



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**YENİ NESİL ANTİPSİKOTİK KULLANAN ŞİZOFRENİ SPEKTRUM  
BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA METABOLİK PARAMETRELERİN  
İNCELENMESİ**

**Dr. Ayşegül AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2009**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**YENİ NESİL ANTİPSİKOTİK KULLANAN ŞİZOFRENİ SPEKTRUM  
BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA METABOLİK PARAMETRELERİN  
İNCELENMESİ**

**Dr. Ayşegül AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Selçuk KIRLI**

**BURSA – 2009**

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem .....	12
Bulgular .....	15
Tartışma ve Sonuç .....	22
Kaynaklar .....	27
Ekler .....	32
Ek-1 .....	32
Ek-2 .....	36
Teşekkür .....	37
Özgeçmiş .....	38

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı yeni nesil antipsikotik kullanan bir grup şizofreni ve diğer psikotik bozukluk gruplarında yer alan hastada metabolik sendrom ve ilişkili bozuklukların sıklığının araştırılmasıdır. Çalışmaya yeni nesil antipsikotik kullanan 67 hasta dahil edildi ve demografik bilgiler ve hastalık öyküsü alındı. Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) ölçeği uygulandı ve metabolik sendrom ile ilgili biyokimyasal ölçümleri (OGTT, trigliserid vb.) yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların %34'ü metabolik sendrom tanısı almıştır. Bel çevresi genişliği (%58) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesi düşüklüğü (%60) en sık izlenen metabolik sendrom parametreleri olarak belirlenmiştir. Diabetes mellitus (DM) %7, prediyabet %9 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda, hastalarda insülin direnci ile obezite ve metabolik sendrom arasında pozitif ilişki olduğu izlenmiştir.

Sonuç olarak şizofreni ve diğer psikotik bozukluk gruplarında yer alan hastalar, hastalığın doğası ve tedavide kullanılan yeni nesil antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri nedeniyle metabolik sendrom açısından risk altındadırlar. Yeni nesil antipsikotiklerin santral obeziteye yol açarak insülin direnci oluşturmalarının, metabolik sendroma neden olmalarında temel etken olduğu düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Metabolik sendrom, şizofreni, diabetes mellitus.

## SUMMARY

### **Investigation of Metabolic Parameters in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorder Using New Generation Antipsychotics**

The aim of this study is to examine the frequency of metabolic syndrome related disorders in a group of patients with schizophrenia and other psychotic disorders. 67 patients using new generation antipsychotics were included in the study and demographic data and history of disorder were documented. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was applied and biochemical analyses related to metabolic syndrome (OGTT, triglyceride etc) was studied.

%34 of the patients included the study were diagnosed as metabolic syndrome. Increased waist circumference (58%) and low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels (60%) were most frequently seen metabolic syndrome parameters. Diabetes mellitus (DM) and prediabetes rates were 7% and 9%, respectively. In our study, positive relation was observed between obesity and metabolic syndrome

In conclusion, the schizophrenia and other psychotic disorder patients are under risk of metabolic syndrome because of nature of disorder and metabolic side effects of new generation antipsychotics. Insulin resistance generating effect of new generation antipsychotics, secondary to giving rise to central obesity, is thought to be the main factor favoring metabolic syndrome.

**Key words:** Metabolic syndrome, schizophrenia, diabetes mellitus.

## GİRİŞ

Şizofreni, toplumda %0,5–1 oranında görülen, kişinin sosyal ve toplumsal işlevselliğini bozan kronik psikiyatrik bir bozukluktur (1). Hastalığın belirtilerinin getirdiği zorlukların yanında metabolik bozukluklara yatkınlığın artışı bu hastaların yaşam kalitesini oldukça olumsuz etkilemektedir. Şizofreni hastalarının yaşam süreleri genel popülasyondan %20 daha kısadır (2). Yapılan araştırmalarda bu duruma en sık intihar ve kalp damar hastalıkları (KDH) nın neden olduğu bulunmuştur (3). Yapılan uluslararası 18 metaanalize göre, şizofreni hastalarında ölümlerin %60'ı başta KDH olmak üzere fiziksel hastalıklara bağlanmıştır (4). Bu hastalarda KDH'den ölüm genel popülasyonun 2 katıdır (5). KDH risk faktörleri arasında yer alan obezite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon şizofreni hastalarında genel popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Bu risk faktörleri “metabolik sendrom” olarak tanımlanır. Metabolik sendrom KDH oluşması riskini %25–%50 arttırmaktadır (6).

Metabolik sendrom için farklı tanı kategorileri tanımlanmıştır. Bunlardan en sık kullanılanlar Amerikan Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı (US National Cholesterol Education Program) dahilinde 2001'de yayınlanan Üçüncü Yetişkin Tedavi Programı (Adult Treatment Program III–ATP III) ve 2003'de adapte formu olarak yayınlanan ATP III A tanı kategorileridir. Bunların her ikisi de santral (visseral abdominal) obezitenin saptanmasında bel çevresi ölçümünün önemine işaret ederler. ATP III ek olarak proinflatuar ve protrombotik durumların etkilerinden bahseder, fakat tanı kriteri olarak almaz. 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation–IDF) tarafından metabolik sendrom tanısı için bel çevresi ölçümleri yeniden düzenlenmiştir (7).

**Tablo-1:** Metabolik sendrom tanı kategorileri.

	ATP III	ATP III A	IDF
Bel çevresi (cm)	Kadında > 88 Erkeklerde > 102	Kadında > 88 Erkeklerde > 102	Kadında ≥ 80 Erkeklerde ≥ 94
Kan basıncı (mmHg)	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 130/85
HDL-K (mg/dl)	Kadında < 50 Erkeklerde < 40	Kadında < 50 Erkeklerde < 40	Kadında < 50 Erkeklerde < 40
TG (mg/dl)	≥ 150	≥ 150	≥ 150
Açlık kan şekeri (mg/dl)	≥ 110	≥ 100	≥ 100

ATP III: Adult treatment program III-Üçüncü yetişkin tedavi programı, ATP III A: Adult treatment program A-Amerikan Kalp Birliği tarafından yenilenen üçüncü yetişkin tedavi programı, IDF: International Diabetes Federation-Uluslararası Diyabet Federasyonu, HDL-K: High density lipoprotein cholesterol-yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid

Şizofreni hastalarında genel popülasyonun 2-3 katı sıklıkta metabolik sendrom görülmektedir (8). Metabolik sendromun temelinde insülin direnci ya da dokuların insüline duyarlılığının azalması vardır. Visseral yağlanmanın artışı ile insülin direnci oluşum riski artar. Yağ dokusu tarafından salgılanan serbest yağ asitleri, iskelet kası ve karaciğerin insüline duyarlılığını ve pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını azaltırlar. İnsülin direnci ile kalp damar hastalıklarının oluşumunu arttıran glukoz kontrolünün bozulması, trigliserid (TG) artışı, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (HDL-K'nın) azalması, kan basıncının artışı, inflamasyon ve pıhtılaşma faktörlerinin artışı gibi parametreler yakın ilişkilidir.

Şizofreni hastalarında metabolik sendrom oluşmasının bir çok sebebi olduğu düşünülmektedir. Bazı yayınlarda şizofreni hastalığının glukoz intoleransı ve diyabet için hazırlayıcı faktör olduğundan bahsedilmektedir (9). Fakat bu durumun hastalığın genetik ya da biyolojik bir parçası olmasından mı yoksa şizofreni hastalarının yaşam biçimindeki aksaklıklar nedeniyle mi ortaya çıktığı aydınlatılamamıştır. Şizofreni hastalarının yaklaşık %75'inin sigara alışkanlığının olması, fiziksel aktivite kısıtlılığı, sağlıksız beslenme alışkanlıklarının olması, düzenli doktor kontrolüne gitmemeleri, obezite, lipid

anormallikleri, diyabet, hipertansiyon gibi KDH risk faktörlerinin bu toplulukta daha sık görülmesine neden olmaktadır. Ayrıca tedavilerde kullanılan yeni nesil antipsikotikler de bu risk faktörlerinin oluşumunda suçlanmaktadır (10).

Klasik antipsikotiklere göre yeni nesil antipsikotiklerin motor yan etkilerinin daha az olması olumlu bir özellik sayılırken, kilo alımı ve obezite, dislipidemi, diyabet, metabolik sendrom ile ilişkili bulunmaları kullanımlarını kısıtlamıştır. Yeni nesil antipsikotiklerin bu tür yan etkilerini araştıran ve bu gruptaki ilaçları karşılaştıran birçok çalışmada bu ilaçların enerji alımı ve harcanması arasındaki dengeyi bozdukları, iştahı arttırıp kilo alımına neden oldukları ya da kilo alımından bağımsız insülin direnci oluşturdukları ve pankreastaki beta hücre fonksiyonunu bozdukları bildirilmektedir (11). Çalışmalarda yeni nesil antipsikotikler metabolik sendrom yapma kapasitelerine göre klozapin ve olanzapin en yüksek riskli, risperidon ve ketiyapin orta riskli, aripiprazol, amisülprid ve ziprasidon nötr grup olarak sınıflandırılmıştır (12).

### **Obezite ve Şizofreni**

Obezite, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada giderek artan oranlarda görülen metabolik bir anormalliktir. KDH için bağımsız bir risk faktörü olup şizofreni hastalarında genel topluma göre 1,5–2 kat daha sık görülmektedir (7). Metabolik bozukluklara yol açmasının yanında, obezitenin şizofreni hastalarında fiziksel işlev, iş yaşamı, cinsel yaşam, kendine güven, toplumsal kaygı gibi yaşam kalitesini etkileyen parametreleri de olumsuz etkilediği gösterilmiştir (13).

Şizofreni hastalarında genel popülasyona göre obezitenin daha sık görülmesinin hastalıktan kaynaklanan metabolik hızın yavaşlaması, fiziksel aktivitenin azalması, beslenme alışkanlığının bozulması olabileceği gibi, tedavisinde kullanılan yeni nesil antipsikotiklerin metabolik yan etkilerinin de katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Yeni nesil antipsikotiklerin kilo alımına yol açmaları ile ilgili yapılmış çalışmaların ortak sonuçları serotonin 5HT<sub>2C</sub> (5 hidroksi triptamin 2C),



serotonin 5HT1A (5 hidroksi triptamin 1A), histamin H1, dopamin D2 antagonizmi reseptör aktiviteleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (14). İştah artımı, yağlı gıda tüketiminin artması, metabolik hızı yavaşlatmaları da kilo alımına yol açmalarında olası mekanizmalar arasında sayılmaktadır (15). Antipsikotiklerle belirgin kilo alımı FDA (Food and Drug Administration) tarafından hastanın bazal vücut ağırlığının %7'si kadar artış olması olarak belirlenmiştir. Yapılan birçok uzun dönemli çalışmanın ortak sonuçlarına göre aripiprazol ve ziprasidon kullanan hastalarda 1 yılda ortalama 1kg, ketiapin ve risperidon ile 2–3 kg, olanzapin ile > 6 kg, klozapin ile ortalama 12,4 kg artış olduğu tespit edilmiştir (16). Olanzapin ile kilo alımı kullanılan dozla değiştiği, 1 yıl boyunca ortalama 12,5–17,5 mg/gün olanzapin kullanan hastalarda > 10 kg artış olduğu belirtilmektedir. Bu sonuçlar birçok çalışma ile desteklenmiştir.

**Tablo–2:** Yeni nesil antipsikotiklerin kilo alımına etkisi (17).

Antipsikotik	Kilo alımı
Klozapin	+++
Olanzapin	+++
Risperidon	++
Ketiyapin	++
Aripiprazol	+/-
Ziprasidon	+/-
Amisülpirid	-

+, artan etki;- , etki yok.

Obezitenin tespit edilmesinde vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi gibi parametreler kullanılmaktadır. VKİ total vücut yağlanması hakkında bilgi verirken bel çevresinin KDH risk faktörü olan visseral abdominal yağlanmayı (santral obeziteyi) daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (18). Bu nedenle metabolik sendrom tanı kriterleri arasına bel çevresi ölçümü dahil edilmiştir. Bel çevresinin kadında 88 cm'den erkekte 102 cm'den büyük olmasının insülin direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19).

## **Diyabet ve Şizofreni**

Şizofreni ve diyabet ilişkisi 20. yüzyılın başlarından beri ilgi çekmektedir. Antipsikotiklerin keşfinden önceki yıllarda pekçok araştırmacı şizofreni hastalarında diyabet sıklığının genel popülasyondan fazla olduğunu, hatta şizofreninin katatonisi gibi bazı belirtilerinin kan şekerinin yükselmesi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bu noktadan yola çıkarak tedavide yüksek doz insülin vererek hipoglisemik koma oluşturma esasına dayanan insülin koma tedavileri kullanılmaya başlanmıştır. Yaklaşık 30 yıl kullanılan bu yöntemde normal popülasyona göre şizofreni hastalarında hipoglisemi için gereken insülin miktarının fazla olması, bu hastalarda insüline karşı direnç olduğunu düşündürmüştür (20). Antipsikotik kullanımının henüz başlamadığı dönemde bulunan ilişkiye dayanarak şizofreni hastalığının diyabet için bağımsız bir risk faktörü olduğu söylenmektedir. Hastaların olumsuz yaşam biçimleri ile kullanılan ilaçların yan etkileri de eklenince diyabet görülme sıklığı artmaktadır. Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) görülme oranı, şizofreni hastalarında genel popülasyonun 2–4 katı kadardır (7).

Diyabet, insülin salınımı veya etkisindeki tam ya da kısmi yetersizlik sonucunda gelişen ve hiperglisemi ile giden klinik bir durumdur. İnsülin pankreas beta hücrelerinden salınarak glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi için iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusundaki reseptörlerine bağlanır. Yemek sonrasında insülin iskelet kasına glukozun alınmasını artırırken, karaciğerde glukoz üretimini (glikoliz) ve adipositlerde yağ yıkımını (lipoliz) inhibe eder. DM hastalarının %10'undan azını oluşturan Tip 1 DM daha çok çocukluk çağında başlar. Tip 1 DM'de pankreas beta hücrelerinde otoimmün bir hasar vardır. Tip 2 DM ise genelde 45 yaş sonrasında başlar. Ailesel geçiş Tip 1'den daha yüksektir. İnsülin salınımında bir aksama ile birlikte insüline karşı hedef organ duyarsızlığı suçlanmaktadır. Obezlerde hiperinsülinizm ve reseptör duyarsızlığı, obez olmayanlarda ise erken insülin salınım bozukluğu ve postreseptör defektleri üzerinde durulmaktadır. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi Tip 2 DM'in erken safhalarında açlık kan şekerinin yükselmesini engeller. Fakat zamanla bu

kompanseasyon mekanizması işe yaramaz hale gelir ve açlık kan şekeri yükselmeye başlar. Açlık kan şekerinin 100–125 mg/dl değerlerinde olmasına “prediyabet” denir. Prediyabetik hastalarda ilk 4 yıl içinde %35, 10 yıl içinde %45 diabet geliştiği bilinmektedir (21). Fakat bu hastaların çoğu makrovasküler komplikasyonlar geliştikten sonra tanı almaktadır. Bu nedenle prediyabetik hastaların tespit edilmesi önemlidir. Bunun için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasını önermektedir. Bu testte bir gece önceden aç olan hastadan 75 gram glukoz içirilmeden önce ve içirildikten 2 saat sonra kan örnekleri alınır. Eğer açlık kan şekeri  $\geq 126$  mg/dl veya 2 saat sonraki ölçümde kan şekeri  $\geq 200$  mg/dl ise aşikar DM tanısı konulur. Fakat açlık kan şekeri 100–125 mg/dl ise 2 saat sonraki değere bakılır. Bu değer  $< 140$  ise “bozulmuş açlık glukozu”, 140–199 mg/dl ise “bozulmuş glukoz toleransı” olarak adlandırılır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı “prediyabet” olarak değerlendirilir.

İnsülin direncini ve pankreas beta hücre fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan en iyi yöntem HOMA–IR (homeostasis model assessment index for insulin resistance) dir (22). Bu indeksi hesaplamak için insülin ve açlık kan şekeri ihtiyacı vardır.

$$\text{HOMA–IR} = \text{I} \times \text{G} \times 0,056 / 22,5$$

I: Bazal insülin değeri, MU/ml

G: Bazal plazma glukozu, mg/dl

Yeni nesil antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre diyabete neden olma riskleri daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların 5–HT<sub>2C</sub>, H<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> antagonizmi yapma güçlerine göre diyabete neden olma düzeylerinin değiştiğinden bahsedilmektedir. 5HT<sub>2C</sub> antagonizminin insüline duyarlılığı azalttığı, H<sub>1</sub> antagonizminin iştahı artırıp kilo alımına ikincil insülin direncine sebep olduğu, M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> antagonizminin pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını engellediği gösterilmiştir (23). Antipsikotikler nedeniyle oluşan diyabette iki mekanizma vardır: 1–İnsülin salınımında bozukluk (24). 2–İnsüline karşı direnç oluşması (10).

Yeni nesil antipsikotiklerin diyabete neden olması ile ilgili yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada 415 şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı olan

hastadan klozapin kullanan 74 hastanın 7'sinde DM, 30'unda prediyabet (25), olanzapin kullanan 139 hastanın 8'inde DM, 33'ünde prediyabet (26), risperidon kullanan 98 hastanın 5'inde DM, 21'inde prediyabet (27), ketiapin kullanan 53 hastanın 5'inde DM, 6'sında prediyabet (28), amisülpirid kullanan 32 hastanın 2'sinde prediyabet tespit edilmiştir. Bu çalışmada amisülpirid ve aripiprazol kullananlarda diyabet bulunmamıştır.

Yapılan başka bir çalışmada 6 farklı yeni nesil antipsikotik kullanan 238 şizofreni hastası 3 ay boyunca kilo alımı, diyabet ve prediyabet gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. 3 ay sonunda %23,7'sinde DM, %40,6'sında prediyabet tespit edilmiştir. Amisülpirid ve aripiprazol kullanan hastalarda yeni tanı DM ve prediyabet bulunmazken, klozapin kullananların %8,7'sinde, olanzapin kullananların %6,8'inde, risperidon kullananların %1,7'sinde, ketiapin kullananların %6,5'inde DM tespit edilmiştir (11).

Yapılan çalışmaların ortak sonuçları göz önünde bulundurularak Amerikan Diyabet Birliği tarafından yeni nesil antipsikotikler içinde kilo alımı ve bununla bağlantılı olarak Tip 2 DM ve dislipidemi açısından en riskli olanları klozapin ve olanzapin olduğu belirtilmiştir (17). Ayrıca bu iki ilacın kilo aldirmalarından bağımsız olarak muskarinik M2 reseptör blokajı etkileri aracılığı ile beta hücrelerine direkt etki ederek insülin salınımını bozdukları bulunmuştur (29).

**Tablo-3:** Yeni nesil antipsikotiklerin diyabete neden olma riski (17).

Antipsikotik	Diyabet riski
Klozapin	+
Olanzapin	+
Risperidon	ÇS
Ketiapin	ÇS
Aripiprazol	-
Ziprasidon	-
Amisülpirid	-

+: artan etki; -: etki yok; ÇS: çelişkili sonuçlar

Tip 2 DM'in uzun dönem komplikasyonları retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalıklar gibi makrovasküler düzeyde olabilir. Ayrıca diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma gibi nadir ancak ciddi komplikasyonlar da görülebilir. Diyabetik ketoasidozda mortalite riski %2 olup, bu risk yaşla, ek hastalık olması ile ve tedavinin gecikmesi ile artar. Literatürde klozapin kullanan hastalarda bildirilmiş 25'i ölümlü sonuçlanmış 80 diyabetik ketoasidoz vakası bulunmaktadır. Olanzapin kullananlarda bildirilen vaka sayısı 100 olup, bu vakalardan 23'ü ölümlü sonuçlanmıştır. Risperidon kullanan hastalardan 36'sında diyabetik ketoasidoz bildirilmiş, bunlarda ölüm sayısı 5'tir. Ketiyapin ile bildirilen 23 diyabetik ketoasidoz vakasından 9'u hayatını kaybetmiştir. Literatürde aripiprazol ve ziprasidon ile bildirilmiş 1'er vaka varken amisülpirid ile bildirilmiş vaka bulunmamaktadır (13).

### **Dislipidemi ve Şizofreni**

Kalp damar hastalığı için major risk faktörü olduğu bilinen dislipideminin şizofreni hastalarında daha sık görüldüğü, bu durumun hem hastalığın doğasından hem de yeni nesil antipsikotiklerden kaynaklandığı bilinmektedir. Total kolesterol (TK), düşük-yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) in yüksek, yüksek-yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ün düşük olması kalp damar hastalıkları için risklidir. Özellikle LDL-K yüksekliğinin koroner arter hastalığı oluşumunda temel faktör olduğu, tedaviyle LDL-K'nın düşürülmesinin ateroskleroza yavaşlattığı, KDH riskini azalttığı bilinmektedir (30). Postprandial hipertrigliserideminin koroner arter hastalığı riskini artırdığı, fibratlarla trigliseridin düşürülmesinin de koroner arter hastalığını önlemede etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca plazma apolipoprotein (apo) B ve apo A1 koroner arter hastalığı için önemli parametrelerdendir. LDL-K düzeyinde artış olmadan apo B'nin yükselmesi ve HDL-K düzeyinde azalma olmadan apo A1'in düşmesi koroner arter hastalığı için önemli risk faktörleri sayılmaktadır. (31).

Koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörleri içinde homosistein ve lipoprotein (a) (Lp(a)) düzeylerindeki anormallikler de sayılmaktadır. Homosistein methionin aminoasitinin metabolizması sırasında oluşan yapısında sülfür bulunan bir aminoasittir. Hiperhomosisteinemi damar endotel hasarına neden olarak ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Yapılan çalışmalarda hiperhomosisteinemi ile insülin direnci arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Metabolik sendromu olan hastalarda homosistein düzeylerinin normal popülasyona göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (32). Lp(a), yapı olarak LDL-K ile benzerlik gösteren, kolesterolden zengin bir lipoproteindir. Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı olan hastalarda Lp(a) düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Homosistein ve Lp(a) birbirlerinin etkilerini artırırlar. Harpel ve ark. (33) homosisteinin Lp(a)'nın plazmin-modifiye fibrine bağlanmasını artırdığını, bunun da aterotromboz ve aterogeneze neden olduğunu belirtmişlerdir.

Yayınlarda, yeni nesil antipsikotiklere bağlı görülen lipid profil değişiklikleri daha çok TG yükselmesi ve bununla ilişkili olarak TK'deki değişiklikler ile ilgilidir. Fakat TG ve TK'deki bu değişikliklerin kilo alımına bağlı olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır.

Klozapin kullanan şizofreni hastalarında 1 yıl boyunca lipid profillerindeki değişikliğin incelendiği prospektif bir çalışmada TG'de %28,3, TK'de %5,4 artış olduğu, LDL-K artışı ve HDL-K düşüşünün anlamsız bulunduğu belirtilmiştir (34). Yine benzer bir başka çalışmada klozapin ile TG'de %34, TK'de %5 artış görülmüşken, TG artışı olanzapin ile %38, risperidon ile %19'dur. Olanzapin ve risperidon kullanan gruplarda TK sırasıyla %6 ve %4 düşmüştür. Olanzapin grubunda LDL-K ve HDL-K azalmış, risperidon grubunda LDL-K azalırken HDL-K %5 artış göstermiştir (35). Çalışmaların derlenmesi ile ortaya çıkan sonuçlara göre TG artışı klozapin ile ortalama %62,7, olanzapin ile %83,2, risperidon ile %28,9'dur. TK'de yükselme klozapinde ortalama %22,3, olanzapinde %17,8 olarak bulunmuş olup risperidon ile TK'de anlamlı değişiklik saptanmamıştır (36). Aripiprazolün metabolik etkilerini araştıran 3 aylık izlem çalışmasında hastaların başlangıç değerlerine göre TK, TG, LDL-K değerlerinde düşme olduğu, HDL-K'de

anlamli değişiklik saptanmadığı belirtilmiştir (37). Amisülpirid ve ziprasidonun serum lipid seviyelerinde değişikliğe neden olmadıkları, obezitesi olan hastalarda bu antipsikotiklerin tercih edilebileceği söylenmiştir (38).

**Tablo–4:** Yeni nesil antipsikotiklerin dislipidemiye neden olma riski (17).

Antipsikotik	Dislipidemi riski
Klozapin	+
Olanzapin	+
Risperidon	ÇS
Ketiyapin	ÇS
Aripiprazol	–
Ziprasidon	–
Amisülpirid	–

+, artan etki;–, etki yok; ÇS, çelişkili sonuçlar

Şizofreni hastalarında dislipideminin fiziksel aktiviteyi arttırmak, beslenme alışkanlığını değiştirmek gibi önerilerden çok ilaçlarla tedavi edilmesinin daha gerçekçi bir yaklaşım olacağı düşünölmektedir (39).

### **Hipertansiyon ve Şizofreni**

Yüksek kan basıncı (hipertansiyon–HT) dünyada önemli ölüm nedenlerinden olup, VKİ artışı ve kilo alımı ile görölme sıklığı artmaktadır (40). Kilo vermenin ise kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir (41). Framingham Kalp Çalışması'na göre hipertansiyonu olan erkeklerin %70'inde, kadınların %61'inde obezite tespit edilmiştir. 2000 yılında yapılan bir başka çalışmada ise VKİ'nde 1 kg/m<sup>2</sup> artışın hipertansiyon riskini %12 arttırdığı bulunmuştur (42). Intersalt Çalışması'nda vücut ağırlığında her 10 kg artışın sistolik / diastolik kan basıncında 3,0/2.2 mmHg artışa neden olduğu belirtilmiştir (43). Bu konuda yapılan diğer çalışmaların ortak sonuçlarına göre vücut ağırlığında her 10 kg azalmanın kan basıncını 5–20 mmHg azalttığı bildirilmiştir (44).

**Tablo-5:** Kan basıncı sınıflaması (National Heart 2007).

Kan basıncı sınıflaması	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik kan basıncı (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120–139	80–89
Evre 1 hipertansiyon	140–159	90–99
Evre 2 hipertansiyon	≥160	≥100

Şizofreni hastalarında HT %27 oranında görülmekte olup bu oran genel toplum (%17) ile karşılaştırıldığında daha yüksektir (3). Antipsikotiklerin alfa reseptör antagonistik etkileri nedeniyle özellikle tedavi başlangıcında hipotansiyona neden oldukları bilinmektedir. Fakat yayınlarda klozapinin uzun dönemde HT ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu durumun kilo alımıyla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir (45).

Bu çalışmanın amacı en az 3 aydır yeni nesil antipsikotik kullanan şizofreni ve diğer psikotik bozukluk gruplarında yer alan hastalarda metabolik sendrom ve ilişkili bozuklukların sıklığını tespit etmektir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Yöntem

Bu çalışma için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (U.Ü.T.F.) Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'nde takip ve tedavileri süren 18–65 yaş arasında , en az 3 aydır yeni nesil antipsikotiklerden birini kullanan şizofreni ve diğer psikotik bozukluk gruplarında yer alan hastalar metabolik sendrom ve ilişkili bozuklukların tespit edilmesi amacıyla kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 04.12.2007 tarih ve 2007–23 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Çalışma için çalışmaya alma ölçütlerini karşılayan 67 hasta alınmış, istatistiksel analizler bu 67 hasta üzerinden yapılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden her hasta veya vasisi araştırmanın amacıyla ilgili hem sözel olarak bilgilendirilmiş ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca onaylanmış olan “Tıbbi Araştırmalara Katılım için Aydınlatılmış Hasta Onam Formu” hasta veya vasisi tarafından imzalandıktan sonra uygulama yapılmıştır.

### 2. Gereç

Yapılan görüşmelerde çalışmaya alma ölçütlerini karşılayan ve onamı alınan hastalar için U.Ü.T.F. Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni Polikliniği Hasta Değerlendirme Formu (Ek–1) Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) (Ek–2) kullanılmıştır. Hastaların boy, kilo, bel ve kalça çevreleri gibi antropometrik ölçümleri ve kan basıncı, nabız gibi vital bulguları klinik hemşiresi tarafından ölçülmüştür. Hastalardan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ve diğer metabolik parametrelerinin tespiti için kan örneği alınmıştır.

#### 2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

U.Ü.T.F. Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'nde tedavisi sürdürülen 18–65 yaş arasında, en az 3 aydır yeni nesil antipsikotik kullanan, daha önce diyabet tanısı almamış şizofreni spektrumu hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

## **2.2. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri**

Dahil edilme kriterlerini karşılamayan, hamile veya emzirme döneminde olan, tiroid fonksiyon bozukluğu olan, kanser hastalığı olan ve son 3 ay içinde depo antipsikotik yapılmış olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

## **2.3. Şizofreni Polikliniği Hasta Değerlendirme Formu (Ek-1)**

U.Ü.T.F. Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni Polikliniği'nde kullanılan bu formda hastanın sosyodemografik özellikleri, hastalığının başlangıcından itibaren gelişim süreci, belirti dağılımı, uygulanan tedaviler ile ilgili sorular yer almaktadır.

## **2.4. Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (The Positive and Negative Syndrome Scale–PANSS) (Ek-2)**

Kay ve ark. (46) tarafından geliştirilen 30 maddelik ve 7 puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Otuz psikiyatrik parametreden 7'si pozitif belirtiler alt ölçeğine, 7'si negatif belirtiler alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve ark. (47) tarafından yapılmıştır.

## **2.5. Laboratuvar Parametreleri**

Hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00–10:00 arasında antekübital venden kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, geniş rutin, tiroid hormonları, cinsiyet hormonları, kortizol, ACTH, büyüme hormonu, prolaktin, insülin, high sensitivity C–reactive protein–yüksek duyarlılıklı C–reaktif protein (hsCRP) ve fibrinojen değerleri çalışıldı. Kan örnekleri alındıktan sonra OGTT için hastalara 75 gram glukoz içirilerek 2 saat sonra tekrar kan örneği alındı. Bu kan örneğinden tokluk kan şekeri çalışıldı.

## **2.6. İstatistiksel Analiz**

Tüm veriler SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 15.0 paket programında analiz edilmiştir. Kategorik nitelikte her bir değişkenin türüne göre tanımlayıcı istatistikleri ve / veya frekans dağılımları hesaplanmıştır. Ölçüm niteliğinde olan değişkenlerin normallik varsayımına uygunluğuna Shapiro Wilk testiyle bakılmıştır. Normallik varsayımına uyan değişkenlerin

gruplar arası karşılaştırmalarında grup sayısı da dikkate alınarak bağımsız örneklem için t testi yapılırken, varsayımı sağlamayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve / veya Mann Whitney U testleri yapılmıştır. Kategorik nitelikteki değişkenlerin gruplararası incelemelerinde ise Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki var olabilecek bir ilişkinin düzeyi ve derecesini belirlemek için korelasyon analizi yapılmıştır.

## BULGULAR

### 1- Sosyodemografik Bulgular ve Metabolik Sendrom ile İlişkisi

Çalışmaya 20–64 yaş arası toplam 67 hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo–6’da özetlenmiştir.

**Tablo–6:** Hastaların sosyodemografik özellikleri.

		Hasta sayısı (n:67)
Yaş (yıl)		39,8 ± 10,5
Cinsiyet	Kadın	31 (%46)
	Erkek	36 (%54)
Eğitim Durumu	Okur–Yazar	2 (%3)
	İlkokul	12 (%18)
	Ortaokul	4 (%6)
	Lise	33 (%50)
	Üniversite	16 (%23)
Medeni Durum	Bekar	35 (%52)
	Evli	24 (%36)
	Boşanmış	8 (%12)
Çalışma Durumu	Çalışmıyor	57 (%85)
	Çalışıyor	10 (%15)
Alışkanlık (sigara)	Yok	32 (%48)
	Var	35 (%52)

Hastaların medeni durumu, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile metabolik sendrom arasında ilişki saptanmadı.

Sigara alışkanlığı hastaların %52’sinde vardı. Sigara alışkanlığı olan hastaların % 40’ında (35 kişiden 14’ünde) metabolik sendrom saptandı. Fakat sigara alışkanlığı ile metabolik sendrom arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

**Tablo-7:** Hastalarda metabolik sendrom oranları.

	Metabolik sendrom (+)	Metabolik sendrom (-)
ATP III	21 (%31)	46 (%69)
ATP III A	23 (%34)	44 (%66))
IDF	24 (%36)	43 (%64)

ATP III: Adult treatment program III, ATP III A: Adult treatment program A, IDF: International Diabetes Federation

Metabolik sendrom tanımı için ATP III A kriterleri kullanıldığında 67 hastanın, 12'si kadın 11'i erkek olmak üzere toplam 23 (%34) hastada, ATP III kriterleri kullanıldığında 11'i kadın, 10'u erkek olmak üzere 21 (%31) hastada, IDF kriterleri kullanıldığında ise 12'si kadın, 12'si erkek 24 (%36) hastada metabolik sendrom saptandı. ATP III A kriterleri kullanıldığında metabolik sendromu olanlarda yaş ortalaması  $41,7 \pm 7,0$ , olmayanlarda  $38,8 \pm 11,9$  idi. Metabolik sendrom ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki yoktu.

## 2- Hastalık Özellikleri ile Metabolik Sendrom İlişkisi

**Tablo-8:** Hastaların tanıları ve metabolik sendrom ilişkisi.

	Şizofreni	Şizoaffektif Bozukluk	Hezeyanlı Bozukluk	Başka Türü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk
Metabolik sendrom tanısı olmayanlar (n:44)	22 (%50)	2 (%5)	4 (%9)	16 (%36)
Metabolik sendrom tanısı alanlar (n:23)	14 (%61)	2 (%9)	1 (%4)	6 (%26)

Bu tabloda metabolik sendrom tanımı ATP III A kriterlerine göre yapılmıştır.

Hastaların DSM-IV-TR'ye göre %54'ü şizofreni, %6'sı şizoaffektif bozukluk, %7'si hezeyanlı bozukluk, %33'ü Başka Türü Adlandırılmayan (BTA) Psikotik Bozukluk idi. Metabolik sendrom tanısı olan hastaların %61'i

şizofreni, %9'u şizoaffektif bozukluk, %4'ü hezeyanlı bozukluk, %26'sı BTA psikotik bozukluk idi. Hastalık tanıları ile metabolik sendrom değişimi, her gruptaki örneklem sayısı yeterli olmadığı için analiz edilemedi.

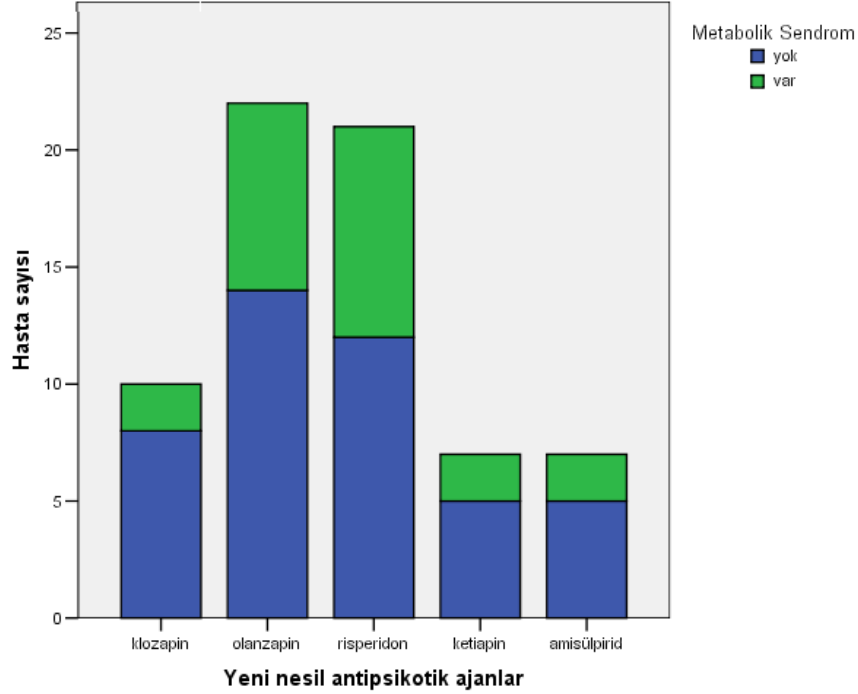
**Tablo–9:** Hastalık özellikleri ve metabolik sendrom ilişkisi.

	Metabolik sendrom tanısı alan hastalar (n:23)	Metabolik sendrom tanısı almayan hastalar (n:44)	Toplam hasta (n:67)
İlk hastalanma yaşı (yıl)	25,1±5,2	22,9±7,7	22,9±7,7
Hastalık süresi (yıl)	16,6±7,6	15,9±8,6	16,2±8,2
Toplam ilaç kullanım süresi (ay)	169,1±95,3	154,4±88,1	159,5±90,2
Yeni nesil antipsikotik kullanım süresi (ay)	85,0±8,7	73,9±41,9	77,7±44,3
En son ilacını kullandığı süre (ay)	49,3±28,2	45,8±36,4	47,0±33,6
Alevlenme sayısı	4,2±2,7	4,9±3,1	4,7±3,0
Hastaneye yatış sayısı	1,8±1,3	2,4±2,7	2,2±2,3
PANSS pozitif	8,0±6,3	7,1±6,1	7,4±6,1
PANSS negatif	9,7±6,9	11,8±7,6	11,1±7,4
PANSS genel psikopatoloji	11,1±7,0	12,7±7,8	12,2±7,5
PANSS toplam	28,8±15,4	31,4±18,4	30,5±17,4

Bu tabloda metabolik sendrom tanımı ATPIII A kriterlerine göre yapılmıştır. PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası.

Metabolik sendromu olan hastalarda toplam ilaç kullanma süresi, yeni nesil antipsikotik ilaç kullanım süresi ve en son kullandıkları yeni nesil antipsikotik ilaç süresi daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Hastalığın şiddetini gösteren alevlenme sayısı, hastaneye yatış sayısı ve PANSS skorları ile metabolik sendrom arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

### 3- Hastaların En Son Kullandıkları Yeni Nesil Antipsikotik ve Metabolik Sendrom İlişkisi



**Şekil-1:** Hastalarda metabolik sendrom görülme oranlarının kullandıkları yeni nesil antipsikotiklere göre dağılımı.

Çalışmada ATP III A kriterlerine göre metabolik sendrom saptanan 23 hastanın 2'si (%9) klozapin, 8'i (%35) olanzapin, 9'u (%39) risperidon, 2'si (%9) ketiapin, 2'si (%9) amisülpirid kullanıyordu. Klozapin kullananların %20'sinde, olanzapin kullananların %36'sında, risperidon kullananların %43'ünde, amisülpirid kullananların %29'unda metabolik sendrom saptandı.

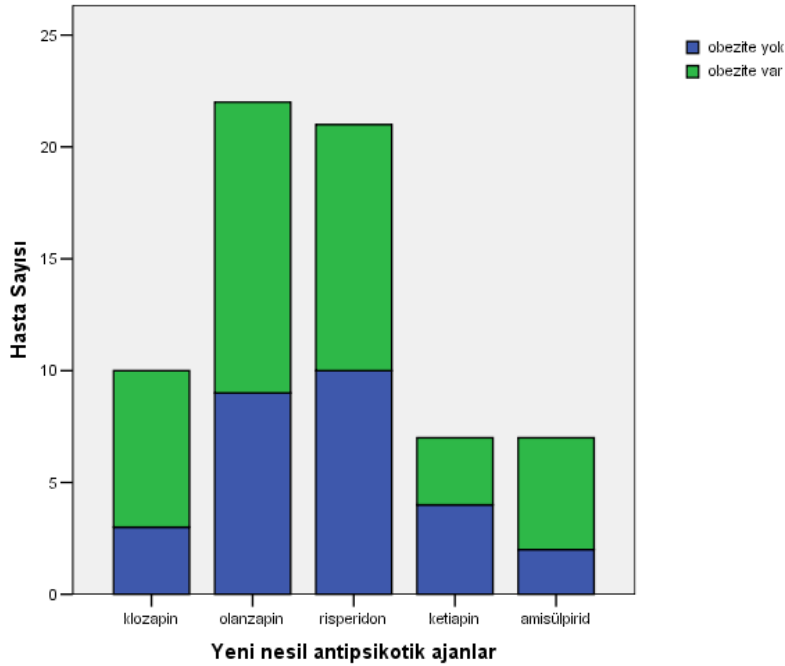
### 4- Hastalarda Hiperglisemi ve Kullandıkları İlaçlarla İlişkisi

Çalışmada 67 hastadan 5'inde (%7) DM, 6'sında (%9) prediyabet saptandı. Klozapin kullananların %10'unda prediyabet, olanzapin kullananların %18'inde prediyabet, %5'inde DM, risperidon kullananların %14'ünde DM, ketiapin kullananların %14'ünde prediyabet, amisülpirid kullananların %14'ünde DM tespit edildi.

### 5- Hastalarda Dislipidemi ve Kullandıkları İlaçlarla İlişkisi

67 hastanın 41'inde (%61) TK değeri  $\geq 190$ mg/dl, 31'inde (%46) TG  $\geq 150$ mg/dl, 41'inde (%61) LDL-K  $\geq 115$ , 28'inde (%42) Lp(a)  $\geq 14$ , 45'inde (%67) TK / HDL-K  $\geq 4$ , 33'ünde (%49) LDL-K / HDL-K  $\geq 3$  idi. 67 hastanın 40'ında (%60) HDL-K değeri patolojik saptandı.

### 6- Hastalarda Obezite ve Kullandıkları İlaçlarla İlişkisi



**Şekil-2:** Hastalarda obezite görülme oranlarının kullandıkları yeni nesil antipsikotiklere göre dağılımı.



67 çalışma hastasının 39'unda (%58) obezite saptandı. Bu hastaların kullandıkları yeni nesil antipsikotiklere göre dağılımı şekil-2'de gösterilmiştir. Gruplardaki örneklem sayısının yetersiz olması nedeniyle ilaçlar arasında obezite açısından anlamlı fark olup olmadığına dair istatistiksel analiz yapılamadı.

## **7- İnsülin Direnci ile Metabolik Sendrom ve Obezite ilişkisi**

İnsülin direncini belirlemek için kullanılan HOMA-IR değerleri metabolik sendrom tanısı konulan hastalarda ortalama  $4,5 \pm 4,0$  metabolik sendromu olmayanlarda ise  $2,2 \pm 1,9$  olarak hesaplandı. Aradaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p < 0,01$ ).

Obezitesi olan 39 hastanın HOMA-IR değerleri ortalama  $4,0 \pm 0,8$  iken, obezitesi olmayan 28 hastanın  $1,4 \pm 3,4$  olarak bulundu. Aralarındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p < 0,01$ ).

HOMA-IR ile fibrinojen arasında ilişki saptanmazken, hsCRP ile istatistiksel açıdan pozitif ilişki saptandı ( $p < 0,01$ ).

Metabolik sendrom ile insülin değerleri arasında istatistiksel açıdan pozitif ilişki saptandı ( $p < 0,01$ ).

Metabolik sendrom ile fibrinojen arasında ilişki saptanmazken, hsCRP ile istatistiksel açıdan pozitif ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ).

Obezitesi olan hastaların ortalama hsCRP değerleri  $3,3 \pm 7,0$  mg/l iken obez olmayanlarda  $1,1 \pm 3,6$  mg/l idi. Obezite ile hsCRP değerleri arasında istatistiksel açıdan pozitif ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ).

Diyabeti olan hastalarda ortalama hsCRP değeri  $6,8 \pm 13,1$  mg/l iken diyabeti olmayanlarda  $1,6 \pm 4,1$  mg/l idi. Diyabeti olan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı.

## **8– Hipertansiyon ile Metabolik Sendrom ve Obezite İlişkisi**

Çalışmamızda 67 hastanın 3'ünde (%5) hipertansiyon tespit edildi. Bu hastalardan ikisi olanzapin, biri risperidon kullanıyordu. Risperidon kullanan hastada metabolik sendrom ve obezite varken diğer iki hastada yoktu.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Şizofreni ve diğere psikotik bozukluk gruplarında yer alan hastalarda metabolik sendrom ve ilişkili bozuklukların sıklığını belirlemeyi amaçladığımız çalışmamızda ATP III ölçütlerine göre hastaların %31'inde, ATP III A ölçütlerine göre %34'ünde, IDF ölçütlerine göre ise % 36'sında metabolik sendrom saptandı. Amerika'da yapılan benzer bir çalışmada bu oran ATP III'e göre %40,9, ATP III A'ya göre %42,7 olarak belirtilmiştir (8). Bu fark bu çalışmadaki hastaların ortalama yaşının ( $39,8 \pm 10,5$ ) daha genç olması ile açıklanabilir. Türkiye'de yapılmış Yazıcı ve ark.'nın (48) yaptığı benzer bir çalışmada bu çalışmaya paralel olarak bu oran %33,5 (ATP III'e göre) iken, Yıldız ve ark.'nın (49) yaptığı çalışmada %21 (ATP III'e göre), %34 (ATP III A'ya göre), %41 (IDF'e göre) olarak bulunmuştur.

Türkiye'de ve diğere ülkelerde yapılan çalışmalarda yaş ve cinsiyet ile metabolik sendrom arasındaki ilişki için çelişkili sonuçlar gösterilmiştir. Yaş ilerledikçe metabolik parametrelerin kötüleştiği bilinmektedir. Fakat bazı çalışmalarda (50–52) bu ilişki gösterilememişken Yıldız ve ark.'nın (49) yaptığı çalışmada yaş arttıkça metabolik sendrom oranları artmaktadır. Bu çalışmada ise istatistiksel olarak fark anlamsız olmakla beraber metabolik sendrom tanısı olan hastaların yaş ortalaması ( $41,7 \pm 7,0$ ) bu tanıyı karşılamayan hastaların yaş ortalamasından ( $38,8 \pm 11,9$ ) yüksekti. Metabolik sendrom tanısı alan hastalar 31 yaş ve üzerindedir. Farkın anlamlı çıkmamasının sebebinin diyabet tanısını önceden almış hastaların çalışmaya alınmaması nedeniyle hasta sayısının kısıtlanmış olması ve bunun yaş ortalamasını düşürmesi olabileceği düşünüldü. Çalışmalarda cinsiyet parametresi açısından ise metabolik sendrom kadınlarda daha sık bulunmuştur (8, 49, 53). Bu çalışmada da kadınlarda metabolik sendrom daha sık olmasına rağmen her iki cinsiyet arasında metabolik sendrom açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi. Hasta sayısı yüksek tutulursa bu fark istatistiksel olarak anlamlı hale gelebilir diye düşünüldü.

Bu çalışmada metabolik sendromu olan hastalarda toplam tedavi ve yeni nesil antipsikotik ilaç kullanım süresi metabolik sendromu olmayanlara göre daha uzundu. Bunun nedeninin hastalığa bağlı ortaya çıkan yaşam biçimlerindeki olumsuzluklar (sigara alışkanlığının genel popülasyona göre çok daha sık olması, fiziksel aktivite kısıtlılığı, yanlış beslenme alışkanlığı gibi) ve tedavisinde kullanılan yeni nesil antipsikotiklerin etkileri olabileceği düşünüldü. Hastaların kullandıkları yeni nesil antipsikotikler ile metabolik sendrom ve ilişkili bozukluklar arasındaki ilişki gruplardaki hasta sayıları yetersiz olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Oran olarak olanzapin (%36,4) ve risperidon (%42,9) kullanan gruplar metabolik sendrom açısından en yüksekti. Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom yapma kapasitelerine göre klozapin ve olanzapin en yüksek riskli, risperidon ve ketiyapin orta riskli, aripiprazol, amisülpirid ve ziprasidon nötr grup olarak sınıflandırılmıştır (12).

Bu çalışmada hastaların metabolik süreçlerini etkileyebileceği düşünüldüğü için sigara kullanımı ile metabolik sendrom ilişkisine de bakıldı ve benzer çalışmalardakine paralel olarak ilişki gösterilemedi (50, 51). Yine Kato ve ark.'nın (18) 2005'te yayınlanan çalışmalarına paralel olarak bu çalışmada da hastaların ailelerinde DM ve KDH öyküsü olması ile metabolik sendrom arasında ilişki bulunmadı. Oysaki özellikle tip 2 DM'in ailesel geçiş özelliği olduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki bu sonucun genetik faktörler dışında hastaların kullandıkları yeni nesil antipsikotik ilaçlar, olumsuz yaşam koşulları (fiziksel aktivite kısıtlılığı, yanlış beslenme alışkanlıkları vb.) gibi metabolik süreci olumsuz etkileyen diğer nedenlerden dolayı ortaya çıktığı düşünüldü.

Metabolik sendrom parametrelerinden bel çevresi ölçümüne göre çalışmamızda hastaların %58'inde santral tip obezite tespit edildi ve santral tip obezite ile metabolik sendromun oluşumuna neden olduğu düşünülen insülin direnci arasında pozitif ilişki gösterildi. Bu bulgu benzer çalışmalara paraleldir (19, 51). Yine metabolik sendrom parametrelerinden açlık kan şekeri göre çalışmamızdaki hastaların %7'sinde DM, %9'unda prediyabet tespit edilmesi, şizofreni hastalarında genel topluma göre diyabet ve

prediyabetin nispeten daha sık olduğunu belirten yayınları desteklemektedir (7, 8). Diyabet ve prediyabet tespit edilmiş hastaların hepsinin metabolik sendrom tanısı alması ve insülin düzeyleri ile metabolik sendrom arasında pozitif anlamlı ilişki olması bu hastalardaki insülin direncine işaret etmektedir. Bu çalışmadaki hastalarda benzer çalışmalara (49, 51) paralel olarak metabolik sendrom parametrelerinden en sık görülenler HDL-K seviyesi ortalamalarının ( $44,2 \pm 10,2$  mg/dl) düşüklüğü (%60) ve santral tip obezite (%58) dir. HDL-K seviyesi ortalaması ülkemizde genel toplum ile yapılmış çalışmadaki ortalamaya göre (49mg/dl) düşüktür (52). Bu fark şizofreni hastalarının fiziksel aktivitelerinin az olması, yanlış beslenme alışkanlıkları, kilo artışı gibi olumsuzluklar ile açıklanabilir. Yayınlarda TG ve TK yüksekliğinin yeni nesil antipsikotik kullanan hastalarda görülen lipid profil değişikliklerinin başında geldiği belirtilmektedir (36). Bu çalışmada da buna paralel olarak hastaların %61'inde TK yüksekliği tespit edilmiştir. TG yüksekliği ise %46 oranındadır.

Metabolik sendromu olan hastalarda prokoagülan ve proinflamatuvar bir süreç izlendiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda metabolik sendromda görülen bu sürecin KDH ve beyin damar hastalığı oluşumunda risk etmeni olduğu belirtilmiştir (55, 56). Bu çalışmada prokoagülan ve proinflamatuvar belirteçlerden hsCRP, fibrinojen ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Karaciğerde üretilen pentamerik bir akut faz proteini olan CRP, inflamasyonun spesifik olmayan biyokimyasal bir belirteçidir. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler göstermektedir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus, infektif endokardit gibi birçok klinik tabloda hastalık aktivitesini belirlemede kullanılmaktadır. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda KDH riskinin de arttığı görülmüştür (57, 58). Diğer inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldığında, CRP'nin KDH riskini saptamadaki yeri daha belirgindir (59). Obezite ile yüksek hsCRP düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (60). NHANES çalışmasının (Third National Health and Nutrition Examination

Survey) serum örneklerinde hsCRP düzeyleri incelendiğinde, hsCRP değerinin 2.2 mg/l üzerinde olma riski, normal vücut ağırlığına (vücut kitle indeksi–VKİ <25 kg/m<sup>2</sup>) sahip bireylere göre, obez erkeklerde (≥30 kg/m<sup>2</sup>) 2.1 kat, obez kadınlarda ise 6.2 kat yüksek bulunmuştur (61). Bu çalışmada VKİ'ye göre obez olan hastaların ortalama hsCRP değerleri 3,3±7,0 mg/l iken obez olmayanlarda 1,1±3,6 mg/l idi. NHANES çalışmasına paralel olarak obezite ile hsCRP değerleri arasında pozitif ilişki saptandı. NHANES çalışması verilerinin ek analizi, hsCRP değerlerinin diyabet ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (62). Ortalama hsCRP değeri diyabet tanısı olmayanlarda 2.8 mg/l, yeni tanılı diyabetiklerde 4.6 mg/l ve bilinen diyabeti olanlarda 4.2 mg/l bulunmuştur. NHANES çalışmasının verilerine paralel olarak bu çalışmada diyabet tanısı alan hastalarda hsCRP değerleri ortalaması (6,8 mg/l) diyabeti olmayanlara (1,6 mg/l) göre yüksek bulundu. Yine hsCRP değerleri ile insülin direnci belirteci olan HOMA–IR ve metabolik sendrom arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Bu bulgunun da metabolik sendrom oluşumundaki proinflamatuvar sürece işaret ettiği düşünüldü. Fibrinojen karaciğerde üretilen ve koagülasyonda rol oynayan bir akut faz reaktanıdır. Yapılan birçok çalışmada fibrinojenin KDH riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (63–68). Fibrinojenin koroner arter hastalığı meydana gelme riskini belirleme ve ateroskleroz takibinde kullanılabileceğini gösterilmiştir (69–73). Yayınlarında diabetik, hipertansif ve koroner arter hastalığı pozitif aile öyküsü olan bireylerde yüksek fibrinojen düzeyleri bildirilmiştir (74–76). Bu çalışmada diyabetik (5 hasta) ve hipertansif (3 hasta) hasta sayısı az olduğu için analiz yapılmadı fakat metabolik sendrom ile arasındaki ilişkiye bakıldı, ilişki saptanmadı.

Şizofreni hastalarında metabolik sendrom ve ilişkili metabolik bozukluklar genel toplumdan daha sık görülmesi hekimlerinin dikkat etmesi gereken bir durumdur. Hastaları bütüncül değerlendirip, tedavi başlangıcında ve belli aralıklarla biyokimyasal tahlillerinin yapılması, antropometrik ölçümlerinden özellikle bel çevresinin ölçülmesi, tedavide kullanılacak ilacın tercih edilmesinde etkinliğin yanında yan etkilerin de göz önünde bulundurulması bu konuda yapılabileceklerin başında gelmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada metabolik sendrom sıklığı ülkemizde yapılan benzer çalışmalara paralel, ABD’de yapılan çalışmaya göre düşük oranda bulunmuştur. Metabolik sendrom parametrelerine bakıldığında bel çevresi ve HDL–K düşüklüğü en sık görülenler olarak karşımıza çıkmıştır. Benzer yayınlarda metabolik sendrom riskini arttırdığı düşünülen yaşın ileri olması ve kadın cinsiyet gibi değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı gösterilememesinin nedeninin hasta sayısının yetersiz olması olabileceği düşünülmüştür. Toplam tedavi ve yeni nesil antipsikotik kullanım süreleri ile metabolik sendrom arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmesi, ilaçların metabolik yan etkilerine dikkat çekmiştir. Hasta sayısının azlığı bu çalışmanın en büyük kısıtlılığıdır. Yeni nesil antipsikotiklerden ziprasidon ve aripiprazol kullanan hasta grubunun olmaması da çalışmanın bir başka kısıtlılığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmanın hasta sayısı daha fazla tutularak, ilaç grupları arasında karşılaştırmaların yapılabildiği şeklinin planlanması önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. 184–204.
2. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risk of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150: 1115–21.
3. Hennekens CH. Increasing Global Burden of Cardiovascular Disease in General Populations and Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68 (Suppl 4): 4–7.
4. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171: 502–7.
5. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med* 2005;118 (Suppl 2): 15–22.
6. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, Vazquez G, Zhi X, Neaton JD, Kuller LH; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18 year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 2006;29: 123–30.
7. Sernyak MJ. Implementation of Monitoring and Management Guidelines for Second Generation Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007;68:14–8.
8. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80: 19–32.
9. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: A review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68 (Suppl 1): 20–7.
10. Newcomer JW. Second generation antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19 (Suppl 1): 1–93.
11. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33: 169–75.
12. Baptista T, Zarate J, Joober R, Colasante C, Beauliev S, Paez X, Hernandez L. Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets* 2004;5: 279–99.
13. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16: 149–55.
14. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2007; 13 (1): 27–35
15. Leon JD, Diaz FJ. Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescription in the post-CATIE era: The clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the



pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy. *Schizophr Res* 2007;96: 185–97.

16. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic Medications. *Can J Psychiatry* 2006;51: 480–91.
17. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 596–601.
18. Kato MM, Currier MB, Villaverde O, Blanco MG. The relation between body fat distribution and cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;7(3): 115–8.
19. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Metabolism* 1996;45: 699–706.
20. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry* 2004;184 (Suppl 47): 64–6.
21. Gough S, Peveler R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184: 106–11.
22. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997;20: 1087–92.
23. Matsui–Sakata A, Ohtani H, Sawada Y. Receptor occupancy–based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics–induced weight gain and diabetes mellitus. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20: 368–78.
24. Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 504–14.
25. Koller EA, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine–associated diabetes. *Am J Med* 2001;111:716–23.
26. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine–associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22: 841–52.
27. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone–associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003;23: 735–44.
28. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine–associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 857–63.
29. Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, Schmidt AW, Lebel WS, Treadway JL, et al. Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol–enhanced insulin secretion from perfused rat islets. Role of muscarinic antagonism in antipsychotic induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* 2005;54: 1552–8.
30. Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction: the rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5: 1187–200.


31. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004;11: 265–70.
32. Guven A, Inanc F, Kilinc M, Ekerbicer H. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels in Turkish patients with metabolic sendrome. *Heart Vessels* 2005;20: 290–5.
33. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89: 10193–7.
34. Baymiller SP, Ball P, McMahon RP, Buchanon RW. Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta–adrenerjic antagonist treatment. *Schizophr Res* 2003;59: 49–57.
35. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, et al. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002;63: 856–65.
36. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70: 1–17.
37. Hert MD, Hanssens L, Winkel R, Wampers M, Eyck D, Scheen A, Peuskens J. A case series: Evaluation of the metabolic safety of aripiprazole. *Schizophr Bull* 2007;33: 823–30.
38. Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Ebenbicher CF. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61,8: 1356–70.
39. Chue P. The assessment and management of antipsychotic–associated metabolic disturbances from a psychiatric perspective. *Can J Psychiatry* 2004;49: 200–207.
40. Chobain AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42: 1206–52.
41. Huang Z, Reddy A. Weight change, ideal weight and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8: 343–6.
42. Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity and blood pressure. The effects of modest weight reduction. *Obes Res* 2000;8: 270–8.
43. Dyer AR, Elliot P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co–operative Research Group. *J Hum Hypertens* 1989;3: 299–308.
44. Ried LD, Renner BT, Mc Conkey JR, Bengtson MA, Lopez ML. Increased Cardiovascular Risk with Second–Generation Antipsychotic Agent Switches. *J Am Pharm Assoc* 2006;46: 491–501.
45. Henderson DC, Daley TB, Kunkel L, Rodriques–Scott M, Koul P, Hayden D. Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. 2004;65: 686–9.
46. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13: 261–75.
47. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *TPD* 1999;14: 23–32.

48. Yazıcı MK, Yağcıoğlu AEA, Ertuğrul A ve ark. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients: a preliminary report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15: 520–1.
49. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008;19: 124–32.
50. Hagg S, Lindblom Y, Mjörndal T ve ark. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21: 93–8.
51. Kato MM, Currier MB, Gomez CM ve ark. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6: 74–7.
52. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R ve ark. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 575–9.
53. De Hert MA, Winkel RV, Eyck DV ve ark. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006;83: 87–93.
54. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul, 2005.
55. Fonseca V, Jawa A. Endotelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus and metabolic syndrome. Common pathways and treatments? *Am J Cardiol* 2005;92: 13–8.
56. Zimmet P, Magliano D, Matsuwa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12: 295–300.
57. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408–15.
58. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303–7.
59. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252: 283–94.
60. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972–8.
61. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131–5.
62. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971–7.
63. Baller D, Gleichmann U, Miche E, Mannebach H, Seggewiss H. Clinical significance of the cardiovascular risk factor fibrinogen in secondary prevention. *Versicherungsmedizin* 1995;1;47: 55–60.

64. Di Minno G, Mancini M: Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1990;101–7.
65. De Maat MPM, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluff C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 1996;5:121:185–91.
66. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. Erratum in: *Arterioscler Thromb* 1994;14:1392.
67. Kannel WD, D'Agostino RB, Belanger AJ. Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Epidemiol* 1992;2:457–66.
68. Von Eckardstein A, Malinow MR, Upson B, Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Effects of age, lipoproteins and hemostatic parameters, on the role of homocyst(e)inemia as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:460–4.
69. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, Van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. I. Baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, alcohol, pill using and menopause. *Throm Haemost* 1985;30:54:475–9.
70. Lee AJ, Smith WCS., Lowe GDO, Tunstall–Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish heart health study. *J.Clin Epidemiol* 1990;43:913–9.
71. Aaron RF, Kenneth KW, Wayne DR, Richey AS, Lloyd EC. Prospective study of haemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:1102–8.
72. Cremer P, Nagel D, Labrot B. Lipoprotein (a) as a predictor of myocardial–infarction in comparison to fibrinogen–LDL cholesterol and other risk factors results from the prospective Gottingen risk incidence and prevalence study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994;24: 444–53.
73. Demiralp E, Ulusoy RE, Uslu M. Kardiyovasküler risk faktörü olarak fibrinojenin ateroskleroz tedavisi ve takibinde kullanımı. *Gülhane Tıp Derg* 2004; 46:232–7.
74. Folsom AR. Epidemiology of fibrinogen. *European Heart Journal* 1995;16 SupplA:21–3discussion 23–4.
75. Meade TW, Stirling Y, Thompson SG. An international and interregional comparison of haemostatic variables in the study of ischemic heart disease. Report of working group. *Int J Epidemiol* 1986;15: 331–6.
76. Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, Huang B, Sharp DS, Lu GY, Fujimoto W, Yano K. Impaired glucose tolerance, diabetes and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1996; 19:587–90.

## EKLER

### EK-1: Şizofreni Polikliniği Hasta Değerlendirme Formu

	<b>ÜÜ-SK PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI</b> <b>ŞİZOFRENİ POLİKLİNİĞİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU</b>		
	Dok.Kodu : FR-HAD-03-429-04	İlk Yay.Tarihi : 15 Mart 2006	Sayfa 1 / 4
Rev. No : 01	Rev.Tarihi : 10 Ağustos 2007		

Hasta Adı/Soyadı: .....	Başvuru tarihi: .....	Saati:.....
Doğum Tarihi gün/ay/yıl: ..... / ..... / .....	Sorumlu Hekim: .....	
Protokol No: .....		

EL DOMİNANSI : (1) sağ (2) sol (3) mikst  
CİNSİYET : (1) Erkek (2) Kadın  
MEDENİ DURUM: (1) Hiç evlenmemiş (2) Evli (3) Eşi ölmüş (4) Boşanmış/Ayrı yaşıyor  
DOĞUM YERİ : .....

DOĞUM TARİHİ : .....

EĞİTİM: (1) Okur-yazar değil (2) Okur-yazar (3) İlkokul (4) Ortaokul (5) Lise (6) Yüksekokul

AİLE TİPİ : (1) Çekirdek (2) Geniş (3) Diğer.....

KARDEŞ SAYISI/SIRASI : ..... / .....

SOSYOEKONOMİK KÜLTÜREL DÜZEY: (1) Üst (2) Orta (3) Alt

MESLEK: (1) Ev Kadını (2) Memur/Asker (3) İşçi (4) Emekli (5) İşsiz (6) Serbest (7) Çiftçi (8) Öğrenci (9) Diğer .....

SOSYAL GÜVENÇE: (1) Yok (2) SSK (3) Emekli Sandığı (4) Bağ-kur (5) Yeşil kart (6) Özel

HASTALIK ÖNCESİ İŞ YAŞAMI : (1) Hiç çalışmamış (2) Çalışmış  
ŞİMDİKİ İŞ YAŞAMI : (1) Çalışıyor (2) Çalışmıyor

YETİŞTİĞİ YER: (1) Köy/Kasaba (2) İlçe merkezi (3) İl merkezi (4) Yurt dışı

ALİŞKANLIKLARI : (1) Yok (2) Sigara (3) Alkol (4) Sigara+alkol (5) İlaç.....

YAŞADIĞI YER: (1) Köy/Kasaba (2) İlçe merkezi (3) İl merkezi (4) Yurt dışı

KİMLERLE YAŞIYOR: (1) Ailesiyle (anne-baba-kardeş) (2) Eşi-çocukları ile (3) Akrabaları (4) Yalnız yaşıyor (5) Arkadaşları ile (6) Diğer

OBSTETRİK KOMPLİKASYON : (1) Yok (2) Var

AİLESEL ÖZELLİK: 1. derece akrabalarda şizofreni : 1.var ( ) 2. yok ( )  
1. derece akrabalarda diğer psikotik bozukluklar: 1.var ( ) 2. yok ( )  
(hangi bozukluk olduğunu yazınız).....

HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ YAŞI : .....

HASTALIĞIN BAŞLANGICINDAN İLK TEDAVİYE KADAR GEÇEN SÜRE:.....

DAHA ÖNCE ALDIĞI PSİKIYATRİK TANILAR : .....

HASTALIĞIN ALEVLENME SAYISI (AY/YIL) : .....

HASTANEYE YATIŞ SAYISI : .....

ADLI ÖYKÜ : 1.Var ( ) 2.yok: ( )

DAHA ÖNCEKİ ÇARE ARAMA DAVRANIŞLARI : (1) Geleneksel tedaviler (hacı-hoca,.....) (2) Seyahat (3) Psikiyatri dışı hekim (4) Psikiyatrist

Bu doküman Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü'ne aittir. Başkaları tarafından kullanılamaz ve çoğaltılamaz



UÜ-SK PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI  
ŞİZOFRENİ POLİKLİNİĞİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Dok.Kodu : FR-HAD-03-429-04

İlk Yay.Tarihi : 15 Mart 2006

Sayfa

Rev. No : 01

Rev.Tarihi : 10 Ağustos 2007

2 / 4

TANI: 1. Şizofreni : 1.Paranoid ( ) 4.Rezidüel ( )  
2.Dezorganize ( ) 5. Ayırt edilmemiş ( )  
3. Katotonik ( ) 6.Basit ( )

2. Şizofreniform B ( )  
3. Şizoaffektif B ( )  
4. Sanrısıl B ( )  
5. Kısa Psikotik B ( )  
6. Paylaşmış Psikotik B ( )  
7. GTD'a bağlı Psikotik B ( )  
8. BTA Psikotik B ( )

KOMORBİD PSİKİYATRİK HASTALIK : (1) Yok (2) Var (sa).....  
SÜREKLİ TEDAVİ GEREKTİREN BEDENSEL HASTALIK : (1) Yok (2) Var (sa).....  
AGRESİF DAVRANIŞ : (1) Yok (2) Var Sayısı:.....  
İNTİHAR GİRİŞİMİ : (1) Yok (2) Var Sayısı:..... Yöntem:.....  
OBSESYON : (1) Yok (2) Var  
KOMPULSİYON : (1) Yok (2) Var  
PANİK ATAK : (1) Var (2).yok  
PANİK BOZUKLUK (DSM-IV) TANISI: (1) Yok (2) Var

ALİŞKANLIKLAR:

Sigara :.....paket / gün ..... yıl

Alkol : 1. Abuse ( ) 2. bağımlılık ( ) 3. yok ( )

Esrar : 1.Var ( ) 2.Yok ( ) Diğer:.....

ÖNEMLİ YAŞAM OLAYLARI: (1) Yok (2) Var (sa).....

İLK BELİRTİLER:

DAHA ÖNCE KULLANILAN İLAÇLAR VE YANIT: (hastalığın başından itibaren, kullanılan ilaçları dozları ve süreleri ile birlikte yazınız.)

İLAÇ ADI	DOZ	SÜRE	İLAÇ ADI	DOZ	SÜRE
1			10		
2			11		
3			12		
4			13		
5			14		
6			15		
7			16		
8			17		
9			18		

DAHA ÖNCEKİ YILLARDA EKT (ZAMANINI KAYDEDİN): 1. var ( ) 2.yok ( )

Sayısı: .....

TEDAVİYE DİRENÇ: 1.var ( ) 2.yok ( )

(En az 2 farklı gruptan 400-600 mg/gün klorpromazin eşdeğer dozlarında antipsikotik, en az 6 haftalık tedaviye rağmen yanıt alınmaması )

TEDAVİ FORMU (son 1 ay)

Son 1 ayda yatış : 1.Var ( ) 2.Yok ( )

EKT : 1.Var ( ) 2.Yok ( )

Bu doküman Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü'ne aittir. Başkaları tarafından kullanılamaz ve çoğaltılamaz



UÜ-SK PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI  
ŞİZOFRENİ POLİKLİNİĞİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Dok.Kodu : FR-HAD-03-429-04

İlk Yay.Tarihi : 15 Mart 2006

Sayfa  
3 / 4

Rev. No : 01

Rev.Tarihi : 10 Ağustos 2007

Son 1 ay içinde kullandığı tedavi	Günlük doz ve birimi	Başlangıç tarihi	Bitiş tarihi	Devam ediyor	UYUM		
					İyi	Orta	Kötü

Son 1 ay içinde kullandığı ilaç/alması gereken ilaç= % .....

Önerilen Tedavi:

.....  
.....  
.....

Ölçümleri:

Kan basıncı : .....  
Nabız : .....  
Kg : .....  
Boy : .....  
BMI : .....  
Bel : .....  
Kalça : .....

Ailede erken yaşta kalp hastalığı öyküsü: Anne 55 yaşın altı: .....

Baba 50 yaşın altı : .....

KLİNİK BULGULAR

1. Pozitif Belirtiler

.....

HALÜSİNASYONLAR

İŞİTSEL 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Yorumlayıcı Sesler 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Kendi Aralarında Konuşan Sesler 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
DOKUNMA 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
KOKU 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
ÖRSEL 1.Var ( ) 2.Yok ( )

SANRILAR

Perseküsyon 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Kıskançlık 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Suçluluk ve Günahkarlık 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Grandiyöz 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Dinsel 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Somatik 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Referans 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Kontrol Edilme 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Düşünce Okunması 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Düşünce Yayınlanması 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Düşünce Sokulması 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Düşünce Çekilmesi 1.Var ( ) 2.Yok ( )

POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

Düşüncenim Raydan Çıkması 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Teğetleme 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Enkoherans 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Mantık dışılık 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Çevresel Konuşma 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Basıncılı Konuşma (logore) 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Klang Çağırışım 1.Var ( ) 2.Yok ( )

BİZAR DAVRANIŞ

Giyim ve görünüşte gariplik 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Sosyal ve cinsel davranışta gariplik 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Saldırgan ve taşkın davranış 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Stereotipik davranış 1.Var ( ) 2.Yok ( )

Bu doküman Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü'ne aittir. Başkaları tarafından kullanılamaz ve çoğaltılamaz



Ü-ŞK PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI  
ŞİZOFRENİ POLİKLİNİĞİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Dok.Kodu : FR-HAD-03-429-04

İlk Yay.Tarihi : 15 Mart 2006

Sayfa  
4 / 4

Rev. No : 01

Rev.Tarihi : 10 Ağustos 2007

UYGUNSUZ DUYGULANIM 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
2. Negatif Belirtiler

**DUYGULANIMDA AZALMA**

Değişmeyen Yüz İfadesi 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Kendiliğinden Hareketlerde Azalma 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Anlamlı jestlerde Azalma 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Zayıf Göz İlişkisi 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Duygulanımda Yanıtsızlık 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Sesteki Esnekliğin yokluğu 1.Var ( ) 2.Yok ( )

**DÜŞÜNCE YOKSULLUĞU (ALOJİ)**

Konuşma Yoksulluğu 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Bloklar 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Yanıt Süresinde Uzama 1.Var ( ) 2.Yok ( )

**AVOLUSYON-APATİ/İRİADE-İLGİ KAYBI**

Öz bakımında azalma ve giyimde özensizlik 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
İş veya okulda sebatsızlık 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Fiziksel enerji 1.Var ( ) 2.Yok ( )

**ANHEDONİ-TOPLUMSAL ÇEKİLME**

İlgi ve etkinliklerde azalma 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Cinsel ilgi ve etkinliklerde azalma 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Yakınlık ve dostluk kurma yeteneğinde azalma 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Arkadaş ve akranlarla ilişkilerde yetersizlik 1.Var ( ) 2.Yok ( )

**DİKKAT**

Sosyal dikkatsizlik 1.Var ( ) 2.Yok ( )  
Testler sırasında dikkatsizlik (100'den geriye 7'şer sayma) 1.Var ( ) 2.Yok ( )

**Uygulanan testler:**

1. Klinik genel değerlendirme (CGI);

Hastalık şiddeti : .....  
Düzelme : .....  
Yan etki şiddeti : .....

2. PANNS:

Pozitif belirtiler puanı : .....  
Negatif belirtiler puanı : .....  
Genel psikopatoloji puanı : .....

3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği :

1. Ekstrapiramidal Yan Etki Formu : .....  
2. UKU Yan Etki Değerlendirme formu : .....  
3. Kısa Yeti Kaybı Anketi : .....

Değerlendirmeyi Yapan Hekim:

Adı/Soyadı: ..... İmza: ..... Saat: .....



**EK-2: Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (The Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS)**

PANSS							
POZİTİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5Büyüklik Duyguları							
P6 Şüphecilik ve kötülük görme							
P7. Düşmanca Tutum							
POZİTİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
NEGATİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal İççekilme							
N3. İlişki Kurmada Güçlük							
N4. Pasif Biçimde Kendini Toplumdan çekme							
N5. Soyut Düşünme Güçlüğü							
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı							
N7. Stereotipik Düşünme							
NEGATİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
GENEL PSİKOPATOLOJİ							
	1	2	3	4	5	6	7
G1. Bedensel Kaygı							
G2. Anksiyete							
G3. Suçluluk Duyguları							
G4. Gerginlik							
G5. Manyerizm							
G6. Depresyon							
G7. Motor Yavaşlama							
G8. İşbirliği Kuramama							
G9. Olağandışı Düşünce İçeriği							
G10. Yönelim Bozukluğu							
G11. Dikkat Azalması							
G12. Yargılama ve İçgörü Eksikliği							
G13. İrade Bozukluğu							
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15. Zihinsel Aşırı Uğraş							
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAM PUANI							
PANSS GENEL TOPLAM PUANI							

## TEŞEKKÜR

Psikiyatri uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, başta tezimin başlangıç aşamasından sonuna kadar bana destek olan Doç.Dr. Aslı Sarandöl olmak üzere Prof. Dr. Selçuk Kırlı, Yard. Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu, Yard. Doç. Dr. Cengiz Akkaya ve Uzm. Dr. S. Saygın Eker'e,

Rotasyonlarım boyunca eğitimime katkıları olan Nöroloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Aynı yolda birlikte ilerlediğim Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli çalışma arkadaşlarıma,

Psikiyatri kliniği ve polikliniği hemşire ve personeline,

Her zaman bana destek olan annem, babam ve canım kardeşime,

Hayatı birlikte paylaştığım sevgili eşim Dr. Gerçek AYDIN'a ,

Varlığıyla bana mutluluk ve huzur veren yakışıklı oğlum Alper'e teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

24.07.1979 tarihinde Aydın'da ailemin ilk çocuğu olarak dünyaya geldim. İlkokulu Dumlupınar İlkokulu, ortaokul ve liseyi Muđla Anadolu Lisesi'nde okuduktan sonra 1997 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Türkçe Tıp Bölümü'ne başladım. 2003 yılında bu fakólteden mezun olarak tıp doktoru diploması aldım.

Haziran 2004'te Uludağ Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Uzmanlık eğitimim boyunca Sanatla Terapi ve Yaratıcılık eğitimi aldım. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.