; uzun süreli bellek boyutları dahilinde uzun süreli bellek (USB) kendiliğinden hatırlama, USB hatırlama yanlışı, USB tanıma, USB toplam hatırlama, USB yanlışı tanıma puanları hesaplanmaktadır. Standardizasyon çalışması Prof. Dr. Öget Öktem Tanör tarafından 1992 yılında yapılmıştır (167).

Weschler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R): WMS-R'nin yetişkinler üzerindeki güvenilirlik çalışması 18-44 yaşlarında 30 kadın ve 24 erkek olmak üzere toplam 54 gönüllü katılımcı üzerinden yürütülmüştür. 13 temel alttesti bulunmaktadır. Bu çalışmada görsel üretim I ve II ile mantıksal bellek I ve II alt testleri uygulanacaktır. Görsel üretim I alttestinde katılımcıya dört geometrik şeklin her biri sırası içinde 10'ar saniye süreyle gösterilerek, her bir gösterimin ardından katılımcının şekli aklından çizmesi istendi. Görsel üretim II olarak belirtilen gecikmeli alttest hemen hatırlama alttestinde olduğu gibi puanlanmaktadır. Mantıksal bellek I alttestinde iki ayrı hikaye (A

ve B) okunarak katılımcıların bunları dinledikten hemen sonra tekrarlaması istendi. Her hikayede puanlanabilecek 25 unsur bulunmakta, her doğru tepkiye 1 puan verilmektedir. Mantıksal bellek II alttesti gecikmeli olarak (30 dakikalık süre ardından) tekrar A ve B hikayesini anlatması hastadan istenmiştir (75).

Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B): Kısa süreli bellek puanlarının ölçülmesi için kullanılan test, Koppitz (1970) tarafından çocuklarda öğrenme bozukluklarının ayırıcı tanısında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi dört alt testten oluşur: İşitsel Sözel Alt Test, Görsel Sözel Alt Test, İşitsel Yazılı Alt Test, Görsel Yazılı Alt Test. Testi uygulayacak kişi elindeki karttan üç sayılı diziyle başlayarak sayıları saniyede bir birim hızıyla okur veya gösterir. Sayı dizisi bittikten sonra denekten, sayıları gruplamadan, tek tek aynı sırayla sözel olarak veya yazarak tekrarlaması istenir. Verilecek puan, deneğin bir veya ikinci denemede hatasız olarak tekrar ettiği en uzun dizideki sayıdır. Tüm alt testlerden elde edilen puanlar toplam puan olarak hesaplanır. Türkiye’de geniş çaplı standardizasyonu Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 1993 yılında yayınlanmıştır. Testin normalizasyonu 6 – 96 yaş aralığındaki 1585 gönüllü katılımcı üzerinde yürütülmüştür (75, 168).

Stroop Testi TBAG Formu: Stroop testi ilk olarak Stroop (1935) tarafından geliştirilmiş, daha sonra testin çeşitli formları düzenlenmiştir. Stroop Testinin BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan formu, orijinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur. Söz konusu formun adına, TÜBİTAK'ın BİLNOT Bataryası projesini destekleyen Temel Bilimler Araştırma Grubuna (TBAG) ithafen, Stroop Testi TBAG Formu adı verilmiştir. Stroop Testi algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir “bozucu etki” altında değiştirebilme becerisini; alışılmış

bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ve ayrıca odaklanmış dikkati ölçmektedir. Test daha çok sol frontal lob ve özellikle orbitofrontal korteks hasarına duyarlıdır. Türk popülasyonuna standardizasyonu 1999 yılında Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (168).

Metabolik Sendrom ile İlişkili Parametrelerin Ölçümü: Hastaların boy, kilo, bel çevresi ve tansiyon ölçümleri çalışmaya katılmış olan doktorlar tarafından yapılmıştır. Lipid profili ve açlık kan şekeri değerleri için antipsikotik kullanmakta olan hastalarda rutin olarak bakılması gereken kan tahlili sonuçları kullanılmıştır. Hastaların son 6 ay içinde verdikleri kan tahlillerinin kullanılmasına özen gösterilmiştir. Çalışmamızda VKİ değerleri DSÖ sınıflamasına göre gruplandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre VKİ değerleri <18,5 kg/m² (normal altı, zayıf), 18,5-24,9 kg/m²(normal), 25-29,9 kg/m² (kilolu), 30-34,9 kg/m² (sınıf I obez), 35-39,9 kg/m² (sınıf II obez), ≥ 40 kg/m² (sınıf III obez, morbid) olarak gruplandırılmıştır.

3.3. İşlem

Hastaların tamamı ile yüz yüze görüşülmüş, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu verildikten sonra sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. PANSS ve CSDDÖ psikiyatrik muayene sonrasında görüşmeci tarafından puanlandı. Ardından hastaların bel çevresi, kilo, boy, tansiyon ölçümleri yapılmıştır. Kan tahlilleri kontrol edilmiştir. Ardından sakin ve dikkati dağıtmayacak bir ortamda sırasıyla SBST, WMS-R Görsel Üretim ve Mantıksal Bellek alttestleri, ST ve GİSD-B formu uygulanmıştır. Testlerin puanlaması görüşmeci tarafından yapılmıştır. Yapılan tüm işlemlerle ilgili hasta bilgilendirilmiştir. MetS saptanan hastalar dahiliye polikliniğine yönlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmaya başlamadan önce uygun örneklem sayısını belirleyebilmek için %5 tip I hataya imkân veren, %80 istatistiksel güce sahip ve orta etki büyüklüğündeki farkı saptayabilecek bir güç analizi uygulanmıştır. Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi'nden yararlanılmaktadır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanılmaktadır. Nicel değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin ölçüsünü ve yönünü belirlemek için pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. 'p' değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

3.5. Etik Kurul Onayı

Araştırmaya başlamadan önce Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15-KAEK- 182 numaralı projemize 02.12.2015 tarihli ve 83116987-489 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara öncelikle çalışma hakkında bilgi verilmiş ve katılmayı gönüllü olarak kabul eden katılımcılardan yazılı bir aydınlatılmış onam da alınmıştır. Çalışma süresince etik kurallara bağlılık ve katılımcıların bilgilerinin gizliliği hassasiyetle korunmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan hastaların 67'sinde (%84,8) şizofreni, 12'sinde (%15,2) şizoaffektif bozukluk tanısı mevcuttu. Hasta grubunun yaş ortalaması $39,34 \pm 10,95$ idi. 34 kişi (%43) kadın, 45 kişi (%57) erkekti. Medeni duruma bakıldığında ise hastaların 34'i (%43) bekâr, 34'ü (%43) evli, 11'i (%13,9) boşanmıştı. Hastaların 43'ü (%54,4) il merkezinde, 25'i (%31,6) ilçede, 5'i (%6,3) kasabada, 6'sı (%7,6) köyde yaşamaktaydı. Eğitim düzeylerine bakıldığında hastaların 34'ü ilköğretim (%43), 26'sı lise (%32,9), 16'si yükseköğrenim (%20,3), 3'ü lisansüstü (%3,8) eğitim almıştı. Grubun ortalama öğrenim süresi $10,14 \pm 3,74$ yıl idi. Düzenli gelir getiren bir işte çalışan 13 (%16,5), düzensiz gelir getiren işte çalışan 6 (%7,6), ev hanımı olan 19 (%24,1), öğrenci olan 6 (%7,6), emekli olan 4 (%5,1), işsiz olan 22 (%27,8), malulen emekli olan 9 (%11,4) hasta bulunmaktaydı. Hastaların 32'si (%40,5) düşük, 34'i (%43) orta, 13'ü (%16,5) yüksek gelir düzeyindeydi. Komorbid durumlara bakıldığında metabolik sendromla ilişkili rahatsızlığa sahip hasta sayıları sırasıyla diyabeti olan 2 (%2,5), diyabeti ve hiperlipidemisi olan 1 (%1,3), hipertansiyonu olan 3 (%3,8), diyabet ve hipertansiyonu olan 2 (%2,5) idi. 66 hastanın (%83,5) bilinen komorbid rahatsızlığı bulunmamaktaydı. Hastaların 76'sinde (%96,2) değerlendirme anında komorbid psikiyatrik hastalık bulunmazken, 3'ünde (%3,8) OKB bulunmaktaydı. Çalışmaya katılanların 45'inde (%57) ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmazken, 22'sinde (%27,8) şizofreni, 2'sinde (%2,5) şizoaffektif bozukluk öyküsü bulunmaktaydı. Özgeçmişte şimdiki tanılarından farklı olarak anksiyete bozukluğu tanısı alan 7 (%8,9), depresyon tanısı alan 9 (%11,4), OKB tanısı alan 3 (%3,8), bipolar bozukluk tanısı alan 3 (%3,8) hasta bulunmaktaydı. Özkıyım öyküsü olan 6 (%7,6) hasta vardı. Geçmişte EKT uygulanmış olan 6 (%7,6) hasta bulunmaktaydı.

Grubun ortalama hastalık başlangıç yaşı $25\pm 7,7$ ve tedaviye başlama yaşı ortalama $26,9\pm 8,47$ idi. Tedavisiz geçen süre ise ortalama $28,33\pm 63,06$ ay idi. Hastaneden yatış sayısı $1,950\pm 2,266$, en son yatış ise $38,75\pm 59,78$ ay önce idi. Hastalar ortalama $134,29\pm 108,80$ aydır antipsikotik tedavi almaktaydı.

Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlara bakıldığında tipik antipsikotik monoterapisi alan hasta bulunmazken, atipik antipsikotik monoterapisi alan hasta sayıları sırasıyla klozapin 3 (%3,8), risperidon 12 (%15,2), amisülpirid 2 (%2,5), olanzapin 7 (%8,9), ketiyapin 2 (%2,5), aripiprazol 3 (%3,8), paliperidon 1 (%1,3) idi. Atipik ve tipik antipsikotik kombinasyonu kullanan 4 (%5,1), birden fazla atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan 5 (%6,3), klozapin ve atipik/tipik antipsikotik kombinasyonu kullanan 4 (%5,1), duygudurum dengeleyici ve tipik/atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan 17 (%21,5) hasta, atipik antipsikotik ve antidepresan kombinasyonu kullanan 15 (%19), duygudurum dengeleyici, antipsikotik ve antidepresan kombinasyonu kullanan 4 (%5,1) hasta bulunmaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların 61'inde (%77,2) geçmişte başka psikotrop ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların 32'si (%40,5) sigara kullanmaktaydı.

Sosyodemografik özellikler ve tedaviyle ilişkili nicel ve nitel değişkenlerin genel dağılımı Tablo 4 ve 5'te ayrıntılı biçimde verilmiştir.

Tablo 4. Sosyodemografik Özellikler ve Tedaviyle İlişkili Nitel Değişkenlerin Genel Dağılımı

		n	%
Tanı	Şizofreni	67	84,8
	Şizoafektif Bozukluk	12	15,2
Cinsiyet	Kadın	34	43,0
	Erkek	45	57,0
Medeni durum	Evli	34	43,0
	Bekar	34	43,0
	Boşanmış	11	13,9
Yaşadığı yer	Köy	6	7,6
	Kasaba	5	6,3
	İlçe	25	31,6
	İl Merkezi	43	54,4
Öğrenim durumu	İlköğretim	34	43,0
	Lise	26	32,9
	Yüksek Öğrenim	16	20,3
	Lisans Üstü	3	3,8
Çalışma durumu	Düzenli	13	16,5
	Düzensiz	6	7,6
	Ev hanımı	19	24,1
	Öğrenci	6	7,6
	Emekli	4	5,1
	Çalışmıyor	22	27,8
	Malulen emekli	9	11,4
Sosyoekonomik düzey	Düşük	32	40,5
	Orta	34	43,0
	Yüksek	13	16,5
Komorbid	Yok	66	83,5
	DM	2	2,5
	DM+HL	1	1,3
	HT	3	3,8
	DM+HT	2	2,5
	Diğer	5	6,3
Ek tıbbi ilaç kullanımı	Yok	69	87,3
	Antidiyabetik	2	2,5
	Hiperlipidemik	1	1,3

	Antidiyabetik ve hiperlipidemik	1	1,3
	Antihipertansif	3	3,8
	Antihipertansif+ DM	2	2,5
	Diğer	1	1,3
Psikiyatrik ek hastalık	Yok	76	96,2
	OKB	3	3,8
Ailede psikiyatrik hastalık	Yok	45	57,0
	Şizofreni	22	27,8
	Şizoaffektif Bozukluk	2	2,5
	Diğer	10	12,7
Özgeçmişte başka tanı	Yok	53	67,1
	Anksiyete Bozukluğu	7	8,9
	Depresyon	9	11,4
	OKB	3	3,8
	Bipolar Bozukluk	3	3,8
	Şizoaffektif Bozukluk	4	5,0
Özkıyım öyküsü	Yok	73	92,4
	Var	6	7,6
EKT öyküsü	Yok	73	92,4
	Var	6	7,6
Tipik antipsikotik monoterapi	Yok	79	100,0
	Haloperidol	0	0,0
	Diğer	0	0,0
Atipik antipsikotik monoterapi	Yok	48	60,8
	Klozapin	4	5,0
	Risperidon	12	15,2
	Amisülpirid	2	2,5
	Olanzapin	7	8,9
	Ketiyapin	2	2,5
	Aripiprazol	3	3,8
	Paliperidon	1	1,3
Atipik ve Tipik antipsikotik kombinasyonu	Yok	75	94,9
	Var	4	5,1
Birden fazla atipik antipsikotik kombinasyonu	Yok	74	93,7
	Var	5	6,3
Klozapin ve Atipik/Tipik AP kombinasyonu	Yok	75	94,9
	Var	4	5,1
Duygudurum dengeleyici ve Tipik/Atipik AP kombinasyonu	Yok	62	78,5
	Var	17	21,5

Atipik AP ve Antidepresan kombinasyonu	Yok	64	81,0
	Var	15	19,0
Duygudurum dengeleyici, AP, AD kombinasyonu	Yok	75	94,9
	Var	4	5,1
Diğer	Yok	58	73,4
	Biperiden	17	21,5
	Vit E+B1+B6	2	2,5
	Omega 3	1	1,3
	Propranolol	1	1,3
Özgeçmişte psikotrop kullanımı	Yok	18	22,8
	Var	61	77,2
Madde kullanımı	Yok	47	59,5
	Sigara	32	40,5
	Alkol	0	0,0
	Diğer	0	0,0

Tablo 5. Sosyodemografik Özellikler ve Tedaviyle İlişkili Nicel Değişkenlerin Genel Dağılımı

	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	39,34	10,95
Öğrenim süresi	10,14	3,74
Hastalık başlangıç yaşı	25,00	7,70
Tedaviye başlama yaşı	26,90	8,47
Tedavisiz geçen süre (ay)	28,33	63,06
Hastanede yatış sayısı	1,950	2,266
En son yatış (ay önce)	38,75	59,78
Antipsikotik kullanım süresi (ay)	134,29	108,80

Hasta grubuna uygulanan PANSS ve CSDDÖ puanlarına bakıldığında PANSS pozitif semptom alt ölçeği toplam puanı $9,63 \pm 2,20$, PANSS negatif semptom alt ölçeği toplam puanı $12,38 \pm 3,23$, PANSS genel psikopatoloji toplam puanı $21,48 \pm 3,54$, PANSS toplam puanı $43,43 \pm 7,22$ idi. CSDDÖ toplam puanı ortalama

0,54±1,08 olarak hesaplandı. Ölçek puanları ile ilgili ayrıntılı bilgi Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. PANSS ve CSDDÖ Puanları

	Ortalama	Standart Sapma
P1.Sanrılar	1,63	0,70
P2.Düşünce dağınıklığı	2,06	0,83
P3.Varsanılar	1,24	0,48
P4.Taşkınlık	1,06	0,24
P5.Büyüklik duyguları	1,06	0,24
P6.Şüphencilik kötülük görme	1,58	0,63
P7.Düşmanca tutum	1,08	0,27
PANSS Pozitif semptom alt ölçeği	9,63	2,20
N1.Duygulanımda küntleşme	1,91	0,66
N2.Duygusal içeçekilme	1,98	0,67
N3.İlişki kurmada güçlük	1,55	0,59
N4.Pasif kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme	2,01	0,67
N5.Soyut düşünme güçlüğü	2,15	0,76
N6.Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	1,53	0,57
N7.Stereotipik düşünme	1,16	0,40
PANSS Negatif semptom alt ölçeği	12,38	3,23
G1.Bedensel kaygı	1,11	0,50
G2.Anksiyete	1,20	0,56
G3.Suçluluk duyguları	1,04	0,19
G4.Gerginlik	1,18	0,38
G5.Manyerizm ve vücut duruşu	1,04	0,19
G6.Depresyon	1,33	0,57
G7.Motor yavaşlama	1,34	0,55
G8.İşbirliği kuramama	1,23	0,42
G9.Olağandışı düşünce içeriği	1,79	0,74
G10.Yönelim bozukluğu	1,10	0,34
G11.Dikkat azalması	2,35	0,70
G12.Yargılama ve içgörü eksikliği	1,55	0,65
G13.İrade bozukluğu	1,05	0,22
G14.Dürtü kontrolsüzlüğü	1,08	0,31
G15.Zihinsel aşırı uğraşı	1,23	0,59

G16.Aktif biçimde sosyal kaçınma	2,09	0,66
Genel psikopatoloji toplam	21,48	3,54
PANSS Toplam	43,43	7,22
CSDDÖ	Ortalama	Standart Sapma
1.Depresyon	0,24	0,43
2.Umitsuzluk	0,06	0,24
3.Değersizlik duygusu	0,04	0,19
4.Suçlulukla ilgili alınma düşünceleri	0,01	0,11
5.Patolojik suçluluk	0,00	0,00
6.Sabah depresyonu	0,01	0,11
7.Erken uyanma	0,01	0,11
8.Özkıym	0,03	0,16
9.Gözlenen depresyon	0,18	0,38
CSDDÖ Toplam puan	0,54	1,08

MetS ve ilişkili parametreler bakıldığında grubun bel çevresi ortalama $99,76 \pm 13,85$ cm idi. Sistolik kan basıncı $122,70 \pm 12,46$ mmHg ike diyastolik kan basıncı ortalama $74,93 \pm 8,49$ mmHg idi. HDL kolesterol ortalama $44,02 \pm 16,05$ mg/dl, trigliserid ortalama $174,42 \pm 104,97$ mg/dl, LDL kolesterol $124,23 \pm 36,08$ mg/dl olarak bulundu. Açlık kan şekeri ortalama $97,6 \pm 22,74$ mg/dl idi. VKİ ortalaması ise $29,53 \pm 5,64$ kg/m² idi. NCEP-ATP III kriterlerine göre K'da bel çevresi >88 cm, E'de >102 cm alındığında abdominal obezitesi olan hasta sayısı 43 (%63,3) iken AKŞ ≥ 110 mg/dl olan 18 (%15,2), HDL değeri K'da <50 mg/dl E'de <40 mg/dl alındığında HDL kolesterol düşüklüğü olan 50 (%63,3) hasta bulunmaktaydı. MetS ile ilişkili nicel ve nitel değişkenlerin genel dağılımı Tablo 7 ve 8'de verilmiştir.

Tablo 7. Metabolik Sendrom ile İlişkili Nicel Değişkenlerin Genel Dağılımı

	Ortalama	Standart Sapma
Bel çevresi (cm)	99,76	13,85
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122,70	12,46
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74,93	8,49
HDL (mg/dl)	44,02	16,05
Trigliserid (mg/dl)	174,42	104,97
LDL (mg/dl)	124,23	36,08
Açlık kan şekeri (mg/dl)	97,60	22,74
Vücut ağırlığı (kg)	82,52	15,08
Boy (cm)	167,53	9,53
VKİ (kg/m ²)	29,53	5,64

Tablo 8. Metabolik Sendrom ve İlişkili Nitel Değişkenlerin Dağılımı

		n	%
VKİ sınıf (kg/m ²)	18,5 altı	2	2,5
	18,5-24,9	0	0,0
	25-29,9	40	50,6
	30-34,9	22	27,8
	35-39,9	12	15,2
	40 ve üzeri	3	3,8
Metabolik Sendrom	Yok	44	55,7
	Var	35	44,3
Abdominal obezite	Yok	36	36,7
	Var	43	63,3
HDL düşüklüğü	Yok	29	36,7
	Var	50	63,3
AKŞ yüksekliği	Yok	61	84,8
	Var	18	15,2

Hasta grubunun bilişsel test performans değerlerine bakıldığında SBST anlık bellek puanı ortalama 4,45±1,43, öğrenme puanı ortalama 79,91±20,99, en yüksek

öğrenme puanı ortalama $10,51 \pm 2,66$, toplam hatırlama puanı ortalama $13,56 \pm 2,60$, yanlış tanıma puanı $1,45 \pm 2,58$ idi.

WMS-R IV Görsel Üretim I puanı ortalama $1,46 \pm 1,44$, WMS- R IV anlık tanıma $1,05 \pm 0,95$, WMS-R IV USB Görsel Üretim II $1,29 \pm 1,42$, WMS-R IV toplamı $3,85 \pm 2,40$ idi.

WMS-R VI A anlık hatırlama $7,25 \pm 4,19$, WMS-R VI B anlık hatırlama $5,56 \pm 2,96$, WMS-R VI toplam anlık hatırlama ortalama puanı $6,41 \pm 3,23$, WMS-R VI A USB $5,16 \pm 3,98$, WMS-R VI B USB $4,04 \pm 3,02$, WMS-R VI USB Toplam hatırlama $4,59 \pm 3,19$ idi.

ST I Toplam süresi (hız, Faktör 3) $15,40 \pm 6,85$, ST I Düzeltme sayısı $0,03 \pm 0,16$, ST I Hata sayısı $0,03 \pm 0,16$ iken ST V Toplam süresi $42,00 \pm 18,26$ sn, ST V Hata sayısı $1,54 \pm 2,67$, ST V Düzeltme sayısı $2,64 \pm 2,35$ idi. Faktör 1 (renk söyleme) değeri $0,58 \pm 0,08$ iken Faktör 2 (bozucu etki) değeri $20,13 \pm 15,24$ idi.

GİSD-B formu alttest puanlarına bakıldığında ise İşitsel Sözel $4,83 \pm 1,18$, Görsel Sözel $6,03 \pm 1,41$, İşitsel Yazılı $5,00 \pm 1,13$, Görsel Yazılı $6,34 \pm 1,66$, İşitsel Uyarım $9,85 \pm 2,14$, Görsel Uyarım $12,36 \pm 2,79$, Sözel Anlatım $10,85 \pm 2,33$, Yazılı Anlatım $11,34 \pm 2,52$, Duyu İçi Kaynaşım $11,19 \pm 2,50$, Duyular Arası Kaynaşım $11,03 \pm 2,20$, GİSD-B Toplam Puanı $22,18 \pm 4,57$ idi. Testlerin ayrıntılı puan tablosu Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Bilişsel Testlerin Performans Puanları

	Ortalama	Standart Sapma
SBST Anlık bellek	4,45	1,43
SBST Öğrenme puanı	79,91	20,99
SBST En yüksek öğrenme	10,51	2,66
SBST Öğrenme yanlış puanı	1,33	2,25
SBST Perseverasyon	0,93	1,93
SBST Tutarsızlık puanı	7,03	2,41
SBST Kendiliğinden hatırlama	9,06	3,25
SBST Tanıma	4,51	2,55
SBST Toplam hatırlama	13,56	2,60
SBST Yanlış hatırlama puanı	0,06	0,33
SBST Yanlış tanıma	1,45	2,58
WMS-R IV Görsel Üretim I	1,46	1,44
WMS-R IV Anlık Tanıma	1,05	0,95
WMS-R IV Toplam	3,85	2,40
WMS-R IV USB Görsel Üretim II	1,29	1,42
WMS-R VI A Anlık Hatırlama	7,25	4,19
WMS-R VI B Anlık Hatırlama	5,56	2,96
WMS-R VI Toplam Anlık Hatırlama Ortalama Puanı	6,41	3,23
WMS-R VI A USB	5,16	3,98
WMS-R VI B USB	4,04	3,02
WMS-R VI USB Toplam Hatırlama	4,59	3,19
ST I Toplam süre (sn) (Faktör 3, hız)	15,40	6,85
ST I Hata sayısı	0,03	0,16
ST I Düzeltme sayısı	0,03	0,16
ST II Toplam süre (sn)	15,78	8,26
ST II Hata sayısı	0,04	0,19
ST II Düzeltme sayısı	0,15	0,55
ST III Toplam süre (sn)	21,98	10,99
ST III Hata sayısı	0,44	1,39
ST III Düzeltme sayısı	0,58	0,88
ST IV Toplam süre (sn)	29,44	12,72
ST IV Hata sayısı	0,58	1,37
ST IV Düzeltme sayısı	0,85	1,47
ST V Toplam süre (sn)	42,00	18,26
ST V Hata sayısı	1,54	2,67
ST V Düzeltme sayısı	2,64	2,35

Renk söyleme-Faktör 1	0,58	0,08
Bozucu etki-Faktör 2	20,13	15,24
İşitsel Sözel	4,83	1,18
Görsel Sözel	6,03	1,41
İşitsel Yazılı	5,00	1,13
Görsel Yazılı	6,34	1,66
İşitsel Uyarım	9,85	2,14
Görsel Uyarım	12,36	2,79
Sözel Anlatım	10,85	2,33
Yazılı Anlatım	11,34	2,52
Duyu İçi Kaynaşım	11,19	2,50
Duyular Arası Kaynaşım	11,03	2,20
GİSD-B Toplam Puan	22,18	4,57

Çalışmamızda MetS olanların 31'i (%88,6) şizofreni, 4'ü (%11,4) şizoaffektif bozukluk tanılı olan hastalardı. MetS olanların 15'i (%42,9) kadın, 20'si (%57,1) erkekti. MetS olan ve olmayan grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılmasına bakıldığında medeni durum, yaşadığı yer, öğrenim durumu, çalışma durumu ve sosyoekonomik düzey açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, özgeçmişte başka psikiyatrik tanı, özkiyım öyküsü ve EKT öyküsü değişkenleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

MetS olanların 2'sinde (%5,7) DM, 1'nde (%2,9) DM ve HL, 2'sinde (%5,7) DM ve HT, 2'sinde (%5,7) HT komorbiditesi bulunmaktaydı. MetS'u olanların 9'u atipik antipsikotik monoterapisi, 2'si atipik ve tipik antipsikotik kombinasyonu, 2'si atipik antipsikotik kombinasyonu, 3'ü klozapin ve atipik/tipik antipsikotik kombinasyonu, 8'i duygudurum dengeleyici ve tipik/atipik kombinasyonu, 9'u atipik antipsikotik ve antidepresan kombinasyonu, 2'si duygudurum dengeleyici ve atipik antipsikotik, antidepresan kombinasyonu kullanmaktaydı.

MetS olanların 23'ünün (%65,7) VKİ ≥ 30 kg/m² idi (χ^2 :12,169, p:0,016).

Abdominal obezitesi olan 29 (% 82,9) (χ^2 :20,473, p<0,001), HDL düşüklüğü olan 30 (% 85,7) (χ^2 :13,599, p<0,001), AKŞ yüksekliği olan 14 (%40) (χ^2 :10,586, p:0,001) hasta olup MetS olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı olarak farklılık bulunmaktaydı. MetS olan ve olmayan hasta gruplarının nitel değişkenler açısından karşılaştırılması Tablo.10'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 10. Metabolik Sendrom Olan ve Olmayan Grupların Nitel Değişkenler Açısından Dağılımı

		Metabolik Sendrom		χ^2	p
		Yok	Var		
		n(%)	n(%)		
Tanı	Şizofreni	36(81,8)	31(88,6)	0,69	0,406
	Şizoaffektif Bozukluk	8(18,2)	4(11,4)		
Cinsiyet	Kadın	19(43,2)	15(42,9)	0,001	0,977
	Erkek	25(56,8)	20(57,1)		
Medeni durum	Evli	18(40,9)	16(45,7)	0,245	0,885
	Bekar	20(45,5)	14(40)		
	Diğer	6(13,6)	5(14,3)		
Yaşadığı yer	Köy	4(9,1)	2(5,7)	3,145	0,370
	Kasaba	2(4,5)	3(8,6)		
	İlçe	17(38,6)	8(22,9)		
	İl Merkezi	21(47,7)	22(62,9)		
Öğrenim durumu	İlköğretim	20(45,5)	14(40)	1,385	0,709
	Lise	13(29,5)	13(37,1)		
	Yükseköğrenim	10(22,7)	6(17,1)		
	Lisansüstü	1(2,3)	2(5,7)		
Çalışma durumu	Düzenli	9(20,5)	4(11,4)	3,375	0,761
	Düzensiz	3(6,8)	3(8,6)		
	Ev Hanımı	11(25)	8(22,9)		
	Öğrenci	4(9,1)	2(5,7)		
	Emekli	1(2,3)	3(8,6)		
	Çalışmıyor	12(27,3)	10(28,6)		
	Malulen emekli	4(9,1)	5(14,3)		
Sosyoekonomik düzey	Düşük	21(47,7)	11(31,4)	2,205	0,332
	Orta	17(38,6)	17(48,6)		
	Yüksek	6(13,6)	7(20)		
Komorbid	Yok	39(88,6)	27(77,1)	8,399	0,136
	HL	0(0)	0(0)		
	DM	0(0)	2(5,7)		

	DM+HL	0(0)	1(2,9)		
	HT	1(2,3)	2(5,7)		
	DM+HT	0(0)	2(5,7)		
	Diğer	4(9,1)	1(2,9)		
Ek tıbbi ilaç kullanımı	Yok	42(95,5)	27(77,1)	9,695	0,138
	Antidiyabetik	0(0)	2(5,7)		
	Lipid düşürücü	0(0)	1(2,9)		
	Antidiyabetik+Lipid düşürücü	0(0)	1(2,9)		
	Antihipertansif	1(2,3)	2(5,7)		
	Antihipertansif+Antidiyabetik	0(0)	2(5,7)		
	Diğer	1(2,3)	0(0)		
Psikiyatrik ek hastalık	Yok	43(97,7)	34(97,1)		
	OKB	1(2,3)	1(2,9)		
Ailede psikiyatrik hastalık	Yok	23(52,3)	22(62,9)	2,815	0,421
	Şizorfeni	12(27,3)	10(28,6)		
	Şizoaffektif Bozukluk	2(4,5)	0(0)		
	Diğer	7(15,9)	3(8,6)		
Özgeçmişte başka tanı	Yok	31(70,5)	22(62,9)	3,131	0,792
	Var	33 (29,5)	13(37,1)		
Özkayım öyküsü	Yok	41(93,2)	32(91,4)	0,085	0,770
	Var	3(6,8)	3(8,6)		
EKT	Yok	40(90,9)	33(94,3)	1,156	0,561
	Var	4(9,1)	2(5,7)		
Tipik antipsikotik monoterapisi	Yok	44(100)	35(100)	.	.
	Haloperidol	0(0)	0(0)		
	Diğer	0(0)	0(0)		
Atipik antipsikotik monoterapisi	Yok	23(52,2)	26(74,2)	10,255	0,330
	Klozapin	1(2,3)	1(3)		
	Risperidon	8 (18,2)	4 (11,4)		
	Amisülpirid	2(4,5)	0(0)		
	Olanzapin	5(11,5)	2(5,7)		
	Ketiypin	2(4,5)	0(0)		
	Aripiprazol	1(2,3)	2(5,7)		
	Paliperidon	2(4,5)	0(0)		
Atipik ve Tipik antipsikotik kombinasyonu	Yok	42(95,5)	33(94,3)	0,055	0,814
	Var	2(4,5)	2(5,7)		
Birden fazla atipik	Yok	41(93,2)	33(94,3)	0,04	0,841
	Var	3(6,8)	2(5,7)		
Klozapin ve Atipik/Tipik kombinasyonu	Yok	43(97,7)	32(91,4)	1,609	0,205
	Var	1(2,3)	3(8,6)		
Duygudurum dengeleyici ve Tipik/Atipik kombinasyonu	Yok	36(81,8)	27(74,3)	0,655	0,418
	Var	8(18,2)	8(25,7)		
Atipik antipsikotik ve Antidepresan	Yok	38(86,4)	26(74,3)	1,849	0,174
	Var	6(13,6)	9(25,7)		
Duygudurum dengeleyici ve Atipik antipsikotik, antidepresan kombinasyonu	Yok	42(95,5)	33(94,3)	0,055	0,814
	Var	2(4,5)	2(5,7)		

Diğer	Yok	34(77,3)	24(68,6)	3,271	0,514
	Biperiden	7(15,9)	10(28,6)		
	Vit E+B1+B6	1(2,3)	1(2,9)		
	Omega 3	1(2,3)	0(0)		
	Propranolol	1(2,3)	0(0)		
Özgeçmişte psikotrop kullanımı	Yok	10(22,7)	8(22,9)	0,001	0,989
	Var	34(77,3)	27(77,1)		
Madde kullanımı	Yok	26(59,1)	21(60)	0,007	0,935
	Sigara	18(40,9)	14(40)		
	Alkol	0(0)	0(0)		
	Diğer	0(0)	0(0)		
VKİ sınıf (kg/m ²)	18,5 altı	2(4,5)	0(0)	12,169	0,016
	18,5-24,9	0(0)	0(0)		
	25-29,9	28(63,6)	12(34,3)		
	30-34,9	8(18,2)	14(40)		
	35-39,9	6(13,6)	6(17,1)		
	40 ve üzeri	0(0)	3(8,6)		
Abdominal obezite	Yok	30(68,2)	6(17,1)	20,473	<0,001
	Var	14(31,8)	29(82,9)		
HDL düşüklüğü	Yok	24(54,5)	5(14,3)	13,599	<0,001
	Var	20(45,5)	30(85,7)		
AKŞ yüksekliği	Yok	40(90,9)	21(60)	10,586	0,001
	Var	4(9,1)	14(40)		

MetS olan ve olmayan hastaların nicel değişkenler olan yaş, öğrenim süresi, hastalık başlangıç yaşı, tedaviye başlama yaşı, tedavisiz geçen süre (ay), hastanede yatış sayısı, en son yatışın üzerinden geçen süre, antipsikotik kullanım süresi (ay) açısından aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Metabolik Sendrom Olan ve Olmayan Grupların Nitel Değişkenler Açısından Dağılımı

	Metabolik Sendrom		t	p
	Yok	Var		
	Ort±SS	Ort±SS		
Yaş	39,05±11,49	39,77±10,54	0,289	0,773
Öğrenim süresi	10,18±3,72	10,03±3,85	0,179	0,858

	Metabolik Sendrom		t	p
	Yok	Var		
	Ort±SS	Ort±SS		
Tedaviye başlama yaşı	26,89±7,95	27,03±9,29	0,073	0,942
Hastalık başlangıç yaşı	24,64±7,35	25,51±8,29	0,498	0,620
Tedavisiz geçen süre (ay)	30,06±56,89	26,92±71,54	0,217	0,828
Hastanede yatış sayısı	1,75±2,46	2,2±2,041	0,870	0,387
En son yatış (ay önce)	37,27±64,88	41,37±54,3	0,299	0,765
Antipsikotik kullanım süresi (ay)	136,59±115,29	130,43±103,14	0,247	0,805

MetS parametreleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında bel çevresi ($p < 0,001$), sistolik kan basıncı ($p: 0,004$), trigliserid ($p < 0,001$), açlık kan şekeri ($p: 0,024$), HDL ($p: 0,002$), VKİ (kg/m^2) ($< 0,001$) değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmaktaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Metabolik Sendromla İlişkili Parametrelerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom		t	P
	Yok	Var		
	Ort±SS	Ort±SS		
Bel çevresi (cm)	93,14±13,52	108±9,35	5,763	<0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	118,86±8,92	127,31±14,75	2,983	0,004
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73,32±7,54	76,66±9,28	1,765	0,082
HDL (mg/dl)	48,98±16,59	38,13±13,36	3,141	0,002
Trigliserid (mg/dl)	132,61±97,29	225,5±92,76	4,303	<0,001
LDL (mg/dl)	120,73±29,89	129,03±43,01	1,010	0,316

Açlık kan şekeri (mg/dl)	92,36±15,36	104,75±28,36	2,327	0,024
Vücut ağırlığı (kg)	76,55±15,06	89,75±11,78	4,252	<0,001
Boy (cm)	167,39±10,21	167,4±8,72	0,006	0,995
VKİ (kg/m ²)	27,44±5,46	32,17±4,85	4,017	<0,001

MetS olan ve olmayan hasta gruplarının ölçek puanlarına bakıldığında PANSS negatif semptom alt ölçeğinin duygulanımda küntleşme madde puanı (p:0,037) ve genel psikopatoloji alt ölçeğinin aktif biçimde sosyal kaçınma madde puanı (p:0,018) MetS grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 13).

Tablo 13. Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom		t	P
	Yok	Var		
	Ort±SS	Ort±SS		
PANSS				
P1.Sanrılar	1,57±0,66	1,69±0,76	0,735	0,464
P2.Düşünce dağınıklığı	2,14±0,82	1,97±0,86	0,868	0,388
P3.Varsanılar	1,18±0,39	1,31±0,58	1,155	0,253
P4.Taşkınlık	1,07±0,25	1,06±0,24	0,198	0,844
P5.Büyüklük duyguları	1,07±0,25	1,06±0,24	0,198	0,844
P6.Şüphencilik-kötülük görme	1,55±0,59	1,63±0,69	0,578	0,565
P7_Düşmanca tutum	1,07±0,25	1,09±0,28	0,289	0,774
PANSS Pozitif semptom alt ölçeği	9,45±2,11	9,86±2,34	0,803	0,424
N1.Duygulanımda küntleşme	1,77±0,6	2,09±0,7	2,128	0,037
N2.Duygusal içeçekilme	1,86±0,59	2,11±0,76	1,648	0,103
N3.İlişki kurmada güçlük	1,5±0,59	1,63±0,6	0,956	0,342
N4.Pasif kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme	1,89±0,69	2,17±0,62	1,911	0,060
N5.Soyut düşünme güçlüğü	2,16±0,83	2,14±0,69	0,093	0,926
N6.Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	1,52±0,59	1,54±0,56	0,154	0,878
N7.Stereotipik düşünme	1,18±0,45	1,14±0,36	0,421	0,675
PANSS Negatif semptom alt ölçeği	12,07±3,39	12,8±3,08	0,994	0,324
G1.Bedensel kaygı	1,16±0,64	1,06±0,24	0,888	0,377
G2.Anksiyete	1,25±0,69	1,14±0,36	0,838	0,405

G3.Suçluluk duyguları	1,05±0,21	1,03±0,17	0,385	0,701
G4.Gerginlik	1,16±0,37	1,2±0,41	0,468	0,641
G5.Manyerizm ve vücut duruşu	1,02±0,15	1,06±0,24	0,788	0,433
G6.Depresyon	1,27±0,5	1,4±0,65	0,955	0,343
G7.Motor yavaşlama	1,32±0,52	1,37±0,6	0,424	0,673
G8.İşbirliği kuramama	1,14±0,35	1,34±0,48	2,134	0,037
G9.Olağandışı düşünce içeriği	1,82±0,76	1,74±0,74	0,444	0,658
G10.Yönelim bozukluğu	1,07±0,25	1,14±0,43	0,960	0,340
G11.Dikkat azalması	2,39±0,69	2,31±0,72	0,453	0,652
G12.Yargılama ve içgörü eksikliği	1,57±0,66	1,54±0,66	0,170	0,866
G13.İrade bozukluğu	1,02±0,15	1,09±0,28	1,186	0,241
G14.Dürtü kontrolsüzlüğü	1,05±0,21	1,11±0,4	0,914	0,365
G15.Zihinsel aşırı uğraşı	1,2±0,59	1,26±0,61	0,386	0,700
G16.Aktif biçimde sosyal kaçınma	1,93±0,66	2,29±0,62	2,426	0,018
Genel psikopatoloji Toplam	21,16±3,41	21,94±3,72	0,975	0,333
PANSS Toplam	42,59±7,13	44,6±7,35	1,227	0,224
CSDDÖ				
1.Depresyon	0,25±0,44	0,23±0,43	0,219	0,828
2.Umutsuzluk	0,07±0,25	0,06±0,24	0,198	0,844
3.Değersizlik duygusu	0,07±0,25	0±0	1,774	0,083
4.Suçlulukla ilgili alınma düşünceleri	0±0	0,03±0,17	1,000	0,324
5.Patolojik suçluluk	0±0	0±0	-	-
6.Sabah depresyonu	0±0	0,03±0,17	1,000	0,324
7.Erken uyanma	0±0	0,03±0,17	1,000	0,324
8.Özkıyım	0±0	0,06±0,24	1,435	0,160
9.Gözlenen depresyon	0,18±0,39	0,17±0,38	0,119	0,906
CSDDÖ Toplam puan	0,57±1,13	0,51±1,04	0,218	0,828

MetS olan ve olmayan hasta grupları bilişsel test puanları karşılaştırıldığında SBST öğrenme yanlış puanı (p:0,023) ve SBST perseverasyon puanı (p:0,029) MetS olan hasta grubunda anlamlı şekilde yüksekti. WMS-R IV Görsel Üretim, WMS-R VI Mantıksal Bellek, Stroop Testi, GİSD-B ölçek puanları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ölçek puanlarıyla ilgili ayrıntılı bilgi Tablo 15.10'te verilmiştir.

Tablo 14. Bilişsel Test Puanlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Metabolik Sendrom		t	P
	Yok	Var		
	Ort±SS	Ort±SS		
SBST Anlık bellek	4,41±1,4	4,49±1,5	0,234	0,816
SBST Öğrenme puanı	78,55±20,55	82,2±21,68	0,766	0,446
SBST Kriteria ulaşma satır sayısı	0,02±0,15	0,46±1,77	1,447	0,157
SBST En yüksek öğrenme	10,36±2,55	10,8±2,77	0,726	0,470
SBST Öğrenme yanlış puanı	1,82±2,8	0,74±1,07	2,344	0,023
SBST Perseverasyon	1,34±2,19	0,43±1,44	2,225	0,029
SBST Tutarsızlık puanı	7,18±2,24	6,83±2,66	0,640	0,524
SBST Kendiliğinden hatırlama	8,89±3,2	9,4±3,31	0,698	0,487
SBST Tanıma	4,43±2,4	4,51±2,73	0,143	0,887
SBST Toplam hatırlama	13,3±2,72	13,91±2,48	1,045	0,299
SBST Yanlış hatırlama puanı	0,09±0,42	0,03±0,17	0,823	0,413
SBST Yanlış tanıma	1,7±2,69	1,11±2,47	1,004	0,318
WMS-R IV Görsel Üretim I	1,5±1,5	1,43±1,4	0,216	0,829
WMS-R IV USB Görsel Üretim II	1,2±1,47	1,37±1,37	0,515	0,608
WMS-R IV Anlık Tanıma	1,05±1,01	1±0,84	0,214	0,831
WMS-R IV Toplam	3,75±2,43	3,91±2,39	0,300	0,765
WMS-R VI A Anlık hatırlama	6,98±3,99	7,63±4,52	0,680	0,499
WMS-R VI B Anlık hatırlama	5,43±2,93	5,8±3,04	0,546	0,587
WMS-R VI Toplam anlık hatırlama ortalama puanı	6,2±3,16	6,71±3,37	0,692	0,491
WMS-R VI A USB	4,95±3,91	5,46±4,17	0,552	0,583
WMS-R VI B USB	3,61±2,63	4,51±3,46	1,276	0,207
WMS-R VI USB Toplam hatırlama	4,28±2,92	4,97±3,54	0,946	0,347
ST I Toplam süre (Faktör 3, hız)	15,18±6,75	15,74±7,15	0,357	0,722
ST I Hata sayısı	0±0	0,06±0,24	1,435	0,160
ST I Düzeltme sayısı	0±0	0,06±0,24	1,435	0,160
ST II Toplam süre	15,39±7,44	16,43±9,31	0,553	0,582
ST II Hata sayısı	0,02±0,15	0,06±0,24	0,788	0,433
ST II Düzeltme sayısı	0,11±0,39	0,2±0,72	0,683	0,497
ST III Toplam süre	22,32±11,06	21,66±11,19	0,262	0,794
ST III Hata sayısı	0,64±1,74	0,2±0,72	1,509	0,136
ST III Düzeltme sayısı	0,66±0,96	0,49±0,78	0,863	0,391
ST IV Toplam süre	28,32±10,51	31,06±15,18	0,908	0,368
ST IV Hata sayısı	0,48±1,15	0,71±1,62	0,760	0,450
ST IV Düzeltme sayısı	0,82±1,32	0,91±1,67	0,286	0,776
ST V Toplam süre	40,34±14,68	44,43±22,1	0,942	0,350

ST V Hata sayısı	1,43±2,78	1,71±2,58	0,462	0,645
ST V Düzeltme sayısı	2,7±2,45	2,6±2,25	0,195	0,846
Faktör 1 (renk söyleme)	0,58±0,08	0,57±0,08	0,868	0,388
Faktör 2 (bozucu etki)	18,02±12,37	22,77±18,06	1,384	0,170
İşitsel Sözel	4,8±1,21	4,8±1,11	0,017	0,986
Görsel Sözel	6±1,57	6,09±1,22	0,265	0,792
İşitsel Yazılı	4,91±1,14	5,03±1,01	0,486	0,628
Görsel Yazılı	6±1,7	6,71±1,54	1,932	0,057
İşitsel Uyarım	9,75±2,19	9,83±1,93	0,167	0,868
Görsel Uyarım	12±2,99	12,8±2,53	1,264	0,210
Sözel Anlatım	10,8±2,59	10,89±2,03	0,169	0,866
Yazılı Anlatım	10,91±2,58	11,74±2,31	1,496	0,139
Duyu İçi Kaynaşım	10,82±2,67	11,54±2,19	1,296	0,199
Duyular Arası Kaynaşım	10,91±2,38	11,11±2	0,408	0,684
GİSD-B Toplam Puan	21,73±4,88	22,57±4,13	0,817	0,417

MetS kriter sayısı ile bilişsel testler ile PANSS, CSDDÖ puanları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Metabolik Sendrom Kriter Sayısı ile Ölçek Puanları Arasındaki Korelasyon

		MetS kriter sayısı
SBST Anlık bellek	r	-0,143
	p	0,205
SBST Öğrenme puanı	r	-0,153
	p	0,174
SBST Kritere ulaşma satır	r	0,122
	p	0,282
SBST En yüksek öğrenme	r	-0,101
	p	0,375
SBST Öğrenme yanlış puanı	r	-0,121
	p	0,286
SBST Perseverasyon	r	-0,156
	p	0,168
SBST Tutarsızlık puanı	r	-0,042
	p	0,711
SBST Kendiliğinden hatırlama	r	-0,109
	p	0,336

SBST Tanıma	r	0,097
	p	0,393
SBST Toplam hatırlama	r	-0,038
	p	0,741
SBST Yanlış hatırlama puanı	r	-0,097
	p	0,393
SBST Yanlış tanıma	r	0,049
	p	0,664
WMS-R IV Görsel Üretim I	r	-0,184
	p	0,101
WMS-R IV Anlık tanıma	r	-0,012
	p	0,915
WMS-R IV USB Görsel Üretim II	r	-0,091
	p	0,420
WMS-R VI A Anlık Hatırlama	r	-0,042
	p	0,712
WMS-R VI B Anlık Hatırlama	r	-0,058
	p	0,614
WMS-R VI Toplam Anlık Hatırlama	r	-0,054
	p	0,638
WMS-R VI USB A	r	-0,065
	p	0,571
WMS-R VI USB B	r	0,047
	p	0,678
WMS-R VI Toplam Hatırlama	r	-0,020
	p	0,864
ST II Düzeltme sayısı	r	0,010
	p	0,930
ST III Toplam süre	r	0,121
	p	0,285
ST III Hata sayısı	r	-0,002
	p	0,984
ST III Düzeltme sayısı	r	-0,042
	p	0,708
ST IV Toplam süre	r	0,166
	p	0,141
ST IV Hata sayısı	r	0,127
	p	0,261
	r	0,099

ST IV Düzeltme sayısı	p	0,382
ST V Toplam süre	r	0,057
	p	0,613
ST V Hata sayısı	r	-0,036
	p	0,750
ST V Düzeltme sayısı	r	-0,051
	p	0,652
Faktör 1 (renk söyleme)	r	0,017
	p	0,885
Faktör 2 (bozucu etki)	r	-0,008
	p	0,943
İşitsel Sözel	r	-0,064
	p	0,573
Görsel Sözel	r	-0,086
	p	0,448
İşitsel Yazılı	r	0,027
	p	0,813
Görsel Yazılı	r	0,170
	p	0,132
İşitsel Uyarım	r	-0,040
	p	0,723
Görsel Uyarım	r	0,057
	p	0,613
Sözel Anlatım	r	-0,084
	p	0,457
Yazılı Anlatım	r	0,124
	p	0,274
Duyu İçi Kaynaşım	r	0,086
	p	0,447
Duyular Arası Kaynaşım	r	-0,041
	p	0,715
PANSS Pozitif semptom alt ölçeği	r	0,175
	p	0,121
PANSS Negatif semptom alt ölçeği	r	0,084
	p	0,461
Genel psikopatoloji Toplam	r	0,081
	p	0,473
PANSS Toplam	r	0,145
	p	0,201

CSDDÖ Toplam puan	r	-0,052
	p	0,644

Tablo 16. ‘r’ Değeri ve İlişki Düzeyi

r	Nitelendirme
0,00-0,19	İlişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki
0,20-0,39	Zayıf ilişki
0,40-0,69	Orta düzeyde ilişki
0,70-0,89	Kuvvetli ilişki
0,90-1,00	Çok kuvvetli ilişki

Bilişsel test puanları üzerine MetS ile ilişkili parametrelerin nasıl etki gösterdiğinin incelenmesi amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon modeli uygulandı.

SBST puanlarına bakıldığında HDL artışının en yüksek öğrenme puanı (β :0,308, p:0,019) ve toplam hatırlama (β :0,270, p:0,038) puanını arttırdığı; yanlış tanıma puanını ise azalttığı (β :-0,286, p:0,028) gözlemlendi. VKİ artışı ise toplam hatırlama puanını azaltırken (β :-0,413, p:0,018) yanlış tanıma puanını arttırmaktaydı (β :0,401, p:0,022).

WMS-R IV puanlarına bakıldığında HDL artışı Görsel Üretim I (β :0,255, p:0,046) ve Görsel Üretim II (β :0,312, p:0,018) puanlarını arttırırken; VKİ artışı WMS-R IV toplam puanını azaltmaktaydı (β :-0,423, p:0,015). WMS-R VI puanları üzerinde MetS ve ilişkili parametrelerin anlamlı düzeyde bir etkisi saptanmadı.

ST ile ilgili parametrelere bakıldığında VKİ arttıkça ST I süresinin uzadığı (β :0,413, p:0,017), ST I hata sayısının arttığı (β :0,574, p:0,001), ST II süresinin uzadığı (β :0,557, p:0,001), ST II düzeltme sayısının arttığı (β :0,367, p:0,043), ST III süresinin

uzadığı (β :0,449, p:0,011), ST IV süresinin uzadığı (β :0,65, p <0,001), ST IV hata sayısının arttığı (β :0,532, p:0,03), ST V süresinin uzadığı (β :0,556, p:0,001) gözlendi. ST IV (β :-0,373, p:0,047) ve ST V'in (β :-0,529, p:0,001) düzeltme sayısının ise bel çevresi arttıka azaldığı bulundu. Ayrıca ST III hata sayısı ile HDL düzeyleri arasında negatif bir ilişki mevcuttu (β :-0,278, p:0,036). Faktör 1 ve Faktör 2 puanları üzerinde MetS ile ilişkili parametrelerin belirgin etkisi bulunamadı.

GİSD-B test puanlarına bakıldığında VKİ artışının işitsel sözel (β :-0,500, p:0,005), görsel sözel (β :-0,419, p:0,021), işitsel yazılı (β :-0,441, p:0,014), işitsel uyarım (β :-0,441, p:0,014), görsel uyarım (β :-0,417, p:0,021), sözel anlatım (β :-0,506, p:0,005), yazılı anlatım (β :-0,424, p:0,018), duyu içi kaynaşım (β :-0,469, p:0,009), duyular arası kaynaşım (β :-0,469, p:0,005) ve toplam puan (β :-0,492, p:0,006) üzerinde negatif bir etkisinin olduğu bulundu.

Çok değişkenli doğrusal regresyon modelinde bağımlı değişkenler üzerinde bağımsız değişkenlerin etkileriyle ilgili tablo ayrıntılı biçimde verilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Modelinde Bağımlı Değişkenler Üzerinde Bağımsız Değişkenlerin Etkileri

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
DP	IV	B	Std. Error	Beta		
SBST Anlık bellek	(Constant)	6,039	2,028		2,978	0,004
	Bel çevresi	0,017	0,020	0,165	0,856	0,395
	Sistolik kan basıncı	0,006	0,017	0,052	0,350	0,727
	Diyastolik kan basıncı	-0,039	0,025	-0,231	-1,591	0,116
	HDL	0,011	0,012	0,121	0,911	0,365
	Trigliserid	-0,001	0,002	-0,077	-0,575	0,567
	LDL	0,001	0,005	0,022	0,178	0,859

	Açlık kan şekeri	-0,002	0,008	-0,037	-0,301	0,764
	VKİ	-0,043	0,045	-0,170	-0,954	0,343
SBST Öğrenme puanı	(Constant)	100,227	29,460		3,402	0,001
	Bel çevresi	0,181	0,289	0,120	0,628	0,532
	Sistolik kan basıncı	0,111	0,248	0,066	0,446	0,657
	Diyastolik kan basıncı	-0,452	0,356	-0,183	-1,268	0,209
	HDL	0,274	0,172	0,210	1,597	0,115
	Trigliserid	0,016	0,026	0,081	0,617	0,539
	LDL	-0,030	0,070	-0,051	-0,426	0,672
	Açlık kan şekeri	0,011	0,111	0,012	0,102	0,919
	VKİ	-1,032	0,655	-0,277	-1,576	0,119
SBST En yüksek öğrenme	(Constant)	11,491	3,635		3,161	0,002
	Bel çevresi	0,044	0,036	0,231	1,246	0,217
	Sistolik kan basıncı	0,018	0,031	0,085	0,593	0,555
	Diyastolik kan basıncı	-0,057	0,044	-0,183	-1,302	0,197
	HDL	0,051	0,021	0,308	2,405	0,019
	Trigliserid	0,005	0,003	0,193	1,499	0,138
	LDL	-0,009	0,009	-0,116	-0,995	0,323
	Açlık kan şekeri	-0,004	0,014	-0,038	-0,320	0,750
	VKİ	-0,168	0,081	-0,356	-2,076	0,042
SBST Kendiliğinden hatırlama	(Constant)	11,402	4,614		2,471	0,016
	Bel çevresi	0,014	0,045	0,060	0,311	0,756
	Sistolik kan basıncı	0,000	0,039	0,001	0,006	0,995
	Diyastolik kan basıncı	-0,021	0,056	-0,055	-0,374	0,709
	HDL	0,043	0,027	0,211	1,590	0,116
	Trigliserid	0,004	0,004	0,114	0,853	0,397
	LDL	-0,006	0,011	-0,066	-0,544	0,588
	Açlık kan şekeri	-0,001	0,017	-0,005	-0,040	0,968
	VKİ	-0,132	0,103	-0,229	-1,288	0,202
SBST Toplam hatırlama	(Constant)	11,855	3,546		3,343	0,001
	Bel çevresi	0,057	0,035	0,303	1,639	0,106
	Sistolik kan basıncı	0,019	0,030	0,093	0,647	0,520
	Diyastolik kan basıncı	-0,057	0,043	-0,186	-1,331	0,187
	HDL	0,044	0,021	0,270	2,116	0,038
	Trigliserid	0,003	0,003	0,106	0,825	0,412
	LDL	-0,004	0,008	-0,057	-0,487	0,628
	Açlık kan şekeri	0,017	0,013	0,150	1,281	0,204
	VKİ	-0,190	0,079	-0,413	-2,416	0,018
SBST	(Constant)	2,815	3,514		0,801	0,426

yanlış tanıma	Bel çevresi	-0,056	0,034	-0,299	-1,615	0,111
	Sistolik kan basıncı	-0,018	0,030	-0,087	-0,606	0,546
	Diyastolik kan basıncı	0,059	0,042	0,194	1,388	0,169
	HDL	-0,046	0,020	-0,286	-2,244	0,028
	Trigliserid	-0,003	0,003	-0,108	-0,840	0,404
	LDL	0,005	0,008	0,067	0,575	0,567
	Açlık kan şekeri	-0,016	0,013	-0,140	-1,198	0,235
	VKİ	0,183	0,078	0,401	2,346	0,022
WMS-R IV Görsel üretim I	(Constant)	2,817	1,934		1,457	0,150
	Bel çevresi	0,028	0,019	0,273	1,500	0,138
	Sistolik kan basıncı	-0,008	0,016	-0,073	-0,514	0,609
	Diyastolik kan basıncı	-0,006	0,023	-0,034	-0,246	0,806
	HDL	0,023	0,011	0,255	2,033	0,046
	Trigliserid	-0,002	0,002	-0,115	-0,910	0,366
	LDL	0,001	0,005	0,024	0,206	0,838
	Açlık kan şekeri	-0,007	0,007	-0,113	-0,976	0,332
WMS-R IV Anlık Tanıma	(Constant)	0,772	1,364		0,566	0,573
	Bel çevresi	-0,007	0,013	-0,098	-0,507	0,613
	Sistolik kan basıncı	0,005	0,011	0,069	0,457	0,649
	Diyastolik kan basıncı	0,010	0,016	0,092	0,624	0,535
	HDL	-0,014	0,008	-0,228	-1,701	0,093
	Trigliserid	-0,001	0,001	-0,072	-0,532	0,596
	LDL	0,000	0,003	-0,011	-0,090	0,928
	Açlık kan şekeri	0,006	0,005	0,141	1,152	0,253
WMS-R IV USB Görsel Üretim II	(Constant)	1,880	1,950		0,964	0,338
	Bel çevresi	0,020	0,019	0,197	1,056	0,295
	Sistolik kan basıncı	-0,010	0,016	-0,085	-0,586	0,560
	Diyastolik kan basıncı	0,001	0,024	0,004	0,030	0,976
	HDL	0,028	0,011	0,312	2,424	0,018
	Trigliserid	0,000	0,002	0,011	0,088	0,930
	LDL	0,001	0,005	0,014	0,118	0,906
	Açlık kan şekeri	-0,007	0,007	-0,109	-0,926	0,358
WMS-R IV Toplam	(Constant)	4,626	3,239		1,428	0,158
	Bel çevresi	0,042	0,032	0,242	1,320	0,191
WMS-R IV Toplam	Sistolik kan basıncı	-0,013	0,027	-0,065	-0,461	0,646
	Diyastolik kan basıncı	0,012	0,039	0,043	0,307	0,760

	HDL	0,036	0,019	0,242	1,914	0,060
	Trigliserid	-0,002	0,003	-0,084	-0,658	0,513
	LDL	0,005	0,008	0,072	0,627	0,533
	Açlık kan şekeri	-0,009	0,012	-0,083	-0,718	0,475
	VKİ	-0,180	0,072	-0,423	-2,497	0,015
WMS-R VI Toplam anlık hatırlama ortalama puanı	(Constant)	3,663	4,642		0,789	0,433
	Bel çevresi	0,063	0,045	0,270	1,385	0,171
	Sistolik kan basıncı	0,016	0,039	0,061	0,407	0,685
	Diyastolik kan basıncı	-0,017	0,056	-0,043	-0,294	0,770
	HDL	0,029	0,027	0,142	1,059	0,293
	Trigliserid	0,000	0,004	-0,016	-0,118	0,906
	LDL	-0,003	0,011	-0,034	-0,280	0,780
	Açlık kan şekeri	0,002	0,018	0,015	0,122	0,903
	VKİ	-0,178	0,103	-0,311	-1,726	0,089
WMS-R VI USB Toplam hatırlama	(Constant)	0,365	4,538		0,080	0,936
	Bel çevresi	0,082	0,044	0,357	1,849	0,069
	Sistolik kan basıncı	0,012	0,038	0,048	0,324	0,747
	Diyastolik kan basıncı	-0,009	0,055	-0,023	-0,159	0,874
	HDL	0,040	0,026	0,203	1,524	0,132
	Trigliserid	0,002	0,004	0,056	0,417	0,678
	LDL	-0,003	0,011	-0,039	-0,317	0,752
	Açlık kan şekeri	-0,009	0,017	-0,061	-0,500	0,619
	VKİ	-0,191	0,101	-0,339	-1,898	0,062
ST I Toplam süre (Faktör 3, hız)	(Constant)	16,770	9,251		1,813	0,074
	Bel çevresi	-0,060	0,091	-0,122	-0,666	0,508
	Sistolik kan basıncı	-0,040	0,078	-0,073	-0,518	0,606
	Diyastolik kan basıncı	-0,090	0,112	-0,112	-0,806	0,423
	HDL	-0,073	0,054	-0,171	-1,358	0,179
	Trigliserid	-0,004	0,008	-0,066	-0,521	0,604
	LDL	0,004	0,022	0,019	0,162	0,872
	Açlık kan şekeri	0,052	0,035	0,173	1,495	0,139
	VKİ	0,501	0,206	0,413	2,438	0,017
ST I Hata sayısı	(Constant)	-0,066	0,210		-0,313	0,755
	Bel çevresi	-0,004	0,002	-0,337	-1,858	0,067
	Sistolik kan basıncı	-0,002	0,002	-0,179	-1,273	0,207
	Diyastolik kan basıncı	0,004	0,003	0,214	1,562	0,123
	HDL	<0,001	0,001	0,028	0,222	0,825
	Trigliserid	<0,001	<0,001	0,071	0,564	0,574
	LDL	<0,001	<0,001	-0,018	-0,157	0,876
	Açlık kan şekeri	<0,001	0,001	-0,061	-0,531	0,597

	VKİ	0,016	0,005	0,574	3,425	0,001
ST I Düzeltilme sayısı	(Constant)	0,030	0,227		0,134	0,894
	Bel çevresi	0,001	0,002	0,106	0,539	0,591
	Sistolik kan basıncı	<0,001	0,002	-0,009	-0,062	0,951
	Diastolik kan basıncı	-0,001	0,003	-0,064	-0,430	0,669
	HDL	-0,001	0,001	-0,120	-0,887	0,378
	Trigliserid	<0,001	<0,001	0,066	0,486	0,628
	LDL	<0,001	0,001	-0,087	-0,709	0,480
	Açlık kan şekeri	<0,001	0,001	0,059	0,477	0,635
	VKİ	0,001	0,005	0,024	0,133	0,894
ST II süre	(Constant)	14,082	10,909		1,291	0,201
	Bel çevresi	-0,160	0,107	-0,269	-1,497	0,139
	Sistolik kan basıncı	-0,135	0,092	-0,204	-1,468	0,146
	Diastolik kan basıncı	0,097	0,133	0,099	0,732	0,467
	HDL	-0,051	0,064	-0,099	-0,801	0,426
	Trigliserid	-0,002	0,010	-0,029	-0,235	0,815
	LDL	-0,001	0,026	-0,005	-0,040	0,968
	Açlık kan şekeri	0,059	0,041	0,162	1,426	0,158
	VKİ	0,813	0,242	0,557	3,351	0,001
ST II Hata sayısı	(Constant)	0,012	0,261		0,046	0,964
	Bel çevresi	-0,002	0,003	-0,160	-0,863	0,391
	Sistolik kan basıncı	-0,003	0,002	-0,207	-1,443	0,153
	Diastolik kan basıncı	0,004	0,003	0,166	1,182	0,241
	HDL	0,003	0,002	0,248	1,949	0,055
	Trigliserid	0,000	0,000	0,176	1,373	0,174
	LDL	-0,001	0,001	-0,137	-1,169	0,246
	Açlık kan şekeri	-0,001	0,001	-0,080	-0,685	0,495
	VKİ	0,011	0,006	0,324	1,890	0,063
ST II Düzeltilme Sayısı	(Constant)	0,732	0,785		0,933	0,354
	Bel çevresi	-0,010	0,008	-0,244	-1,270	0,208
	Sistolik kan basıncı	-0,010	0,007	-0,229	-1,538	0,128
	Diastolik kan basıncı	0,012	0,010	0,178	1,222	0,226
	HDL	0,000	0,005	-0,011	-0,084	0,934
	Trigliserid	-6,979E-005	0,001	-0,013	-0,099	0,921
	LDL	-0,001	0,002	-0,038	-0,316	0,753
	Açlık kan şekeri	-0,002	0,003	-0,081	-0,664	0,509
	VKİ	0,036	0,017	0,367	2,063	0,043
ST III süre	(Constant)	20,866	15,090		1,383	0,171
	Bel çevresi	-0,174	0,148	-0,219	-1,174	0,244

	Sistolik kan basıncı	-0,063	0,127	-0,071	-0,492	0,624
	Diyastolik kan basıncı	0,041	0,184	0,031	0,222	0,825
	HDL	-0,169	0,088	-0,246	-1,916	0,059
	Trigliserid	-0,008	0,014	-0,073	-0,562	0,576
	LDL	0,026	0,036	0,087	0,737	0,464
	Açlık kan şekeri	0,028	0,057	0,058	0,492	0,624
	VKİ	0,874	0,335	0,449	2,607	0,011
ST III Hata sayısı	(Constant)	2,819	1,927		1,462	0,148
	Bel çevresi	-0,010	0,019	-0,095	-0,504	0,616
	Sistolik kan basıncı	-0,012	0,016	-0,106	-0,727	0,470
	Diyastolik kan basıncı	-0,004	0,023	-0,025	-0,175	0,861
	HDL	-0,024	0,011	-0,278	-2,141	0,036
	Trigliserid	-0,003	0,002	-0,236	-1,802	0,076
	LDL	-0,001	0,005	-0,030	-0,248	0,805
	Açlık kan şekeri	9,001E-005	0,007	0,001	0,012	0,990
	VKİ	0,070	0,043	0,285	1,633	0,107
ST III Düzeltme sayısı	(Constant)	2,439	1,274		1,914	0,060
	Bel çevresi	-0,020	0,012	-0,314	-1,599	0,114
	Sistolik kan basıncı	-0,004	0,011	-0,052	-0,342	0,733
	Diyastolik kan basıncı	-0,005	0,016	-0,050	-0,335	0,738
	HDL	-0,005	0,007	-0,100	-0,739	0,462
	Trigliserid	-5,659E-005	0,001	-0,007	-0,050	0,961
	LDL	0,000	0,003	0,012	,095	0,924
	Açlık kan şekeri	-0,001	0,005	-0,017	-,136	0,892
	VKİ	0,042	0,028	0,272	1,500	0,138
ST IV süre	(Constant)	20,008	16,253		1,231	0,222
	Bel çevresi	-0,253	0,159	-0,275	-1,586	0,117
	Sistolik kan basıncı	-0,028	0,137	-0,027	-0,205	0,838
	Diyastolik kan basıncı	0,002	0,198	0,002	0,012	0,990
	HDL	-0,169	0,095	-0,213	-1,780	0,079
	Trigliserid	-0,001	0,015	-0,005	-0,038	0,970
	LDL	-0,022	0,039	-0,063	-0,577	0,566
	Açlık kan şekeri	0,083	0,062	0,148	1,345	0,183
	VKİ	1,360	0,361	0,605	3,765	<0,001
ST IV Hata sayısı	(Constant)	1,251	1,851		0,676	0,501
	Bel çevresi	-0,029	0,018	-0,295	-1,605	0,113
	Sistolik kan basıncı	0,006	0,016	0,057	0,398	0,692
	Diyastolik kan basıncı	-0,012	0,023	-0,076	-0,548	0,586
	HDL	-0,014	0,011	-0,160	-1,263	0,211

	Trigliserid	0,000	0,002	-0,011	-0,084	0,934
	LDL	-0,005	0,004	-0,145	-1,253	0,214
	Açlık kan şekeri	-0,001	0,007	-0,016	-0,135	0,893
	VKİ	0,129	0,041	0,532	3,128	0,003
ST IV Düzeltilme sayısı	(Constant)	-0,990	1,995		-0,496	0,621
	Bel çevresi	-0,039	0,020	-0,373	-2,019	0,047
	Sistolik kan basıncı	,002	,017	,020	0,143	0,886
	Diyastolik kan basıncı	,003	,024	,017	0,125	0,901
	HDL	,020	,012	,214	1,688	0,096
	Trigliserid	,003	,002	,179	1,401	0,166
	LDL	,001	,005	,028	0,244	0,808
	Açlık kan şekeri	,006	,008	,092	0,784	0,435
	VKİ	,110	,044	,422	2,470	0,016
ST V Toplam süre	(Constant)	45,522	24,617		1,849	0,069
	Bel çevresi	-0,402	0,241	-0,305	-1,666	0,100
	Sistolik kan basıncı	-0,052	0,208	-0,035	-0,249	0,804
	Diyastolik kan basıncı	-0,086	0,298	-0,040	-0,288	0,774
	HDL	-0,147	0,143	-0,129	-1,025	0,309
	Trigliserid	0,008	0,022	0,043	0,341	0,734
	LDL	-0,027	0,058	-0,053	-0,459	0,648
	Açlık kan şekeri	0,039	0,093	0,048	0,418	0,678
	VKİ	1,830	0,547	0,566	3,345	0,001
ST V Hata sayısı	(Constant)	4,477	3,792		1,180	0,242
	Bel çevresi	-0,005	0,037	-0,027	-0,141	0,888
	Sistolik kan basıncı	0,047	0,032	0,219	1,468	0,146
	Diyastolik kan basıncı	-0,070	0,046	-0,224	-1,535	0,129
	HDL	-0,029	0,022	-0,174	-1,308	0,195
	Trigliserid	0,001	0,003	0,032	0,241	0,810
	LDL	-0,004	0,009	-0,059	-0,487	0,627
	Açlık kan şekeri	-0,007	0,014	-0,056	-0,456	0,650
	VKİ	-0,020	0,084	-0,043	-0,239	0,812
ST V Düzeltilme sayısı	(Constant)	4,338	3,160		1,373	0,174
	Bel çevresi	-0,090	0,031	-0,529	-2,893	0,005
	Sistolik kan basıncı	0,008	0,027	0,041	0,290	0,773
	Diyastolik kan basıncı	-0,004	0,038	-0,014	-0,102	0,919
	HDL	0,021	0,018	0,142	1,127	0,263
	Trigliserid	0,004	0,003	0,188	1,482	0,143
	LDL	0,003	0,007	0,043	0,373	0,711
	Açlık kan şekeri	-0,012	0,012	-0,121	-1,044	0,300
	VKİ	0,197	0,070	0,473	2,799	0,007

Faktör 1 (Renk söyleme)	(Constant)	0,512	0,115		4,451	0,000
	Bel çevresi	-0,001	0,001	-0,100	-0,511	0,611
	Sistolik kan basıncı	0,000	0,001	0,018	0,121	0,904
	Diyastolik kan basıncı	0,002	0,001	0,179	1,208	0,231
	HDL	-0,001	0,001	-0,179	-1,327	0,189
	Trigliserid	-4,514E-005	0,000	-0,060	-0,437	0,663
	LDL	0,000	0,000	0,082	0,665	0,508
	Açlık kan şekeri	4,906E-006	0,000	0,001	0,011	0,991
	VKİ	,000	,003	0,012	0,069	0,945
Faktör 2 (Bozucu etki)	(Constant)	24,281	21,631		1,123	0,265
	Bel çevresi	-0,225	0,212	-0,206	-1,064	0,291
	Sistolik kan basıncı	0,010	0,182	0,008	0,052	0,959
	Diyastolik kan basıncı	-0,103	0,264	-0,057	-0,391	0,697
	HDL	0,017	0,126	0,018	0,133	0,894
	Trigliserid	0,015	0,019	0,107	0,794	0,430
	LDL	-0,055	0,051	-0,132	-1,078	0,285
	Açlık kan şekeri	0,004	0,082	0,006	0,053	0,958
	VKİ	0,945	0,481	0,352	1,966	0,053
İşitsel Sözel	(Constant)	4,514	1,633		2,765	0,007
	Bel çevresi	0,021	0,016	0,248	1,320	0,191
	Sistolik kan basıncı	0,004	0,014	0,039	0,268	0,790
	Diyastolik kan basıncı	0,008	0,020	0,059	0,417	0,678
	HDL	0,006	0,010	0,086	0,664	0,509
	Trigliserid	0,001	0,001	0,050	0,385	0,702
	LDL	-0,001	0,004	-0,036	-0,306	0,760
	Açlık kan şekeri	<0,001	0,006	-0,003	-0,025	0,980
	VKİ	-0,104	0,036	-0,500	-2,875	0,005
Görsel Sözel	(Constant)	6,183	1,992		3,104	0,003
	Bel çevresi	0,033	0,020	0,321	1,678	0,098
	Sistolik kan basıncı	-0,008	0,017	-0,067	-0,451	0,654
	Diyastolik kan basıncı	0,016	0,024	0,098	0,680	0,499
	HDL	0,008	0,012	0,088	0,667	0,507
	Trigliserid	<0,001	0,002	-0,006	-0,047	0,963
	LDL	-0,004	0,005	-0,113	-0,938	0,351
	Açlık kan şekeri	-0,004	0,008	-0,067	-0,550	0,584
	VKİ	-0,105	0,044	-0,419	-2,369	0,021
İşitsel Yazılı	(Constant)	3,967	1,564		2,536	0,013
	Bel çevresi	0,026	0,015	0,315	1,671	0,099
	Sistolik kan basıncı	0,006	0,013	0,061	0,418	0,677
	Diyastolik kan basıncı	0,008	0,019	0,058	0,409	0,684

	HDL	0,010	0,009	0,144	1,105	0,273
	Trigliserid	0,001	0,001	0,105	0,805	0,424
	LDL	-0,001	0,004	-0,042	-0,356	0,723
	Açlık kan şekeri	-0,007	0,006	-0,137	-1,147	0,255
	VKİ	-0,088	0,035	-0,441	-2,528	0,014
Görsel Yazılı	(Constant)	6,324	2,351		2,690	0,009
	Bel çevresi	0,035	0,023	0,294	1,532	0,130
	Sistolik kan basıncı	0,002	0,020	0,016	0,110	0,913
	Diyastolik kan basıncı	-0,001	0,028	-0,006	-0,039	0,969
	HDL	-0,003	0,014	-0,032	-0,244	0,808
	Trigliserid	0,002	0,002	0,138	1,039	0,302
	LDL	-0,004	0,006	-0,081	-0,670	0,505
	Açlık kan şekeri	-0,005	0,009	-0,066	-0,545	0,588
	VKİ	-0,101	0,052	-0,344	-1,939	0,056
İşitsel Uyarım	(Constant)	8,844	2,945		3,003	0,004
	Bel çevresi	0,046	0,029	0,297	1,588	0,117
	Sistolik kan basıncı	0,006	0,025	0,036	0,246	0,806
	Diyastolik kan basıncı	0,018	0,036	0,070	0,494	0,623
	HDL	0,018	0,017	0,134	1,037	0,303
	Trigliserid	0,002	0,003	0,080	0,618	0,538
	LDL	-0,003	0,007	-0,049	-0,413	0,681
	Açlık kan şekeri	-0,008	0,011	-0,083	-0,701	0,485
	VKİ	-0,189	0,065	-0,500	-2,889	0,005
Görsel Uyarım	(Constant)	12,507	3,938		3,176	0,002
	Bel çevresi	0,068	0,039	0,338	1,764	0,082
	Sistolik kan basıncı	-0,005	0,033	-0,024	-0,163	0,871
	Diyastolik kan basıncı	0,015	0,048	0,046	0,321	0,749
	HDL	0,004	0,023	0,025	0,192	0,848
	Trigliserid	0,002	0,004	0,079	0,596	0,553
	LDL	-0,008	0,009	-0,106	-0,875	0,385
	Açlık kan şekeri	-0,009	0,015	-0,073	-0,604	0,548
	VKİ	-0,206	0,087	-0,417	-2,356	0,021
Sözel Anlatım	(Constant)	10,697	3,233		3,308	0,001
	Bel çevresi	0,054	0,032	0,320	1,700	0,093
	Sistolik kan basıncı	-0,004	0,027	-0,021	-0,142	0,887
	Diyastolik kan basıncı	0,025	0,039	0,090	0,629	0,531
	HDL	0,014	0,019	0,097	0,747	0,458
	Trigliserid	<0,001	0,003	0,022	0,165	0,869
	LDL	-0,006	0,008	-0,087	-0,733	0,466
	Açlık kan şekeri	-0,004	0,012	-0,042	-0,352	0,726

	VKİ	-0,209	0,072	-0,506	-2,911	0,005
Yazılı Anlatım	(Constant)	10,291	3,527		2,918	0,005
	Bel çevresi	0,061	0,035	0,335	1,763	0,082
	Sistolik kan basıncı	0,008	0,030	0,038	0,258	0,797
	Diyastolik kan basıncı	0,007	0,043	0,022	0,155	0,877
	HDL	0,007	0,021	0,043	0,327	0,744
	Trigliserid	0,003	0,003	0,138	1,049	0,298
	LDL	-0,005	0,008	-0,072	-0,605	0,547
	Açlık kan şekeri	-0,012	0,013	-0,105	-0,872	0,386
	VKİ	-0,189	0,078	-0,424	-2,414	0,018
Duyu İçi Kaynaşım	(Constant)	10,648	3,497		3,045	0,003
	Bel çevresi	0,058	0,034	0,319	1,679	0,098
	Sistolik kan basıncı	0,006	0,029	0,030	0,206	0,837
	Diyastolik kan basıncı	0,005	0,042	0,018	0,123	0,903
	HDL	0,005	0,020	0,032	0,243	0,808
	Trigliserid	0,003	0,003	0,122	0,929	0,356
	LDL	-0,005	0,008	-0,077	-0,644	0,521
	Açlık kan şekeri	-0,003	0,013	-0,024	-0,198	0,843
	VKİ	-0,208	0,078	-0,469	-2,677	0,009
Duyular Arası Kaynaşım	(Constant)	9,905	3,031		3,268	0,002
	Bel çevresi	0,061	0,030	0,381	2,039	0,045
	Sistolik kan basıncı	-0,003	0,026	-0,019	-0,131	0,897
	Diyastolik kan basıncı	0,024	0,037	0,091	0,648	0,519
	HDL	0,023	0,018	0,170	1,322	0,191
	Trigliserid	0,002	0,003	0,086	0,666	0,508
	LDL	-0,006	0,007	-0,101	-0,859	0,393
	Açlık kan şekeri	-0,012	0,011	-0,121	-1,029	0,307
	VKİ	-0,194	0,067	-0,496	-2,876	0,005
Toplam Puan	(Constant)	21,045	6,339		3,320	0,001
	Bel çevresi	0,117	0,062	0,355	1,885	0,063
	Sistolik kan basıncı	0,003	0,053	0,009	0,061	0,952
	Diyastolik kan basıncı	0,032	0,077	0,060	0,418	0,677
	HDL	0,025	0,037	0,087	0,671	0,505
	Trigliserid	0,003	0,006	0,080	0,612	0,542
	LDL	-0,010	0,015	-0,076	-0,642	0,523
	Açlık kan şekeri	-0,021	0,024	-0,106	-0,891	0,376
	VKİ	-0,399	0,141	-0,492	-2,832	0,006

Çalışmamızda VKİ değerleri DSÖ sınıflamasına göre gruplandırılmıştır.

Bu sınıflamaya göre VKİ değerleri <18,5 kg/m² (normal altı, zayıf), 18,5-24,9 kg/m²(normal), 25-29,9 kg/m² (kilolu), 30-34,9 kg/m² (sınıf I obez), 35-39,9 kg/m² (sınıf II obez), ≥ 40 kg/m² (sınıf III obez, morbid) olarak gruplandırılmıştır. VKİ 18,5-24,9 kg/m² olan hasta olmadığından tabloda gösterilmemiştir.

VKİ sınıflandırmasına göre nicel değişkenlerin dağılımına tek yönlü varyans analizi ile bakılmıştır. Bu analiz sonucunda gruplar arasında yaş, tedaviye başlama yaşı, bel çevresi, vücut ağırlığı, MetS kriter sayısı açısından anlamlı fark bulunmuştur (p <0,005). Bilişsel test puanları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık WMS-IV Görsel Üretim I, WMS-IV Toplam, ST I hata sayısı, ST II Toplam süre, ST III Toplam süre, ST IV Toplam süre, ST IV Hata sayısı, ST IV Düzeltme sayısı, ST V Toplam süre, ST V Düzeltme sayısı, GİSD-B İşitsel Uyarım ve Sözel Anlatım puanları arasında saptandı. VKİ sınıflandırmasına göre nicel değişkenlerin dağılımını ve bilişsel test puanları arasındaki farklılığı gösteren tablolar aşağıda verilmiştir (Tablo 18 ve Tablo 19).

Tablo 18. VKİ Sınıflandırmasına Göre Nicel Değişkenlerin Dağılımı

	18,5 altı	25-29,9	30-34,9	35-39,9	40 ve üzeri	F	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Yaş	27,5±4,95	36,46±9,83	40±11,07	49,25±9,54	42±9,54	4,487	0,003
Kardeş sayısı	3,5±0,71	3,51±1,63	4,23±2	5,08±1,56	3,33±1,53	2,236	0,073
Öğrenim süresi	9,5±2,12	11,12±3,8	9,77±3,19	8,58±4,01	6±1,73	2,370	0,060
Hastalık başlangıç yaşı	24,5±0,71	23±7,34	25,55±6,41	30,25±7,61	27,67±15,89	2,358	0,061

Tedaviye başlama yaşı	24,5±0,71	24,49±7,58	27,68±8,37	32,75±8,36	32,33±13,5	2,916	0,027
Tedavisiz geçen süre (ay)	0,5±0,35	18,2±37,26	38,9±83,02	41,19±86,66	56,33±96,71	0,781	0,541
Hastanede yatış sayısı	0,5±0,707	1,78±2,185	2,136±2,336	2,333±2,741	2,333±2,082	0,394	0,812
EKT seans	0±0	1,29±3,87	0±0	0,5±1,73	0±0	0,829	0,511
Antipsikotik kullanım süresi (ay)	37±49,5	137,61±108,64	103,68±74,94	199,83±147,14	116±77,15	2,060	0,095
Bel çevresi	70,5±12,02	92,83±9,97	107,09±11,1	110,08±9,94	119±6,93	17,226	<0,001
Sistolik kan basıncı	109±12,73	120,37±9,44	124±11,79	129,08±17,44	128,67±22,81	2,094	0,090
Diastolik kan basıncı	68,5±12,02	73,41±8,38	76,64±7,74	76,33±8,47	81,67±12,01	1,420	0,236
HDL	64±21,21	45,48±15,4	38,6±13,55	43,22±18,04	53,73±23,98	1,846	0,129
Trigliserid	64±14,14	173,74±105,63	200,05±119,99	144,43±77,36	189,3±52,23	1,150	0,340
LDL	98,1±9,76	126,34±32,11	125,98±40,29	114,12±26,13	140,43±90,15	0,686	0,604
Açlık kan şekeri	84,5±2,12	93,42±17,27	103,6±29,88	96,67±18,02	123,17±37,36	1,935	0,113
Vücut ağırlığı	52,75±3,89	74,11±10,89	92,05±10,74	93,55±10,83	103,33±5,03	20,738	<0,001
MetS kriter sayısı	0±0	1,61±1,24	2,73±0,88	2,25±1,14	3,33±0,58	7,174	<0,001

Tablo 19. VKİ'ne Göre Bilişsel Test Puanlarının Dağılımı

VKİ (kg/m ²)	18,5 altı	25-29,9	30-34,9	35-39,9	40 ve üzeri		
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	F	p
SBST Anlık bellek	4±0	4,68±1,46	4±1,51	4,67±1,3	4±1	0,971	0,429
SBST Öğrenme puanı	78±15,56	83,05±19,47	80,55±24	72,25±21,82	64,33±10,41	1,139	0,345
SBST Kriteria ulaşma satır sayısı	0±0	0,02±0,16	0,73±2,21	0±0	0±0	1,433	0,232
SBST En yüksek öğrenme	11±1,41	10,83±2,28	10,77±3,07	9,42±3,18	8,33±1,53	1,357	0,257
SBST Öğrenme yanlış puanı	2,5±0,71	1,27±1,63	2±3,53	0,33±0,49	0,33±0,58	1,376	0,250
SBST Perseverasyon	3±0	0,85±1,81	1,23±2,56	0,5±0,9	0±0	1,031	0,397
SBST Tutarsızlık puanı	5±1,41	7,68±2,27	6,86±2,17	5,83±2,62	5,33±3,51	2,390	0,058
SBST Kendiliğinden hatırlama	9,5±0,71	9,49±2,78	9,27±3,97	7,75±3,62	6,67±1,53	1,220	0,310
SBST Tanıma	3±2,83	4,59±2,44	3,95±2,85	5,17±2,29	6±2,65	0,895	0,472
SBST Toplam hatırlama	12,5±3,54	14,07±1,98	13,18±3,53	12,92±2,54	12,67±2,08	0,887	0,476
SBST Yanlış hatırlama puanı	0±0	0,1±0,44	0,05±0,21	0±0	0±0	0,279	0,891
SBST Yanlış tanıma	2±2,83	0,98±1,99	1,82±3,51	2,08±2,54	2,33±2,08	0,760	0,555
WMS-R IV Görsel Üretim I	1±1,41	1,9±1,37	1,32±1,52	0,42±1,16	1±0	3,056	0,022
WMS-R IV USB Görsel üretim II	1±1,41	1,66±1,48	1,14±1,36	0,42±1,16	1±0	1,980	0,106
WMS-R IV Anlık Tanıma	1±1,41	1,02±0,99	1,09±0,87	1,25±1,06	0,33±0,58	0,631	0,642
WMS-R IV Toplam	3±1,41	4,59±2,32	3,73±2,35	2,08±2,15	2,33±0,58	3,165	0,019
WMS-R VI A anlık hatırlama	6±2,83	7,93±4,15	6,64±4,03	7,17±4,82	3,67±3,51	1,000	0,413
WMS-R VI B anlık hatırlama	4±1,41	6,05±2,76	5,68±3,55	4,33±2,57	4±2	1,246	0,299

WMS-R VI toplam anlık hatırlama ortalama puanı	5±0,71	6,99±3,08	6,16±3,48	5,75±3,49	3,83±2,36	1,122	0,353
WMS-R VI A USB	1,5±0,71	5,83±4,12	4,64±3,22	5,33±4,91	1,67±1,53	1,437	0,230
WMS-R VI B USB	1,5±2,12	4,83±2,97	3,68±3,29	3±2,41	1,67±1,53	1,953	0,111
WMS-R VI USB Toplam hatırlama	1,5±0,71	5,33±3,13	4,16±3,04	4,13±3,53	1,67±1,53	1,873	0,124
ST I Toplam süre (Faktör 3, hız)	11±4,24	13,59±5,61	16,5±8,03	19,5±7,45	18,67±4,04	2,421	0,056
ST I Hata sayısı	0±0	0±0	0±0	0,08±0,29	0,33±0,58	4,277	0,004
ST I Düzeltme sayısı	0±0	0±0	0,05±0,21	0,08±0,29	0±0	0,773	0,546
ST II Toplam süre	19,5±9,19	13,17±5,74	16±7,25	20,83±9,29	27±21,66	4,087	0,005
ST II Hata sayısı	0±0	0,02±0,16	0±0	0,08±0,29	0,33±0,58	2,370	0,060
ST II Düzeltme sayısı	0±0	0,15±0,42	0±0	0,25±0,87	1±1,73	2,450	0,053
ST III Toplam süre	16±5,66	18,73±7,92	24,27±14,19	29,5±11,13	23,33±7,57	2,891	0,028
ST III Hata sayısı	0±0	0,2±0,95	0,59±1,76	1,08±1,93	0,33±0,58	1,058	0,384
ST III Düzeltme sayısı	1,5±2,12	0,44±0,84	0,5±0,8	1±0,85	0,67±1,15	1,520	0,205
ST IV Toplam süre	29±1,41	24,34±8,42	30,18±13,92	43,33±11,96	38,33±18,34	7,241	<0,001
ST IV Hata sayısı	0±0	0,2±0,71	0,73±1,35	1,58±2,39	1±1,73	2,830	0,030
ST IV Düzeltme sayısı	3±4,24	0,51±0,93	0,64±1,18	1,92±2,11	1,33±2,31	3,791	0,007
ST V Toplam süre	51,5±9,19	37,12±12,05	36,73±14,64	62,75±22,77	58±35,59	7,574	<0,001
ST V Hata sayısı	3±1,41	1,29±2,8	1,82±2,79	1,75±2,53	1±1,73	0,308	0,872
ST V Düzeltme sayısı	6,5±4,95	2,46±2,2	1,68±1,36	3,58±2,61	5,67±2,52	4,798	0,002
Faktör 1(renk söyleme)	0,59±0,01	0,57±0,08	0,58±0,09	0,6±0,05	0,55±0,1	0,585	0,675

Faktör 2 (bozucu etki)	35,5±14,85	18,55±10,14	12,45±13,58	33,25±18,7	34,67±28,22	6,241	<0,001
İşitsel Sözel	4,5±0,71	5,22±1,06	4,59±1,1	4,17±1,4	4±1	2,737	0,035
Görsel Sözel	5±0	6,41±1,48	5,82±1,14	5,5±1,57	5±0	2,206	0,077
İşitsel Yazılı	5±1,41	5,32±1,15	4,64±1,09	4,67±0,98	4,67±0,58	1,535	0,201
Görsel Yazılı	5±1,41	6,66±1,65	6,18±1,62	6±1,86	5,33±0,58	1,071	0,377
İşitsel Uyarım	9,5±2,12	10,59±2,02	9,23±2,02	8,83±2,21	8,67±1,53	2,571	0,045
Görsel Uyarım	10±1,41	13,07±2,77	12±2,58	11,5±3,15	10,33±0,58	1,843	0,130
Sözel Anlatım	9,5±0,71	11,63±2,24	10,41±2,06	9,67±2,64	9±1	2,951	0,025
Yazılı Anlatım	10±0	11,98±2,54	10,82±2,56	10,67±2,46	10±1	1,302	0,277
Duyu İçi Kaynaşım	9,5±0,71	11,9±2,43	10,82±2,46	10,17±2,59	9,33±1,53	2,038	0,098
Duyular Arası Kaynaşım	10±1,41	11,73±2,17	10,45±2,06	10,17±2,33	9,67±0,58	2,287	0,068
GİSD-B Toplam Puan	19,5±0,71	23,63±4,4	21,14±4,52	20,33±4,72	19±2	2,338	0,063

Anlamli değişkenlere ilişkin çoklu karşılaştırmalara bakıldığında Sınıf II obez olan grup, Sınıf I obez olan gruptan (p:0,002) ve zayıf olan gruptan (p:0,049) yaşça büyüktü. Tedaviye başlama yaşı Sınıf II obez olan grupta Sınıf I obez olan gruptan daha büyüktü (p:0,024). Morbid obez, Sınıf I ve Sınıf II obez olan grubun bel çevresi kilolu gruptan anlamli şekilde daha genişti (p <0,001). Vücut ağırlığı morbid obez, Sınıf I obez ve sınıf II obez grubunun sırasıyla kilolu ve zayıf hasta grubundan daha fazlaydı (p <0,001). Kilolu hasta grubu Sınıf I'den (p:0,005), Sınıf I obez grubu ise Sınıf II'den boyca daha uzundu (p:0,012).

PANSS'in genel psikopatoloji alt ölçeğinden manyerizm ve vücut duruşu madde puanı zayıf hasta grubunun diğer gruplara göre daha yüksekti (sırasıyla p değeri kilolu grup için p:0,002; Sınıf I obez grubu için p:0,021; Sınıf II obez grubu için p:0,004, Morbid obez grubu için p:0,023).

WMS-R IV Görsel Üretim I puanlarına bakıldığında kilolu ve Sınıf II obez grubu arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı (p:0,012). WMS-R IV Toplam puanı kilolu grupta Sınıf II obez gruba göre daha yüksekti (p:0,013).

ST I Hata sayısı morbid obez grubunda, kilolu (p:0,003) ve Sınıf I obez grubuna göre (p:0,004) daha fazlaydı. ST II Toplam süresi morbid obez (p:0,031) ve Sınıf II obez (p:0,030) grubunda kilolu hasta grubundan daha uzundu. ST III Toplam süresi Sınıf II obez grubunda kilolu gruba göre daha uzundu (p:0,023). ST IV Toplam süresi Sınıf II obez grubunda kilolu gruba göre (p <0,001) ve Sınıf II obez grubunda Sınıf I obez gruba göre (p:0,013) daha uzundu. ST IV Hata sayısına bakıldığında Sınıf II obez grubun Sınıf I obez grubundan daha fazla sayıda hata yaptığı gösterildi (p:0,017). ST IV Düzeltme sayısı Sınıf II obez grubunda kilolu gruba göre daha fazlaydı (p: 0,024). ST V Toplam süresi Sınıf II obez grubunda Sınıf I obez (p <0,001) ve kilolu gruba göre daha uzundu (p <0,001). ST V Düzeltme sayısı zayıf hasta grubunda Sınıf I obez gruba göre (p:0,027) ve morbid obez grubunda Sınıf I obez grubuna daha fazlaydı (p:0,029). Faktör 2 puanı (bozucu etki) ise Sınıf II obez hasta grubunda kilolu hasta (p:0,013) ve Sınıf I obez hasta grubuna göre (p:0,001) daha yüksekti.

GİSD-B Formu puan değerlerine bakıldığında, İşitsel Sözel puan değerinin kilolu grupta Sınıf II obez grubundan (p:0,007), İşitsel Uyarım puanı kilolu grupta Sınıf

I obez (p:0,021) ve Sınıf II obez (p:0,014) grubundan, Sözel Anlatım puanının benzer şekilde Sınıf I (p:0,044) ve Sınıf II (p:0,010) obez grubundan yüksek olduğu gözlemlendi.

MetS kriter sayısı ise Sınıf I obez grupta kilolu (p:0,001) ve zayıf hasta grubuna (p:0,009) göre, morbid obez grupta zayıf hasta grubuna göre (p:0,010) daha fazlaydı.

Tablo 20. Anlamlı Değişkenlere İlişkin Çoklu Karşılaştırmalar

Multiple Comparisons					
Tukey HSD					
Dependent Variable	(I) VKİ sınıf	(J) VKİ sınıf	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
Yaş	18,5 altı	25-29,9	-8,95000	7,36353	0,742
		30-34,9	-12,50000	7,50560	0,461
		35-39,9	-21,75000*	7,76184	0,049
		40 ve üzeri	-14,50000	9,27717	0,526
	25-29,9	18,5 altı	8,95000	7,36353	0,742
		30-34,9	-3,55000	2,69749	0,682
		35-39,9	-12,80000*	3,34493	0,002
		40 ve üzeri	-5,55000	6,08345	0,891
	30-34,9	18,5 altı	12,50000	7,50560	0,461
		25-29,9	3,55000	2,69749	0,682
		35-39,9	-9,25000	3,64707	0,094
		40 ve üzeri	-2,00000	6,25467	0,998
	35-39,9	18,5 altı	21,75000*	7,76184	0,049
		25-29,9	12,80000*	3,34493	0,002
		30-34,9	9,25000	3,64707	0,094
		40 ve üzeri	7,25000	6,55995	0,803
	40 ve üzeri	18,5 altı	14,50000	9,27717	0,526
		25-29,9	5,55000	6,08345	0,891
		30-34,9	2,00000	6,25467	0,998
		35-39,9	-7,25000	6,55995	0,803
Tedaviye başlama yaşı	18,5 altı	25-29,9	-0,02500	5,89736	1,000
		30-34,9	-3,18182	6,01115	0,984
		35-39,9	-8,25000	6,21636	0,675

		40 ve üzeri	-7,83333	7,42998	0,829
	25-29,9	18,5 altı	0,02500	5,89736	1,000
		30-34,9	-3,15682	2,16039	0,591
		35-39,9	-8,22500*	2,67892	0,024
		40 ve üzeri	-7,80833	4,87216	0,501
	30-34,9	18,5 altı	3,18182	6,01115	0,984
		25-29,9	3,15682	2,16039	0,591
		35-39,9	-5,06818	2,92089	0,419
		40 ve üzeri	-4,65152	5,00929	0,885
	35-39,9	18,5 altı	8,25000	6,21636	0,675
		25-29,9	8,22500*	2,67892	0,024
		30-34,9	5,06818	2,92089	,419
		40 ve üzeri	,41667	5,25379	1,000
	40 ve üzeri	18,5 altı	7,83333	7,42998	0,829
		25-29,9	7,80833	4,87216	0,501
		30-34,9	4,65152	5,00929	0,885
		35-39,9	-,41667	5,25379	1,000
Bel çevresi	18,5 altı	25-29,9	-22,07500*	7,43370	0,032
		30-34,9	-36,59091*	7,57713	<0,001
		35-39,9	-39,58333*	7,83581	<0,001
		40 ve üzeri	-48,50000*	9,36558	<0,001
	25-29,9	18,5 altı	22,07500*	7,43370	0,032
		30-34,9	-14,51591*	2,72320	<0,001
		35-39,9	-17,50833*	3,37681	<0,001
		40 ve üzeri	-26,42500*	6,14142	<0,001
	30-34,9	18,5 altı	36,59091*	7,57713	<0,001
		25-29,9	14,51591*	2,72320	<0,001
		35-39,9	-2,99242	3,68182	0,926
		40 ve üzeri	-11,90909	6,31427	0,334
	35-39,9	18,5 altı	39,58333*	7,83581	<0,001
		25-29,9	17,50833*	3,37681	<0,001
		30-34,9	2,99242	3,68182	0,926
		40 ve üzeri	-8,91667	6,62246	0,663
	40 ve üzeri	18,5 altı	48,50000*	9,36558	<0,001
		25-29,9	26,42500*	6,14142	<0,001
		30-34,9	11,90909	6,31427	0,334
		35-39,9	8,91667	6,62246	0,663
Vücut ağırlığı	18,5 altı	25-29,9	-20,91000	7,62632	0,057
		30-34,9	-39,29545*	7,77346	<0,001
		35-39,9	-40,80000*	8,03884	<0,001

		40 ve üzeri	-50,58333*	9,60826	<0,001
	25-29,9	18,5 altı	20,91000	7,62632	0,057
		30-34,9	-18,38545*	2,79376	<0,001
		35-39,9	-19,89000*	3,46431	<0,001
		40 ve üzeri	-29,67333*	6,30056	<0,001
	30-34,9	18,5 altı	39,29545*	7,77346	<0,001
		25-29,9	18,38545*	2,79376	<0,001
		35-39,9	-1,50455	3,77722	0,995
		40 ve üzeri	-11,28788	6,47789	0,415
	35-39,9	18,5 altı	40,80000*	8,03884	<0,001
		25-29,9	19,89000*	3,46431	<0,001
		30-34,9	1,50455	3,77722	0,995
		40 ve üzeri	-9,78333	6,79406	0,604
	40 ve üzeri	18,5 altı	50,58333*	9,60826	<0,001
		25-29,9	29,67333*	6,30056	<0,001
		30-34,9	11,28788	6,47789	0,415
		35-39,9	9,78333	6,79406	0,604
Boy	18,5 altı	25-29,9	,02500	6,28303	1,000
		30-34,9	,00000	6,40426	1,000
		35-39,9	10,33333	6,62290	0,527
		40 ve üzeri	13,83333	7,91588	0,412
	25-29,9	18,5 altı	-,02500	6,28303	1,000
		30-34,9	-,02500	2,30168	1,000
		35-39,9	10,30833*	2,85411	0,005
		40 ve üzeri	13,80833	5,19079	0,070
	30-34,9	18,5 altı	,00000	6,40426	1,000
		25-29,9	,02500	2,30168	1,000
		35-39,9	10,33333*	3,11191	0,012
		40 ve üzeri	13,83333	5,33688	0,082
	35-39,9	18,5 altı	-10,33333	6,62290	0,527
		25-29,9	-10,30833*	2,85411	0,005
		30-34,9	-10,33333*	3,11191	0,012
		40 ve üzeri	3,50000	5,59737	0,971
	40 ve üzeri	18,5 altı	-13,83333	7,91588	0,412
		25-29,9	-13,80833	5,19079	0,070
		30-34,9	-13,83333	5,33688	0,082
		35-39,9	-3,50000	5,59737	0,971
G5 Manyerizm ve vücut duruşu	18,5 altı	25-29,9	0,50000*	0,12824	0,002
		30-34,9	0,40909*	0,13072	0,021
		35-39,9	0,50000*	0,13518	0,004

		40 ve üzeri	0,50000*	0,16157	0,023
	25-29,9	18,5 altı	-0,50000*	0,12824	0,002
		30-34,9	-0,09091	0,04698	0,308
		35-39,9	0,00000	0,05826	1,000
		40 ve üzeri	0,00000	0,10595	1,000
	30-34,9	18,5 altı	-0,40909*	0,13072	0,021
		25-29,9	0,09091	0,04698	0,308
		35-39,9	0,09091	0,06352	0,610
		40 ve üzeri	0,09091	0,10893	0,919
	35-39,9	18,5 altı	-0,50000*	0,13518	0,004
		25-29,9	0,00000	0,05826	1,000
		30-34,9	-0,09091	0,06352	0,610
		40 ve üzeri	0,00000	0,11425	1,000
	40 ve üzeri	18,5 altı	-0,50000*	0,16157	0,023
		25-29,9	0,00000	0,10595	1,000
		30-34,9	-0,09091	0,10893	0,919
		35-39,9	0,00000	0,11425	1,000
WMS-R IV Görsel Üretim I	18,5 altı	25-29,9	-0,92500	0,99827	0,886
		30-34,9	-0,31818	1,01753	0,998
		35-39,9	0,58333	1,05227	0,981
		40 ve üzeri	0,00000	1,25770	1,000
	25-29,9	18,5 altı	0,92500	0,99827	0,886
		30-34,9	0,60682	0,36570	0,465
		35-39,9	1,50833*	0,45347	0,012
		40 ve üzeri	0,92500	0,82473	0,795
	30-34,9	18,5 altı	0,31818	1,01753	0,998
		25-29,9	-0,60682	0,36570	0,465
		35-39,9	0,90152	0,49443	0,368
		40 ve üzeri	0,31818	0,84794	0,996
	35-39,9	18,5 altı	-0,58333	1,05227	0,981
		25-29,9	-1,50833*	0,45347	0,012
		30-34,9	-0,90152	0,49443	0,368
		40 ve üzeri	-0,58333	,88933	0,965
	40 ve üzeri	18,5 altı	0,00000	1,25770	1,000
		25-29,9	-0,92500	0,82473	0,795
		30-34,9	-0,31818	0,84794	0,996
		35-39,9	0,58333	0,88933	0,965
ST I Hata sayısı	18,5 altı	25-29,9	0,00000	0,10599	1,000
		30-34,9	0,00000	0,10803	1,000
		35-39,9	-0,08333	0,11172	0,945

		40 ve üzeri	-0,33333	0,13353	0,103
	25-29,9	18,5 altı	0,00000	0,10599	1,000
		30-34,9	0,00000	0,03883	1,000
		35-39,9	-0,08333	0,04815	0,422
		40 ve üzeri	-0,33333*	0,08756	0,003
	30-34,9	18,5 altı	0,00000	0,10803	1,000
		25-29,9	0,00000	0,03883	1,000
		35-39,9	-0,08333	0,05249	0,510
		40 ve üzeri	-0,33333*	0,09003	0,004
	35-39,9	18,5 altı	0,08333	0,11172	0,945
		25-29,9	0,08333	0,04815	0,422
		30-34,9	0,08333	0,05249	0,510
		40 ve üzeri	-0,25000	0,09442	0,072
	40 ve üzeri	18,5 altı	0,33333	0,13353	0,103
		25-29,9	0,33333*	0,08756	0,003
		30-34,9	0,33333*	0,09003	0,004
		35-39,9	0,25000	0,09442	0,072
ST II Toplam süre	18,5 altı	25-29,9	6,25000	5,57677	0,795
		30-34,9	3,50000	5,68437	0,972
		35-39,9	-1,33333	5,87843	0,999
		40 ve üzeri	-7,50000	7,02607	0,823
	25-29,9	18,5 altı	-6,25000	5,57677	0,795
		30-34,9	-2,75000	2,04295	0,664
		35-39,9	-7,58333*	2,53328	0,030
		40 ve üzeri	-13,75000*	4,60730	0,031
	30-34,9	18,5 altı	-3,50000	5,68437	0,972
		25-29,9	2,75000	2,04295	0,664
		35-39,9	-4,83333	2,76211	0,410
		40 ve üzeri	-11,00000	4,73697	0,149
	35-39,9	18,5 altı	1,33333	5,87843	0,999
		25-29,9	7,58333*	2,53328	0,030
		30-34,9	4,83333	2,76211	0,410
		40 ve üzeri	-6,16667	4,96818	0,727
	40 ve üzeri	18,5 altı	7,50000	7,02607	0,823
		25-29,9	13,75000*	4,60730	0,031
		30-34,9	11,00000	4,73697	0,149
		35-39,9	6,16667	4,96818	0,727
ST III Toplam süre	18,5 altı	25-29,9	-2,75000	7,64752	0,996
		30-34,9	-8,27273	7,79507	0,826
		35-39,9	-13,50000	8,06119	0,456

		40 ve üzeri	-7,33333	9,63496	0,941
	25-29,9	18,5 altı	2,75000	7,64752	0,996
		30-34,9	-5,52273	2,80153	0,290
		35-39,9	-10,75000*	3,47394	0,023
		40 ve üzeri	-4,58333	6,31807	0,950
	30-34,9	18,5 altı	8,27273	7,79507	0,826
		25-29,9	5,52273	2,80153	0,290
		35-39,9	-5,22727	3,78772	0,642
		40 ve üzeri	0,93939	6,49589	1,000
	35-39,9	18,5 altı	13,50000	8,06119	0,456
		25-29,9	10,75000*	3,47394	0,023
		30-34,9	5,22727	3,78772	0,642
		40 ve üzeri	6,16667	6,81295	0,894
	40 ve üzeri	18,5 altı	7,33333	9,63496	0,941
		25-29,9	4,58333	6,31807	0,950
		30-34,9	-0,93939	6,49589	1,000
		35-39,9	-6,16667	6,81295	0,894
ST IV Toplam süre	18,5 altı	25-29,9	4,60000	8,05711	0,979
		30-34,9	-1,18182	8,21257	1,000
		35-39,9	-14,33333	8,49294	0,448
		40 ve üzeri	-9,33333	10,15100	0,889
	25-29,9	18,5 altı	-4,60000	8,05711	0,979
		30-34,9	-5,78182	2,95158	0,296
		35-39,9	-18,93333*	3,66000	<0,001
		40 ve üzeri	-13,93333	6,65646	0,234
	30-34,9	18,5 altı	1,18182	8,21257	1,000
		25-29,9	5,78182	2,95158	0,296
		35-39,9	-13,15152*	3,99059	0,013
		40 ve üzeri	-8,15152	6,84380	0,756
	35-39,9	18,5 altı	14,33333	8,49294	0,448
		25-29,9	18,93333*	3,66000	<0,001
		30-34,9	13,15152*	3,99059	0,013
		40 ve üzeri	5,00000	7,17784	0,957
	40 ve üzeri	18,5 altı	9,33333	10,15100	0,889
		25-29,9	13,93333	6,65646	0,234
		30-34,9	8,15152	6,84380	0,756
		35-39,9	-5,00000	7,17784	0,957
ST IV Hata sayısı	18,5 altı	25-29,9	-0,20000	0,95176	1,000
		30-34,9	-0,72727	0,97012	0,944
		35-39,9	-1,58333	1,00324	0,516

		40 ve üzeri	-1,00000	1,19910	0,919
	25-29,9	18,5 altı	0,20000	0,95176	1,000
		30-34,9	-0,52727	0,34866	0,558
		35-39,9	-1,38333*	0,43234	0,017
		40 ve üzeri	-0,80000	0,78630	0,847
	30-34,9	18,5 altı	0,72727	0,97012	0,944
		25-29,9	0,52727	0,34866	0,558
		35-39,9	-0,85606	0,47139	0,372
		40 ve üzeri	-0,27273	0,80843	0,997
	35-39,9	18,5 altı	1,58333	1,00324	0,516
		25-29,9	1,38333*	0,43234	0,017
		30-34,9	0,85606	0,47139	0,372
		40 ve üzeri	0,58333	0,84789	0,958
	40 ve üzeri	18,5 altı	1,00000	1,19910	0,919
		25-29,9	0,80000	0,78630	0,847
		30-34,9	0,27273	0,80843	0,997
		35-39,9	-0,58333	0,84789	0,958
ST IV Düzeltme sayısı	18,5 altı	25-29,9	2,47500	0,99892	0,107
		30-34,9	2,36364	1,01820	0,150
		35-39,9	1,08333	1,05296	0,841
		40 ve üzeri	1,66667	1,25853	0,677
	25-29,9	18,5 altı	-2,47500	0,99892	0,107
		30-34,9	-0,11136	0,36594	0,998
		35-39,9	-1,39167*	0,45377	0,024
		40 ve üzeri	-0,80833	0,82527	0,864
	30-34,9	18,5 altı	-2,36364	1,01820	0,150
		25-29,9	0,11136	0,36594	0,998
		35-39,9	-1,28030	0,49476	0,083
		40 ve üzeri	-0,69697	0,84850	0,923
	35-39,9	18,5 altı	-1,08333	1,05296	0,841
		25-29,9	1,39167*	0,45377	0,024
		30-34,9	1,28030	0,49476	0,083
		40 ve üzeri	0,58333	0,88991	0,965
	40 ve üzeri	18,5 altı	-1,66667	1,25853	0,677
		25-29,9	0,80833	0,82527	0,864
		30-34,9	0,69697	0,84850	0,923
		35-39,9	-0,58333	0,88991	0,965
ST V Toplam süre	18,5 altı	25-29,9	14,20000	11,48227	0,730
		30-34,9	14,77273	11,70381	0,715
		35-39,9	-11,25000	12,10337	0,885

		40 ve üzeri	-6,50000	14,46630	0,991
	25-29,9	18,5 altı	-14,20000	11,48227	0,730
		30-34,9	0,57273	4,20632	1,000
		35-39,9	-25,45000*	5,21590	<0,001
		40 ve üzeri	-20,70000	9,48619	0,198
	30-34,9	18,5 altı	-14,77273	11,70381	0,715
		25-29,9	-0,57273	4,20632	1,000
		35-39,9	-26,02273*	5,68703	<0,001
		40 ve üzeri	-21,27273	9,75318	0,198
	35-39,9	18,5 altı	11,25000	12,10337	0,885
		25-29,9	25,45000*	5,21590	<0,001
		30-34,9	26,02273*	5,68703	<0,001
		40 ve üzeri	4,75000	10,22922	0,990
	40 ve üzeri	18,5 altı	6,50000	14,46630	0,991
		25-29,9	20,70000	9,48619	0,198
		30-34,9	21,27273	9,75318	0,198
		35-39,9	-4,75000	10,22922	0,990
ST V Düzeltme sayısı	18,5 altı	25-29,9	4,00000	1,55962	0,088
		30-34,9	4,81818*	1,58972	0,027
		35-39,9	2,91667	1,64399	0,396
		40 ve üzeri	0,83333	1,96494	0,993
	25-29,9	18,5 altı	-4,00000	1,55962	0,088
		30-34,9	0,81818	0,57134	0,609
		35-39,9	-1,08333	0,70847	0,547
		40 ve üzeri	-3,16667	1,28850	0,112
	30-34,9	18,5 altı	-4,81818*	1,58972	0,027
		25-29,9	-0,81818	0,57134	0,609
		35-39,9	-1,90152	0,77246	0,111
		40 ve üzeri	-3,98485*	1,32476	0,029
	35-39,9	18,5 altı	-2,91667	1,64399	0,396
		25-29,9	1,08333	0,70847	0,547
		30-34,9	1,90152	0,77246	0,111
		40 ve üzeri	-2,08333	1,38942	0,566
	40 ve üzeri	18,5 altı	-0,83333	1,96494	0,993
		25-29,9	3,16667	1,28850	0,112
		30-34,9	3,98485*	1,32476	0,029
		35-39,9	2,08333	1,38942	0,566
İşitsel Sözel	18,5 altı	25-29,9	-0,67500	0,80464	0,404
		30-34,9	-0,09091	0,82017	0,912
		35-39,9	0,33333	0,84817	0,695

		40 ve üzeri	0,50000	1,01376	0,623
	25-29,9	18,5 altı	0,67500	0,80464	0,404
		30-34,9	0,58409	0,29477	0,051
		35-39,9	1,00833	0,36551	0,007
		40 ve üzeri	1,17500	0,66476	0,081
	30-34,9	18,5 altı	0,09091	0,82017	0,912
		25-29,9	-0,58409	0,29477	0,051
		35-39,9	0,42424	0,39853	0,291
		40 ve üzeri	0,59091	0,68347	0,390
	35-39,9	18,5 altı	-0,33333	0,84817	0,695
		25-29,9	-1,00833	0,36551	0,007
		30-34,9	-0,42424	0,39853	0,291
		40 ve üzeri	0,16667	0,71683	0,817
	40 ve üzeri	18,5 altı	-0,50000	1,01376	0,623
		25-29,9	-1,17500	0,66476	0,081
		30-34,9	-0,59091	0,68347	0,390
		35-39,9	-0,16667	0,71683	0,817
İşitsel Uyarım	18,5 altı	25-29,9	-0,97500	1,44097	0,501
		30-34,9	0,27273	1,46877	0,853
		35-39,9	0,66667	1,51891	0,662
		40 ve üzeri	0,83333	1,81545	0,648
	25-29,9	18,5 altı	0,97500	1,44097	0,501
		30-34,9	1,24773	0,52787	0,021
		35-39,9	1,64167	0,65457	0,014
		40 ve üzeri	1,80833	1,19047	0,133
	30-34,9	18,5 altı	-0,27273	1,46877	0,853
		25-29,9	-1,24773	0,52787	0,021
		35-39,9	0,39394	0,71369	0,583
		40 ve üzeri	0,56061	1,22398	0,648
	35-39,9	18,5 altı	-0,66667	1,51891	0,662
		25-29,9	-1,64167	0,65457	0,014
		30-34,9	-0,39394	0,71369	0,583
		40 ve üzeri	0,16667	1,28372	0,897
	40 ve üzeri	18,5 altı	-0,83333	1,81545	0,648
		25-29,9	-1,80833	1,19047	0,133
		30-34,9	-0,56061	1,22398	0,648
		35-39,9	-0,16667	1,28372	0,897
Sözel Anlatım	18,5 altı	25-29,9	-2,12500	1,61988	0,194
		30-34,9	-0,90909	1,65113	0,584
		35-39,9	-0,16667	1,70750	0,923

		40 ve üzeri	0,50000	2,04085	0,807
	25-29,9	18,5 altı	2,12500	1,61988	0,194
		30-34,9	1,21591	0,59341	0,044
		35-39,9	1,95833	0,73584	0,010
		40 ve üzeri	2,62500	1,33828	0,054
	30-34,9	18,5 altı	0,90909	1,65113	0,584
		25-29,9	-1,21591	0,59341	0,044
		35-39,9	0,74242	0,80231	0,358
		40 ve üzeri	1,40909	1,37594	0,309
	35-39,9	18,5 altı	0,16667	1,70750	0,923
		25-29,9	-1,95833	0,73584	0,010
		30-34,9	-0,74242	0,80231	0,358
		40 ve üzeri	0,66667	1,44310	0,645
	40 ve üzeri	18,5 altı	-0,50000	2,04085	0,807
		25-29,9	-2,62500	1,33828	0,054
		30-34,9	-1,40909	1,37594	0,309
		35-39,9	-0,66667	1,44310	0,645
WMS-R IV Toplam	18,5 altı	25-29,9	-1,55000	1,65022	0,881
		30-34,9	-0,72727	1,68206	0,993
		35-39,9	0,91667	1,73949	0,984
		40 ve üzeri	0,66667	2,07909	0,998
	25-29,9	18,5 altı	1,55000	1,65022	0,881
		30-34,9	0,82273	0,60453	0,654
		35-39,9	2,46667*	0,74963	0,013
		40 ve üzeri	2,21667	1,36335	0,486
	30-34,9	18,5 altı	0,72727	1,68206	0,993
		25-29,9	-0,82273	0,60453	0,654
		35-39,9	1,64394	0,81734	0,271
		40 ve üzeri	1,39394	1,40172	0,857
	35-39,9	18,5 altı	-0,91667	1,73949	0,984
		25-29,9	-2,46667*	0,74963	0,013
		30-34,9	-1,64394	0,81734	0,271
		40 ve üzeri	-0,25000	1,47014	1,000
	40 ve üzeri	18,5 altı	-0,66667	2,07909	0,998
		25-29,9	-2,21667	1,36335	0,486
		30-34,9	-1,39394	1,40172	0,857
		35-39,9	0,25000	1,47014	1,000
MetS Kriter Sayısı	18,5 altı	25-29,9	-1,55000	0,78645	0,290
		30-34,9	-2,72727*	0,80163	0,009
		35-39,9	-2,25000	0,82899	0,061

		40 ve üzeri	-3,33333*	0,99084	0,010
	25-29,9	18,5 altı	1,55000	0,78645	0,290
		30-34,9	-1,17727*	0,28810	0,001
		35-39,9	-0,70000	0,35725	0,296
		40 ve üzeri	-1,78333	0,64974	0,057
	30-34,9	18,5 altı	2,72727*	0,80163	0,009
		25-29,9	1,17727*	0,28810	0,001
		35-39,9	0,47727	0,38952	0,737
		40 ve üzeri	-0,60606	0,66802	0,893
	35-39,9	18,5 altı	2,25000	0,82899	0,061
		25-29,9	0,70000	0,35725	0,296
		30-34,9	-0,47727	0,38952	0,737
		40 ve üzeri	-1,08333	0,70063	0,536
	40 ve üzeri	18,5 altı	3,33333*	0,99084	0,010
		25-29,9	1,78333	0,64974	0,057
		30-34,9	0,60606	0,66802	0,893
		35-39,9	1,08333	0,70063	0,536
Faktör 2 (bozucu etki)	18,5 altı	25-29,9	16,95000	9,80134	0,423
		30-34,9	23,04545	9,99045	0,154
		35-39,9	2,25000	10,33152	0,999
		40 ve üzeri	0,83333	12,34853	1,000
	25-29,9	18,5 altı	-16,95000	9,80134	0,423
		30-34,9	6,09545	3,59054	0,442
		35-39,9	-14,70000*	4,45233	0,013
		40 ve üzeri	-16,11667	8,09747	0,281
	30-34,9	18,5 altı	-23,04545	9,99045	0,154
		25-29,9	-6,09545	3,59054	0,442
		35-39,9	-20,79545*	4,85449	0,001
		40 ve üzeri	-22,21212	8,32538	0,069
	35-39,9	18,5 altı	-2,25000	10,33152	0,999
		25-29,9	14,70000*	4,45233	0,013
		30-34,9	20,79545*	4,85449	0,001
		40 ve üzeri	-1,41667	8,73173	1,000
	40 ve üzeri	18,5 altı	-0,83333	12,34853	1,000
		25-29,9	16,11667	8,09747	0,281
		30-34,9	22,21212	8,32538	0,069
		35-39,9	1,41667	8,73173	1,000
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.					

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada MetS olan ve olmayan şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastalarının bilişsel işlevler yönünden karşılaştırılması ve klinik semptomatoloji ve MetS ile ilişkili parametreler ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda MetS olan hastaların olmayanlara göre SBST’inde öğrenme yanlış puanı ve perseverasyon puanının anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. WMS-R IV Görsel Üretim ve VI Mantıksal Bellek, ST, GİSD-B ölçek puanları açısından MetS olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi; dikkat, anlık bellek ve uzun süreli bellek, yürütücü işlevler, bilişsel esneklik alanlarında obezite ve HDL düşüklüğünün önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda MetS oranı %44,3 olarak saptanmıştır. MetS olan hasta grubunun %57,1’i erkekti. Mets’u olan hasta grubunun %82,9’unda abdominal obezite, %85,7’sinde HDL düşüklüğü, %40’ında AKŞ yüksekliği mevcuttu. MetS’u olanların %65,7’sinin VKİ’si ≥ 30 kg/m² idi.

Ülkemizde şizofreni hastalarında MetS sıklığını araştıran çalışmalara bakıldığında 2009 yılında 87 şizofreni hastasının dahil edildiği bir çalışmada ATPIII kriterlerine göre MetS sıklığı %29,9 saptanmıştır. Aynı çalışmada IDF kriterlerine göre ise MetS sıklığı %42,5 olarak saptanmıştır. Tüm tanı ölçütlerine göre MetS sıklığı erkeklerde daha fazla bulunmuştur (169). Başka bir çalışmada IDF kriterlerine göre, 111 hastanın %27’sinde (erkek=%29,5, kadın=%24) MetS saptanmıştır (170).

Mitchell ve arkadaşlarının yaptıkları bir metaanalizde her üç şizofreni hastasından birinde MetS olduğu, iki hastadan birinin aşırı kilolu olduğu, beş hastadan birinde belirgin hiperglisemi olduğu, beş hastadan en az ikisinde lipid anormalliklerinin olduğu belirtilmiştir (124). CATIE çalışmasında hastaların yaklaşık üçte biri NCEP ATP-III kriterlerine göre MetS tanısını karşılamaktadır (126). Şizofreni hastalarının %40-60'ının obez olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (154).

Çalışmamızda MetS oranı NCEP ATP-III kriterlerine göre %44,3 olup ülkemizde ve dünyada yapılan diğer çalışmalardan daha yüksek bir oranda bulunurken VKİ ≥ 30 kg/m² olan hasta oranı %46,8 olup diğer çalışmalarla obezite açısından benzerlik göstermektedir. Uluslararası çalışmalarda kadınlarda MetS prevalansının daha fazla olabildiği söylenirken bizim çalışmamızda erkeklerde daha fazla oranda bulunmakla birlikte bu bulgu ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumludur.

Yaşam tarzı ile ilgili faktörler, psikotik bozukluğun kendisi ve antipsikotik tedavi şizofreni hastalarında görülen artmış MetS oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Sedanter yaşam, düzenli fiziksel aktivite azlığı, kötü beslenme alışkanlıkları, madde kullanımı ve sigara kullanımı riski arttıran yaşam tarzı faktörleridir (123). Çalışmamızda madde (sigara, alkol) kullanımına bakılmış olup MetS olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,935). Ancak PANSS negatif semptom alt ölçeğinin duygulanımda küntleşme madde puanı (p:0,037) ve genel psikopatoloji alt ölçeğinin aktif biçimde sosyal kaçınma madde puanı (p:0,018) MetS grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu bulgular MetS 'u olan hasta grubunun sosyal içe çekilmesinin daha fazla sedanter yaşam şekline neden olarak MetS riskini artırıyor olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda MetS olan hastaların olmayanlara göre SBST’inde öğrenme yanlış puanı (p:0,023) ve perseverasyon puanının (p:0,029) anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.

WMS-R IV Görsel Üretim ve VI Mantıksal Bellek, ST, GİSD-B ölçek puanları açısından MetS olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 39,34 ve ortalama öğrenim süresi 10,14 yıl olarak ele alınarak BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan geç yetişkinlerde GİSD-B formu puanları için norm değerlerine bakıldığında şizofreni hastalarının İşitsel Sözel, İşitsel Yazılı, İşitsel Uyarım puanlarının hem kadın hem erkek cinsiyet için verilen ortalama değerlerden düşük olduğu gözlenmektedir (75).

SBST-A Listesi norm tablolarına bakıldığında normal örnekleme göre çalışmamıza katılan hasta grubunun anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanının düşük; öğrenme yanlış puanı, perseverasyon, tutarsızlık, yanlış tanıma puanlarının ise yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular şizofreni grubunun normal örnekleme göre daha az öğrendiğini, daha az kaydettiğini ve daha az hatırladığını bize göstermektedir. Tutarsızlık, bir stratejiyi terk edip başka bir öğrenme stratejisine geçmeyi gösteriyor olabilir ya da deneğin bir öğrenme stratejisindeki güçlüğü gösteriyor olabilir. Yönetici işlev bozukluğunun bulunduğu Nörobehçet ve Multiple Skleroz örnekleminde tutarsızlık boyutu puanının daha yüksek oluşu öğrenme stratejisindeki güçlekle açıklanabilirken, Alzheimer’lılarda tutarsızlık puanının düşüklüğü öğrenme planı oluşturmamalarıyla açıklanabilir (167). Şizofrenide görülen yürütücü işlev bozukluğu bu puanın yüksekliğini açıklayabilir. Benzer şekilde uzun süreli kayıt ve hatırlamanın sorgulandığı puanların düşüklüğü

yönetici tipte dikkat sorunu yaşayan hastalarda normallerden farklı olarak düşük bulunmaktadır. USB tanıma denemesi sonrasında doğru tanımların eklenmesi ile elde edilen USB toplam hatırlama puanının da normal örneklemden düşük olması şizofreni hastalarının bellek kaydında zorlandıklarını bize göstermektedir. Bu bulgular neticesinde anlık bellek, uzun süreli bellek, dikkat bozukluğu, öğrenme stratejisinde güçlük ve organizasyon bozukluğunun hasta örnekleminizde de bulunduğu anlaşılmaktadır. MetS olan ve olmayan hasta grupları arasında öğrenme yanlış puanı ve perseverasyon boyutları arasında anlamlı farklılık saptanması MetS'un hem bellek hem de yönetici işlevleri etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Diğer puan boyutlarında anlamlı farklılık saptanmaması zaten MetS olmasa da şizofreninin kendisinin başlı başına organizasyon, öğrenme, bellek ve yürütücü işlevleri etkiliyor olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda bilişsel test puanları üzerine MetS ile ilişkili parametrelerin nasıl etki gösterdiğinin incelenmesi amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon modeli uygulandı. SBST puanlarına bakıldığında HDL artışının en yüksek öğrenme puanı ($\beta:0,308$, $p:0,019$) ve toplam hatırlama ($\beta:0,270$, $p:0,038$) puanını arttırdığı; yanlış tanıma puanını ise azalttığı ($\beta:-0,286$, $p:0,028$) gözlemlendi. VKİ artışı ise toplam hatırlama puanını azaltırken ($\beta:-0,413$, $p:0,018$) yanlış tanıma puanını arttırmaktaydı ($\beta:0,401$, $p:0,022$).

Friedman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada artmış VKİ'nin hem şizofreni hastalarında hem de kontrol grubunda daha ılımlı olarak zayıf sözel bellek performansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hipertansiyonu olan şizofreni hastalarının daha zayıf bellek performansına sahip olduğu gösterilmiştir (153). Lancon ve arkadaşları ise MetS ile sözel öğrenme, kısa ve uzun dönem bellek ölçümlerinde

bozulma arasında bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre MetS komponentlerinden hipertrigliseridemi, abdominal obezite, düşük HDL kolesterol seviyeleri bellek bozukluğu ile ilişkisi olan en önemli faktörlerdi. Bu çalışmada hiperglisemi ve hipertansiyon ile bilişsel bozukluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (4). Çalışmamız, hipertansiyon ve hiperglisemi ile sözel bellek, görsel bellek, mantıksal bellek, duyu-içi kaynaşım ve duyular-arası kaynaşım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olması açısından Lancon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermektedir. Öte yandan çalışmamızda Friedman ve arkadaşlarına benzer şekilde artmış VKİ ile zayıf sözel bellek performansı (perseverasyon ve yanlış tanıma puanlarında artış) ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Dickinson ve arkadaşlarının diyabeti olan şizofreni hastalarında işleme hızı ve görsel/uzamsal yetilerde bozulma olduğunu göstermesi literatürde önemli bir veridir. Takayanagi ve arkadaşları ise diyabeti olan şizofreni hastalarının vijilans, işleme hızı, karar verme alanlarında bilişsel defisitlerin olduğunu, sözel/çalışma belleğinde belirgin farklılık olmadığını göstermişlerdir (8). Bizim çalışmamızda diyabeti olan toplam 5 hasta olması ve açlık kan şekeri ortalama değerinin $97,60 \pm 22,74$ olması nedeniyle diyabeti olan ve olmayan hasta gruplarının bilişsel test performansları açısından karşılaştırılması yapılmamıştır. Çalışmamızda AKŞ değerinin bilişsel test puanları üzerinde belirgin etkisinin olmaması, Takayanagi ve arkadaşlarının diyabeti olan hastaların sözel/çalışma belleği açısından belirgin farklılık göstermedikleri bulgusu ile uyumludur.

Çalışmamızda WMS-R IV puanlarına bakıldığında HDL artışı Görsel Üretim I ($\beta:0,255$, $p:0,046$) ve Görsel Üretim II ($\beta:0,312$, $p:0,018$) puanlarını arttırırken; VKİ artışı WMS-R IV toplam puanını azaltmaktaydı ($\beta:-0,423$, $p:0,015$). Bu bulgular VKİ

arttıkça WMS-R IV Görsel Üretim alt ölçeği skorunda düşüş olduğunu gösteren Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur (155).

ST algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becersini, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koymaktadır. ST'leri bireyin bilişsel katılık esneklik derecesini, motor hareketlerini düzenleme ve kontrol etme güçlüğüne yansıtmaktadır (75).

ST ile ilgili parametrelere bakıldığında VKİ arttıkça ST I süresinin (Faktör 3, hız) uzadığı ($\beta:0,413$, $p:0,017$), ST I hata sayısının arttığı ($\beta:0,574$, $p:0,001$), ST II süresinin uzadığı ($\beta:0,557$, $p:0,001$), ST II düzeltme sayısının arttığı ($\beta:0,367$, $p:0,043$), ST III süresinin uzadığı ($\beta:0,449$, $p:0,011$), ST IV süresinin uzadığı ($\beta:0,65$, $p <0,001$), ST IV hata sayısının arttığı ($\beta:0,532$, $p:0,03$), ST V süresinin uzadığı ($\beta:0,556$, $p:0,001$) gözlemlendi. ST IV ($\beta:-0,373$, $p:0,047$) ve ST V'in ($\beta:-0,529$, $p:0,001$) düzeltme sayısının ise bel çevresi arttıkça azaldığı bulundu. Faktör 1 ve Faktör 2 puanları arasında gruplar arasında belirgin farklılık saptanmadı. Ayrıca bu puanlar üzerine MetS ile ilişkili parametrelerin belirgin etkisi bulunamadı. ST'nin alt birimlerinin VKİ arttıkça daha uzun sürede tamamlanıyor olması obezitenin işleme hızının negatif yönde etkilediğinin bir göstergesidir. Guo ve arkadaşlarının 896 şizofreni hastasıyla yaptıkları bir çalışmada VKİ arttıkça işleme hızını değerlendiren testlerden WAIS-R sayı sembol (digit symbol) alt ölçeği, Yol İzleme Testi (Trail Making Test B) skorlarında düşüş görülmesi çalışmamızla benzerlik gösteren bir bulgudur (155).

MetS olan ve olmayan gruplar arasında ST parametreleri açısından belirgin farklılık bulunmamıştır. Bilişsel esnekliğin MetS ile ilişkili bulunmadığı başka bir

araştırma da Wysokinski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (7). Bu çalışmada ayrıca obezite, abdominal obezite, hiperglisemi, AKŞ seviyelerinin bilişsel esnekliği etkilemediği gösterilmiştir. Bu açıdan VKİ dışındaki bulgular çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Lindenmayer ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada MetS olan hastaların olmayanlara kıyasla; işleme hızı, dikkat/vijilans, karar verme/problem çözme alanlarında daha kötü bilişsel performans gösterdikleri bulunmuştur. Düşük HDL seviyesi, geniş bel çevresi, yüksek trigliserid seviyesi dikkat/vijilans performanslarında düşüklükle belirgin olarak ilişkili bulunurken, artmış kan basıncı ve bilişsel işlevlerde bozulma arasında bir ilişki bulunmamıştır (2). Çalışmamızda abdominal obezite, yüksek trigliserid seviyesinin test performanslarını etkilemiyor olması Lindenmayer ve arkadaşlarının aksine ilginç bir bulgudur.

Çalışmamız, bilindiği kadarıyla şizofreni hastalarında GİSD-B formunu kullanan ilk çalışmadır. Hem işitsel hem görsel olarak sayı dizilerinin kullanıldığı tek testtir. Kısa süreli bellek kapasitesi, yani bellek uzamı (memory span), 7 ± 2 birim arasında değişir. Bu kapasite doğrultusunda, kısa süreli belleğe sadece dikkat edici uyarıcılar ulaşır. Bu sürecin bir frontal bölge fonksiyonu olması, GİSD-B'nin frontal lobla ilişkili olması gerektiğini düşündürmektedir. GİSD-B kullanılarak yapılan beyin araştırmaları bilgi işlemedeki darboğazın (dikkat veya kısa süreli bellek süreçlerinde) yeri konusunda önemli bilgiler koyabilecektir (75).

Çalışmamızda GİSD-B test puanlarına bakıldığında VKİ artışının işitsel sözel (β :-0,500, p:0,005), görsel sözel (β :-0,419, p:0,021), işitsel yazılı (β :-0,441, p:0,014), işitsel uyarım (β :-0,441, p:0,014), görsel uyarım (β :-0,417, p:0,021), sözel anlatım (β :-

0,506, p:0,005), yazılı anlatım (β :-0,424, p:0,018), duyu içi kaynaşım (β :-0,469, p:0,009), duyu arası kaynaşım (β :-0,469, p:0,005) ve toplam puan (β :-0,492, p:0,006) üzerinde negatif bir etkisinin olduğu bulundu. GİSD-B'nin dikkat ve kısa süreli bellek süreçlerini değerlendirdiği göz önüne alınırsa, bellek ve dikkat ölçümünde kullanabilen bir diğer test olan WAIS-R sayı sembol (digit symbol) alt ölçeği puanının VKİ artışı ile düştüğünü gösteren Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur.

Anlamli değişkenlere ilişkin çoklu karşılaştırmalara bakıldığında Sınıf II obez olan grup, Sınıf I obez olan gruptan ve zayıf olan gruptan yaşça büyüktü. Tedaviye başlama yaşı Sınıf II obez olan grupta Sınıf I obez olan gruptan daha büyüktü. Bu sonuçlar tedaviye başlama yaşı geciktikçe ve yaş ilerledikçe VKİ'nin artıyor olduğu anlamına gelebilir. Hastaların tedaviye geç yaşta başlaması semptomların şiddetini dolayısıyla hastalığın yıkıcı etkilerini artırarak bu hastaların sedanter yaşam biçimine ve sosyal katılımın azalmasına sonuç olarak da VKİ artışına neden oluyor olabilir.

WMS-R IV Görsel Üretim I ve WMS-R IV Toplam puanı kilolu grupta Sınıf II obez gruba göre daha yüksekti. Bu da VKİ artışının anlık bellek boyutunu olumsuz yönde etkilediği şeklinde yorumlanabilir.

ST I Hata sayısı morbid obez grubunda, kilolu ve Sınıf I obez grubuna göre daha fazlaydı. ST II Toplam süresi morbid obez ve Sınıf II obez grubunda kilolu hasta grubundan daha uzundu. ST III Toplam süresi Sınıf II obez grubunda kilolu gruba göre daha uzundu. ST IV Toplam süresi Sınıf II obez grubunda kilolu gruba göre ve Sınıf II obez grubunda Sınıf I obez gruba göre daha uzundu. ST IV Hata sayısına bakıldığında Sınıf II obez grubun Sınıf I obez grubundan daha fazla sayıda hata yaptığı gösterildi. ST IV Düzeltme sayısı Sınıf II obez grubunda kilolu gruba göre daha fazlaydı. ST V

Toplam süresi Sınıf II obez grubunda Sınıf I obez ve kilolu gruba göre daha uzundu. ST V Düzeltme sayısı zayıf hasta grubunda Sınıf I obez gruba göre ve morbid obez grubunda Sınıf I obez grubuna daha fazlaydı. Faktör 2 puanı (bozucu etki) ise Sınıf II obez hasta grubunda kilolu hasta ve Sınıf I obez hasta grubuna göre daha yüksekti. Bu sonuçlar VKİ arttıkça işlem hızının ve bilişsel katılık-esneklik derecesinin azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

GİSD-B puan değerlerine bakıldığında İşitsel Sözel puanın kilolu grupta Sınıf II obez gruba göre, İşitsel Uyarım ve Sözel Anlatım puanının kilolu grupta Sınıf I ve Sınıf II obez grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. GİSD-B değişik uzunluktaki sayı dizilerinin deneklere görsel ve işitsel olarak sunulduğu ve tepkilerin yazılı veya sözlü olarak alındığı bir testtir. GİSD-B deneklerin değişik uyarım ve tepki modaliteleri altında KSB kapasitelerini ölçmek amacıyla kullanılmakta, duysal-motor kaynaşım ve uyarıcıları dizileme yeteneklerini yansıtmaktadır (75). Şizofreni hastalarında sözel çalışma belleği, kelime kodlama ve kelime tanıma işlevleri sırasında fronto-temporal kortikal ağlarda anormallikler gözlenmiştir. Ayrıca işitsel işlemlerin erken fazlarında da bozukluk gözlenmektedir (171). Duysal kapılama defisitleri şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozulmalarla ilişkili bulunmuştur. Dahası metabolik değişiklikler nedeniyle meydana gelen mikro ve makrovasküler değişiklikler duysal kapılamaya katılan nöral döngülerin entegrasyonunu etkiliyor olabilir. Ayrıca non-vasküler mekanizmalar da bu duruma katkıda bulunuyor olabilir. 2013 yılında Labousse ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada farelerde yüksek yağlı diyetin sensorimotor kapılamayı bozduğu gösterilmiştir. Bu bozukluklar duysal kapılama işlemini düzenleyen (özellikle striatal dopaminerjik) döngülerde nörotransmitter anormallikleri

ile ilişkilidir (172). Çalışmamızdaki bu bulgular şizofreni hastalarında VKİ artışının işitsel işleme problemlerini artırıyor olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın kısıtlılıklarının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Örneklem sayısının az olması sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca olguların kesitsel olarak değerlendirilmiş olması ve uzunlamasına izlem sonuçlarının olmaması, obezitenin sebep olabileceği vasküler değişiklikler, bozulmuş glukoz regülasyonu, insülin direnci, kardiyovasküler işlevsellikte azalma gibi sonuçlarının takiplerde bilişsel işlevleri ne ölçüde etkileyebileceğini öngördürememektedir. Çalışmamıza katılan hastaların %84,8'i (n:67) şizofreni tanılı olsa da şizoaffektif bozukluk tanılı %15,2'lik (n:12) bir hasta grubunun olması karıştırıcı faktörlerden biridir. Ayrıca MetS'la ilişkili parametrelerin ne kadar süredir var olduğunun bilinmemesi, yaşam tarzı, genetik yatkınlık gibi MetS ile ilişkili olabilecek parametrelere çalışma dizaynında yer verilmemesi, farklı gruplardan antipsikotik, duygudurum dengeleyici ve antidepresan kullanımının olması bilişsel işlevleri etkileyebilecek parametreler olup çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Bu çalışma, kısıtlılıklarına rağmen, VKİ artışı ve HDL düşüklüğünün bilişsel işlevler üzerindeki etkisini göstermesi bakımından önemlidir. Ayrıca MetS ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar içerisinde şizofreni hasta grubunda SBST ve GİSD-B formunun kullanıldığı ve Türk popülasyonunda MetS ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Hastaların ilk belirtilerinin başladığı süreçte ve antipsikotik tedavi başlanmadan önce bilişsel değerlendirmelerinin yapılıp, uzun dönemde MetS ile ilişkili parametrelerin gelişimiyle bilişsel durumun nasıl seyredeceğini gözleyebilecek prospektif çalışmalar bu hasta grubunda MetS ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda şizofreni hastalarında MetS ve ilişkili parametrelerin bilişsel işlevleri nasıl etkilediği araştırılmıştır. Bütün bulgular birlikte değerlendirildiğinde dikkat, anlık bellek ve uzun süreli bellek, yürütücü işlevler, bilişsel esneklik alanlarında obezite ve HDL düşüklüğünün önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bilişsel işlevler hastaların majör yetiyitimi sebeplerinden biri olup obezite ve HDL düşüklüğünün tedavi sürecinde takip edilmesi ve önleyici müdahaleler geliştirilmesi, bu hastaların sosyal ve bilişsel işlevselliğinin iyileştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. DSM-5 Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı.
2. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S, Thanju A, Praveen R, Hoffman L, et al. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2012;142(1-3):171-6.
3. Demirel A. DFÖ, Uğur M. Atypical antipsychotics induced metabolic syndrome. *Current Approachs in Psychiatry* 2015;7(1):81-97.
4. Lancon C, Dassa D, Fernandez J, Richieri R, Padovani R, Boyer L. Are cardiovascular risk factors associated with verbal learning and memory impairment in patients with schizophrenia? A cross-sectional study. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;2012:204043.
5. Chen SF, Hu TM, Lan TH, Chiu HJ, Sheen LY, Loh EW. Severity of psychosis syndrome and change of metabolic abnormality in chronic schizophrenia patients: severe negative syndrome may be related to a distinct lipid pathophysiology. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2014;29(3):167-71.
6. Dickinson D, Gold JM, Dickerson FB, Medoff D, Dixon LB. Evidence of exacerbated cognitive deficits in schizophrenia patients with comorbid diabetes. *Psychosomatics*. 2008;49(2):123-31.
7. Wysokinski A. DM, Kloszewska I. Effect of metabolic abnormalities on cognitive performance and clinical symptoms in schizophrenia. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*. 2013;4:13-25.
8. Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, Eaton WW. Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2012;142(1-3):183-7.
9. Nasrallah HA. Linkage of cognitive impairments with metabolic disorders in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2010;167(10):1155-7.
10. Benjamin J. Sadock VAS. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Benjamin J. Sadock VAS, editor 2007.
11. M. Orhan Öztürk AU. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara2015. p. 189-244.
12. Nevzat Y. Ruhsal Hastalıklar. 3 ed. Ankara2006.
13. Özmenler K.N. BS. Şizofreni Tarihesi. Şizofreni Dizisi. 1998;1:5-16.

14. Güleç Cengiz KE. Şizofreni. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007. p. 184-204.
15. Conley Robert R. KDL. Pharmacologic Treatment of Schizophrenia 2003. p. 13-21.
16. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-86.
17. Eaton WW, ve ark. In: M.T. Tsuang MT, P.B. Jones, editor. *Textbook of Psychiatric Epidemiology*: Wiley-Blackwell; 2011. p. 263-87.
18. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30:67-76.
19. MA. MvDJS. Şizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı. In: Alptekin K, editor. 1 ed 2005. p. 27-31.
20. Ertuğrul A. Şizofreni Etiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dergisi-Şizofreni Özel Sayısı*. 2005;1:6-14.
21. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophrenia research*. 2005;79(1):45-57.
22. Taner E. Şizofreninin Genetiği. *Şizofreni Dizisi*. 1999;3:94-101.
23. Sadock BJ, Sadock, V. A. Schizophrenia. *Kaplan&Sadock's Synopsis of Psychiatry* 2015.
24. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*. 2006;19(2):158-64.
25. Mueller S, Keeser D, Reiser MF, Teipel S, Meindl T. Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, part 2: application in schizophrenia and autism. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(11):2033-7.
26. Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, Gabriel SM, Purohit DP, Perl DP, et al. Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1998;24(3):325-41.
27. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar. 3 ed. İstanbul Tıp Kitabevi 2012.
28. E. I. Güncel Şizofreni. 1 ed. Ankara 2006.
29. Ertuğrul A. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1 ed. Soygür H, Alptekin, K., Atbaşoğlu, E. C., Herken, H., editor. Ankara 2007.

30. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Current opinion in pharmacology*. 2014;14:97-102.
31. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Frontiers in pharmacology*. 2012;3:195.
32. Snyder MA, Gao WJ. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013;7:31.
33. Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):958-66.
34. Burns JK. Pathways from cannabis to psychosis: a review of the evidence. *Frontiers in psychiatry*. 2013;4:128.
35. Csernansky JG. Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies. *TheScientificWorldJournal*. 2007;7:135-43.
36. Erol A. Şizofrenide Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri, Kullanılan Ölçekler. In: Soygür H, Alptekin, K., Atbaşoğlu, E. C., Herken, H., editor. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar2007. p. 165-93.
37. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*. 1998;24(1):75-85.
38. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2001;178:506-17.
39. Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):63-9.
40. Nemeroff CB. SA. Klinik Psikofarmakolojinin Esasları. In: Ceylan M. E. GC, editor. 1. ed. İstanbul2005. p. 422-42.
41. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61 Suppl 8:5-11; discussion 2-3.
42. Öztürk M. O. UA. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara2015. p. 643-72.
43. Taylor D, Paton, C., Shitij, K. Maudsly Psikiyatride Reçeteleme Rehberi. In: Karamustafaloğlu O, editor. 11 ed: Wiley Blackwell; 2015. p. 11-151.

44. Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, Dalack GW, Hur K. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. *American journal of epidemiology*. 2006;164(7):672-81.
45. DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clinical therapeutics*. 2004;26(5):649-66.
46. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):48-70.
47. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry*. 1996;153(3):321-30.
48. Özen NE, Yüksel, N. Şizofrenide Bilişsel Bozukluklar ve Nöropsikolojik Testlerin Şizofrenide Kullanımı. In: S. K, editor. *Kognitif Nörobilimler*. 3 ed. Ankara: Nobel Tıp Kİtabevleri; 2010.
49. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12(3):426-45.
50. Keefe RSE, Eesley, C. E. Neurocognitive Impairments. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia* 2006.
51. Çakır S. Şizofreni ve Kognitif Bozukluklar. *Klinik Psikiyatri*. 2008;11(Ek 1):9-16.
52. Banaschewski T, Schulz E, Martin M, Remschmidt H. Cognitive functions and psychopathological symptoms in early-onset schizophrenia. *European child & adolescent psychiatry*. 2000;9(1):11-20.
53. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull*. 2014;40(4):744-55.
54. Bortolato B, Miskowiak KW, Kohler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:3111-25.
55. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*. 2012;12:64.
56. Neurobiological foundations of human memory. In: Baddeley AD, editor. *The Handbook of Memory Disorder*. Chichester: Wiley; 2002.

57. Crespo-Facorro B, Barbadillo L, Pelayo-Teran JM, Rodriguez-Sanchez JM. Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *International review of psychiatry*. 2007;19(4):325-36.
58. Bilişsel Rehabilitasyonun Şizofreni Tanılı Hastaların Tedavisindeki Etkinliği ve Psikososyal İşlevsellik Üzerindeki Etkisi. İstanbul: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
59. Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994;20(1):31-46.
60. Yıldız DÖ. Bilişsel Rehabilitasyonun Şizofreni Tanılı Hastaların Tedavisindeki Etkinliği ve Psikososyal İşlevsellik Üzerindeki Etkisi 2009.
61. Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998;65(5):665-9.
62. Sözen D. SBST Sözel Bellek ve WMS Görsel Bellek Testleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi. 2005;8(2):73-83.
63. Paulsen JS, Heaton RK, Sadek JR, Perry W, Delis DC, Braff D, et al. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 1995;1(1):88-99.
64. Karakaş S. KH. Şizofrenideki Bilişsel Süreçlerin Değerlendirilmesinde Nöropsikolojik Testler: Bellek ve Dikkatin Ölçülmesi. Şizofreni Dizisi. 1999;4:132-52.
65. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(8):811-22.
66. Addington J, Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*. 1998;32(3):171-81.
67. Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert review of neurotherapeutics*. 2010;10(1):43-57.
68. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telleus G, Jensen SO, Ostergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2015;131(3):185-96.
69. Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND, Milius H, de Bie A, Rosenzweig P, et al. Psychomotor, Cognitive, extrapyramidal, and affective functions of

healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1999;19(3):209-21.

70. Guilera G, Pino O, Gómez-Benito J, Rojo JE. Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Psychiat*. 2009;23(2):13.

71. Harvey PD, Siu CO, Romano S. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology*. 2004;172(3):324-32.

72. Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(10):1888-95.

73. Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(6):985-95.

74. Keefe RS, Mohs RC, Bilder RM, Harvey PD, Green MF, Meltzer HY, et al. Neurocognitive assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. *Schizophr Bull*. 2003;29(1):45-55.

75. Karakaş S, Bakar, E. E., Dinçer, E. D. Bilnot-Yetişkin, Nöropsikolojik Testlerin Yetişkinler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 3 ed: Eğitim Yayınevi; 2013.

76. Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, et al. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia*. 1995;33(8):1027-46.

77. Karakaş S. EE, Sak L., Soysal Ş. A., Ulusoy T., Yücesoy Y. I., Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları Güvenirlik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri*. 1999;2:14.

78. MacLeod CM. The Stroop task: the "gold standart" of attentional measures. *J Exp Psychol*. 1992;121(1):12-4.

79. Karakaş S, Dinçer, E. D., Ceylan, A. Ö., Baran, Z. Ülkemizde Standardizasyonu Yapılmış Olan Nöropsikolojik Testlerin Ölçtüğü Bilişsel Süreçler: BİLNOT Bataryası Testlerinde Güncelleme. In: S. K, editor. *Kognitif Nörobilimler*. 3 ed: Nobel tıp Kitabevleri; 2010. p. 861-927.

80. F. B. Metabolik Sendrom. *Ankara Medical Journal*. 2013;13(2):85-90.

81. R. Ü. Metabolik Sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2014;12(3):153-7.
82. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):399-404.
83. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends in cardiovascular medicine*. 2015.
84. Işıldak M, GSG, Gürlek A. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:96-9.
85. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(7):539-53.
86. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. 2002.
87. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Available at: URL:http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf.
88. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(4):629-36.
89. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2005;12(6):295-300.
90. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(4):548-53.
91. Oğuz A AY, Karsıdağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity Reviews* 2010; 11: 486.
92. Han TS, Lean, EJ. M. Metabolic Syndrome. *Medicine*. 2014;43(2):80-7.
93. Bouchard C. Genetics and the metabolic syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1995;19 Suppl 1:S52-9.
94. Elouej S, Nagara M, Attaoua R, Sallem OK, Rejeb I, Hsouna S, et al. Association of genetic variants in the FTO gene with metabolic syndrome: A case-

control study in the Tunisian population. *Journal of diabetes and its complications*. 2015.

95. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *European journal of clinical investigation*. 2015;45(11):1209-17.

96. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2002;13(2):84-9.

97. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(12):5662-7.

98. Haffner SM, D'Agostino R, Jr., Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes care*. 1999;22(4):562-8.

99. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of medicine*. 2006;38(1):52-63.

100. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005;23(10):1817-23.

101. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34(6):416-22.

102. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.

103. Türk endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Klavuzu. 2009.

104. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(9):2060-7.

105. Muller M, van Raamt F, Visseren FL, Kalmijn S, Geerlings MI, Mali WP, et al. Metabolic syndrome and cognition in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Neuroepidemiology*. 2010;34(2):83-9.

106. Schuur M, Henneman P, van Swieten JC, Zillikens MC, de Koning I, Janssens AC, et al. Insulin-resistance and metabolic syndrome are related to executive function in

women in a large family-based study. *European journal of epidemiology*. 2010;25(8):561-8.

107. Giannopoulos S, Boden-Albala B, Choi JH, Carrera E, Doyle M, Perez T, et al. Metabolic syndrome and cerebral vasomotor reactivity. *European journal of neurology*. 2010;17(12):1457-62.

108. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *Jama*. 2004;292(18):2237-42.

109. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;42:10-21.

110. Nguyen JC, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Frontiers in neuroscience*. 2014;8:375.

111. Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, Le DS, Reiman EM, Tataranni PA. Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage*. 2006;31(4):1419-25.

112. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *Journal of human hypertension*. 2009;23(2):86-96.

113. Tzourio C. Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2007;9(1):61-70.

114. van Boxtel MP, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, de Leeuw PW, Jolles J. Can the blood pressure predict cognitive task performance in a healthy population sample? *Journal of hypertension*. 1997;15(10):1069-76.

115. Park SH, Kim JH, Choi KH, Jang YJ, Bae SS, Choi BT, et al. Hypercholesterolemia accelerates amyloid beta-induced cognitive deficits. *International journal of molecular medicine*. 2013;31(3):577-82.

116. Etgen T, Sander D, Bickel H, Forstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(44):743-50.

117. Cheng Y, Jin Y, Unverzagt FW, Su L, Yang L, Ma F, et al. The relationship between cholesterol and cognitive function is homocysteine-dependent. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:1823-9.

118. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Experimental & molecular medicine*. 2015;47:e149.

119. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):329-40.
120. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*. 2004;63(4):658-63.
121. J SR-F, Sa-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1792(5):432-43.
122. van Beveren NJ, Schwarz E, Noll R, Guest PC, Meijer C, de Haan L, et al. Evidence for disturbed insulin and growth hormone signaling as potential risk factors in the development of schizophrenia. *Translational psychiatry*. 2014;4:e430.
123. M DEH, Schreurs V, Vancampfort D, R VANW. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association*. 2009;8(1):15-22.
124. Mitchell J. A. VD, Sweers K., Winkel V. R., Yu W., Hert D. H. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2013;39(2):13.
125. Sharma E, Rao NP, Venkatasubramanian G. Association between antipsychotic-induced metabolic side-effects and clinical improvement: a review on the evidence for metabolic threshold: author's response. *Asian journal of psychiatry*. 2014;11:76.
126. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophrenia research*. 2005;80(1):19-32.
127. Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2013;3(1):33-51.
128. Wu X, Huang Z, Han H, Zhong Z, Gan Z, Guo X, et al. The comparison of glucose and lipid metabolism parameters in drug-naive, antipsychotic-treated, and antipsychotic discontinuation patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:1361-8.
129. Liu Y, Li Z, Zhang M, Deng Y, Yi Z, Shi T. Exploring the pathogenetic association between schizophrenia and type 2 diabetes mellitus diseases based on pathway analysis. *BMC medical genomics*. 2013;6 Suppl 1:S17.

130. Osby U, Olsson E, Edman G, Hilding A, Eriksson SV, Ostenson CG. Psychotic disorder is an independent risk factor for increased fasting glucose and waist circumference. *Nordic journal of psychiatry*. 2014;68(4):251-8.
131. Bartoli F, Crocamo C, Caslini M, Clerici M, Carra G. Schizoaffective disorder and metabolic syndrome: A meta-analytic comparison with schizophrenia and other non-affective psychoses. *Journal of psychiatric research*. 2015;66-67:127-34.
132. Steylen PM, van der Heijden FM, Kok HD, Sijben NA, Verhoeven W. Metabolic syndrome in relation to psychotropic polypharmacy. *Clin Neuropsychiatry*. 2012;9:75-83.
133. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Savoca C, Viti R, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clinical endocrinology*. 2010;73(2):161-6.
134. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS drugs*. 2005;19 Suppl 1:1-93.
135. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K, et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacological research*. 2015;101:74-85.
136. Ferno J, Vik-Mo AO, Jassim G, Havik B, Berge K, Skrede S, et al. Acute clozapine exposure in vivo induces lipid accumulation and marked sequential changes in the expression of SREBP, PPAR, and LXR target genes in rat liver. *Psychopharmacology*. 2009;203(1):73-84.
137. Sharma E, Venkatasubramanian G, Varambally S, Sivakumar PT, Subbakrishna DK, Gangadhar BN. Antipsychotic induced metabolic changes & treatment response: a prospective study. *Asian journal of psychiatry*. 2014;11:39-44.
138. Milano W, De Rosa M, Milano L, Capasso A. Antipsychotic drugs opposite to metabolic risk: neurotransmitters, neurohormonal and pharmacogenetic mechanisms underlying with weight gain and metabolic syndrome. *The open neurology journal*. 2013;7:23-31.
139. Lane HY, Chang YC, Cheng YC, Liu GC, Lin XR, Chang WH. Effects of patient demographics, risperidone dosage, and clinical outcome on body weight in acutely exacerbated schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(3):316-20.
140. Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S, Rotelli MD, Kollack-Walker S. Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2005;25(3):255-8.

141. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
142. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular psychiatry*. 2008;13(1):27-35.
143. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(4):561-6.
144. Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS spectrums*. 2006;11(7 Suppl 7):32-9.
145. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2010;123(2-3):225-33.
146. Gilles M, Wilke A, Kopf D, Nonell A, Lehnert H, Deuschle M. Antagonism of the serotonin (5-HT)-2 receptor and insulin sensitivity: implications for atypical antipsychotics. *Psychosomatic medicine*. 2005;67(5):748-51.
147. Assie MB, Carilla-Durand E, Bardin L, Maraval M, Aliaga M, Malfetes N, et al. The antipsychotics clozapine and olanzapine increase plasma glucose and corticosterone levels in rats: comparison with aripiprazole, ziprasidone, bifeprunox and F15063. *European journal of pharmacology*. 2008;592(1-3):160-6.
148. Lindenmayer J-P, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry*. 2003.
149. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harvard Review of Psychiatry*. 2006;14(3):152-64.
150. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 1:9-26.
151. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American heart journal*. 2005;150(6):1115-21.
152. Woo YS, Kim W, Chae JH, Yoon BH, Bahk WM. Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):420-5.

153. Friedman JI, Wallenstein S, Moshier E, Parrella M, White L, Bowler S, et al. The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2010;167(10):1232-9.
154. Cournot M, Marquie J, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrieres J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*. 2006;67(7):1208-14.
155. Xiaofeng Guo ZZ, Qinling Wei, Hailong Lv, Renrong Wu and Jingping Zhao. The relationship between obesity and neurocognitive function in Chinese patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013;13:6.
156. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiology of aging*. 2009;30(9):1483-9.
157. Hannesdottir K, Nitkunan A, Charlton R, Barrick T, MacGregor G, Markus H. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;119(4):261-8.
158. Inaba S, Iwai M, Furuno M, Tomono Y, Kanno H, Senba I, et al. Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension*. 2009;53(2):356-62.
159. Van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RP, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2009;1792(5):470-81.
160. Li C, Zhan G, Rao S, Zhang H. Metabolic syndrome and its factors affect cognitive function in chronic schizophrenia complicated by metabolic syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(4):313-8.
161. Raffaitin C, Feart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study. *Neurology*. 2011;76(6):518-25.
162. Goughari AS, Mazhari S, Pourrahimi AM, Sadeghi MM, Nakhaee N. Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatric practice*. 2015;21(3):190-7.
163. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, 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(1):9-18.
164. Tournoy J, Lee DM, Pendleton N, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, et al. Association of cognitive performance with the metabolic syndrome and with glycaemia

in middle-aged and older European men: the European Male Ageing Study. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2010;26(8):668-76.

165. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1999;14(44):23-32.

166. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2000;37(1):82-6.

167. Tanör ÖÖ. Öktem sözel bellek süreçleri testi.(Öktem-SBST) el kitabı. 2011.

168. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri*. 1999;2:75-88.

169. Kaya MC, Virit O, Altındag A, Selek S, Bulbul F, Bulut M, et al. Prevalence of metabolic syndrome, characteristics of metabolic syndrome and relationship with the antipsychotics used in schizophrenia/Sizofrenide metabolik sendrom sikligi, metabolik sendromun ozellikleri ve kullanılan antipsikotiklerle iliskisi. *Archives of Neuropsychiatry*. 2009;46(1):13-9.

170. Sarısoy G, Böke Ö, Öztürk A, Akkaya D, Pazvantoğlu O, Şahin AR. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığının sosyodemografik ve klinik özelliklerle ilişkisi. *The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2013;26:267-75.

171. Fisher M, Holland C, Merzenich MM, Vinogradov S. Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2009;166(7):805-11.

172. Micoulaud-Franchi JA, Faugere M, Boyer L, Cermolacce M, Richieri R, Faget C, et al. Association of metabolic syndrome with sensory gating deficits in patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;57:125-33.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 489
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 10.11.2015
Toplantı No : 2015/17
Proje No : 15-KAEK-182

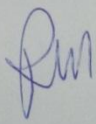
02.12.2015

Sayın, Yrd.Doç.Dr. Mesut YILDIZ

Etik Kurulumuzun 10.11.2015 tarihli toplantısında görüşülen 15-KAEK-182 numaralı "Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom ve İlişkili Parametrelerin Bilişsel İşlevler Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi" başlıklı çalışmanızın yapılmasında sakınca olmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç. Dr. Resul YILMAZ
Başkan



Ek 2: Sosyodemografik ve Klinik Veriler Değerlendirme Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Katılımcı Dosya No:

Ad-Soyad Baş Harfleri:

Yaş (yıl olarak):

Cinsiyet:

Kaç kardeşler (toplam):

Kaçıncı çocuk (hastamız):

Medenî Durum: 1. Evli / Beraber Yaşıyor

2. Bekâr

3. Diğer (Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor)

Yaşadığı yer:

1. Köy

2. Kasaba

3. İlçe

4. İl merkezi

Toplam Öğrenim Süresi (yıl olarak):

Öğrenim Durumu: 1. İlköğretim Mezunu (8 yıla kadar öğrenim)

2. Lise Mezunu (8-12 yıl arası öğrenim)

3. Yükseköğrenim Mezunu (12-16 yıl arası öğrenim)

4. Yüksek Lisans ve Üzeri Öğrenim (16 yıldan fazla süreli öğrenim)

Çalışma Durumu: 1. Düzenli gelir getiren bir işte çalışıyor (Tam zamanlı çalışma)

2. Düzensiz gelir getiren bir işi var (Yarı zamanlı çalışma, çiftçi, mevsimlik işçi)

3. Ev hanımı

4. Öğrenci

5. Emekli

6. Çalışmıyor / İşsiz / Malulen emekli

Sosyoekonomik Düzey: 1. Düşük düzey gelir (<1500 TL/ay net gelir)

2. Orta düzey gelir (1500-2500 TL/ay net gelir)

3. Yüksek düzey gelir (>2500 TL/ay net gelir)

Ek Tıbbî Hastalık: 1. Var

(Belirtiniz:.....)

2. Yok

Ek tıbbî ilaç kullanımı: 1. Var
(Belirtiniz:.....)

2. Yok

Psikiyatrik Ek Hastalık (Değerlendirme anında): 1. Var
(Belirtiniz:.....)

2. Yok

Ailede Psikiyatrik Hastalık (1. derece akrabalarda): 1. Var
(Belirtiniz:.....)

2. Yok

Özgeçmişte Başka Psikiyatrik Tanı: 1. Var
(Belirtiniz:.....)

2. Yok

Özkiyim Öyküsü: 1. Var (..... defa, en son girişim:ay/yıl
önce)

2. Yok

Hastalık başlangıç yaşı :

Tedaviye başlama yaşı:

Tedavisiz geçen süre (yıl, ay olarak):

Hastanede yatış sayısı: (En son yatış:ay önce)

EKT tedavisi görmüş mü? 1. Evet (.....kez,.....seans) 2. Hayır

Kullandığı İlaçlar (Günlük toplam dozu ve kullanım süresini belirtiniz):

a)

b)

c)

d)

Özgeçmişte Psikotrop İlaç Kullanımı: 1. Var (Günlük toplam dozu
belirtiniz:.....)

2. Yok

Madde Kullanımı: 1. Var (Belirtiniz: a. Sigara
(paket/gün):.....)

b. Alkol (standart
içki/gün):.....

c. Madde (Türünü
belirtiniz.....)

2. Yok

Metabolik sendrom ile ilişkili parametreler:

1. Bel çevresi:

2. Sistolik/Diastolik kan basıncı:

3. HDL:

4. TG:

5. LDL:

6. Açlık kan şekeri:

7. Vücut ağırlığı:

8. BMI:

9. Tip II DM:

10. Hipertansiyon:

11. Hiperlipidemi:

12. Boy: