

**T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BOLU İLİNDE AYAKTAN TAKİP EDİLEN BAZI
ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLİNİK VE
PSİKİYATRİK ÖZELLİKLERLE METABOLİK
SENDROM VE DİYABETE YATKINLIK İLİŞKİSİ**

**Dr. Ekrem GÜNEY
UZMANLIK TEZİ**

BOLU- 2010

**T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BOLU İLİNDE AYAKTAN TAKİP EDİLEN BAZI
ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLİNİK VE
PSİKİYATRİK ÖZELLİKLERLE METABOLİK
SENDROM VE DİYABETE YATKINLIK İLİŞKİSİ**

**Dr. Ekrem GÜNEY
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Yard. Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ**

BOLU- 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca eğitimime katkı sağlayan hocalarım Prof. Dr. Mustafa Sercan, Yard. Doç. Dr. Özden Arısoy, Yard. Doç. Dr. M. Hamid Boztaş ve Prof. Dr. Cengiz Kılıç olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine, Özellikle tez çalışmamda değerli katkıları nedeniyle tez danışmanım Yard. Doç. Dr. M. Hamid Boztaş' a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Projeye katkılarından dolayı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kuruluna,

Gerek servis rotasyonu gerekse de tezin oluşum sürecinde değerli katkıları için Bolu Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Başhekimi Uz. Dr. Hülya Ensari'ye,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım psikiyatri, çocuk ve ergen ruh sağlığı, nöroloji ve iç hastalıkları kliniklerindeki asistan, psikolog, hemşire arkadaşlarıma ve Bolu Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi ile Toplum Ruh Sağlığı Merkezi çalışanlarına,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarım,

Hayatım boyunca hiçbir konuda beni yalnız bırakmayan, daima sabır ve anlayışla yanımda olduklarını bildiğim anneme, babama, kardeşlerime, bana tezimi hazırladığım süre boyunca desteğini esirgemeyen eşime ve birlikte geçireceğimiz değerli zamandan ödün veren yaşama sevinçlerim kızım Ayşe Deniz ve oğlum Şahan Ege'ye teşekkür ederim.

Dr. Ekrem GÜNEY

Eylül 2010- Bolu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Şizofreni	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.5. Tanı	13
2.1.6. Klinik Gidiş ve Sonlanış	17
2.2. Şizofreni Hastalarında Psikiyatrik Eştanı	20
2.2.1. Şizofreni ve Depresyon	20
2.2.2. Şizofreni ve Anksiyete	21
2.2.3. Şizofreni ve Madde Kötüye Kullanımı	22
2.3. Şizofrenide Fenotip ve Endofenotip Kavramı	23
2.4. Şizofreni Hastalarında Görülen Tıbbi Hastalıklar	31
2.5. Metabolik Sendrom	32
2.5.1. Tanım	32
2.5.2. Tanı	33
2.5.3. Epidemiyolojisi	34
2.5.4. Risk Faktörleri	34
2.6. Diyabetes Mellitus	35
2.6.1. Tanım	35
2.6.2. Tarihçe	35
2.6.3. Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırması	36

2.6.4. Tip 2 Diyabetin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	37
2.6.5. İnsülin Direnci	39
2.6.6. İnsülin Direnci Mekanizmaları	39
2.6.7. Diyabet Komplikasyonları	41
2.7. Şizofreni: Metabolik Sendrom ve Diyabet	41
2.7.1. Tarihsel Olarak	41
2.7.2. İlk Atak Psikoz Hastalarında	41
2.7.3. Antipsikotiklere Bağlı Metabolik Sendrom ve Diyabet Gelişimi	42
2.7.4. Etiyoloji	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri	46
3.2. Dışlama Ölçütleri	46
3.3. Gereçler	46
3.4. İşlem	49
3.5. İstatistik	49
4. BULGULAR	50
4.1. Sosyodemografik Özellikler	50
4.2. Klinik Özellikler	51
4.3. Psikometrik Değerler	53
4.4. Tıbbi ve Metabolik Değerler	57
4.5. İlaç Kullanımı ile İlişkili Etmenler	61
4.6. Klinik Özelliklerle Tıbbi Özelliklerin İlişkisi	63
5. TARTIŞMA	71
5.1. Sosyodemografik Özellikler	71
5.2. Klinik Özellikler	74
5.3. Eş Tanılı Durumlar	80
5.4. Minör Fiziksel Anomaliler	86
5.5. Metabolik Değerler	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	99
7. KAYNAKLAR	101
8. EKLER	
Ek- 1. Bilgilendirilmiş Olur formu	

Ek- 2. Hastalar İçin Sosyodemografik Form

Ek- 3. Kontrol Grubu İçin Sosyodemografik Form

Ek- 4. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Ek- 5. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Ek- 6. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Ek- 7. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AIMS)

Ek- 8. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD)- Global Değerlendirme Ölçeği (GAS)

Ek- 9. Waldrop Skalası

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA	American Heart Association. (Amerikan Kalp Birliği)
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale. (Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği)
ALT	Alanin aminotransferaz
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AST	Aspartat aminotransferaz
BAÖ	Beck Anksiyete Ölçeği
BDE	Beck Depresyon Envanteri
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness
CGI	Clinical Global Impressions Scale. (Klinik Global İzlenimler Ölçeği)
DM	Diabetes Mellitus
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision-IV. (Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistiksel El Kitabı Gözden Geçirilmiş 4. Baskı)
FFA	Free Fatty Acids (serbest yağ asitleri)
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
H- 1	Histamin 1
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
5-HIAA	5-Hidroksi İndol Asetik Asit
HLA	Human Leukocyte Antigen
HOMA	Homeostatic Model Assessment. (homeostatik model değerlendirmesi)
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance. (İnsülin direncinin homeostasis modeli ile değerlendirilmesi)
HVA	Homo Valinik Asit
IAPP	Islet Amyloid PolyPeptide. (Adacık amiloid polipeptid)
ICD- 10	The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. (Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı)
IDF	International Diabetes Federation. (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IGT	Impaired Glucose Tolerance. (Bozulmuş glukoz toleransı)
İGD	İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LSD	Lysergic Acid Diethylamide
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MFA	Minör Fiziksel Anomaliler
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey. (Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Anketi)
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. (Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III)
NMDA	N-methyl D-aspartate

OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PAI- 1	Plasminogen Activator Inhibitor 1. (plazminojen aktivatör inhibitörü- 1)
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği)
RNA	RiboNükleik Asit
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences. (Sosyal Bilimler İstatistik Programı)
TEKHARF	Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TRSM	Toplum Ruh Sağlığı Merkezi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
5-HT	Serotonin

ŞEKİLLER

Şekil Sıra No	Sayfa No
Şekil 4. 1. Şizofreni Hastalarında HOMA IR' ın Patolojik Sınırlarda Olmasını yordayan Etmenlerin P-P plot Eğrisi	66
Şekil 4. 2. Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom III A' yı Yordayan Etmenlerin P-P plot Eğrisi	67

TABLOLAR

Tablo Sıra No	Sayfa No
Tablo 2. 1. Şizofrenide Gidiş ve Sonlanış	19
Tablo 2. 2. ATP III ve ATP III - A'ya göre Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri	33
Tablo 2. 3. IDF'e göre Metabolik Sendrom Tanı Ölçütleri	33
Tablo 2. 4. Antipsikotik İlaçların Metabolik Profile Etkileri	43
Tablo 4. 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Bulguları	50
Tablo 4. 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bulguları	51
Tablo 4. 3. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete göre Hastalık Öyküsü Bulguları	51
Tablo 4. 4. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri I	52
Tablo 4. 5. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri-II	53
Tablo 4. 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Psikiyatrik Hastalık Ölçekleri	54
Tablo 4. 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Fenomenolojik ve Fizik Muayeneyle Bulgu Veren Ölçeklerin Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması	54
Tablo 4. 8. Şizofreni Hastalarında Sağlıklı Kontrollere Sık Gözlenmiş MFA	54
Tablo 4. 9. Ortalama Puanlarına Göre Hasta ve Kontrol Grubunda İşlevselliği Ölçen Psikiyatrik Ölçeklerin Karşılaştırılması	55
Tablo 4. 10. Şizofreni Hastalarında Cinsiyete Göre Psikiyatrik Hastalık Bulguları Ölçeklerinin Karşılaştırılması	55
Tablo 4. 11. Cinsiyete Göre Şizofreni Hastalarının Fenomenolojik ve Fizik Muayeneyle Bulgu Veren Ölçeklerin Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması	56
Tablo 4. 12. Şizofreni Hastalarında Cinsiyet ve Ortalama Puanlarına Göre İşlevselliği Ölçen Psikiyatrik Ölçeklerin Karşılaştırılması	56
Tablo 4. 13. Hasta ve Kontrol Grubunda Fizik Muayene Ölçümlerinin Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması	57
Tablo 4. 14. Cinsiyet Farklılığına Göre Fizik Muayene Ölçümlerinin Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması	57
Tablo 4. 15. Hasta ve Kontrol Grubunda Diyabete Yatkınlıkla İlgili Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması	58
Tablo 4. 16. Hasta ve Kontrollerin Kan Yağlarıyla İlgili Bulgularının Karşılaştırılması	58

Tablo 4. 17. Hasta ve Kontrollerin Metabolik Patolojilere Göre Karşılaştırılması	59
Tablo 4. 18. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Tıbbi Değerleri	59
Tablo 4. 19. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Diyabete Yatkınlıkla İlgili Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması	60
Tablo 4. 20. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Kan Yağlarıyla İlgili Bulgularının Karşılaştırılması	60
Tablo 4. 21. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Metabolik Patolojilerinin Karşılaştırılması	61
Tablo 4. 22. Şizofreni Hastalarının Kullandığı İlaçlar	61
Tablo 4. 23. Şizofreni Hastalarının Kullandığı İlaçların Gruplandırılması	62
Tablo 4. 24. Çoklu İlaç Kullanımıyla Diyabete Yatkınlık Bulgularının Karşılaştırılması	62
Tablo 4. 25. Çoklu İlaç Kullanımıyla Kan Yağları İlişkisi	62
Tablo 4. 26. Çoklu İlaç Kullanımıyla Metabolik Sendrom İlişkisi	63
Tablo 4. 27. Çoklu İlaç Kullanımıyla Psikiyatrik Ölçeklerin İlişkisi	63
Tablo 4. 28. Şizofreni Hastalarında HOMA IR ın Patolojik Sınırlarda Olmasını Yordayan Etmenler	66
Tablo 4. 29. Şizofreni hastalarında Metabolik Sendrom III -A'yı Yordayan Etmenler	67

ÖZET

Ekrem Güney, Bolu ilinde ayaktan takip edilen bazı şizofreni hastalarında klinik ve psikiyatrik özelliklerle metabolik sendrom ve diyabete yatkınlık ilişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, BOLU, 2010

Şizofreni henüz etyolojisi tam olarak bilinmeyen, tanısı görülen belirtilerin tanımlanmasına dayanan ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açan bir toplum sağlığı sorunudur. Genel nüfusla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresi daha kısadır ve en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Burada metabolik sendrom, kan yağlarında farklılıklar, diyabete yatkınlık önemli olabilmektedir. Şizofreni hastalarında diyabet genel nüfusa göre daha fazla görülmektedir. Şizofreni ve Tip 2 diyabet arasındaki yüksek birliktelik oranı, bu iki hastalık arasında biyolojik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni heterojen görünümlü bir hastalıktır. Şizofrenide görülen metabolik hastalıklar belli özellikler gösteren endofenotiplerle ilişkili olabilir.

Bu çalışmada, şizofreni hastalarında bozulmuş glikoz düzeyini, insülin direncini ve metabolik sendrom sıklığını araştırmanın yanı sıra psikopatolojik bulgular, minör fiziksel anomalilerle olan ilişkisini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak incelemek amaçlanmıştır.

Önceki çalışmalar şizofreni hastalarında minör fiziksel anomali sıklığının genel toplumdan daha fazla olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmada şizofreni hastalarında özellikle baş bölgesinde minör fiziksel anomalilerin sık olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığını ATP III tanı ölçütlerine göre %37.1 ve IDF tanı ölçütlerine göre ise %40 olarak tespit edilmiştir. Bu oran ülkemizde yapılan çalışmaların ikisine göre yüksek, birine göre daha düşüktür. Diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalara göre ise metabolik sendrom sıklığı benzer bulunmuştur. Deney ve kontrol grubunun trigliserit, total kolesterol, HDL'leri arasında fark olmadığı ancak LDL düzeylerinin hastalarda daha yüksek olduğu tespit edildi. Hasta grubunda belirgin düzeyde yüksek açlık kan şekeri tespit edildi. İnsülin direnci yönünden bir fark saptanmadı. Hasta grubunun monoterapi ya da kombine tedavi alıyor olmaları arasında açlık kan şekeri, insülin direnci ve metabolik sendrom sıklığı açısından fark tespit edilmedi. İnsülin direnci

ile minör anomali sıklığı ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması arasında anlamlı fark görüldü.

Sonuç olarak ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunmasının metabolik sendrom riskini artırıyor olması, psikiyatrik hastalıklar ile metabolik hastalıklar arasında bir biyolojik yatkınlık olduğunu ve bu durumun hastaların fenotipik özellikleri ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda özellikle şizofreni hastalarının yakınlarında benzer özellikleri araştıran çalışmalar faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, metabolik sendrom, diyabet, minör fiziksel anomaliler.

ABSTRACT

Ekrem Güney, Metabolic syndrome and diabetes susceptibility relations clinics and psychiatric features with some schizophrenic outpatients in Bolu, Thesis for Speciality in Medicine. BOLU, 2010

Schizophrenia is a serious mental health problem whose etiology is not known precisely. It is a disorder which causes overt disability. Its diagnosis is made on the classification of symptoms observed. The life expectance is shorter than the general population in schizophrenia and the most frequent cause of death is cardiovascular disorders. Metabolic syndrome, hyperlipidemia and diabetic tendency are risk factors for cardiovascular disorder and mortality. Diabetes Mellitus is found more in schizophrenia patients compared to the general population. The high comorbidity between schizophrenia and Type II Diabetes suggests that there may be a biological tendency between these two disorders. Schizophrenia is a heterogenous disorder with different phenotypes and its association with metabolic syndrome can be considered as a different endophenotype. We aimed to investigate and compare blood glucose disturbances, insulin resistance, metabolic syndrome frequency and their association with psychopathological findings and minor physical anomalies in schizophrenia patients and in controls. Previous studies showed that the frequency of minor physical anomalies were greater in schizophrenia patients compared to the general population. In our study we found that minor physical anomalies were more frequent especially in the region of head in schizophrenia patients.

We also found that metabolic syndrome frequency was %37.1 according to ATP III criteria and %40 according to IDF criteria in schizophrenic patients. This ratio was higher than two studies and lower than one study investigating the frequency metabolic syndrome in schizophrenia patients in Turkey, but it was similar to other studies in different countries. We found that there was no difference in the levels of triglyceride, total cholesterol and HDL except LDL which was higher in schizophrenia patients. Blood glucose levels were significantly higher in the patient group but there was no difference in terms of insulin resistance. Also there was no difference in fasting blood glucose levels, insulin resistance and metabolic syndrome frequency between patients receiving monotherapy or combination therapy. There

was a significant association between insulin resistance and minor physical anomaly frequency and positive family history of psychiatric disorder.

As a result, we found that a positive family history of psychiatric disorder increases the risk of development of metabolic syndrome in patients. This finding may indicate a biological tendency between psychiatric disorders and metabolic syndrome and this biological tendency may also be associated with phenotypic characteristics of the patients as well. Further studies in this topic must be done especially in relatives of schizophrenia patients.

Key words: schizophrenia, metabolic syndrome, diabetes, minor physical anomalies

1. GİRİŞ

Şizofreni, ergenlik döneminde başlar ruhsal durumun hemen tüm alanlarında belirti ve bulgular gösterir, etiyolojisi tam olarak bilinmez ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açar, hastalığın seyri ve klinik görünümü hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir (1). Klasik gidişi alevlenmeler ve yatışmalar şeklindedir ve her alevlenme hastanın işlevselliğini daha fazla azaltır (2). Birçok davranış ve düşünce bozukluğuna neden olan; beynin yapısında, fizyoloji ve kimyasında önemli değişikliklerin olduğu çok sistemli psikiyatrik bozukluklardan biridir (3). Şizofreni, dünya nüfusunun yüzde birinden daha azını etkilemektedir (2).

Psikiyatride karmaşık davranışları nörofizyolojik, biyokimyasal, endokrin, nöroanatomik, bilişsel ya da nöropsikolojik bileşenlerine indirgemek “endofenotip yaklaşımı” olarak tanımlanmıştır (4- 6). Bir biyolojik belirleyicinin endofenotip adayı olabilmesi için, genel toplumda dağılımı hastalıkla ilişkili olmalı, genetik olarak kalıtılmalı, aile içinde hastalık ile birlikte ayrılmalı, durumdan bağımsız olmalı ve hasta olmayan aile üyelerinde genel toplumdaki daha yüksek oranda bulunmalıdır (4,5). Belirli belirteç arayışı nedeniyle son dönem çalışmalarında şizofreni için endofenotipleri belirlemeye yönelik olanlar yoğunluk kazanmıştır. Tüm bu çalışmalar ve olası endofenotipler belli başlıklar altında toplanabilir: klinik fenotipler, nörokimyasal fenotipler, elektrofizyolojik belirteçler (İrkilme yanıtının ön uyarı inhibisyonu, P300, N400 ve P50 baskılanması), yapısal endofenotip adayları, nöromotor anormallikler, el kullanımı, silik nörolojik belirtiler, nöropsikolojik testlerle belirlenen endofenotip adayları, fizyolojik anomaliler (niacin yanıtı) ve minör fiziksel anomaliler (7).

Minör fiziksel anomaliler (MFA), doğum öncesi dönemde etkili olan genetik ve çevresel unsurların etkileşimi ile yumuşak doku, kıkırdak ve kemikli yapılardaki küçük farklılaşmalardır. En sık zeka geriliği olanlarda gözlemlenmiştir (8). Minör fiziksel anomaliler şizofreni etiyolojisini açıklamak için araştırılmıştır. Minör fiziksel anomaliler şizofreni için patognomonik olmamakla birlikte, gerek genel nüfustan gerekse de diğer birçok psikiyatrik bozukluk olanlardan daha sık gözlenmektedir ve bu bulgunun şizofreni etiyolojisini açıklamaya yönelik olarak nörogelişimsel teoriyi

desteklediği (9- 11) ve nöroektoderm gelişiminde erken bir bozukluk olduğunu düşündürdüğü belirtilmektedir (12).

Şizofreni hastalarında bulunan minör fiziksel anomalilerin, gebelik (özellikle kanama) ve doğum komplikasyonları ile ilişkili (13) ve görülme sıklığının etnisiteden bağımsız olduğu gösterilmiştir (14).

Ayrıca, minör fiziksel anomali ve silik nörolojik bulgulara şizofreni hastalarında ve birinci derece yakınlarında, kontrol gruplarına göre daha sık rastlanması nedeniyle her iki ölçeğin skorlarının endofenotip kavramı için bağımsız risk işaretleri olarak kullanılması önerilmektedir (15,16).

Eş tanı genellikle apayrı veya örtüşen etiyolojileri olan iki ya da daha fazla sayıda bozukluğun eşzamanlı olarak bir arada bulunması olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli literatür taramalarında, şizofreni hastalarında psikiyatrik eş tanı oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir(17,18).

Genel nüfusla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında, yüksek özkıyım oranları, kardiyovasküler, enfeksiyon ve endokrin hastalıklar (özellikle DM) nedeniyle beklenen yaşam süresi %20 daha kısadır (17,18). Doğal olmayan ölümler (intihar, kaza, cinayet) dışlandığında da şizofreni hastalarında doğal ölümler hâlâ iki kat daha fazladır (17). Antipsikotik ilaçların etkisi, yüksek sigara içimi, düşük fiziksel aktivite ve psikotik bir hastalığı olmanın stresi gibi nedenler sorumlu tutularak en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olarak tespit edilmiştir (17, 19). Psikiyatri hastalarının gözden kaçırılan bedensel hastalık prevalansının yüksek olduğu (yüzde 27- 57 gibi) çeşitli araştırmalarca gösterilmiş ve bu yükseklikte, pozitif ve negatif belirtiler, nörokognitif bozukluklar ve ağrı eşiğindeki değişiklikler yanında girişkenlik eksikliğinin de etkili olabileceği düşünülmüştür (17).

Metabolik sendrom, tüm ülkelerde giderek artan sayıda insanı etkilemekte ve önemli bir morbidite nedeni kabul edilmektedir. Başlıca bileşenleri bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci, hiperinsülinemi, yüksek trigliserid, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), yüksek kolesterol düzeyleri, hipertansiyon ve abdominal obezitedir. Metabolik sendromun patogenezinde en önemli neden insülin direncidir (20).

Diyabet, mutlak veya göreceli insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize heterojen bir grup bozukluğu içeren bir sendromdur (21). Tip 2 diyabet en sık

görülen diyabet türü olup olguların yüzde 85'inden sorumludur (21). Tip 2 diyabeti olan hastalarda normal veya yükselmiş görölse de insülin seviyesi, yükselmiş plazma glikoz düzeyine göre görel olarak her zaman düşüktür. Bu hastalarda insülin salınımı bozuktur ve insülin direncini karşılamak için yetersiz kalmaktadır (22). Artan insülin direnci ve β hücre yetersizliği, bozulmuş açlık glikozuna ve sonunda da diyabete yol açar (21- 23).

Şizofreni hastalarında, bozuk glikoz toleransı ve insülin direncine dair ilk gözlemler, 20. yüzyılın ilk yarısında henüz antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanmadığı yıllarda yapılmıştır. 1950'li yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, ilaç kullanmamış şizofreninin ilk atağını geçiren hastalarda artmış Tip 2 diyabet yaygınlığından ve Tip I diyabet ile olası negatif ilişkisinden bahsedilmiştir (24,25). Yakın zamanlı çalışmalarda, şizofreni hastalarında diyabet yaygınlığının genel nüfusa göre 2- 4 kat daha fazla olduğu ve yaygınlığının yüzde 15- 21 olduğu bildirilmiştir (26- 28). Şizofreni ve Tip 2 diyabet arasındaki yüksek birliktelik oranı, bu iki hastalık arasında biyolojik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (29,30). Tüm bu çalışmalardan hareketle şizofreni; kalıtım, kilo alımı, yaş artışı, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, etnik özellik, fiziksel aktivite yokluğu, kötü beslenme ve diyabete neden olan iatrojenik etkenler ile birlikte, Tip 2 diyabet gelişimi için bir risk etkeni olarak kabul edilebilir (31,32).

Şizofreni fenotipi kimi tıbbi hastalıklardaki fenotipik değişikliklerden etkilenebilir. Şizofreni hastalarının kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve diyabet gibi hastalıklarla yakın ilişki içerisinde olması, atipik antipsikotiklerin kullanımıyla diyabet sıklığında artışın bildirilmesi ve bu hastalıkların sonucu olan erken mortalite şizofreni hastalarında diyabetin ve kardiyovasküler hastalıkların tespiti ve tedavisinin önemine işaret etmektedir. Ayaktan takip edilen hastalar nispeten daha düşük doz ilaç ve daha az çoklu ilaç kullanımına sahiptir. Bolu ili Toplum Ruh Sağlığı Merkezi (TRSM) ne ayaktan başvuran hastalarda tespit edilen metabolik ve klinik değişkenlerin normal kontrollerle karşılaştırılması bu konuda fikir verebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanım

Şizofreni, ergenlik döneminde başlar, ruhsal durumun hemen tüm alanlarında belirti ve bulgular gösterir, etiyolojisi tam olarak bilinmez ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açar, hastalığın seyri ve klinik görünümü hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir (1). Klasik gidişi alevlenmeler ve yatışmalar şeklindedir ve her alevlenme hastanın işlevselliğini daha fazla azaltır (2). Birçok davranış ve düşünce bozukluğuna neden olan; beynin yapısında, fizyoloji ve biyokimyasında önemli değişikliklerin olduğu birçok sistemi tutan psikiyatrik bozukluklardan biridir (3). Biyokimyasal, anatomik ve genetik alanlardaki birçok ilerlemeye karşın şizofreni kendine özgü yaşantıları ve davranışsal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir ve tanı koydurucu bir marker tespit edilememiştir (33). Şizofreniyi klinik tanı olmaktan çok kökeni bilinmeyen, benzer bulgular gösteren bir grup hastalık, bir sendrom olarak ele almak daha uygun olabilir (34).

2.1.2. Tarihçe

Günümüzde şizofrenin klinik tablosu içinde yer alan pek çok belirti ve bulgunun çok eski tarihlerde de tanındığına ilişkin yazılı belgeler vardır. Hint-Veda metinlerinde, şizofreni hastalarında karşılaşılan kimi belirtilerin ayrıntılı olarak anlatıldığı görülmüştür (1). M. Ö. 400’lü yıllarda, ruhsal hastalıklar ilk kez Hipokrat tarafından tıbbi bir durum olarak ele alınmış ve ruhsal hastalıkların vücut sıvılarındaki dengesizlik nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmüştür. Roma döneminde akıl hastalıkları “delirium” olarak tanımlanmıştır. Orta Çağ Avrupa’sında şeytana tutulmuş diye bilinen kişilerin bir bölümünün şizofreni hastaları olması muhtemeldir. 18. yüzyılın başında İngiltere’de John Haslam ve George Man’ın gençlik çağında başlayan içe kapanma, düşünce bozukluğu ile giden ve bir ad veremedikleri iç kökenli (endojen) bozukluğun şizofreni olduğu düşünülmektedir (33). Dominique Esquirol “halüsinasyon” terimini ilk kez kullanmış ve monomani kavramını ortaya atmış, Morel “Démence précoce” terimini ilk kullanan hekim olmuştur (1). Hecker “hebefreni”yi ve Kahlbaum “katatoni”yi tanımladıktan sonra, 1896’da Kraepelin bu

iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek hepsini “dementia praecox” tanısı altında toplamıştır. Bu tanıma göre erken başlama ve bunama gerekmekteydi (33). Eugen Bleuler, bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmının (schisme) önemli olduğunu vurgulamış, erken başlamasının ve bunamanın gerekli olmadığını söyleyerek hastalığa Yunanca akıl bölünmesi anlamına gelen “şizofreni” adını vermiştir (3). Kurt Schneider birinci sıra (first rank) belirtileri tanımlamıştır (1). Strauss ve ark. 1974’te şizofreni belirtilerini pozitif ve negatif belirtiler başlığı altında ele almışlar ve 1980’de Tim Crow, şizofrenide pozitif belirtilerin baskın olduğu Tip I, negatif belirtilerin egemen olduğu Tip 2 tanımlamasını ortaya koymuştur (33). Carpenter ve ark. kalıcı, idiyopatik ve negatif belirtilerle karakterize bir şizofreni formu tanımlamış ve bu klinik tabloyu “şizofrenide defisit sendrom” olarak adlandırmışlardır (33).

2.1.3. Epidemiyoloji

Sıklık, Yaygınlık; Şizofreni, dünya nüfusunun yüzde birinden daha azını etkilemektedir ve eğer yaygınlık tahminlerine şizofreni spektrum bozuklukları da eklenirse, etkilenen kişi sayısı yüzde beşe yükselmektedir (2). Şizofreni spektrum bozuklukları kavramı, şizofreni hastalarının biyolojik akrabalarında psikopatolojik farklılıkların gözlenmesi ve gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Bu bozukluktaki tanılar; şizoid kişilik bozukluğu, şizotipal kişilik bozukluğu, şizoaffectif bozukluk ve sanrılı bozukluktur (35). Şizofreni sıklığı, 0.11- 0.7/ 1000/ yıl arasında olup ortalama 0.2’dir. Görülme oranlarındaki farklılıkların olasılıkla standardizasyon farklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (36,37).

Yaş, Cinsiyet, Medeni Durum; Şizofreni sıklığı, geçmiş yıllardaki düşüncelerden ayrı olarak, erkek ve kadınlarda farklıdır ve erkek/kadın oranı 1.4 gibidir (36,38). Şizofreni sıklığı erkeklerde 25- 35 yaş arasında, kadınlarda ise yaklaşık 5 yıl daha sonra pik yapmakta, kadınlarda 55- 64 yaşlarında ikinci bir pik daha görülmektedir (36- 38). Erkeklerde hastalık kadınlara göre daha erken yaşlarda başladığı gibi, daha kötü gidiş özellikleri gösterir ve beyinin yapısal bozukluklarıyla da daha fazla ilgilidir (37). Birçok çalışma, şizofreni hastaları arasında evli olmayanların olanlara oranı 2.6 ile 7.6 arasında bildirilmekte ve kadın hastalarda evli olma oranının erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (36- 38).

Sosyoekonomik Düzey; Toplumun sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerinde daha fazla görülmektedir. Bu bulguyu açıklayabilmek için iki ayrı hipotez geliştirilmiştir:

a) kötü sosyal, mesleki ve tıbbi koşullar ve maruz kalınan enfeksiyon, toksinler gibi nedenlerle düşük sosyoekonomik düzeyin şizofreni riskini artırdığını - Neden Olma Hipotezi-

b) hastalığın geç ergenlik, erken erişkinlikte başlaması nedeniyle hastaların beklenen mesleki, sosyal ilerlemeyi gösteremedikleri ve/veya geri gittikleri -Seçilme, Kayma Hipotezi varsaymaktadır (39).

İrk, Etnik Köken, Göçmenlik; Yapılandırılmış görüşme ölçekleri kullanılan çalışmalarda şizofreni yaygınlığında ırka bağlı fark olmadığı bildirilmektedir (40). Göçmenlerde riskin 2- 13 kat arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Göçmenlerde terk ettikleri ülkelerinde sıklığın yüksek olmaması, geldikleri ülkelerde doğan kuşakta sıklığın daha da yüksek olması da bulgular arasındadır. Göçmenlik, aile öyküsünden sonra şizofreni etiyolojisinde gösterilebilmiş en büyük etki büyüklüklerinden birine sahiptir (36,41).

Kırsal-Kentsel Farklılıklar; Çalışmalar şehirde doğmanın/büyümenin şizofreni ve psikotik belirtiler için gerçek bir çevresel risk etmeni olduğunu, şehirde doğan/ büyüyen kişiler için şizofreni riskinin 2- 4 kat arttığını göstermektedir (41). Belki de tespit edilememiş şekilde kırsal kesimde doğmanın/büyümenin koruyucu etkisi söz konusu olabilir (36).

Doğum Mevsimi; Kış sonu- bahar başı doğanlarda şizofreni ve diğer psikozlar için küçük bir risk artışı söz konusudur. Şizofrenlerde yüzde 5 ile 8 oranında daha fazla kış doğumu görülmektedir (36,42). Şizofreni, defisit sendromlu hastaların daha çok yaz aylarında doğduğu gösterilmiştir (43).

2.1.4. Etiyoloji

Stres-Yatkınlık Modeli; Biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenlerin etkileşiminin anlatımı olarak tanımlanan stres-çevresel etkenlerin karşılıklı yatkınlık modeli; özel bir yatkınlık bulunan kişide stresli bir durumla karşılaşıldığında şizofreni belirtilerinin geliştiği ileri sürülmüştür. Stres-yatkınlık modeliyle ilgili açıklamaların çoğunda, yatkınlık veya stresin biyolojik, çevresel veya her ikisi birden olabileceği belirtilmiştir (43).

Kalıtım; Şizofreninin genetik yönleriyle ilgili olarak farklı alanlarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar aile, ikiz, evlatlık çalışmaları ve genetik belirleyicilerle ilgilidir.

Aile Çalışmaları: Araştırmalara göre ana babalardan biri hasta ise çocuklarda hastalık riski yüzde 12.5- 13.8 arasındadır. Hem ana, hem baba hasta ise bu risk yüzde 35- 46 arasındadır. Anne-baba sağlam, fakat çocuklardan biri hasta ise, kardeşlerde şizofreni riski yüzde 6.2- 8.2'dir (33). Yakın akrabalar arasındaki hastalanma riski normal nüfustaki riskten 7- 10 kat daha yüksektir. Bir hastanın birinci derece akrabalarında ortalama şizofreni riski yüzde 8-10'dur. Akrabalık uzaklaştıkça bu oran düşmektedir (45). Bu veriler şizofrenide ailesel bir yığılım olduğunu desteklemektedir.

İkiz Çalışmaları: Eş hastalanma oranları tek yumurta ikizlerinde yüzde 31-78, aynı cinsiyetten çift yumurta ikizlerinde ise yüzde 12- 28 arasında bildirilmektedir (33). Çalışmaların hesapladığı kalıtılabilirlik oranları 0.6 ila 0.9 arasında değişmektedir, bu sonuçlar şizofreninin ailesel geçişinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir (46).

Evlat Edinme Çalışmaları: Öz ana babası şizofreni hastası olan ve başka bir aile tarafından yetiştirilmiş kişilerde şizofreni spektrum bozukluklarının görülme riski, öz ana babası şizofreni hastası olmayan ve evlat edinilerek farklı bir ailede yetiştirilen kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (47). Şizofreni tanısı konulmuş evlat edinilmiş çocuklarla yapılan çalışmalarda, biyolojik akrabaları ile evlat edinen aileler karşılaştırılmış ve şizofreni hastalarının biyolojik akrabalarında şizofreni spektrumundaki bozuklukların daha yüksek oranda görüldükleri saptanmıştır (46).

Sorumlu Genler Üzerine Yapılan Çalışmalar:

Bağlantı (Linkage) Çalışmaları: Bağlantı, özellikle Mendelyen kalıtımla aktarılan bozukluklarda etkilenen kromozomal bölgenin tespitinde başarılı olmuştur. Ancak şizofrenide; kalıtsal geçiş oranının tam olmaması, fenokipilerin (hastalık benzeri belirtilerin sadece mutasyonlara bağlı olmayıp, kötüye kullanımı olan ilaçlara ya da metabolik ve nörolojik durumlara bağlı olarak görülebilmesi) varlığı, çevresel faktörlere bağlı olabilmesi, etkilenmiş ve etkilenmemiş bireyler arasındaki farklılığın tam olarak gösterilemiyor olması ve hastalıktan sorumlu olabilecek kromozom bölgesinin birden fazla olabilmesi nedeniyle analizi güçleştirmektedir (46,48). Eldeki

veriler ancak birkaç duyarlılık genini desteklemektedir. Son bulgular 1q, 2q, 5q, 6p, 6q, 8p, 13q, 15q, 18q ve 22q numaralı kromozom bölgelerinin öne çıktığını göstermektedir (49- 51).

İlişkilendirme (Asosiyasyon) Çalışmaları: Bir gösterge bölgesinde bir alelin sıklığının hasta ve sağlıklı kontrol grubunda incelenerek sonuçlarının istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmasına dayanır. Kromozom 6 üzerindeki HLA bölgesi ile ilgili olarak, bazı veriler mevcuttur (46).

Aday Genler: COMT (katekol-O-metiltransferaz), PRODH2 (prolin dehidrogenaz enzimini kodlayan gen), NRG1 (nörogulinin), PCM1 (perisentriolar materyal geni), DTNBP1 (disbindin), RGS4 (G protein4 Sinyalizasyon Düzenleyicisi), DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia 1), G72 ve G30 genlerinin şizofreni ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir (49,52) .

Şizofreni ile Aktarılan Ailesel Yatkınlık:

Kraepelin'in döneminden bu yana yapılan gözlemler ve aile çalışmaları ile şizofreni hastalarının kardeşlerinde sadece şizofreni değil, olası ilişkili diğer psikotik bozukluklar da fazla bulunmuştur. İkiz ve evlat edinme çalışmalarının önemli bir odağı şizofreni hastalarının akrabalarında ortaya çıkan psikiyatrik sendromların doğasını daha kesin olarak açıklığa kavuşturmak olmuştur (46).

Tüm psikiyatrik hastalıklara genel bir yatkınlık: Şizofreni hastalarının probandların akrabalarında, eşleştirilmiş kontrol probandlarının akrabalarına oranla unipolar hastalık riskleri için çelişkili sonuçlar mevcutken, anksiyete bozuklukları ve madde kötüye kullanım bozuklukları için anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (46).

Psikososyal işlevselliğin kötü olması, tuhafılık, şüphencilik ve diğer özelliklere yatkınlık: Şizotipal ve paranoid kişilik bozukluk oranları şizofreni hastalarının yakınlarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu da sosyal izolasyon, tuhafılık ve şüphencilikle ilgili birtakım kişilik özelliklerinin şizofreniye ailesel yatkınlığın göstergesi kabul edilmiştir (43).

Psikozun pek çok şekline bir yatkınlık: Şizofreni hastalarının probandlarının akrabalarında, kontrollerin akrabalarında görülenle karşılaştırıldığında, şizofreni olmayan psikotik bozukluk (şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, sanrılı bozukluk, başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk gibi) riski artmıştır. Ayrıca şizofreni hastalarının akrabalarında affektif

bozukluk riski kontrol gruplarına göre artmamıştır ancak psikotik özellikli affektif bozukluk riski anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (46).

Tipik şizofreni için bir yatkınlık: Şizofreni hastası tek ve çift yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda dezorganize, negatif, manik ve genel psikotik semptom boyutlarında genetik etki ile uyumlu kalıplar bulunmuştur (53).

Nörodejenerasyon Varsayımı;

Bu varsayıma göre, hastalık başladıktan sonra beyin belli bölgelerinde dejenerasyon olduğu, bunun da klinik olarak kötüleşmeye eşlik ettiği, negatif belirtilerinin hastalığın ilk dönemlerinde pek görülmediği ya da hafif olduğu; hastalık süreğenlik kazandıkça ön plana geçtiği ve şiddetlendiği söylenilmektedir (3).

Şizofreni belirtileri başladıktan sonra tedavi başlanmasına kadar geçen süre uzarsa hastalığın gidişinin de o denli kötü olduğunun ve tedavi görmemiş şizofreni hastalarında bilişsel kayıpların daha fazla olduğunun bilinmesi bu varsayımı destekleyen bulgular olduğu belirtilmektedir (33). Bazı beyin görüntüleme çalışmalarında beyin hacminde azalma ve ventriküllerdeki genişlemenin ilerleyici olduğu bulunmuş, bu küçülmenin apoptozise bağlı olabileceği düşünülmüştür (54). Ancak şizofreni hastalarının beyin dokusunda gliosis bulunmadığından, beyin inflamasyonunun şizofreni patofizyolojisine önemli bir katkısı olması olasılığı oldukça azaltmaktadır (55). Nörogelişimsel teoriyi destekleyen çalışmalardaki bulgular, dejenerasyon kuramının geçerliliğini tartışmalı hale getirmektedir.

Nörogelişimsel Varsayım;

Şizofreninin nöro-gelişimsel hipotezi, hastalığın erişkin beyinde anormalliklere yol açan ve beyin gelişimini etkileyen prenatal ve perinatal erken dönem beyin hasarları sonucu geliştiğini ileri sürer (44). Embriyogenez sırasında, kortikal nöronlar ventriküler bölgede doğar, kortikal alt tabakaya göç ederler, kortekse bu nöron göçünün primatlarda ikinci trimesterin sonunda tamamlandığı düşünülmektedir (3). Şizofreni hastalarının postmortem incelemesinde prefrontal ve temporal kortekslerinin, bu nöronların çoğunluğunun derin beyaz cevherde bulunup kortekse küçük bir kısmının göç ettiği görülmüştür (56). Nöron alt popülasyonun dağılımındaki belirgin farklılık, nöronların kortekse göçündeki veya programlı hücre ölümündeki bir bozukluğu yansıttığı şeklinde yorumlanmaktadır ve bu durum, gebeliğin ikinci trimesterinde oluşan nöro-gelişimsel bir bozuklukla uyumludur (96).

Beyin yapılarının çoğu normal insanda lateralizedir, hemisferlerden birinde diğerine göre alan veya hacim daha büyüktür. Şizofreni ile ilgili birçok çalışma, kontrollerde bulunan normal beyin asimetrisinin olmadığını ya da tersine döndüğünü göstermiştir. Normal asimetrideki bu bozulmaların gelişim sırasındaki anormallikleri yansıttığı düşünülmektedir (57). Düşük doğum ağırlığı ve prenatal komplikasyon öyküsünün şizofreni hastalarında, kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek oranlarda olduğu rapor edilmiştir(58). Yeni doğan döneminde hipoaktivite ve hipotoni, süt çocuğu döneminde motor koordinasyon zayıflığının eşlik ettiği silik nörolojik belirtiler, çocukluk döneminde ise dikkat ve bilgi-işlem eksikliğinin şizofrenide risk faktörleri arasında olduğu bildirilmiştir (59). Şizofreni hastaları ve yakınlarında yapılan çalışmalarda bazı farklı fiziksel özellikler taşıdıkları gözlemlenmiştir. “Minör Fiziksel Anomaliler” olarak adlandırılan değişiklikler şizofreni etiyolojisini açıklamak için araştırılmıştır. Minör fiziksel anomaliler şizofreni için patognomonik olmamakla birlikte, gerek genel nüfustan gerekse de diğer birçok psikiyatrik bozukluk olanlardan daha sık gözlenmektedir ve bu bulgunun şizofreni etyolojisini açıklamaya yönelik olarak nörogelişimsel teoriyi desteklediği (9- 11) ve nöroektoderm gelişiminde erken bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (12).

Biyokimyasal Varsayımlar;

Şizofrenide beyin biyokimyasını inceleyen çalışmalar nörotransmitterler üzerinde odaklanmaktadır. Araştırılan nörotransmitter sistemleri dopamin, noradrenalin, serotonin, glutamat ve gama amino bütirik asittir (GABA).

Dopamin;

Dopamin hipotalamusta, arkuat ve kaudat çekirdekler ile merkezi ve periferik sinir dizgesinin çeşitli bölgelerinde sentezlenen bir biyolojik amindir (60). Dopaminerjik nöronlar ve projeksiyonları dört ana sistemi içerir:

- **Mezolimbik sistem:** Beyin sapının ventral tegmental bölgesindeki dopaminerjik hücre gövdelerinden başlayıp, Nucleus Accumbens gibi beyin limbik bölgelerinde yer alan akson terminallerine uzanırlar. Bu yolağın duygusal davranışlarda önemli bir rolü olduğu sanılmaktadır (61).
- **Mezokortikal sistem:** Mezolimbik dopamin yolağı ile ilişkilidir. Her iki yolağın hücre gövdeleri beyin sapının ventral tegmental bölgesinde birbirine komşudur. Ancak mezokortikal dopamin yolağı, başta limbik korteks olmak üzere serebral

korteksteki bölgelere uzanır. Mezolimbik ve mezokortikal yolların kognitif ve duyuşal işlevler ile haz almada önemli rolleri vardır (61).

- **Nigrostriatal sistem:** Beyin sapındaki substantia nigra'da yer alan dopaminerjik hücre gövdelerinden çıkarak, bazal ganglionlara ya da striatuma uzanır. Bu yolak ekstrapiramidal sinir sisteminin bir bileşenidir ve motor hareketleri kontrol eder. Dopaminin bu yolaktaki yetersizliği sonucunda, rijidite, akinezi ya da bradikinezi ve tremor ile karakterize olan parkinson hastalığı da dahil çeşitli hareket bozuklukları ortaya çıkar. Bazal ganglionlardaki dopamin yetersizliği ayrıca akatizi ve distoniye neden olabilir. Bu yolaktaki D2 reseptörlerinin blokajı da az önce sayılan hareket bozukluklarına, kronik blokaj ise antipsikotiklere bağlı tardiv diskineziye neden olabilir. Bu yolaktaki dopamin hiperaktivitesinin, korea, diskinezi ve tik gibi değişik hiperkinetik hareket bozukluklarının temelini oluşturduğu düşünülmektedir (62).
- **Tuberoinfundibuler sistem:** Hipotalamustan ön hipofize uzanan dopamin nöronlarına bu isim verilmektedir. Normal koşullarda bu nöronlar aktiftir ve prolaktin salgılanmasını inhibe ederler. Doğum sonrasında annede bu nöronların aktiviteleri azalır ve böylelikle emzirme sırasında prolaktin düzeyleri artarak süt salgılanır (61).

Şizofrenide, “dopamin varsayımı” fizyopatolojisiyi açıklamaya çalışan en popüler varsayımlardan biridir. İlk olarak Carlson ve Lindquit'in 1963 yılında antipsikotik ilaç çalışmalarında dopamin metabolizmasından bahsedilmiş, sonrasında 70'li yıllarda hallüsinogen maddelerin (LSD gibi) psikoz geliştirmesinde dopaminin rolü üzerinde durulmuştur. Ancak bu dönem içerisinde elde edilen bulgular gerek genetik gerekse de nörogelişimsel varsayımla birleştirilme çabasında olunmamış, ayrı bir durum olarak ele alınmış ve genel bir hiperdopaminerjik durumdan bahsedilmiştir (63). 1991 yılında, Davis ve ark. dopamin hipotezi hakkında bir dönüm noktası makalesi yayınlanmış ve subkortikal yapılarda aşırı dopamin etkinliği, prefrontal kortikal yapılarda ise azalmış dopamin etkinliği olduğunu söylemişlerdir (61). Subkortikal mezolimbik dopamin yollarındaki aşırı etkinliğin pozitif belirtilere, mezokortikal dopamin yollarının etkinliğinin azalmanın ise negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara yol açtığı iddia

edilerek dopamin hipotezi kavramsallaştırılmıştır (64). Son dönem çalışmalarında ise dopamin disregülasyonunun hastalık gelişimde önemli olduğu söylenilmektedir (61).

Noradrenalin;

Şizofreni hastalarının bir kısmında beyinde ve beyin-omurilik sıvısında noradrenalinin arttığı ve bu yolla dopaminerjik yayılımın çoğaldığı bildirilmiş ve bazı hastalarda klozapinin çok etkili olması ilacın noradrenerjik dizgede güçlü etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır (33).

Serotonin (5-HT);

Serotonin ve dopamin nörotransmitter sistemleri birbirleriyle anatomik ve işlevsel olarak ilişkilidir. Serotonin, beyin sapında substansia nigradan gelen dopaminerjik nöronların ateşlenmesini, korteks ve striatumda ise dopaminin sinaps aralığına salınımını önleyerek etkisini gösterir (65). Şizofreni hastalarında, kortekste 5-HT_{2A} sayısında azalma, 5-HT_{1A} sayısında artma olduğu bildirilmiş ve serotonin geri alım bölgelerinin yoğunluğunun da özellikle frontal ve anterior singulat bölgelerde arttığı bulunmuştur (66). Şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlayan ikinci kuşak antipsikotik ilaçların, hem dopaminerjik hem de serotonerjik antagonist etkileri mevcuttur. Serotonerjik iletimi azaltan bu ilaçların, prefrontal dopamin miktarını artırarak negatif belirtilere etkili oldukları düşünülmektedir (65,66). Atipik antipsikotik ilaçlarla ilgili olarak, psikotik belirtilerin yatıştırılmasında ve D- 2 reseptörü antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesini önlemede 5-HT- 2 reseptörünün antagonize edilmesinin önemli olduğu üzerinde durulmaktadır (3).

Glutamat;

Glutamat, beyindeki birincil eksitatör nörotransmitterdir, iyonotropik (NMDA, AMPA ve KAINAT) ve metabotropik reseptörler aracılığıyla ile etki eder. Glutamaterjik piramidal hücreler korteks, limbik sistem ve talamus gibi şizofrenide bozukluk tespit edilmiş olan birçok beyin bölgesini birbirine bağlayan yolları oluşturmaktadır (67). NMDA reseptörlerinin, nöronların göçü, nöronların farklılaşması, trofik etmenlere cevap, plastisite, sinaptik çıkıntıların oluşması gibi süreçlerde rolü olması, şizofrenide bulunmuş olan birçok yapısal ve işlevsel bozukluğun, fizyopatolojisinde glutamatın önemli rol oynadığına işaret etmektedir (62, 67). Bir NMDA reseptör kanalı antagonisti olan fensiklidinin sağlıklı kişilere

verilmesinin şizofreni benzeri bir sendroma yol açtığı bildirilmiş, paranoya, ajitasyon, iştme varsanları gibi pozitif, apati, sosyal çekilme, dikkatte azalma gibi negatif belirtilere neden olduğu görülmüştür (68). Amfetamin ve LSD'den farklı olarak NMDA reseptör antagonistleri şizofrenidekine benzer derecede frontal bilişsel kayıplara yol açmaktadır (68). Postmortem çalışmalarda, şizofreni hastalarında pre ve postsinaptik glutamaterjik değişkenlerde anormallikler saptanmıştır. Frontal kortikal alanlarda glutamat reseptörlerinde artış, prefrontal ve hipokampal bölgelerde glutamat etkinliğinde azalma, kortikal glutamat salıverilmesinde azalma, geri alımında ise artış bildirilmiştir (69). Genetik çalışmalar frontal NMDA reseptör işlev bozukluğuyla ilişkilendirilen nöroregulin, disbindin, G72 gibi moleküllerin genlerinde olan polimorfizmlerin şizofreni riskini artırdığını göstermektedir (70). NMDA reseptöründe glisin bölgesi üzerine agonistik etkisi olan glisin, D-serin, D-sikloserin gibi maddelerin antipsikotik tedaviye eklenmesinin negatif ve bilişsel belirtileri azaltmakta etkili olduğu bildirilmiştir (65).

GABA;

GABA beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. GABA nöronlarının büyük bir kısmı lokal inhibitör internöronlardır ancak stiatum gibi bazı bölgelerde ana eferent nöronları oluştururlar. GABA-A ve GABA-B olmak üzere iki reseptör üzerinden etki gösterirler (65). Şizofrenide GABA ile ilgili bulgular şöyle sıralanabilir: kortikal GABAerjik internöronlarında azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma, hipokampusta GABA alım bölgelerinde azalma (71). Postmortem çalışmalarda, GABAerjik nöronlarda bulunan ve hücre dışına salıverilen reelin proteininin ve m-RNA'sının şizofreni hastalarının prefrontal kortekslerinde önemli ölçüde azalmış olduğu tespit edilmiştir (67).

2.1.5.Tanı

Akıl Hastalıklarının Tanı ve İstatistiksel El Kitabı Gözden Geçirilmiş 4. Baskı (DSM-IV-TR) ve Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD- 10) tanı sistemleri günümüzde kullanılmaktadır. Bu tanı ölçütleri birbirleriyle büyük ölçüde uyumludur. Klinik uygulamada en sık kullanılan tanı ölçütleri DSM-IV-TR'dir. Bu ölçütlerden dahil edilme ölçütleri şizofreni için en özgül semptomlar iken dışlama ölçütleri ayırıcı tanının yapılmasına yardımcı olmaktadır.

DSM-IV-TR'ye Göre Şizofreni Tanı Ölçütleri

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

- i. Sanrılar
- ii. Varsanılar
- iii. Dezorganize konuşma [Örneğin; çağrışımlarda dağınıklık (sık sık konu dışı sapmalar gösterme) ya da enkoherans]
- iv. İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- v. Negatif belirtiler, duygusal küntlük, aloji ya da avolasyon (düşünce içeriğinin yoksullaşması veya istem yokluğu)

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranışları veya düşünceleri hakkında sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa, A tanı ölçütünden sadece bir belirtinin olması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: Mesleki, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlasında, hastalık öncesi döneme göre belirgin bozulma olması (hastalık çocukluk ya da ergenlik döneminde başlamış ise kişiler arası ilişki, akademik veya mesleki alanlarda beklenen düzeye ulaşmakta yetersizlik olması).

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

D. Şizoaftaktif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaftaktif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya **a)** Aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da karışık ataklar ortaya çıkmamıştır ya da **b)** Aktif evre

belirtileri sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımı ve genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaca, tedavide kullanılan bir ilaca) ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Yaygın gelişimsel bir bozuklukla olan ilişki: Otistik bozukluk veya diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin sanrı ve varsanılar da mevcutsa şizofreni ek tanısı konulabilir.

Uzunlamasına gidişin sınıflandırılması (Aktif evre belirtilerinin ilk başlangıcından en az bir yıl geçtikten sonra uygulanabilir):

- Ataklarla giden, ataklar arasında rezidüel belirtiler gösteren,
- Ataklarla giden, ataklar arasında rezidüel belirtiler göstermeyen,
- Sürekli,
- Geçirilmiş tek atak, kısmi remisyon,
- Geçirilmiş tek atak, tam remisyon,
- Diğer veya belirlenmemiş bir örüntü (72).

ICD-10'a göre Şizofreni Tanı Ölçütleri; ICD-10'a göre şizofreni tanısı için dokuz belirti önemlidir.

- 1) Düşünce yankılanması, sokulması, çekilmesi, yayınlanması
- 2) Kontrol edilme, etkilenme ve edilgenlik (pasivite) sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen), sanrılı algılama.
- 3) Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgelerinden gelen sanrısız sesler.
- 4) Tümüyle olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren diğer sanrılar. Örneğin, dinsel ya da siyasal kimliğe ya da inanç üstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyadan yabancılarla iletişime girebilme, vb).
- 5) Herhangi türden inatçı varsanılar. Bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen, gelip geçici ya da yarı sistemli sanrılarla ya da aşırı değer kazanmış

fikirlerle birlikte olmalı ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.

6) Düşünce akımında kopma ve başka düşünce sokulmaları; bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enkoherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm.

7) Katatonik davranış (eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor).

8) Negatif Belirtiler (örneğin, belirgin apati, konuma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme, ya da uygunsuzluk, vb.). Bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açarlar. Bu belirtilerin depresyona ya da antipsikotik ilaç tedavisine bağlı olmadığını bilmesi gerekir.

9) Tüm davranışlarda değişme. Kişiliğin bazı yönleri ile ilişkili belirgin ve sürekli nitelik değişiklikleri; bunlar ilgi yitimi, amaçsızlık, tembellik, kendi kendisi ile uğraşma ve sosyal çekilme biçiminde ortaya çıkabilir (73).

ICD- 10 tanı için 1’den 4’e kadar olanlardan en az birinin belirgin olduğu veya ikisinin daha az belirgin olduğu veya 5’ten 8’e kadar olan belirtilerden en az ikisinin bir ay veya daha uzun süredir varlığını gerekli kılar. Bir aydan daha kısa süren, benzer durumlar şizofreni benzeri bozukluklar olarak isimlendirilir. Şizofreni tanısı koymak için altı aylık süre ikisinde de geçerlidir (60).

Şizofreni Alt tipleri;

ICD-10’da şizofreni on alt grupta incelenmiştir. DSM-IV’den farklı olarak post-şizofrenik depresyon ve basit şizofreni yer almıştır. Ancak bu gruplara uymayanlar için başka ve belirlenmemiş tanı grupları bulunmaktadır. DSM-IV’e göre şizofreni alttıpleri şu şekilde sıralanabilir:

Paranoid tip: Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

- Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla işitme varsanılarının olması.
- Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz affekt.

Dezorganize tip: Aşağıdakilerden hepsinin belirgin olduğu şizofreni tipidir:

- Dezorganize konuşma
- Dezorganize davranış

- Donuk ya da uygunsuz affekt
- Katatonik Tip I için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

Katatonik tip: Aşağıdaki durumlardan en az ikisinin klinik görünümün egemen olduğu tip:

- Katalepsi ya da stupor ile belirlendiği üzere motor hareketsizlik
- Amaçsız ve dış uyaranlardan etkilenmeyen aşırı motor aktivite
- Aşırı negatizm ya da mutizm
- Postür alma, basmakalıp hareketler, belirgin mannerizmler ya da belirgin grimasın olması ile belirlendiği üzere istemli davranışlarda acayipliklerin olması
- Ekolali ya da ekopaksi

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

Rezidüel tip: Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi,

- Belirgin sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.
- Negatif semptomların ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn. Acayip inanışlar, olağan dışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (72).

2.1.6. Klinik Gidiş ve Sonlanış

Şizofreni tanısı konulan çoğu hasta kronik bir gidiş gösterir. Pozitif ve negatif belirtilerin, bilişsel belirtiler ve duygudurum belirtilerinin ve sosyal yeti yitiminin şiddeti çok değişkendir. Uzun dönemde gidiş; sıklıkla arada iyileşme dönemleri ile giden yineleyici ataklar biçiminde veya değişik şiddette yeti yıkımı ile giden daha kronik bir biçimde olabilir (33). Buna karşın şizofreni klasik olarak alevlenme ve remisyonlarla gider (2). İlk psikotik atağın ardından hasta giderek iyileşir ve bir süre görece normal işlevselliğini sürdürebilir. Ancak genellikle yeni bir atak geçirilir ve tanı konulduktan sonraki ilk beş yıl içerisindeki hastalık biçimi genellikle hastalığın gidişinin nasıl olacağı hakkında fikir verir (3). Geçirilen her psikotik atak hastanın işlevselliğinin daha fazla yıkımına neden olur. Bazen psikotik atağı depresyon izler.

Zaman içerisinde hastalığın pozitif belirtilerinin şiddeti azalma eğilimi gösterir. Ancak sosyal yıkıma neden olan negatif belirtiler ve eksiklik belirtileri ön plana çıkabilir (74).

Hastaların önemli bir bölümünde belirtilerde alevlenme, yineleyen hastane yatışları, duygudurum atakları ve özkıym girişimleri ile belirli kötü sonlanışlar görülür. Şizofrenide iyileşme oranları yüzde 10- 60 arasında bildirilmektedir ve tüm hastaların yüzde 20-30'unun bir oranda normal bir yaşam sürdürebildiği tahmin edilmektedir (75). Hastaların yaklaşık yüzde 45'inde ise şizofreniye bağlı belirgin yıkım oluşur. Ayrıca şizofreni özkıym, fizik hastalık ve erken ölüm riskinin artmasına da yol açar. Hastalarda beklenen yaşam süresi yüzde 20 daha kısadır (17,18).

Tablo 2.1. Şizofrenide Gidiş ve Sonlanış- Erol ve ark (74)' dan alınmıştır.

	OLUMLU	OLUMSUZ
Başlangıç yaşı	Geç	Erken
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Medeni durum	Evli	Bekar
Yerleşim yeri	Kırsal	Kentsel
Başlangıç	Akut	Sinsi
Ortaya çıkarıcı etken	Var	Yok
Hastalık öncesi uyum	Yüksek	Düşük
Sosyal ilişkiler	Anlamli sosyal ilişkiler	Sosyal çekilme
Psikososyal destek	Var	Yok
Aile duygu dışı vurumu	Düşük	Yüksek
Doğum komplikasyonları	Yok	Var
Şiddet öyküsü	Yok	Var
Klinik belirtiler	Pozitif belirtiler	Negatif belirtiler
Duygudurum belirtileri	Var	Yok
Obsesyon/kompulsiyon	Yok	Var
Nörolojik bulgular	Yok	Var
Yapısal beyin anomalisi	Yok	Var
Alt tipler	Paranoid Tip 1 Eksiklik olmayan Sporadik	Paranoid olmayan Tip 2 Eksiklik olan Ailesel
Aktif dönem	Kısa	Uzun
Gidiş	Ataklarla	Kronik
Tedaviye uyum	Yüksek	Düşük

2.2. ŞİZOFRENİ HASTALARINDA PSİKİYATRİK EŞTANI

Eş tanı genellikle apayrı veya örtüşen etiyolojileri olan iki ya da daha fazla sayıda bozukluğun eşzamanlı olarak bir arada bulunması olarak tanımlanmaktadır. Şizofreni tanısında kullanılan hiyerarşik indirgemecilik nedeniyle uzun bir dönem eşlik eden psikiyatrik bozukluklar göz ardı edilmiştir. Eş tanılı durumların ayrı bir bozukluk mu yoksa bizzat şizofreninin farklı bir tipi mi olduğu halen tartışmalı bir konudur (76). Yakın zamanlı yapılmış bir literatür taramasında, şizofreni hastalarında psikiyatrik eş tanı oranlarının yüksek olduğu ve panik bozukluğu için yüzde 15, travma sonrası stres bozukluğu için yüzde 29, obsesif kompulsif bozukluk içinse yüzde 23 oranlarında prevalansları olduğu söylenilmiştir. Şizofrenide yaşam boyu riskin depresyon ve madde kullanımı için ise yüzde 50 civarında olduğu belirtilmektedir (77).

2.2.1. Şizofreni ve Depresyon:

Tanımlayıcı psikiyatrinin ilk yapı taşı olarak Krapelin'in duygudurum bozukluklarıyla şizofreni arasındaki ayrımı kabul edilmektedir. Krapeliyan dikotomi psikiyatrideki güçlü etkileri nedeniyle şizofreni hastalarındaki depresif durumlara dair anlayışın gelişmesinin gecikmesine etkili olan faktörlerdendir. Bir diğer faktör ise psikodinamik psikiyatrinin şizofreniyi, depresyon geliştirecek bir ego varlığından yoksun olarak formüle etmelerinden kaynaklanmıştır (78). Ayrıca şizofreninin negatif belirtileri ile depresyona ait olan semptomların benzerliği durumu daha karmaşık hale getirmiştir. Ancak şizofreni hastalarında görülen yüksek özkıyım oranları ve bunu da çoklukla depresif bulgularla ilişkilendiren araştırmalar şizofreni hastalarında depresyon konusuna dikkatlerin yoğunlaşmasını sağlamıştır (79). Tıbbi/organik faktörler yanında negatif belirtilerin varlığı, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı disfori, akinezi ve akatizi veya prodrom dönemi belirtilerinin depresyona benzemesi şizofreni hastalarında görülen depresyonun ayırıcı tanısında zorluklar yaratmaktadır (77,78). Şizofreni hastalarının kişilerarası ilişkilerde ve iletişimde yaşadıkları güçlükler yanında düş kırıklığı tepkileri yaşıyor olmaları ayırıcı tanıyı güçleştiren diğer etmenlerdir (78). Literatür taramalarında şizofreni hastalarında depresyonun yüzde 7 gibi düşük bir oran ile yüzde 75 gibi yüksek bir oran arasında bulunduğu görülmektedir. Çalışmalar arasındaki bu büyük farkın

yöntemsel sorunlar yanında şizofreni hastalığının kendisinden de kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir (77,78).

Şizofreni hastalarında mortalitenin halen en yüksek nedeni özkıyımdır ve yaklaşık olarak yüzde 10'unun özkıyım sonucu öldükleri bilinmektedir. The National Institute of Mental Health tarafından yapılan altı yıllık izlem çalışmasında şizofreni hastalarının yüzde 38'inin en az bir özkıyım girişiminde bulunduğu, yüzde 57'sinde ise önemli özkıyım düşünceleri bulunduğu tespit edilmiştir. Genel toplumla karşılaştırıldığında yirmi kat daha yüksek oranda özkıyım girişimi söz konusudur (79). Özellikle özkıyım girişimleri hastalığın tanısının konulduğu ilk yılda yoğunlaşmaktadır (77). Yapılan çalışmalarda madde kullanımı ve depresif dönemler özkıyım riskini arttıran en önemli faktörler olarak tespit edilmiş olup ayrıca hastalığın şiddeti, bekar olma, işsizlik, yalnız yaşama, erkek olma ve gelişmiş ülkelerde yaşama diğer risk faktörleri olarak belirlenmiştir (33). Depresif dönemlerde yüksek oranlarda olan özkıyım girişimleri nedeniyle şizofreni hastalarında depresyonu tanımak ve tedavisini planlamak önemlidir.

2.2.2. Şizofreni ve Anksiyete

Panik Bozukluğu:

Bir panik atağının temel özelliği kognitif veya somatik belirtilerin eşlik ettiği, yoğun bir korku veya rahatsızlık dönemi olmasıdır. Kognitif belirtiler içerisinde tanımlananlar; ölmekten ya da her an bir felaket olmasından korkma, kontrolü yitirme ya da çıldırma korkusu, derealizasyon veya depersonalizasyondur (73). Bu kognitif belirtileri belli oranlarda şizofrenide de bulunuyor olması tanısız karmaşanın nedenlerindendir (80). Hastalığın prodrom dönemi anksiyete belirtileri ile başlayabilir ya da psikozun bir parçası olabilir (33). Hastaların toplumsal becerilerindeki eksiklik yanında yaşadıkları anksiyeteyi ifade ediş şekli temeldeki düşünce bozukluğuna uygun olabilir, sanrısız olarak aktarabilirler. Hastaların yoğun olarak kullandıkları nikotin ve kafein nedeniyle anksiyete belirtileri gözlenebilir. Özellikle kullandıkları antipsikotik ilaçlara bağlı gelişen akatizi ile çoklu ilaç kullanımının sonucunda gelişebilen anksiyete belirtileri de tanısız güçlüklerdendir (80). National Institute of Mental Health (NIMH) tarafından yürütülmüş olan Epidemiyolojik Alan Çalışması (ECA) verilerini değerlendiren Boyd ve arkadaşları şizofreni deneklerde yüzde 28-63'ünün panik atakları yaşadıklarını bildirmişlerdir,

ancak bu değerlendirmede panik bozukluğu tanı kriterlerini değil panik ataklarını kullanmışlardır (81). Anksiyetenin şizofreni hastalarının işlevselliğini azaltıp daha yüksek oranda yeti yitimine neden olması yanında gerek farmakolojik gerekse de diğer yöntemlerle tedavi edilebiliyor olması tanıda dikkatli olmanın önemini artırmaktadır.

Şizofreni ve Obsesif Kompulsif Bozukluk:

Şizofrenide obsesif kompulsif belirtilerin ve OKB'li hastalarda psikotik belirtilerin görülebildiği veya obsesyonların sanrılara benzer özellik gösterebildiği çok eski tarihlerden beri bilinmektedir (82). Şizofrenide görülen obsesif kompulsif belirtiler için farklı zamanlarda “OK-Şizofreni”, “obsesif psikoz”, “kronik ilerleyici OKB”, “psikotik özellikli OKB” ve “şizo-obsesif bozukluk” gibi değişik terimler kullanılmıştır (83). Konuyla ilgili literatürde ilk dönem yazılarında obsesif kompulsif belirtilerin şizofreninin şiddetli gidişini önlediği düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla bu birlikteliğin daha fazla nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu, global işlevselliğin ve prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (83,84). Halen obsesyon, aşırı değerlenmiş düşünce ve sanrı kavramlarının sınırlarının tam olarak belirlenememesi nedeniyle tanısız karmaşa sürmektedir (84). Henüz sahip olunan bilgiler, şizo-obsesif bozukluğun şizofreni'nin bir alt tipi olduğu iddiası için erkendir (82). Yapılan çok sayıda araştırmanın gösterdiği bulgulardan hareketle, şizofreni patofizyolojisinde dorsolateral prefrontal korteks yolağının, OKB patofizyolojisinde ise orbitofrontal korteks yolağının sorumlu olduğu düşünülmektedir (85,86). Her iki hastalık için önerilen yolaklarda ortak anatomik yapılar vardır ve bunlardan en dikkat çekici olanı talamustur. Her iki hastalıkta da görülen duyuşsal uyarıları kapılama veya filtre etme bozuklukları talamus işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (87). Şizofreni hastalarında görülen obsesif kompulsif belirtilerin kötü gidiş ve daha fazla işlevsellik kaybı ile olan ilişkileri nedeniyle uygun farmakolojik ajanlarla tedavisi gerekmektedir.

2.2.3. Şizofreni ve Madde Kötüye Kullanımı:

Şizofreni ile birlikte en sık görülen eş tanılı durumdur (77). Son dönemde yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde yüzde 20 ile yüzde 70 arasında yaşam boyu prevalans oranları saptamakta ve şu anki madde kullanım oranları yüzde 20- 40 arasında değişmektedir (88). Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Sağlık

Enstitüsünün yaptığı çalışmada genel topluma göre şizofreni hastalarında madde kullanım bozukluğu 4,6 kat, alkol kullanım bozukluğu ise 3 kat daha fazla bulunmuştur (89). Ülkemizde yapılan bir çalışmada şimdiki madde kötüye kullanımı prevalansı ilk görüşmede yüzde 5.2, çalışma sonunda ise yüzde 1.7 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada sigara içicilerinin oranı yüzde 50, ağır içiciler ise yüzde 37 olarak bulunmuştur (90). Yine ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında yaşam boyu alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu-şizofreni komorbiditesi yüzde 13, sigara içenlerin oranı ise yüzde 63.7 olarak bulunmuştur (89). Şizofreni hastalarının madde kullanımları; bozulmuş olan nöropsikolojik işlevlerini daha da bozmakta, tedaviye uyumu azaltmakta, klinik belirtileri karmaşıklaştırmakta, relapslara neden olup hastane yatışlarını arttırmakta, ilaç yan etkilerinin daha çok olmasına yol açması yanında ek tıbbi problemlere neden olmaktadır (89). Ayrıca özkıyım davranışları ve depresif bozukluk ile birlikte en sık ilişkilendirilen eşanlı olması yanında hastalarının, çevrelerine yönelik şiddet davranışlarını en çok arttıran durumdur (88). Madde kötüye kullanımı/bağımlılığında en önemli tedavi bileşenini oluşturan bırakmaya yönelik motivasyonun şizofreni hastalarında görülmemesi ya da daha az olması tedavisinin önündeki en önemli engel olarak durmaktadır (88).

2.3. ŞİZOFRENİDE FENOTİP VE ENDOFENOTİP KAVRAMI

Şizofreni karmaşık genetik bir hastalıktır ve hastalık gelişimini en iyi yordayan göreceli daha az etkilenmiş hasta yakınlarıdır (91). Psikiyatride karmaşık davranışları nörofizyolojik, biyokimyasal, endokrin, nöroanatomik, bilişsel ya da nöropsikolojik bileşenlerine indirmek “endofenotip yaklaşımı” olarak tanımlanmıştır. İlk kez 1973'te Gottesman ve Shields şizofreni ile ilgili genetik kuramlarını özetlerken, endofenotipleri bir biyokimyasal test ya da mikroskopik inceleme ile saptanabilecek iç fenotipler olarak tanımlamışlardır. Bir biyolojik belirleyicinin endofenotip adayı olabilmesi için, genel toplumda dağılımı hastalıkla ilişkili olmalı, genetik olarak kalıtılmalı, aile içinde hastalık ile birlikte ayrılmalı, durumdan bağımsız olmalı ve hasta olmayan aile üyelerinde genel toplumdan daha yüksek oranda bulunmalıdır (4). Birçok durumda hasta dışında aile öyküsünün bulunmaması nedeniyle hastalar ve yakınlarında bulunan endofenotipik özellikleri genel toplumla karşılaştırmak önem kazanmaktadır.

Şizofreni etyopatolojisini açıklayan biyokimyasal test ya da biyolojik belirteç bulunmaması nedeniyle fizyopatolojisi bilinmemektedir (91). Olasılıkla şizofreni gelişimine birden fazla gen lokusu etkili olmaktadır. Belirli belirteç arayışı nedeniyle son dönem çalışmalarında şizofreni için endofenotipleri belirlemeye yönelik olanlar yoğunluk kazanmıştır. Tüm bu çalışmalar ve olası endofenotipler belli başlıklar altında toplanabilir (7).

Klinik Fenotipler:

Kraepelin ve Bleuler tarafından hastaların akrabalarında psikotik olmayan şizofreni benzeri belirtilerin tariflenmesi sonrasında, birçok klinisyen tarafından silik düşünce bozukluğu ve kişiler arası ilişkilerde tuhaflikları olan kişiler tarif edilmiştir. Bu grubu tanımlamak için psödonevrotik şizofreni, psödopsikotik nevroz, prepsikoz, borderline şizofreni, ambulatuar şizofreni ve şizotipi adları kullanılmıştır. Şizotipi ilk olarak Sandor Rado ve Paul Meehl tarafından tanımlanmıştır (92). Rado, şizotipik kişilik işlevi ile şizofrenideki genetik etkiler arasında bağ kurmaya çalışmış, şizotip terimini ‘şizofrenik fenotip’ ifadesinden oluşturmuştur (92). Meehl ise şizotipal farklılığın altında yatan iki çekirdek özellik olarak; nörokimyasal bir temeli olan haz alma kapasitesindeki azalma ve bedenin farkındalığı ile ilgili bozukluğa yol açan bir kinestetik yatkınlık tariflemiştir. Böylelikle de psikolojik ve psikodinamik açıdan sağlık için gerekli olan selfin hareketlerini bütünleştirmesi tehlikeye girer, şizotipal bireyde telafi edici düzenekler (şizotipal özellik ve davranışlar) kullanır (93). Beyin gelişimi sırasında, merkezi sinir sisteminde sinaptik kontrol sistemine özgül bir işlevsel bozukluğa yol açan tek bir ana gen (*şizogen*) varlığından söz etmiş ve nöronal düzeydeki bu bozukluğu “*hipokrisi*” olarak tanımlamıştır. Hipokrisi bir nöral entegratif bozukluktur. Etkilenmiş bireyin beynindeki nöronal işlevlerin tümünün bir araya gelmesiyle “*şizotaksi*” oluşur. Şizotipik bireylerde çevre koşullarından başka, klinik şizofreni gelişmesini etkileyebilecek çok genli güçlendiriciler Meehl tarafından tarif edilmiştir. Bunlar arasında sosyal içe dönüklük, öfkeli, anksiyete yatkınlığı ve zevk almada azalma sayılabilir. Bu güçlendiriciler şizogenin açılımını değiştirmez, ancak şizotipal kişilik örgütlenmesi ve sosyal çevre etkileşerek, dekompanse şizotipi ya da şizofreni gelişimini kolaylaştırabilir (94). Meehl, hipokrisiden köken alan çağrışımlarda gevşeme ve psikolojik süreç olarak da aversif çekilmenin şizotipinin temel davranışsal ve psikolojik özelliklerini belirlediğini

bildirmiştir. Şizotipi fenotipi, psikososyal etkenlere paralel olarak görece sağlıklı denebilecek bir durumdan, klinik düzeye ulaşmayan ve özel ölçümlerle saptanabilecek bazı belirtilere, şizofreni spektrum kişilik bozukluklarına ve en uçta da şizofreni kliniğine kadar değişen bir aralıkta ifade bulur (93). DSM IV-TR’ de tanımlanan “şizotipal kişilik bozukluğu”na göre Meehl’in tanımladığı şizotipi daha geniş bir alanı ifade eder ve kısmen de DSM IV-TR’ de ki paranoid, kompulsif, çekingen ve şizoid kişilik bozukluklarını da kapsamaktadır (93).

Şizotipal kişilik bozukluğunun normal toplumda yaşam boyu yaygınlığı yüzde 1.8 iken yapılmış çeşitli araştırmalarda şizofreni hastalarında çok daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca şizotipal kişilik bozukluğu bulunan bireylerin yakınlarında da şizotipal kişilik bozukluğunun genel toplumdan 1.5- 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (19). Yapılan çalışmalar sonrasında, şizotipal kişilik bozukluğu ile ilgili olarak pozitif (alınma fikirleri, tuhaf inançlar ve büyüsel düşünce, algı bozuklukları ve şüphecilik), negatif (sosyal yalıtım ve duygulanım kısıtlılığı) ve dezorganizasyon boyutu (tuhaf ya da acayip davranışlar ve konuşma) tanımlanmıştır. Özellikle negatif boyutun şizotaksi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (95). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışma sonrasında dezorganize şizotipinin genetik ya da ailesel özellik taşımayıp negatif şizotipinin ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (özellikle yakın arkadaş yokluğu puanı yüksek tespit edilmiştir) (96). Yine ülkemizde yapılmış bir diğer çalışmada ise hem şizofreni hastalarında hem de birinci derece yakınlarında kontrol grubuna göre daha yüksek zarardan kaçınma ve daha düşük ödül bağımlılığı, kendini yönetme ve işbirliği yapma ortalamaları bulunmuş ve bu bulguların endofenotip araştırmalarında yol gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır (97). Her ne kadar negatif şizotipi ile şizofreni arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar çoğunlukta olsa da bazı çalışmalarda ilişki bulunamamıştır (98).

Paranoid kişilik bozukluğu, insanlara karşı genel güvensizlik ve şüphecilik belirtilerini paranoid tip şizofreni ile paylaşması nedeniyle şizofreni spektrum bozuklukları grubuna dahil edilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda şizofreni ile yakın bir ailesel ilişki gösterilememiştir (93).

Yakın sosyal ilişkilerden kaçınma ve duyguların ifadesinde kısıtlılık özellikleri nedeniyle şizoid kişilik bozukluğu şizofreniye benzetilmektedir ve spektrum

bozuklukları içerisinde değerlendirilmektedir. Şizofreni ile arasında zayıf bir ailesel ilişki söz konusudur (93).

Nörokimyasal Fenotipler:

Şizofreni hastalarının psikotik olmayan yakınlarında nörokimyasal anormallikleri göstermek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Dopamin hipotezine bağlı olarak negatif ve pozitif belirtilerin ortaya çıkması nedeniyle, beynin dopamin metabolizması psikotik olmayan şizofreni yakınlarında araştırılmıştır. Amin ve ark. dopaminin en önemli metaboliti olan Homo Valinik Asit (HVA)'ın plazma düzeylerini şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında düşük bulmuşlar ve bu bulguyu negatif belirtilerle ilişkilendirmişler, olası genetik yatkınlık ile açıklamışlardır (99). Yine şizofreni hastalarında ve kardeşlerinde P50 dalgasının baskılanmasındaki bozukluğun katekolaminlerin plazmadaki metabolitlerinin düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). İlaç kullanmamış şizofreni hastalarında BOS'ta katekolamin metabolitleri üzerine yapılmış çalışmada yüksek 5-Hidroksi İndol Asetik Asit (HIAA) ve Homo Valinik Asit (HVA) düzeyleri ile ailesel şizofreni yüklülüğü arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (7). Henüz şizofreni için nöroendokrin risk faktörleri hakkında yeterince bilgi sahibi olunamamıştır.

Elektrofizyolojik Belirteçler:

- **P50 Baskılanması;** bu testte birbirinden 50 ms aralıklı iki işitsel uyarana yanıt olarak P50 dalgasının genliği ölçülür. Normal kişilerde birinci uyarandan sonra ikinci P50 dalgası yüzde 80 oranında baskılanırken şizofreni hastalarında, birinci derece yakınlarında ve şizotipal kişilik bozukluğunda bu baskılanma gözlenmez (101). Şizofrenide kapılama ya da filtreleme yetisindeki bozukluğun, aşırı bir uyarılma haline ve dikkati odaklayamamaya neden olduğu düşünülmektedir (4).

- **İrkilme yanıtının ön uyarı inhibisyonu:** Sağlıklı kişilere güçlü bir uyarı verilmekten 100 ms kadar öncesinde daha düşük bir uyarı verildiğinde, şiddetli uyarıya verilen irkilme yanıtında refleks bir azalma görülür. Şizofreni hastaları, birinci derece yakınları ve şizotipal kişilik bozukluğu olanlarda bu irkilme yanıtındaki refleks azalma görülmez (102). Ancak bu irkilme azalması halinin obsesif kompulsif bozukluk, Tourette bozukluğu ve Huntington hastalığında da gözlenebiliyor olması şizofreniye özgü olmadığını düşündürmektedir (4).

- **P300:** Şizofreni hastalarında P300 dalgası genliğinde azalma, ortaya çıkış süresinde uzama sık olarak saptanmış bulgulardır. Benzer bulgular şizofreni hastalarının birinci derece yakınları ile şizotipal kişilik bozukluğu olan kişilerde tekrarlanmıştır (103).

- Benzer bulgular N400 testi için de tekrarlanmıştır (104).

Yapısal Endofenotip Adayları:

Şizofreni hastalarının etkilenmemiş birinci derece yakınlarında tüm beyin gri maddesinde azalma, temporal ve frontal lob hacimlerinde azalma olduğu gösterilmiştir ve olası endofenotip adaylarıdır (91). Ayrıca psikotik hastalarda ve birinci derece yakınlarında, serebellar gri madde yoğunluğunda azalma saptanmıştır (105).

Nöromotor Anormallikler:

Düzgün takip eden göz hareketleri; Göz, yavaşça hareket eden bir cismi düzgün olarak takip edebilmesi için hızını cismin hızına eşleştirmesi gerekir. Şizofreni hastalarında düzgün takip eden göz hareketlerinde son dönem çalışmalarında yüzde 50- 85 arası bozukluk saptanmıştır (106). Aynı bulgu şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında toplumdan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun oldukça önemli olduğu düşünülmektedir çünkü şizofreni ailelerinin 6. kromozomunun kısa kolunda bağlantı bölgesi gösterilmiştir. Ayrıca dopamin D3 reseptör geni polimorfizmiyle de ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (4).

El Kullanımı:

İlk dönem çalışmaları daha çok sol el kullanımına odaklanmış iken yeni dönem (107) çalışmaları daha çok iki el kullanımı üzerine odaklanmıştır (108).

Silik Nörolojik Belirtiler:

Beyinde özgül bir bölgeye yerleşim göstermez ve özgül bir nörolojik bozukluğa işaret etmez, ancak bir bütün olarak alındıklarında bir organik patolojinin varlığını düşündürür. Birçok psikiyatrik bozuklukta bulunabilir ancak en yüksek oranda şizofrenide gözlenirler. Uzun süredir hasta olanlarda daha çok saptanmıştır. Silik nörolojik belirtiler ile ilgili yapılan çalışmalarda gelişimsel bozukluk öyküsü, bozuk premorbid uyum, bilişsel bozukluklar, eksiklik (defisit) durumu, hastalıkta kronik gidiş ve tedavi yanıtının kötü olması ile anlamlı ilişki bulunmuştur (4). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında görülme

sıklığının genel toplumdan yüksek olduğu gösterilmiştir (109). Örneğin İsmail ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların yüzde 67'sinde, etkilenmemiş kardeşlerin ise yüzde 19'unda silik nörolojik belirtiler saptanmış ve kardeşlerdeki silik nörolojik belirtilerin, şizofreni spektrumunun en hafif bozukluğu şeklinde değerlendirilebileceğini öne sürmüşlerdir (110).

Nöropsikolojik Testlerle Belirlenen Endofenotip Adayları:

Şizofreni hastalarında en belirgin ölçüde bozulan bilişsel işlevler; Wisconsin Kart Eşleme Testi ile ölçülen yürütücü işlevler, işlem belleği, Sürekli Performans Testi ile ölçülen görsel dikkati uzun süre koruma ve uyanıklıktır (4). Hastaların, hasta olmayan birinci derece yakınları ve şizotipal kişilik bozukluğu olanlarda da benzer şekilde genel topluma göre bu testlerde bozukluk saptanmıştır (111). Sözel becerilerin uzamsal becerilere göre daha üstün olması olarak tanımlanan entelektüel asimetrinin şizofreni hastaları ve yakınlarında daha sık gözlemlendiği ve endofenotip adayı olabileceği belirtilmektedir (112).

Fizyolojik Anomaliler:

Şizofreni hastaları ve onların yakınlarına oral (113) ya da topikal (114) niacin uygulaması sonrasında flushing geliştiği, bunun da prostoglandin metabolizmasındaki bozukluğu gösterdiği belirtilmektedir.

Minör Fiziksel Anomaliler:

Minör fiziksel anomaliler (MFA), doğum öncesi dönemde etkili olan genetik ve çevresel unsurların etkileşimi ile yumuşak doku, kıkırdak ve kemikli yapılardaki küçük farklılaşmalardır. Minör fiziksel anomalilerle ilgili gözlemlerin uzun bir geçmişi vardır (115). On dokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru Thomas Clouston damak anormalliklerinin (dar ve yüksek damak) “ergenlik çağının deliliği” diye nitelendirdiği kalıtsal yatkınlığın güçlü olduğu bir psikoz türünde daha çok görüldüğünü yazmış (116). Kraepelin de akıl hastalığı ile dış görünüşteki fiziksel anomaliler arasında bir bağ olduğunu düşünmüştür. Kraepelin döneminden günümüze değin şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklarda minör fiziksel anomalilerin incelendiği birçok çalışma yapılmıştır. Bu konudaki ilk önemli araştırmayı Goldfarb ve Botstein gerçekleştirmiş ve şizofreni ve davranış bozuklukları ile minör fiziksel anomalilerin görülme sıklığı arasında bir bağlantı kurmuşlardır (115). Minör fiziksel anomaliler, baş, yüz, ağız, el, el ve ayak

parmaklarında görülen hafif anatomik farklılıklardır; organların işlevlerini olumsuz yönde etkilemez, kişinin fiziksel görünümünü bozmaz (117).

En sık olarak mental retardasyonu olanlarda gözlemlenmiştir (8). Şizofreni hastalığının doğum öncesi dönemde ya da doğum sırasında beynin gelişiminde meydana gelen bozukluğun bir uzantısı olduğu görüşünün önem kazandığı son yıllarda, gelişimin ilk evrelerinde görülen anormalliklerin bir göstergesi olan minör fiziksel anomalilerle ilgili araştırmalar da bu yöndeki görüşe önemli dayanaklar sağlamaktadır (115). Minör fiziksel anomaliler şizofreni için patognomonik olmamakla birlikte, gerek genel nüfustan gerekse de diğer birçok psikiyatrik bozukluk olanlardan daha sık gözlenmektedir ve bu bulgunun şizofreni etyolojisini açıklamaya yönelik olarak nörogelişimsel teoriyi desteklediği (9- 11) ve nöroektoderm gelişiminde erken bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (12).

Şizofreni hastalarında bulunan minör fiziksel anomaliler, gebelik (özellikle kanama) ve doğum komplikasyonları ile ilişkilidir (13). Minör fiziksel anomalilerin görülme sıklığının etnisiteden bağımsız olduğu gösterilmiştir (14). Cinsiyetin incelendiği çalışmalarda minör fiziksel anomalilerin varlığı ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların bir kısmında küçük fiziksel anomalilerin erkek hastalarda (9), bir kısmında, kadın hastalarda daha sık görüldüğü (118), bir kısmında da cinsiyet farkının bulunmadığı (9,12) bildirilmiştir. Yaş artışının minör fiziksel anomali sayısındaki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (119).

Çalışmaların çoğunda, hastalık öncesi dönemde kişilik yapısının anormal olması ile küçük fiziksel anomaliler arasında herhangi bir ilişki bulunamadığı gibi (8,120) hastalığın başlangıç yaşı ile de bulunmamıştır (9, 120).

Birçok çalışmada küçük fiziksel anomaliler ile pozitif ve negatif semptomlar arasında herhangi bir bağlantı bulunmadığı bildirilmiştir (12, 13). Minör fiziksel anomaliler ile şizofreninin klinik özellikleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle ya hiçbir bağlantı olmadığı ya da birbiri ile çelişik sonuçlar elde edilmiştir. Farklı olarak bir çalışmada negatif semptomlarla pozitif bir ilişki kurulmuş (121) bir diğer çalışmada ise ilaç-naive ilk atak psikoz hastalarda daha fazla olan minör fiziksel anamoli ile daha fazla pozitif ve negatif semptom bulunduğu bildirilmiştir (15). Hastalık süresi ile küçük fiziksel anomaliler arasında herhangi bir bağlantı kurulmamıştır (8,120). Ancak, minör fiziksel anomalilerin daha

sık görüldüğü hastaların hastaneye yatırılma oranının daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (122).

Şizofreni hastalarında kraniofasial anomaliler daha çok gözlenirler; en sık yüksek damak olmak üzere ince elektrikli saç, epicanthus, yumuşak lekeli dil, ayak bir ve ikinci parmakları arasında açıklık, ayak üçüncü parmağının ikinci parmaktan uzun olmasıdır (10). Şizofreni hastalarına benzer şekilde onların kardeşlerinde de minör fiziksel anomaliler özellikle de göz, ağız ve el/ayak bölgesinde bulunanlar genel toplumdan daha sık gözlenmektedir (123).

Şizofrenide orta hat modeli, beyni görüntüleme çalışmalarında elde edilen bilgilerle desteklenmektedir. Minör fiziksel anomaliler ile lateral ventrüllerin genişliği arasında pozitif (10), prefrontal korteks gri madde yoğunlunda azalma ile korelasyon vardır (12,15). Voksel tabanlı morfometri analizlerine göre de şizofreni hastalarında gri cevher hacimlerinin daha düşük olduğu ve bunun minör fiziksel anomaliler ve anatomik asimetri ile ilişkili olduğu söylenilmiştir (124). Küçük fiziksel anomalilerin görülme sıklığının artması ile prefrontal hacmin azalması arasındaki bağlantı, frontal lobun doğum öncesi dönemdeki gelişiminde bir anormallik olduğu; bu bölgenin yürütücü işlevlerindeki bozukluğun da bu anormal gelişimin bir yansıması olabileceği görüşünü desteklemektedir (115). Bu yeni bulgular da doğum öncesi dönemde beynin psikoza yol açan bölgelerinde fetüsün gelişim sürecinde anormallik olabileceğini göstermektedir. Minör fiziksel anomali ve silik nörolojik bulgulara şizofreni hastalarında ve birinci derece yakınlarında, kontrol grubuna göre daha sık rastlanması nedeniyle her iki ölçeğin skorları endofenotip kavramı için bağımsız risk işaretleri olarak kullanılması önerilmektedir (15,16).

Minör fiziksel anomaliler genellikle ölçek kullanılarak araştırma amacıyla incelenir. İlk liste baş, el ve ayak anomalilerini içeren şekilde oluşturulmuştur (115). Daha sonra baş, kulak, göz, el ve ayaklardaki anomaliler gözden geçirildiği, şizofreni hastalarını sağlıklı kişilerden ayıran anomalilerin seçilebildiği yeni bir ölçek geliştirilmiştir (125). Yüz hatlarının da ayrıntılı olarak değerlendirildiği ve anomalilerin nicelik (var, yok) ve nitelik (sapma derecesi) olarak puanlanabildiği yeni bir ölçek geliştirilmiştir (126).

2.4. ŞİZOFRENİ HASTALARINDA GÖRÜLEN TIBBİ HASTALIKLAR

Psikiyatri hastalarının gözden kaçırılan bedensel hastalık prevalansının yüzde 27- 57 gibi yüksek olduğu çeşitli araştırmalarca gösterilmiştir (17). Bu yükseklikte, pozitif ve negatif belirtiler, nörokognitif bozukluklar ve ağrı eşliğindeki değişiklikler yanında girişkenlik eksikliğinin de etkili olabileceği düşünülmüştür (17).

Gerek eski gerekse de yeni yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarının genel nüfusa göre 2- 2.5 kat daha yüksek mortalite oranları olduğunu göstermektedir (18). Yaşam kısaltıcı bir hastalık olarak kabul edilen şizofrenide beklenen ömrün yüzde 20 (10- 15 yıl kadar) oranında kısaldığı belirtilmektedir (18). İntihar, kaza gibi doğal olmayan ölümler çıkarılsa dahi şizofreni hastalarının mortalite hızları genel toplumdan yüksek kalmaya devam etmektedir (127). Mortaliteye en sık olarak yol açan kardiyovasküler, solunum sistemi, endokrin sistemi (özellikle DM) ve enfeksiyon hastalıklarıdır (18). Kardiyovasküler hastalığa bağlı artmış mortalitenin, gerçekte şizofreninin kendisine ikincil olup olmadığı henüz anlaşılamamıştır (17). Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin yüksek sigara içimi, diyetle dikkat edilmemesi nedeniyle gelişen obezite, düşük fizik aktivite gibi etmenlere bağlı olduğu düşünülmektedir (128). Ayrıca antipsikotik ilaçların sedasyon arttırıcı etkileri fizik aktiviteyi azaltabildiği, obeziteye neden olabildiği, kan yağlarını yükseltebildiği ve diyabet geliştirebildiği de göz önünde bulundurulduğunda kardiyak ölümlerden kullanılan ilaçlar da sorumlu olabilir (128). Özellikle erkeklerde, yalnız yaşayanlarda ve düşük sosyoekonomik düzeyde olanlarda risk daha belirgindir (128).

Stresin genel fiziksel sağlık ve bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Psikotik bir hastalığa yakalanmış olmanın stresinin de yalnızca kardiyovasküler hastalıkları değil, diğer hastalıkları da kolaylaştıracağı düşünülebilir (17).

Daha eski çalışmalarda şizofreni hastalarında kanser riskinin daha düşük olduğu iddia edilmiştir. Yakın tarihli çalışmalarda ise sonuçlar çelişkilidir. Sadece genel topluma göre prostat kanseri riskinin düşük olduğuna dair güvenilir veriler mevcuttur (129).

Şizofreni hastalarında kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni ve son dönem akciğer hastalığı riski genel toplumdan yüksek bulunmuş, olasılıkla da bunun

yüksek sigara içimi ve düşük fiziksel aktivite ve sık hastane yatışları ile ilgili olduğu düşünülmüştür (130).

İlginç olarak şizofreni ile romatoid artrit arasındaki negatif ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Negatif ilişkiyi açıklayabilecek mekanizmalar arasında prostoglandin metabolizmasında değişiklik, histokompabilite faktörleri, endorfin düzeyleri, triptofan ve serotonin metabolizmasında değişiklikler geçmektedir (131).

Şizofreni hastalarının psikiyatrik hastalıklarına olduğu gibi tıbbi hastalıklarına da farkındalıkları düşük olabilir. Dolayısıyla tedavi uyumları da düşüktür. Kanada'da yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, psikiyatri kliniğine yeni gönderilmiş olan hastalarda, hastayı gönderen psikiyatristlerin hastaların yüzde 48'inde, diğer hekimlerinse yüzde 32'sinde tıbbi hastalıkları fark etmedikleri bulunmuştur (17). Tarihsel olarak birçok psikiyatri tıbbi hastalığın psikotik belirtiler üzerine olumlu etkisinden bahsetmiştir. Hatta 20. Yüzyıl başlarında, şizofreni hastalarında psikiyatrik belirtileri iyileştirmek üzere kasten aseptik menenjit ve sıtma bulaştırıldığı, bazı hastalarda düzelmelerde olduğu bildirilmiştir (17).

Günümüzde tedaviye başlanılan tüm hastalarda kan basıncı, ağırlık, kan yağları ve şekeri ölçümleri yanında, sigara içiminin azaltılması ve fiziksel egzersiz uygulamaları önerilmektedir (128).

2.5. METABOLİK SENDROM

2.5.1.Tanım

Metabolik sendrom birçok sistemi ilgilendiren bozukluklardan oluşmaktadır (132). Bazı psikiyatrik bozukluklarla birlikte genel popülasyona oranla daha sık görüldüğü bildirilmektedir (133). Metabolik sendrom, genetik ve çevresel nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler hastalık risk faktörünün bulunduğu hastalıklar grubudur (132). Metabolik sendromdan dünyada giderek artan sayıda insan etkilenmektedir ve önemli bir morbidite nedenidir. Başlıca bileşenleri bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci, hiperinsülinemi, yüksek trigliserid, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), yüksek kolesterol düzeyleri, hipertansiyon ve abdominal obesitedir. Metabolik sendromun patogenezinde en önemli neden insülin direncidir (134).

Ülkemizde yapılmış olan çalışmalar sonrasında metabolik sendromun en sık rastlanan elemanlarının hipertansiyon ve HDL düşüklüğü olduğu bildirilmektedir (135). Metabolik sendrom endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (136).

2.5.2.Tanı

Birçok bilimsel topluluk tarafından metabolik sendromu tanımlayabilmek için çok sayıda tanı ölçütleri oluşturulmuştur (137). Oluşturulan bu ölçütlerden en çok bilinenleri Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (NCEP-ATP III), diğer bir tanımlama Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) (AHA) tarafından yapılmış olan (ATP III - A) (142) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation) (IDF) tarafından yapılmış olmaktadır. Tanı kriterlerinden üçü pozitif olunca metabolik sendrom için ATP kriterleri karşılanmış olur. IDF kriterleri ise bel çevresi kriterinin pozitif olmasına ek olarak diğer dört kriterden ikisinin pozitifliğini gerektirir.

Tablo 2. 2. ATP III ve ATP III - A'ya göre Metabolik Sendrom tanı ölçütleri (137).

Bel çevresi (cm)	>102 (Erkek) > 88 (Kadın)
Trigliserit Düzeyi (mg/dl)	≥150
HDL Düzeyi (mg/dl)	< 40 (Erkek) < 50 (Kadın)
Kan Basıncı (mm/hg)	≥ 130 (Sistolik) ≥ 85 (Diyastolik)
Açlık Kan Şekeri (mg/dl) (ATP III - A)	≥ 100
Açlık Kan Şekeri (mg/dl) (ATP III)	≥ 110

Tablo 2. 3. IDF'e Metabolik Sendrom göre tanı ölçütleri- Kaya (132)'dan alınmıştır.

Bel çevresi (cm)	>94 (erkek) >80 (kadın)
Trigliserid Düzeyi (mg/dl)	≥150
Kan Basıncı (mm/hg)	≥ 130 (sistolik) ≥ 85 (diyastolik)
HDL Düzeyi (mg/dl)	<40 (erkek) <50 (kadın)
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	> 100

2.5.3. Epidemiyolojisi

Metabolik sendrom tüm dünyada çevresel faktörlere bağlı olarak giderek yaygınlaşmakta ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ATP III kılavuzlarını kullanarak yapılan bir çalışmada yetişkinler arasındaki yaşa göre ayarlanmış yaygınlığı yüzde 23.7 olarak öngörülmüştür (139). Yine ABD'de yapılan bir başka çalışmada 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı yüzde 27 bulunmuş ve sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (140).

Ülkemizde “Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması” (TEKHARF) çalışmasında metabolik sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun yüzde 37'sinde bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir (141,142). Ayrıca HDL kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğu bildirilmiştir (143). Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı yüzde 35 saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Yine ülkemizde yapılmış olan ve ATPIII ve IDF tanımlamalarının kullanıldığı bir diğer çalışmada metabolik sendrom yaygınlığı sırasıyla yüzde 38.1 ve yüzde 41.4 olarak tespit edilmiş ve 50 yaş üzerinde her iki cinsiyet için artış olduğu bildirilmiştir (144).

2.5.4. Risk Faktörleri

Metabolik sendrom yaygınlığı yaşla artmaktadır. Yirmili yaşlardaki kişilerin yüzde 10'unda görülürken, 60'lı yaşlardaki kişilerin yüzde 40'ında görülmektedir. Gestasyonel diyabet veya Tip 2 diyabet açısından aile hikayesinin bulunması, metabolik sendrom gelişme riskini artırır. Kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu, hipertansiyon metabolik sendrom gelişme riskini artırır (132). Vücut kitle indeksi (VKİ) yüzde 25'ten fazla olduğunda metabolik sendrom riski artar özellikle abdominal obezitenin metabolik sendrom gelişme riskini arttırıcı etkisi belirgindir. Ayrıca fiziksel aktivite azlığı, sigara kullanımı, diyetle artmış yağ içeriği, değişmiş hipofizoadrenal işlev, stresle başa çıkma zorlukları, hiperfaji, seks hormonu ve kanın pıhtılaşma anormallikleri de metabolik sendromla ilişkili faktörlerdendir (146).

2.6. DİYABETES MELLİTUS

2.6.1. Tanım

Diyabet, mutlak veya göreceli insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize heterojen bir grup bozukluğu içeren bir sendromdur (20). Diyabete ait tipik belirtiler (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) yanında plazma glikozu ≥ 200 mg/dl olması; açlık plazma glikoz düzeyi ≥ 125 mg/dl olması veya 75 g oral glikoz yüklemesinden iki saat sonra kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması ‘Diabetes Mellitus’tur (146). 75 g oral şeker yüklemesinden iki saat sonrası plazma glikoz düzeyi 140 mg/dl ve < 200 mg/dl “bozulmuş glikoz toleransı”, “bozulmuş açlık glikoz toleransı” ise kan şekerinin 100 ile 125 mg/dl arasında olmasıdır (146).

Tip 2 diyabet en sık görülen diyabet türü olup olguların yüzde 85’inden sorumludur (147). Yaş (38 yaşından büyük olmak), şişmanlık (vücut ağırlığının istenilen ölçüden yüzde 20 fazla olması), fiziksel aktivite azlığı, diyabetin aile öyküsü, gebelikte diyabet öyküsü, 4,2 kilogramdan büyük çocuk doğurmuş olmak ve bazı ırklardan olmak gibi değişik klinik risk faktörler hastalıkla ilişkilidir (147). Tip 2 diyabet hem insülin salınışında bozukluk hem de insülin etkisinde bozukluk ile karakterizedir ve hangi bozukluğun birincil sebep olduğu sıklıkla belirlenememektedir (21). Her ne kadar bu tip diyabeti olan hastalarda normal veya yükselmiş görülse de insülin seviyesi, yükselmiş plazma glikoz düzeyine göre görece olarak her zaman düşüktür. Bu hastalarda insülin salınışı bozuktur ve insülin direncini karşılamak için yetersiz kalmaktadır (22). İnsülin direnci Tip 2 diyabetli hastalarda hastalık ortaya çıkmadan yıllar önce ortaya çıkmaktadır. Artan insülin direnci ve β hücre yetersizliği, bozulmuş açlık glikozuna ve sonunda da diyabete yol açar(21- 23). Tip 2 diyabetin genetik geçişli olduğuna dair kanıtlar ailesel kümelenmesinin bulunmasından gelmektedir. Tek yumurta ikizlerinde uzun dönem takiplerde eş hastalanma hızı yüzde 70- 90 gibidir (148). Muhtemelen multijenik olup olası gen defektlerinin bir kombinasyonu söz konusudur (21).

2.6.2. Tarihçe

Diyabetin klinik özellikleriyle birlikte olan hastalıklar Antik çağdan bu yana bilinegelmiştir. İsa’dan önce 1550 yılına ait Ebers papirüsünde diyabete benzer poliürik bir durum tarif edilmektedir. Diyabet kelimesi ilk kez İsa’dan sonra ikinci yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından kullanılmıştır. Yunancadan gelmekte olup

içinde sıvı akan boru anlamına gelmektedir. Aretaeus hastalığın klinik tanımlamasını artmış idrar akımı, susuzluk ve kilo kaybı olarak yapmıştır. Poliürik durumlarda, karıncaları ve diğer böcekleri çeken tatlı, bal tadında idrar varlığı İsa'dan sonra 5 ve 6. yüzyıllar boyunca Sushrut gibi Hindu hekimlerince bildirilmiştir. Diyabet, Avrupa'da 17. yüzyıl İngiliz hekimi Thomas Willis'in diyabetik idrarın tatlı olduğunu tekrar keşfedene değin ihmal edilmiştir. Yaklaşık bir yüzyıl sonra, Matthew Dubson idrar ve serumdaki tatlılığın glikozdan kaynaklandığını göstermiştir. John Rollo, hastalık için “mellitus” takısını ilk kullanan olmuştur (mellitus, Yunanca ve Latince bal anlamına geliyordu). Oskar Minkowski ve Joseph von Mering, pankreası çıkartılmış köpeklerde susama, kilo kaybı ve bol idrara çıkma gibi tipik bulguları gözlemişlerdir. Paul Langerhans, pankreastan alınan preparatlarda küçük hücre kümeleri olduğunu tespit etti. Eduard Laguesse, bu hücreleri Langerhans adacıkları olarak tanımlayıp, pankreasın endokrin dokusu olduğunu ve şeker düşürücü hormon salgıladığını iddia etti. İnsülin 1921 yılında Kanada Toronto Üniversitesi'nde Frederick G Banring, Charles H Best, James B Collip ve JJR McLeod'un ortak çalışmaları ile bulundu (147).

2.6.3. Diyabetin Etyolojik Sınıflandırması

- Tip 1 Diyabet (β hücre yıkımı genellikle kesin insülin eksikliğine yol açar)
- Tip 2 Diyabet (rölatif insülin eksikliğine neden olan insülin direncinden sekresyon defekti ile birlikte insülin direncine kadar olan aralıkta olabilir)
- Diğer özel tipler
 - β hücre fonksiyonunun genetik defektleri
 - İnsülin etkisinde genetik defektler
 - Egzokrin pankreas hastalıklarının
 - Endokrinopatiler
 - İlaç veya kimyasal aracılı
 - Enfeksiyonlar
 - İmmün aracılı diyabetin nadir formları (Stiff-man sendromu, anti-insülin reseptör antikorları)
 - Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar (Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, Lawrence-Moon-Beidel, Prader Willi

Sendromları, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Myotonik distrofi, Porfırya ve diğeri) (22).

2.6.4. Tip 2 Diyabetin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Tip 2 diyabet en sık görülen diyabet türü olup olguların yüzde 85'inden sorumludur. İleri yaş, obezite, fiziksel inaktivite, ailede diyabet öyküsü, sıklıktaki coğrafi ve ırksal değişkenler gibi klinik risk faktörleri hastalıkla ilişkilidir. Farklı ülkelerde Tip 2 diyabet prevalansı değişkenlik göstermektedir (147).

Birçok bölgede diyabet kentsel popülasyonlarda kırsaldakine göre daha sık gözlenir. Sosyal çöküş, işsizlik ve fakirlik; azalmış fizik aktivite, Batılı diyet ve obezite gibi diyabetojenik yaşam tarzı etmenleri ile birlikte bulunabilir. Tip 2 diyabet ve IGT prevalansları yaşla birlikte artar (21).

Her biri çoğu Batı ülkesinde 65 yaş üstü kişilerin yüzde 10- 20 kadarını etkiler. Kişilerin çoğuna kırk yaş üstü tanı konulmakla birlikte gelişmiş ülkelerde diyabet başlangıcının pik yaptığı yaş 60- 70 yaş civarındır. Gelişmekte olan ülkelerde hastalık başlangıcının pik yaptığı yaş Batı dünyasında geleneksel olandan 10- 20 yaş daha erkendir (147).

Tip 2 diyabetlerin yüzde 80 kadarı obezdir. Halen obezite VKİ'nin $>30 \text{ kg/m}^2$ şeklinde olması kabul görmüştür. Diyabet için en büyük riski yağın cilt altı ve intra-abdominal (viseral) bölgelerde biriktiği santral ve gövdesel obezite oluşturur. Klinik uygulamalarda santral obezite bel/kalça çevresi oranı ile tayin edilebilir. Obesitede yağ diğer bölgelerde de birikebilir (özellikle kas, karaciğer ve adacık hücreleri) ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklara katkıda bulunabilir. İnsülin direnci VKİ'den bağımsız olarak, visceral yağ kitlesi ile orantılıdır.

Düşük fizik aktivite de olasılıkla egzersizin hem insülin duyarlılığını arttırması hem de obesiteyi önlemesinden dolayı Tip 2 diyabet gelişiminin öncüllerindendir. Fazla egzersiz yapan kişilerde Tip 2 diyabet gelişme riski obezite ve diyabetik aile öyküsü gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yüzde 25- 60 daha düşüktür (21,23).

Tip 2 diyabetin genetik temelli bir hastalık olduğuna bir kanıt ailesel kümelenme göstermesidir. Tek yumurta ikizlerinin eş hastalanma yüzde 33- 90 arasında hesaplanmıştır (çift yumurta ikizlerinde yüzde 17- 87) (21). Eş hastalanma oranlarının yüksekliğinin bir açıklaması da, bu ikizlerin genellikle tek bir plasentayı

paylaşmaları ve aynı intrauterin çevreden etkilenmeleri olabilir. Tip 1 diyabetin aksine, Tip 2 diyabet HLA bölgesindeki genlerle ilişkili değildir. Olasılıkla multijenik olup olası gen defektlerinin değişik kombinasyonları söz konusudur (21). Bazı ailelerde Tip 2 diyabet ile ilişkisi denenilen ve tanımlanan aday genler arasında insülin destekleyicisi, hepatik nükleer faktör 4A gibi bazı transkripsiyon faktörleri, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama ve insülin substratı-1 sayılabilir (21). Bugüne kadar hastalığa orta ya da ileri düzeyde etkisi olan herhangi bir gen tanımlanmamıştır (21).

Tip 2 diyabet β hücre işlevlerinin ilerleyici olarak bozulmasıyla birlikte β hücrelerinin karşılayamayacağı düzeyde artmış insülin direncinin gelişmesi nedeniyle oluşur. Tip 2 diyabette β işlevindeki ana defektler arasında intravenöz glikoza olan birinci ve ikinci faz insülin yanıtlarının belirgin olarak azalmış, karışık besinlere olan yanıtların gecikmiş ya da küntleşmiş olması sayılabilir (147). İnsülin salınımının pulsatil ve ultradyan sıçramalarında değişiklikler ve plazma proinsülin ve split proinsülin peptitlerinin oranların, insüline oranla artmış olması söz konusudur (22). Bu bozuklukların çoğu IGT'de ve Tip 2 diyabetli kişilerin birinci derece yakınları ya da monozigot ikizlerinde görülür. Bu, bozulmuş olan β hücre fonksiyonunun, Tip 2 diyabetin doğal gidişatındaki erken ve olasılıkla genetik bir defektten kaynaklandığına işaret etmektedir.

Tip 2 diyabet hastalarının adacıklarındaki temel histolojik bozukluk, hücrelerin dışında uzanan ve adacık amiloid polipeptitinden (IAPP: amilin), kaynaklanan amiloid birikimidir. Tip2 diyabetlilerde, β hücre kitlesinin yüzde 20- 40 azalması, insülin salınımındaki yüzde 80'den fazla olan azalmayı açıklamamaktadır. Diyabetteki β hücrelerindeki ek işlevsel bozukluklar arasında glukotoksisite, lipotoksisite ve IAPP'lerin aşırı salınımı sayılabilir (149).

İnsülin direnci, sıklıkla 'metabolik sendrom'ya da 'insülin direnci sendromu'olarak bilinen klinik ve biyokimyasal özelliklerinin birlikteliği ile ilişkilidir. Bu sendrom, glikoz intoleransı (IGT veya Tip 2 diyabet), santral obesite, hipertansiyon, ateroskerozda hızlanma, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), kolesterol ve yüksek trigliserit/çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) konsantrasyonlarından oluşur. Bu, düşük HDL ve yüksek trigliserit şeklindeki lipid bozukluğu diyabet için tipik olup 'diyabetik dislipidemi'olarak isimlendirilir (147).

İnsülin direnci sendromuyla ilişkili diğer bir bozukluk da aterom oluşumunu ilerletmede rol oynayan plazminojen aktivatör inhibitörü- 1 (PAI- 1) ve fibrinojen gibi prokoagulan faktör konsantrasyonlarında artış olmasıdır (150).

2.6.5. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, dokulardaki mekanizmayı değiştirerek endojen ve eksojen uygulanan insülin aktivitesinin azalması olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, Tip 2 diyabetli hastalarda görülen bir bulgudur ve direnç, diyabet ortaya çıkmadan yıllar önce ortaya çıkmakta ve diyabetin başladığını göstermektedir. Birçok kişi, azalmış insülin aktivitesini kompanse etmek için β hücrelerinin insülin üretimini arttırarak normal glikoz seviyesini idame ettirebilmektedir. Bununla birlikte duyarlı kişilerde, insülin sekresyonunu yüksek seviyede devam ettirirken artan insülin direnci ve β hücre yetersizliği, progressif glikoz intoleransı ve sonrasında da diyabete yol açar. Bu durum genetik faktörlerin hem insülin direnci hem de insülin direncine verilen cevap sırasında ortaya çıkan β hücre yetersizliği riskinde rol oynadığını göstermektedir (148,149).

2.6.6. İnsülin Direnci Mekanizmaları

İnsülinin hedef dokulardaki etkisi, cinsiyet, yaş, etnik köken, fiziksel aktivite, ilaç kullanımı ve en önemlisi kilodan etkilenmektedir. Obez kişilerin çoğunda bir derece insülin direnci olduğu bilinmektedir ve Tip 2 diyabeti olan birçok kişide bulunmaktadır. Obez insanların neden tamamında insülin direnci gelişmediği henüz açıklanamamıştır. Bununla birlikte obezitenin VKİ ile belirlenen hem Tip 2 diyabet riski ile hem de insülin direncinin derecesi ile ilişkilidir (148,149). VKİ ile diyabet riski arasındaki ilişki etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Örneğin, diyabet riski Asyalılarda diğer etnik gruplara göre daha düşük VKİ değerinde çıkmaktadır (147).

Obezite gelişimi, Tip 2 diyabetin VKİ'den daha güçlü bir göstergesi olan intraabdominal yağ birikimine neden olmaktadır. İntraabdominal yağ metabolik olarak subkutanöz yağ dokusundan farklıdır. Lipolitik olarak daha aktiftir ve insülinin antilipolitik etkilerine daha az duyarlıdır (22). Bu, serbest yağ asitlerinin (FFA) yağdan karaciğer ve periferik akışında artışa neden olmaktadır. Artmış akıma rağmen, karaciğer ve iskelet kasları tarafından etkin bir şekilde alındıkları için serum FFA' ları belirgin olarak yükselmezler. FFA taşınmasının artması karaciğerde glikoz

üretimini artırır, iskelet kaslarının insülin duyarlılığını azaltır ve vasküler reaktiviteyi ve koagülasyon parametrelerini etkilediği gibi insülin sekresyonunda azalmaya da neden olur (23,148).

Tip 2 diyabette kaslarda, insülinin kendi hücre reseptörlerine bağlanması azalmıştır ve bunun sebebi hiperinsülinemiye cevap veren reseptörlerin down-regülasyonudur (149). Tip 2 diyabetli hastaların iskelet kasları ve karaciğerlerinde görülen insülin direncinin birincil sorumlusu post-reseptör anormallikleridir. İnsülin reseptörleri gibi spesifik proteinlerin artması, azalması ve dengesizleşmesi sinyal yayılımında bozulmaya neden olur. Bu, glikoz taşıyıcı proteinlerin sitoplazmadan hücre membranına taşınmasını azaltır ve bunun sonucunda da glikoz taşınması ve glikojen sentezinin aktivasyonu azalır ve mitokondriyal oksidasyon bozulur. Artmış FFA'lar karaciğerde insülinin endojen glikoz üretimi etkisini antagonize eder (23).

Açlık kan glikozu ile karaciğerdeki insülin direnci arasında direkt bir ilişki vardır. Periferik insülin direnci ayrıca karaciğerin glikoz üretimini arttırmasında da rol oynar. İnsülinin periferik dokulardan glikoneogenik prekürsörlerin mobilizasyonunu baskılayamaması, bunların karaciğere taşınmasını ve glikoneogenesisin stimülasyonunu artırır. Trigliseritlerin hücre içinde birikiminin artması hem kas hem de karaciğerdeki insülin direncinin miktarı ile korelasyon göstermektedir (22).

İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda rölatif azalma defektlerinin her ikisi de Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda görülür ve hem genetik hem de çevresel faktörlere bağlıdırlar (21,23). Artmış insülin direnci başlangıçta adacık hücre kütlelerinde artış ve β hücrelerinin kendilerinde insülin üretiminin artması ile sağlanan insülin sekresyon artışı ile kompanse edilir. Enerji tüketiminden daha fazla besin alımının devam etmesi ile insülin direncindeki progressif artış, insülin sekresyonundaki artış ile yeterli kompanse edilemez ve ilk olarak bozulmuş glikoz toleransı sonrasında da diyabet gelişir (22).

Kas, karaciğer ve yağ dokusunda direnç ve β hücrelerinde yetersiz oluşturulan hücresel mekanizmalar benzer olup, aşırı enerji birikiminde olan gibi intrasellüler metabolizma değişiklikleri, intrasellüler trigliserit birikimi, anormal mitokondriyal fonksiyon ve inflamasyon gelişimine neden olur. Kişisel özelliklerin altında yatan genetik düzen, hiperglisemide uzamış enerji imbalansına neden olur.

Hiperglisemi ve dislipidemi insülin etkisi ve insülin sekresyonunu azaltırlar ve dokularda oluşan defektleri artırır (21,23).

2.6.7. Diyabet Komplikasyonları

Diyabetin sağlık üzerine olumsuz etkileri mikrovasküler (retina, böbrek ve olasılıkla nöropatik), makrovasküler (periferik ve koroner vasküler) ve nöropatik (otonomik ve periferik) komplikasyonları sonucudur (23,150). Diyabet aynı zamanda serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar için büyük bir risk etkenidir ve koroner kalp hastalığı riskini 2- 4 kat arasında artırmaktadır (148,150).

2.7. ŞİZOFRENİ: METABOLİK SENDROM ve DİYABET

2.7.1. Tarihsel Olarak:

Bozuk glikoz toleransı ve insülin direncine dair deliller, 20. yüzyılın ilk yarısında henüz antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanmadığı yıllarda bulunmuştur. Sir Henry Maudsley 1879 yılında “Aklın Patolojisi” adlı kitabında “Diyabet, deliliğin hüküm sürdüğü ailelerde sıklıkla kendini gösteren bir hastalıktır” diye yazmıştır (151). 1950’li yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, ilaç kullanmamış şizofreninin ilk atağını geçiren hastalarda ve antipsikotik ilaçların kullanılmasından önce, şizofreni hastalarında artmış Tip 2 diyabet yaygınlığından ve Tip I diyabet ile olası negatif ilişkisinden bahsedilmiştir ancak bu çalışmaların bazı yöntemsel sorunları mevcuttur (24).

2.7.2. İlk Atak Psikoz Hastalarında:

İkinci kuşak antipsikotik ajanların uygulamada her geçen gün daha fazla yer alması ve şizofreni hastalarında sık gözlemlenen DM tekrar bu iki hastalık arasındaki olası ilişkiye dikkatleri çekmiştir. Bazı araştırmacılar şizofreninin kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak DM için bir risk faktörü olabileceğini düşünmüşler. Yapılan çalışmalarda diyabet sıklığının genel nüfusa göre şizofreni hastalarında 2- 4 kat daha fazla olduğu ve yaygınlığının yüzde 15- 21 olduğunu bildirilmişlerdir (25- 27). Özellikle ilaç kullanmamış ve hastalığının ilk atağını geçiren psikotik hastalar üzerinde çalışmalar yoğunlaştırılmış ve yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarında bulunan anormal glikoz metabolizmasının kullanılan ilaçlardan (antipsikotikler) bağımsız olarak da bulunduğu söylenilmiştir (27,152) Yaş artışı, kadın cinsiyet ve Afrikalı-Amerikan etnik gruptan olmak, artmış diyabet riskiyle ilişkilendirilmiştir

(153). Ryan ve ark. (2003) tarafından yapılan ve şizofreninin ilk atağını geçiren ve hiçbir antipsikotik ilaç kullanmamış genç insanları içeren önemli bir çalışmada; Tip 2 diyabet gelişiminde rol oynadığı bilinen **“şizofreni, tek başına bozuk glikoz toleransından sorumlu bağımsız risk etkenidir”** sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada, hastaların yaş ortalamasının 33.6 olduğu ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının yüzde 15’inde glikoz toleransının bozuk olduğu tespit edilmiş (27).

Şizofreni ve Tip 2 diyabet arasındaki yüksek birliktelik oranı, bu iki hastalık arasında biyolojik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (29,30,154,155). Doğum öncesi beslenme bozukluğu, doğum öncesi stres ve düşük doğum ağırlığı gibi her iki hastalığa ait risk faktörlerinin ortak olmaları, genetik olarak da yatkınlığa neden olabileceğini düşündürmektedir (156). Ayrıca şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalarda da, genel topluma göre artmış oranda bozulmuş glikoz toleransı tespit edilmiştir (29,30). Tüm bu çalışmalardan hareketle şizofreni; kalıtım, kilo alımı, yaş artışı, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, etnik özellik, fiziksel aktivite yokluğu, kötü beslenme ve diyabete neden olan iatrojenik etkenler ile birlikte, Tip 2 diyabet gelişimi için bir risk etkeni olarak kabul edilebilir (31,32).

2.7.3. Antipsikotiklere Bağlı Metabolik Sendrom ve Diyabet Gelişimi:

Antipsikotik ilaçlar çeşitli mekanizmalarla kilo alımına yol açarlar, ancak bu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Kan glikozunun merkezi düzenlenmesi hipotalamus ile kontrol edilir ve bazı antipsikotikler tarafından da hipotalamik dopamin antagonizması, kan glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde bozukluklara öncülük ediyor olabilir. Özellikle serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} ve histamin H₁ reseptörlerinin blokajı “antipsikotiklerin neden olduğu diyabet” ile ilişkilendirilmiştir (32). Özellikle de kilo alımı etkilerinin H₁ reseptörü blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir (157). Kilo alımının diğer olası bir mekanizması 5-HT_{2C} reseptörlerinin antagonizmasına bağlı olabilir çünkü bu reseptörlerin ekspresyonu baskılanan farelerde, diğer farelerle kıyaslandığında kilo alımı tespit edilmiştir (158).

Yeni kuşak (atipik) antipsikotikler iştah üzerine etkili hormonların düzeyinde değişiklik yapmakta, hiperlipidemiye neden olarak insülin direnci geliştirmektedirler.

Bu hormonlardan en önemlisi leptin ve ghrelin üzerine olan etkileridir (159). Ghrelin, nöropeptid-y ve leptin grubu hormonlar açlığın ve tokluğun, merkezi ve periferik kontrolünde kritik rol oynarlar ve ilaçların sorumlu tutulduğu kilo alımının önemli düzenleyicileri olabilirler (154). En çok kilo artışı yapan antipsikotikler olan klozapin ve olanzapin, serum leptin düzeylerini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (160).

Tablo 2.4. Antipsikotik ilaçların metabolik profile etkileri- Jin ve ark (161)' dan alınmıştır.

İlaç	Kilo Artışı	Diyabet Riski	Lipid profilinde kötüleşme
Klozapin	+++	+	+
Olanzapin	+++	+	+
Risperidon	++	Tutarsız veriler	Tutarsız veriler
Ketiapin	++	Tutarsız veriler	Tutarsız veriler
Aripiprazol	+/-	—	—
Ziprasidon	+/-	—	—

Bu hormona duyarlılığın azalması, antipsikotik ilaçlar ile tedavi süresince sıklıkla görülen kilo alımının bir nedeni olabilir (160). Ayrıca olanzapin tedavisi alanlarda serum leptin düzeyleri kilo alımından bağımsız olarak da yüksek bulunmuştur (162). Halen kullanılsa bile daha önce antipsikotik tedavi alınmasının glikoz metabolizması parametreleri (açlık kan şekeri, insülin düzeyi, C-peptid ve HOMA-IR) ve kilo alımıyla ilişkili leptin hormonu düzeyleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (163).

Literatür taramalarında glikoz intoleransı, diyabet, hiperlipidemi ve hiperleptinemiye neden olmaları bakımından tüm antipsikotik ilaçların eşit düzeyde etkili olmadıkları görülmektedir. En sık olarak klozapin ve olanzapin sorumlu tutulmakta, ketiapin ve risperidon ile daha zayıf bir ilişki kurulmakta, ziprasidon ve aripiprazol ile henüz bir ilişki gösterilememiş durumdadır (164).

2.7.4. Etiyoloji: Şizofreni ile diyabet arasındaki yüksek birliktelik oranları nedeniyle olası etiyojolojiye yönelik bazı varsayımlar geliştirilmiştir.

Genetik:

Şizofreni ve Tip 2 diyabet arasındaki yüksek birliktelik oranı, bu iki hastalık arasında biyolojik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (153). Birbiri ile ilişkili çalışmalar hem şizofreni hem de bipolar bozuklukta ortak olası gen lokuslarının bulunduğu kromozomal bölgeler tarif etmişlerdir ve bu gen lokusları diyabete neden olabilecek faktörleri de içeren 4p, 10p14,13q32,18p11 ve 22q11–13 kromozomları üzerindedir (165). İnsanlarda dopamin D2 reseptör gen mutasyonlarının değişik oranlarda kaybı, aşırı kilo alımı ile ilişkilendirilmiştir (166). Bir varsayım da genlerdeki polimorfizmlerin, limbik sistemdeki dopaminerjik ton kuvvetini etkileyebileceği ve bu polimorfizmlerin de, şizofrenideki nöropsikolojik işlev bozukluğuna neden olan biyolojik substratları etkileyebileceğidir (167).

Nörogelişimsel modeller:

Diyabetik annelerin çocuklarında hipoksi, oksidatif stres ve artmış inflamasyon nedeniyle şizofreni gelişme riski yüksektir (168). Fötal alfa melatonin uyarıcı hormonunun (alfa-MSH) erken fötal büyüme belirteci olduğu ve diyabetik anne bebeklerinde anormal yükseklikte bulunduğu bildirilmiştir. Maternal diyabet vakalarında bu durum, beyin gelişimini ve olgunlaşmasını etkiler (169).

Nöroendokrinolojik modeller:

Şizofreni hastalarında, hipofizo-pitüiter-adrenal eksenindeki bozukluk nedeni ile yükselmiş kortizol düzeyleri vardır. Yükselmiş kortizol düzeyleri, birçok mekanizma ile diyabet gelişimine neden olabilir. Kortizol, yağ dokusu tokluk hormonu olan leptin düzeylerini düşürerek açlık hissine ve kilo alımına, bunun sonucu olarak da insülin direncine neden olabilir (170).

Çevresel modeller:

Yağdan zengin liften/posadan fakir diyet alışkanlığı, düşük fiziksel aktivite, düşük sosyo-ekonomik durum ve düşük eğitim seviyesi gibi etkenler, şizofreni hastalarında artmış diyabet sıklığından sorumlu faktörler olabilirler (169).

10 yıllık bir izlem çalışması olan CATİE ile antipsikotik ilaç kullanan hastalar ile sağlıklı kontroller yaş ve cinsiyet için eşleştirilerek karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre antipsikotik kullanan grupta sigara içimi, diyabet gelişimi,

hipertansiyon gelişimi ve vücut kitle indeksleri daha yüksek bulunmuş, total kolesterol düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (171).

Şizofreni, diyabet ve metabolik sendrom arasında antipsikotik ilaçlar kullanılsa bile yakın ilişki olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Şizofreni hastalarında görülen psikiyatrik ek bulgular, hastaların klinik özellikleri, kullandıkları ilaçlar, hastanede yatış durumları, hastalık süresi, tıbbi sorunlar için karmaşık bir etkileşim sağlamaktadır.

Görece az göç alan, hastanede yatmayan, daha çok tek ve atipik antipsikotik kullanan hastalarda diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom açısından şizofreni hastalarını araştırmak önemli görünmektedir. Bu araştırmada:

- 1) Bolu ilinde ayaktan TRSM' ye başvuran hastalarda klinik ve metabolik özelliklerin tanımlanması,
- 2) Hastalar ve kontrollerde klinik özelliklerin karşılaştırılması,
- 3) İnsülin direnci açısından hastalar ve kontrollerin farkına bakılması,
- 4) Metabolik sendrom sıklıkları,
- 5) Kan yağları karşılaştırılması,
- 6) Metabolik sendrom, insülin direnci ile klinik özelliklerin karşılaştırılması,
- 7) Metabolik sendrom, insülin direncinin patolojik olmasını yordayan etmenlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 30. 06. 2009 tarih ve 202 sayı ile onaylanmıştır. 09.06.2010 tarih ve 2010- 94 nolu kararı gereği Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden araştırma için destek alınmıştır.

Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne bağlı bir birim olan Toplum Ruh Sağlığı Merkezi tarafından 'Şizofreni' tanısı ile takip edilen hastalara ulaşılarak proje aktarıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden 35 hasta ve kontrol grubu olarak 29 kişi çalışmaya alındı. Hastalar ve kontrol grubu çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onayları alındı. Bilgilendirilmiş Olur Formu ekte sunulmuştur.

3.1.Çalışmaya Alınma Ölçütleri

- **Hastalar;** Çalışma süresi boyunca Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezi tarafından takip edilen şizofreni tanılı hastalar arasından, 18- 60 yaş arasında olan, çalışma dışı kalma ölçütü bulunmayan ve bilgilendirilmiş onay veren kişiler,
- **Kontrol Grubu:** Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi çalışanları arasından 18- 60 yaşları arasında bulunan, bilgilendirilmiş onay belgesi veren ve çalışma dışı kalma ölçütü bulunmayan yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzeyen kişiler alınmıştır.

3.2.Çalışma Dışı Kalma Ölçütleri:

- Diyabet tanısı bulunmak,
- Öyküsünde diyabet, glikoz intoleransı ya da insülin direnci yapan hastalığı bulunmak,
- İnsülin direncine neden olan ilaç kullanmak
- Ailede diyabet öyküsü bulunması
- Madde kullanım öyküsü bulunmak

3.3. Gereçler

- **Sosyo-Demografik form:** Araştırmacılar tarafından hazırlanmış sosyo-demografik verilerin sorgulandığı ve araştırmacılarca değerlendirilecek bir çizelgedir (Bkz. EK 2 ve 3).

- **SCID-I (DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme) Formu:** First ve ark. tarafından 1997'de geliştirilmiş tanı koydurucu ölçektir (172). Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve ark. (173) tarafından yapılmıştır. I. Eksen psikiyatrik bozukluk tanısını araştırmak için kullanılır. Yapılandırılmış bir klinik görüşme biçimindedir. Görüşme sorularını içeren uygulama kitapçığı ve bu bulguların üzerine işaretlenerek kaydedildiği puanlama cetveli vardır. Uygulama puanlama cetveline işaretlenerek yapılır. Hastanın yanı sıra hasta yakınları, tıbbi kayıtlar ve tedavi ekibi de bilgi kaynağı olarak kullanılır.
- **İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD):** Tek bir ölçü kullanarak genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izleme açısından yararlıdır. Ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevselliğe göre değerlendirilir. Genel işlevselliği 0 ile 100 arasında değerlendirilmesini sağlar (174).
- **Klinik Global İzlenimler Ölçeği (Clinical Global Impressions) (CGI):** Guy ve arkadaşlarınca 1976 yılında geliştirilmiştir. Araştırmalarda hastalığın şiddeti ve iyileşme derecesini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Şiddet ve global iyileşmeyi ölçen iki alt ölçekten oluşur. Bu çalışmada şiddet alt ölçeği kullanılmıştır.
- **PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği):** Kay ve ark. tarafından (175) 1987 yılında geliştirilmiştir. 1999 yılında Kostakoğlu ve ark. (176) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji ölçeği olmak üzere üç alt ölçekten oluşur. Pozitif ve negatif belirtilere ek olarak bedensel kaygı, anksiyete, suçluluk duyguları, gerginlik, manyerizm, depresyon, motor yavaşlama, iş birliği kuramama, olağan dışı düşünce içeriği, dikkat, yargı, içgörü, irade bozukluğu, dürtü denetimi, zihinsel aşırı uğraş ve sosyal kaçınmayı da değerlendiren bir ölçektir.
- **Waldrop skalası:** Waldrop MF ve arkadaşları (125) tarafından geliştirilmiş 56 maddeden oluşan ve görüşmeci tarafından var/yok olarak değerlendirilen minör fiziksel anomalilere bakılan bir ölçektir.
- **AİMS (Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği):** Amerikan Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) tarafından 1974 yılında geliştirilmiştir. On iki madde içerir (177). Bedenin farklı bölümlerindeki anormal hareketleri ölçmek için

geliştirilmiştir. Sıklıkla yeni antipsikotik ilaçların değerlendirilmesinde kullanılır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır.

- **Beck Depresyon Envanteri (BDE):** Aaron T Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiş (178) ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından 1989 yılında yapılmıştır (179). Depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Sağlıklı ve psikiyatrik hasta gruplarına uygulanabilen bir kendini değerlendirme ölçeğidir.
- **Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ):** Beck ve ark. tarafından 1988 yılında geliştirilmiş (180), Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1998 yılında Ulusoy ve ark. tarafından yapılmıştır (181). Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılan kendini değerlendirme ölçeğidir.
- **Biyokimya Testleri** Hemogram, ALT, AST, GGT, Bilirubin (total, direkt, indirekt), Sodyum, Potasyum, Üre, Kreatinin, Kolesterol (total, HDL, LDL), Trigliserit, Açlık Kan Glikozu, 75 gramlık Oral Glukoz Tolerans Testi ve Plazma İnsülin Düzeyi ölçümü, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyokimya Laboratuvarı'nda değerlendirildi.
- **Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT):** Test 8- 12 saat açlıktan sonra sabah uygulanır. Test süresince hasta oturur durumda bulunur, su dışında herhangi bir şey yiyip içemez. Yetişkinler için 75 gram glikoz bulunan solüsyon açlık kan şekeri ölçümünden 5 dakika sonra oral yoldan verilir. Solüsyon içiminden 120 dakika sonra kan glikoz konsantrasyonları ölçülür (182).
- **HOMA-IR hesaplaması:** Perez-Martin ve ark. tarafından 2002 yılında geliştirilmiştir. HOMA-IR açlık plazma glikozu ve serum insülin konsantrasyonu ile insülin direnci ve β -hücre direncini belirlemek için alternatif bir yoldur (182,183). Serum açlık insülin konsantrasyonu (mIU/ml) x açlık plazma glikoz konsantrasyonu (mg/dl)/405 formülü ile hesaplanabilir.
- **Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** Beden ağırlığı değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir, kg cinsinden beden ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır (184).

3.4. İşlem

Araştırmaya katılmayı kabul eden 35 hasta, SCID-I ile değerlendirildi ve tanıları kesinleştirildi. Hastalıklarının şiddetini belirlemek amacıyla PANSS, minör malformasyonları belirlemek için Waldrop skalası ve anormal istemsiz hareketler için AIMS uygulandı. Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Ölçeği verildi. Kontrol grubuna SCID-I, Beck Depresyon Envanteri, Beck Anksiyete Ölçeği ve Waldrop skalası uygulandı. Biyokimya Laboratuvarı'nda tüm gruplardan biyokimyasal parametreler ve plazma insülin düzeyleri için kan alındı. Plazma glikoz ve insülin düzeyleri belirlenen katılımcıların insülin dirençleri HOMA-IR yöntemiyle saptandı. Hasta grubuna 75 gramlık Oral Glukoz Tolerans Testi uygulandı.

3.5. İstatistik

Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığını anlamak için “Kolmogorov-Smirnov testi” ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin normal dağılan sayısal verileri bağımsız örneklerde t testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan örneklerde ise sayısal verilerin karşılaştırılmasında Man Whitney U testi uygulanmıştır. Hasta ve kontrollerin cinsiyet metabolik sendrom görülme gibi kategorik değişkenleri ki kare testi ile değerlendirilmiştir.

Hastalarda insülin düzeyleri, HOMA IR ve metabolik sendromu belirleyen etmenler için aşamalı lineer regresyon analizi yapılmıştır.

Hastaların demografik verileri, klinik testleri ve psikiyatrik ölçeklerin korelasyonları için pearson korelasyon analiz uygulanmıştır. $P=0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya 35 hasta, 29 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 64 kişi alındı. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, eğitim durumları, medeni halleri, çalışma durumları, yaşadığı yer ve sosyal güvence tipi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Bulguları

		Şizofreni (n=35)		Kontrol (n=29)		P =0. 05
Yaş (ortalama±standart sapma)		36.31±11.08		32.28±4.86		0.073 (student T Testi)
Cinsiyet	Kadın	23	%37.1	12	%41.4	X ² :0.120 P=0.79
	Erkek	12	%62.9	17	%58.6	
Eğitim	İlköğretim	24	%68.6	0	%0	X ² :33.367 P=0.000
	Lise	8	%22.9	14	%48.3	
	Üniversite	3	%8.6	15	%51.7	
Çalışma durumu	Çalışıyor	3	%8.6	29	%100	X ² :53.09 P=0.000
	Çalışmıyor	32	%91.4	0	%0	
Yaşadığı yer	Kırsal	14	%40	0	%0	X ² :14.808 P=0.000
	Kent	21	%60	29	%100	
Sosyal güvence tipi	Yeşil Kart	4	%11.4	0	%0	
	SSK	21	%60	14	%48.3	
	Bağ Kur	4	%11.4	0	%0	
	E Sandığı	5	%14.3	15	%51.7	
	Diğer	1	%2.9	0	%0	
Medeni Durum	Evli	11		17		X ² :4.765 P=0.029
	Bekar	24		12		

Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları ($p=0.073$) ve cinsiyet açısından ($p=0.79$) eşleştirilmiştir. Hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde eğitim düzeyleri daha düşük, daha az çalışmakta, daha çok bekar ve daha çok kırsal bölgede yaşamaktadırlar. Kontrol grubunda kimse yeşil kartlı değilken hastaların yaklaşık onda biri yeşil kartlıdır.

4.2. Klinik Özellikler

Hasta ve kontrol grubuna ait sigara bağımlılığı, ailede tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü, şiddet ve özkıyım öyküsüne ait veriler Tablo 4. 2.'de verilmiştir. Her iki grup arasında sigara bağımlılığı ve ailede tıbbi ve psikiyatrik hastalık bulunması yönünden fark yokken, şiddet ve özkıyım öyküsü hasta grubunda istatistiksel fark oluşturacak biçimde yüksektir.

Tablo 4. 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş ve Soygeçmiş Bulguları

		Şizofreni (n)	Kontrol (n)	
Sigara Bağımlılığı	Var	16	11	X^2 :0.394 P=0.530
	Yok	19	18	
Ailede tıbbi hastalık öyküsü	Var	18	14	X^2 :0.63 P=0.802
	Yok	17	15	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	6	1	X^2 :3.05 P=0.116(Fisher exact test)
	Yok	29	28	
Özkıyım öyküsü	Var	10	0	X^2 :9.820 P=0.001 (Fisher exact test)
	Yok	25	29	
Şiddet öyküsü	Var	9	0	X^2 :8.67 P=0.030 (Fisher exact test)
	Yok	26	29	

Hasta grubunun cinsiyetlere göre eğitim, hastalık ve ilk psikiyatrik başvuru süreleri ile hastaneye yatış ortalamaları Tablo 4. 3.'te verilmiştir.

Tablo 4. 3. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete göre Hastalık Öyküsü Bulguları

	Kadın (ortalama) ±standart sapma	Erkek (ortalama) ±standart sapma	P
Eğitim süresi	7.76±3.58	7.77±3.02	P=0.869**
Hastalık süresi (ay)	118.15±114.56	111.63±92.93	P=0.855*
İlk psikiyatrik başvurudan geçen zaman(ay)	114.46±118.45	109.09±90.09	P=0.880*
Psikiyatrik yatış sayısı	0.53±0.51	4.53±3.82	P=0.036**

* Student t Testi

** Mann Whitney U Testi

Kadın ve erkek şizofreni hastalarında eğitim süresinde, hastalık süresinde, ilk psikiyatrik başvuruda anlamlı fark olmamasına rağmen kadın hastaların hastalık

süreleri daha uzun ve ilk psikiyatrik başvuruları daha geçtir. Erkek hastaların hastane yatış sayıları kadınlardan anlamlılık oluşturacak şekilde fazladır ($p=0.036$).

Şizofreni hastalarının kimlerle yaşadığı, geçimlerini nasıl sağladıkları, psikiyatri kliniğine yatırılma öyküleri ve ruh hallerini tanımlamaları ile ilgili veriler Tablo 4. 4'tedir.

Tablo 4. 4. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri I

		Sayı	Yüzde
Kimle yaşıyor	Yalnız	1	2.9
	Yalnız değil	34	97.1
Geçinebilme	Maluliyet	9	25.7
	Ailesi	24	68.6
	Kendisi	2	5.7
Psikiyatri kliniğine yatış	Var	26	74.3
	Yok	9	25.7
Ruh hali tanımlaması özel bildirim	Kötü	4	11.4
	Orta	11	31.4
	İyi	20	57.1
	Çok iyi	0	0

Hastalardan sadece biri yalnız yaşamaktadır. Hasta grubunun dörtte biri hiç hastaneye yatırılmamış sadece ayaktan takip edilmişlerdir. Kendi ruh halini kötü ya da çok iyi olarak tanımlayan hasta bulunmamakla birlikte yüzde 57.1' i iyi olarak tanımlamıştır. Hastaların kendilerini tanımladıkları durum işlevselliklerin değerlendirildiği ölçeklerle orta düzeyde koreledir. (IGD $r=.554$ $p=.002$ ve CGI $r=.680$ $p=.000$).

Şizofreni hastalarının alt tipleri ve psikotik semptomları Tablo 4. 5.'te verilmiştir. Paranoid alt tip ile psikotik semptomlardan referans ve perseküsyon sanrıları, işitme varsanıları, uygunsuz duygulanım ve negatif belirtilerin yoğunluğu dikkat çekmektedir.

Tablo 4. 5. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri-II

Psikiyatrik tanı	Paranoid şizofreni	28	%80
	Dezorganize şizofreni	2	%5.7
	Ayrışmamış şizofreni	4	%11.4
	Katatonik şizofreni	0	%0
	Rezidüel şizofreni	1	%2.9
Sanrılar	Referansiyel	31	%88.6
	Perseküsyon	29	%82.9
	Grandiyöz	17	%48.6
	Somatik	12	%34.3
	Diğer	15	%42.9
Varsanılar	İşitsel	30	%85.7
	Görsel	14	%40
	Dokunma	1	%2.9
Davranış	Katatonik	0	%0
	Dezorganize davranma	15	%42.9
	Uygunsuz duygulanım	34	%97.1
	Dezorganize konuşma	22	%62.9
Negatif belirtiler	Negatif belirti var	33	%94.3

4. 3. Psikometrik Değerler

Psikiyatrik Hastalık Bulgularına Ait Ölçekler

Şizofreni hastaları ile kontrol gruplarına uygulanmış olan psikometrik ölçümlerin sonuçları tablo 4. 6.'da verilmiştir.

Tablo 4. 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Psikiyatrik Hastalık Ölçekleri

		ŞİZOFRENİ n=35	KONTROL n=29	P
		Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
BDE		14.17±9.96	6.24±5.64	P=0.000*
BAÖ		12.80±8.84	5.6±6.55	P=0.001*
PANSS		84.29±20.105	36.28±3.19	p=0.000*
BDE kesme puanı	Üzeri	12	0	P=0.001*
	Altı	23	29	

* Student t Testi

Hasta grubunun hem BDE hem de BAÖ puan ortalamaları kontrol grubunda anlamlı olarak yüksektir. Ayrıca 12 hastanın BDE puanları belirlenmiş olan kesme puanının üzerindedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenirlik çalışmasında önerilen puan olan BDE 17 ve üzeri kesme puanı kabul edilmiştir.

Fenomenolojik ve Fizik Muayene İle Bulgu Verebilen Ölçekler

Tablo 4. 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Fenomenolojik ve Fizik Muayeneyle Bulgu Veren Ölçeklerin Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması

		ŞİZOFRENİ n=35	KONTROL n=29	P
		Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
Waldrop Skalası		4.46±1.44	0.90±0.976	P=0.000*
AIMS		3.09±6.06	0	p=0.000*

* Mann Whitney U Testi

Şizofreni hastalarında MFA daha sık gözlenmektedir ve beklenilebileceği gibi AIMS ortalamaları kontrollerden yüksektir.

Tablo 4. 8. Şizofreni Hastalarında Sık Gözlenmiş MFA

	Şizofreni		Kontrol		p
	Var	Yok	Var	Yok	
Belirgin oksiput	6	29	0	29	0.028
Düz alın	19	16	0	29	0.0001
Düz oksiput	16	19	2	27	0.001
Kulak memesinde kırıxıklık	12	23	2	27	0.008
Yumuşak ve esnek kulak	8	27	0	29	0.006

Şizofreni hastalarında Waldrop skalası ile değerlendirilen fiziksel anomaliler içerisinde belirgin oksiput, düz alın, düz oksiput, kulak memesinde kırışıklık ve yumuşak ve esnek kulak kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazladır. Daha fazla olan anomaliler baş çevresine lokalizedir.

İşlevselliği Ölçen Psikiyatrik Ölçekler

Tablo 4. 9. Ortalama Puanlarına Göre Hasta ve Kontrol Grubunda İşlevselliği Ölçen Psikiyatrik Ölçeklerin Karşılaştırılması

	Şizofreni(n=35)	Kontrol(n=29)	P
	Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
IGD	46.37±10.75	92.76±4.4	p=0.000*

* Student t Testi

Şizofreni hastalarının işlevsellikleri daha düşük ve klinik izlenim puanları beklenildiği gibi daha yüksektir. Elde edilen verilere göre şizofreni hastalarında daha fazla minör fiziksel anomali, daha yüksek BDE, BAÖ, PANSS, AIMS ve daha düşük IGD puanları mevcuttur. Şizofreni hastaları güçlü istatistiksel anlamlılık düzeyde depresif ve anksiyetelidir. İşlevsellikleri ileri düzeyde düşüktür.

Şizofreni hastalarını cinsiyetlere göre gruplandırdığımızda erkek hastaların daha yüksek BDE puan ortalamaları vardır ve daha fazla sayıda hasta BDE kesim puanını geçmiştir. Kadın hastaların ise istatistiksel fark oluşturacak şekilde daha yüksek PANSS puanları mevcuttur. BAÖ puan ortalamaları her iki cinsiyette de benzerdir.

Şizofreni Hastalarında Cinsiyete Göre Psikiyatrik Hastalık Bulguları

Tablo 4. 10. Şizofreni Hastalarında Cinsiyete Göre Psikiyatrik Hastalık Bulguları Ölçeklerinin Karşılaştırılması

	Kadın (ortalama)	Erkek (ortalama)	P
BDE	12.77±10.06	15.00±10.04	P=0.530*
BAÖ	12.85±8.11	12.77±9.44	P=0.981*
PANSS	93.46±20.06	78.86±18.47	P=0.036*
BDE kesim puanı üstü	4	8	0.736

* Student t Testi

Cinsiyete Göre Fenomenolojik ve Fizik Muayene İle Bulgu Verebilen Ölçekler

Tablo 4. 11. Cinsiyete Göre Şizofreni Hastalarının Fenomenolojik ve Fizik Muayeneye Bulgu Veren Ölçeklerin Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması

	Kadın (ortalama)	Erkek (ortalama)	P
Waldrop Skalası	4.54±1.33	4.41±1.53	P=0.802*
AIMS	2.54±4.03	3.41±7.06	P=0.985**

* Student t Testi

** Mann Whitney U Testi

Minör anomali sıklığı her iki cinsiyette benzerdir. Erkek hastaların daha fazla anormal istemsiz hareketleri olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık oluşmamıştır.

İşlevselliği Ölçen Psikiyatrik ölçekler

Tablo 4. 12. Şizofreni Hastalarında Cinsiyet ve Ortalama Puanlarına Göre İşlevselliği Ölçen Psikiyatrik Ölçeklerin Karşılaştırılması

	Kadın (ortalama)	Erkek (ortalama)	P
İGD	43.92±11.45	47.82±10.30	P=0.307*
CGI	4.69±0.75	4.36±1.00	P=0.260**

* Student t Testi

** Mann Whitney U Testi

Cinsiyetlere göre hasta grubunun psikometrik ölçümleri değerlendirildiğinde kadınların minör fiziksel anomali görülme sıklıkları ve pozitif ve negatif semptomlar puanları erkeklerden yüksek saptanmış ancak sadece PANSS için istatistiksel anlamlılık görülmüştür (p=0.036). Kadın hastaların işlevsellikleri erkeklere göre daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Erkek hastalarda daha fazla anormal istemsiz hareketler gözlenmiş ve daha yüksek Beck Depresyon Envanteri puanı almışlardır, ancak istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir.

4. 4. Tıbbi ve Metabolik Değerler

Hasta ve Kontrollerin Tıbbi Değerleri; Şizofreni hastaları ile kontrol grubuna ait fiziksel muayene ölçümleri ve metabolik değerler Tablo 4. 13. 'te verilmiştir.

Tablo 4. 13. Hasta ve Kontrol Grubunda Fizik Muayene Ölçümlerinin Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması

	Şizofreni (n=35)	Kontrol (n=29)	P
	Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma	
Boy	168.11±9.73	170.75±7.91	P=0.244*
Kilo	79.02±14.29	74.75±12.15	P=0.208*
Beden kitle indeksi	28.28±6.23	25.31±3.69	P=0.028*
Baş çevresi	53.95±2.42	55.69±1.85	P= 0.02*
Bel çevresi	94.94±12.74	87.448±11.91	P=0.019*
Sistolik TA	115.71±12.13	113.10±9.39	P=0.497**
Diastolik TA	71.85±10.00	71.89±10.03	P=0.971**

* Student t Testi

** Mann Whitney U Testi

Hastalar kontrollere daha kısıdırlar ve ağırlıkları daha fazladır ancak arada bulunan farklar anlamlı değildir. Hastaların bel çevresi ve VKİ' leri anlamlı düzeyde büyük, baş çevreleri ise küçüktür. Her iki grubun da arteriyel tansiyonları benzerdir.

Ancak cinsiyetlere göre bakıldığında kadın hastaların baş çevreleri kontrol grubunda bulunanlardan daha küçüktür ve beden kitle indeksleri daha büyüktür. Her iki karşılaştırma da istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmaktadır.

Tablo 4.14. Cinsiyet Farklılığına Göre Fizik Muayene Ölçümlerinin Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması

		Şizofreni (n=35)	Kontrol (n=29)	P
		Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma	
Boy	Kadın	160.53±8.28	164.50±4.03	0.147*
	Erkek	172.59±7.59	175.17±6.94	0.281*
Kilo	Kadın	78.31±17.38	67.41±10.29	0.072*
	Erkek	79.45±12.55	79.94±10.80	0.898*
Vücut kitle indeksi	Kadın	30.78±8.36	24.92±3.99	0.037*
	Erkek	26.80±4.09	25.59±3.57	0.339*
Baş çevresi	Kadın	52.30±2.42	55.50±1.00	0.000*
	Erkek	54.93±1.86	55.82±2.29	0.189*

* Student t testi

Hasta ve Kontrollerin Diyabete Yatkınlıkla İlgili Bulgularının Karşılaştırılması;

Tablo 4. 15. Hasta ve Kontrol Grubunda Diyabete Yatkınlıkla İlgili Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması

	Şizofreni n=35	Kontrol n=29	P
	Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
Açlık kan şekeri	102.40±15.10	89.79±6.29	p=0.000*
Homa IR	1.87±2.39	0.94±0.78	p=0.027**
HOMA-IR patolojik	7	1	Ki kare p=0.063
Kan insülin düzeyi	6.88±7.75	4.28±3.55	p=0.209**

* Student t Testi

** Mann Whitney U Testi

Hasta ve kontrol grubu arasında HOMA yöntemiyle hesaplanan insülin direnci değerleri arasında anlamlı fark vardır ve hastaların değerleri daha yüksektir.

Hasta ve Kontrollerin Kan Yağlarıyla İlgili Bulgularının Karşılaştırılması;

Tablo 4. 16. Hasta ve Kontrollerin Kan Yağlarıyla İlgili Bulgularının Karşılaştırılması

	Şizofreni n=35	Kontrol n=29	P
	Ortalama ±standart sapma	Ortalama ±standart sapma	
Trigliserid	165.74±119.43	140.06±70.89	P=0.479**
HDL	37.09±9.96	38.56±10.29	P=0.576*
LDL	99.45±35.27	90.72±20.92	P=0.246*
VLDL	33.05±23.87	28.03±14.14	P=0.474**
Total Kolesterol	169.17±33.55	157.17±22.49	P=0.115*

* Student t Testi

** Mann Whitney U Testi

Şizofreni hastaları ile kontrol grubunun kan yağı düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Hasta ve Kontrollerin Metabolik Sendrom Bulgularının Karşılaştırılması;

Tablo 4.17. Hasta ve Kontrollerin Metabolik Patolojilere Göre Karşılaştırılması

	Şizofreni	Kontrol	P
ATP III	13	5	0.078
ATP III – A	13	5	0.078
IDF	14	4	0.020

Şizofreni hasta grubu ile kontrol grubu arasında IDF kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı ($p=0,020$) göre istatistiksel fark vardır. Hasta grubunda metabolik sendrom daha sık görülmektedir.

Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Tıbbi Değerleri;

Tablo 4.18. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Tıbbi Değerleri

	KADIN	ERKEK	P
	Ortalama±standart sapma	Ortalama±standart sapma	
Boy	160.53±8.28	172.59±7.59	0.000
Kilo	78.31±17.38	79.45±12.55	0.824
Vücut kitle indeksi	30.78±8.36	26.80±4.09	0.067
Baş çevresi	52.30±2.42	54.93±1.66	0.001
Bel çevresi	95.69±17.94	94.50±8.86	0.794
Sistolik TA	115.76±13.20	115.68±11.78	0.984
Diastolik TA	74.23±12.22	70.45±8.04	0.448

Kadın hastaların boyu erkeklerden daha kısa ve baş çevresinin daha küçük olduğu tespit edilmiştir ($p=0.000$ ve $p=0.001$). Ağırlıkları, VKİ'leri, bel çevreleri ve arteriyel tansiyonları benzer bulunmuştur.

Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Diyabete Yatkınlıkla İlgili Bulgularının Karşılaştırılması;

Hasta grubunda açlık kan şekeri, İnsülin düzeyleri ve HOMA yöntemiyle saptanan insülin dirençleri arasında fark saptanmamıştır. Kadınlarda OGTT değerleri anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 4. 19. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Diyabete Yatkınlıkla İlgili Etmenlerin Karşılaştırılması

		Kadın	Erkek	p
		Ortalama ±Standart Sapma	Ortalama ±Standart Sapma	
Açlık Kan Şekeri		99.07±15.77	104.36±14.69	0.324
OGTT		131.54±47.75	102.68±30.36	0.042
İnsülin Düzeyi		5.17±3.67	7.89±9.31	0.801
HOMA-IR Değeri		1.29±1.03	2.21±2.82	0.724
HOMA-IR	Patolojik	2	5	0.689
	Pat. Değil	11	17	
OGTT	Patolojik	8	11	0.350
	Pat. Değil	4	11	

Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Kan Yağlarıyla İlgili Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo 4. 20. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Kan Yağlarıyla İlgili Bulgularının Karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	P
Trigliserid	146.38±52.05	177.18±145.52	0.469
HDL	36.41±12.21	37.5±8.67	0.761
LDL	116.23±36.27	89.54±31.40	0.028
VLDL	29.15±10.44	35.36±29.07	0.801
Total Kolesterol	181.92±42.22	161.63±25.37	0.084

Hasta grubunda bulunan kadınların Total kolesterol ve LDL düzeyleri daha yüksek, trigliserit düzeyleri daha düşüktür. HDL düzeyleri benzerdir. LDL düzeylerinin erkeklerden yüksek olması istatistiksel yönden anlamlıdır.

Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Metabolik Sendrom Bulgularının Karşılaştırılması;

Cinsiyet farklılığına göre hasta grubunun patolojik parametrelerle karşılaştırılmasında IDF kriterlerine metabolik sendrom kadınlarda daha sık

görülmüştür($p=0.046$). Diğer değerlendirmelerde cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 4. 21. Şizofreni Hastalarının Cinsiyete Göre Metabolik Patolojilerinin Karşılaştırılması

Metabolik Sendrom		Kadın	Erkek	P
ATP III	Var	7	6	0.157
	Yok	6	16	
ATP III – A	Var	7	6	0.157
	Yok	6	16	
IDF	Var	8	6	0.046
	Yok	5	16	

4. 5. İlaç Kullanımıyla İlişkili Etmenler

Şizofreni Hastalarında Kullanılan İlaçlar; Şizofreni hastalarının monoterapi ve kombine tedavi almalarının patolojik değerlere etkisi Tablo 4.22 ve Tablo 4.23’ te verilmiştir.

Tablo 4. 22. Şizofreni Hastalarının Kullandığı İlaçlar

İlaç	Sayı	Yüzde
Risperidon	6	17.1
Ketiapin	3	8.6
Klozapin	4	11.4
Olanzapin	3	8.6
Amilsülpirid	3	8.6
Aripiprazol	1	2.9
Zuklopentiksol	1	2.9
Ziprasidon	2	5.7
Olanzapin + ketiapin	1	2.9
Ketiapin + depo	3	8.6
Klozapin + risperidon	1	2.9
Risperidon + ketiapin	2	5.7
Ketiapin + haloperidol	2	5.7
Ziprasidon + klorpromazin	1	2.9
Olanzapin + depo	1	2.9
Klozapin + amilsülpirid	1	2.9
Toplam	35	100

Tablo 4. 23. Şizofreni Hastalarının Kullandığı İlaçların Gruplandırılması

İlaç Tipi	Sayı	Yüzde
Sadece Atipik antipsikotik	26	74.3
Sadece Tipik antipsikotik	1	2.9
Tipik + atipik antipsikotik	3	8.6
Depo antipsikotik + atipik antipsikotik	5	14.3
Toplam	35	100

Çoklu İlaç Kullanımıyla Tıbbi Değerlerin İlişkisi;

Tablo 4. 24. Çoklu İlaç Kullanımıyla Diyabete Yatkınlık Bulgularının Karşılaştırılması

	Kombine Tedavi	Monoterapi	P
Açlık Kan Şekeri	105.16±15.66	100.95±14.94	0.442
HOMA IR	1.57±1.31	2.02±2.80	0.745
İnsülin Düzeyi	5.67±4.16	7.51±9.10	0.824
OGTT	101.54±38.70	117.68±38.66	0.267
OGTT	Patolojik	6	0.610
	Pat. Değil	13	
HOMA-IR	Patolojik	6	0.670
	Pat. Değil	9	

Hastaların çoklu ilaç kullanımlarıyla açlık kan şekeri, insülin düzeyi, OGTT, HOMA yöntemiyle hesaplanan insülin direnci ve OGTT'nin patolojik değerleri arasında fark bulunmamıştır.

Tablo 4. 25. Çoklu İlaç Kullanımıyla Kan Yağları İlişkisi

	Kombine Tedavi	Monoterapi	P
Trigliserid	185.75±167.98	155.30±87.20	0.482
HDL	41.53±10.57	34.78±9.01	0.056
LDL	93.08±38.70	102.78±33.77	0.448
VLDL	37.00±33.56	31.00±17.45	0.986
Total Kolesterol	170.25±23.16	168.60±38.35	0.893

Hastaların çoklu ilaç kullanımı ve monoterapi arasında lipid profilleri yönünden fark bulunmamıştır.

Hasta grubunda monoterapi ya da kombine tedavi kullanıyor olmaları ile her üç tanı sistemine göre de metabolik sendrom gelişimi arasında fark tespit edilmemiştir.

Tablo 4. 26. Çoklu İlaç Kullanımıyla Metabolik Sendrom İlişkisi

		Kombine Tedavi	Monoterapi	P
ATP III	Yok	10	12	0.139
	Var	2	11	
ATP III – A	Yok	10	12	0.139
	Var	2	11	
IDF	Yok	9	12	0.282
	Var	3	11	

Tablo 4. 27. Çoklu İlaç Kullanımıyla Psikiyatrik Ölçeklerin İlişkisi

		Kombine Tedavi	Monoterapi	P
BDE		19.33±8.835	11.48±9.610	0.025
BAÖ		13.50±9.020	12.43±8.938	0.741
PANSS		85.33±13.041	83.74±23.211	0.828
BDE	Var	4	4	0.007
	Yok	8	19	
IGD		43.00±9.639	48.13±11.079	0.184
CGI		4.50±0.674	4.48±1.039	0.678
Waldrop		4.58±1.240	4.39±1.559	0.714
AIMS		3.67±4.292	2.78±6.882	0.218

Kombine tedavi alan hastalarda hem ortalama puanlara göre ($p=0.0025$) hem de kesme puanına göre daha yüksek Beck Depresyon Envanteri puanları hesaplanmıştır ($p=0.007$). BAÖ, PANSS, IGD, CGI ve AIMS puanları ile minör fiziksel anomali sıklıklarında fark saptanmamıştır.

4. 6. Klinik Özelliklerle Tıbbi Özelliklerin İlişkileri

Şizofreni Hastaları ve Normal Kontrollerle Klinik Özelliklerle Psikiyatrik Ölçek Puanlarının korelasyonları:

- a) Yaş ile bel çevresi ($r=0.321$ $p=0.01$), vücut Kitle İndeksi ($r=0.337$ $p=0.006$), AIMS puanı ($r=0.434$ $p=0.0001$), hastalık süresi ($r=0.619$ $p=0.0001$) ile pozitif korelasyon içerisindedir.
- b) Erkek cinsiyet boyla ($r=0.617$ $p=0.0001$) ve baş çevresi ile ($r=0.312$ $p=0.012$) ile pozitif korelasyon içerisindedir.

- c) **Suicid öyküsü**; ailede suicid öyküsü ile($r=0.293$ $p=0.019$), CGI($r=0.479$ $p=0.000$), PANNS($r=0.358$ $p=0.04$), BDE($r=0.462$ $p=0.000$), hastalık süresi($r=0.339$ $p=0.006$) ve psikiyatriye yatışla($r=0.345$ $p=0.005$) pozitif korele iken baş çevresi($r=-0.268$ $p=0.032$) ve IGD ile ($r=-.366$ $p=0.03$) negatif korelasyon içerisindedir.
- d) **Şiddet öyküsü** ile ailede suicid öyküsü($r=0.311$ $p=0.012$), boy($r=-0.463$ $p=0.001$), bel çevresi($r=0.332$ $p=0.007$), vücut kitle indeksi ($r=0.470$ $p=0.000$), CGI($r=0.479$ $p=0.000$) PANSS($r=0.493$ $p=0.000$), BDE($r=0.321$ $p=0.010$), Waldrop($r=0.362$ $p=0.03$), hastalık süresi($r=0.533$ $p=0.000$) ve psikiyatriye yatışla($r=0.306$ $p=0.014$) pozitif koreledir. Şiddet öyküsü ayrıca baş çevresi($r=-0.391$ $p=0.001$), IGD($r=-0.471$, $p=0.000$), toplam eğitim($r=-.466$ $p=0.000$) ile negatif koreledir.
- e) **En son tedavi tipi** ise ilaçların sınıflandırması dışında bir bulguyla korele bulunmamıştır.
- f) **Psikiyatrik ilaç** değişkeni Beck Depresyon Envanteri toplam puanı ile koreledir($r=0.487$ $p=0.03$).
- g) **Risperidon kullanımı** BDE($r=-0.402$ $p=0.017$) ve BAÖ($r=-0.389$ $p=0.021$) ile negatif korele bulunmuştur.
- h) **Olanzapin kullanımı** ailede psikiyatrik hastalık öyküsü($r=0.402$ $p=0.017$) ve IGD($r=0.346$ $p=0.042$) ile pozitif korele bulunmuştur. Bel çevresi($r=-0.397$ $p=0.018$) ile ise negatif korelasyona sahiptir.
- i) **Ketiapin kullanımı** AİMS toplam puanı ile korele($r=0.422$ $p=0.011$) bulunmuştur.
- j) **Klozapin kullanımı** hiçbir değişkenle korele bulunmamıştır.
- k) **Kombine ilaç kullanımı** BDE($r=0,380$ $p=0,025$) ile korele bulunmuştur.

Şizofreni Hastaları ve Normal Kontrollerle Klinik Özelliklerle Diyabete Yatkınlık Sağlayan Etmenlerin Korelasyonu:

- a) **Yaşla** IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı koreledir($r=0.340$ $p=0.046$).

- b) **Erkek olmak** IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı($r=-0.338$ $p=0.047$) ve OGTT ile negatif ($r=-0.356$ $p=0.042$) koreledir.
- c) **Şiddet öyküsü** ile metabolik sendrom ATP III ve ATP III - A koreledir($r=0.359$ $p=0.034$).
- d) **En son tedavi tipi** ile ilaçlarla ilgili değişkenlerin dışında OGTT ile negatif($r=-0.410$ $p=0.018$) koreledir.
- e) **Risperidon kullanımı** metabolik sendrom ATP III ve ATP III - A ile negatif koreledir($r=-0.350$ $p=0.039$).
- f) **Ketiapin kullanımı** metabolik sendrom ATP III ve III A koreledir($r=0.398$ $p=0.018$).
- g) **Depo ve antipsikotik kullanımı** OGTT ile negatif koreledir($r=-0.375$ $p=0.032$).

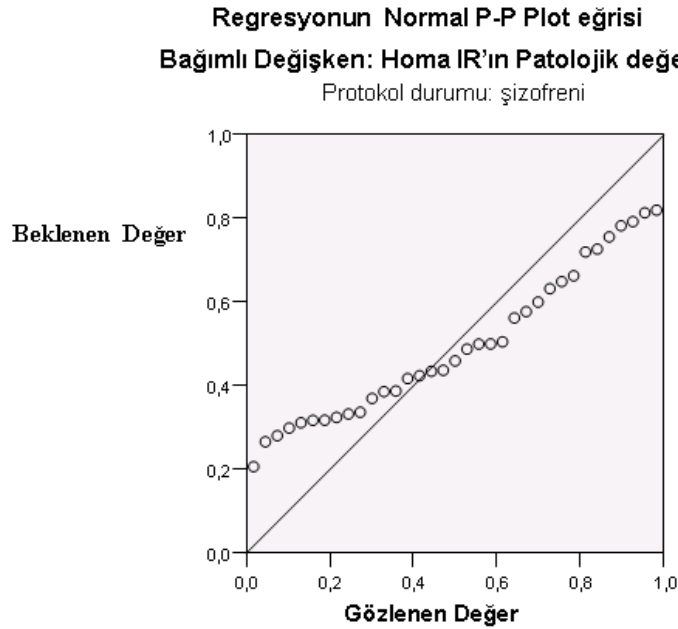
Şizofreni Hastaları ve Normal Kontrollerle Klinik Özelliklerle Kan Yağları ve Metabolik Sendrom Korelasyonu:

- a) **Erkek olmakla düşük LDL** ilişkilidir($r=-0.371$ $p=0.028$).
- b) **Olanzapin kullanımı** ile LDL($r=-0.372$ $p=0.028$) ve total Kolesterol($r=-0.403$ $p=0.016$) negatif koreledir.
- c) **Klozapinle düşük** total kolesterol ilişkilidir($r=-0.480$ $p=0.004$).
- d) **HDL** metabolik sendrom ATP III ve ATP III - A($r=-0.519$ $p=0.001$) ve Metabolik Sendrom IDF ile negatif koreledir($r=-0.376$ $p=0.026$).
- e) **Açlık kan şekeri** metabolik sendrom ATP III ve ATP III - A($r=-0.345$ $p=0.042$) ile negatif koreledir.
- f) **Plazma insülin** metabolik sendrom ATP III ve ATP III – A ile negatif($r=-0.468$ $p=0.005$) ile koreledir.
- g) **HOMA IR** metabolik sendrom ATP III ve ATP III – A ile($r=-0.467$ $p=0.005$) ile negatif koreledir.
- h) **HDL** ile BAÖ negatif koreledir($r=-0.385$ $p=0.022$).
- i) **VLDL** BAÖ koreledir($r=0.427$ $p=0.011$).
- j) **Trigliseridle** BAÖ ile negatif koreledir($r=-0.424$ $p=0.011$).

- k) **Metabolik sendrom** ATP III ve ATP III - A ile BAÖ negatif($r=-0.363$ $p=0.032$) koreledir.
- l) İşlevselliği ölçen İGD ve CGI ile **hastaların kendi bildirimleri** orta düzeyde pozitif korele çıkmıştır(İGD $r=0.554$ $p=0.002$).

4. 7. Şizofreni hastalarında HOMA IR ın patolojik sınırlarda olmasını yordayan etmenler

Şekil 4. 1. Şizofreni hastalarında HOMA IR ın patolojik sınırlarda olmasını yordayan etmenlerin P-P plot eğrisi

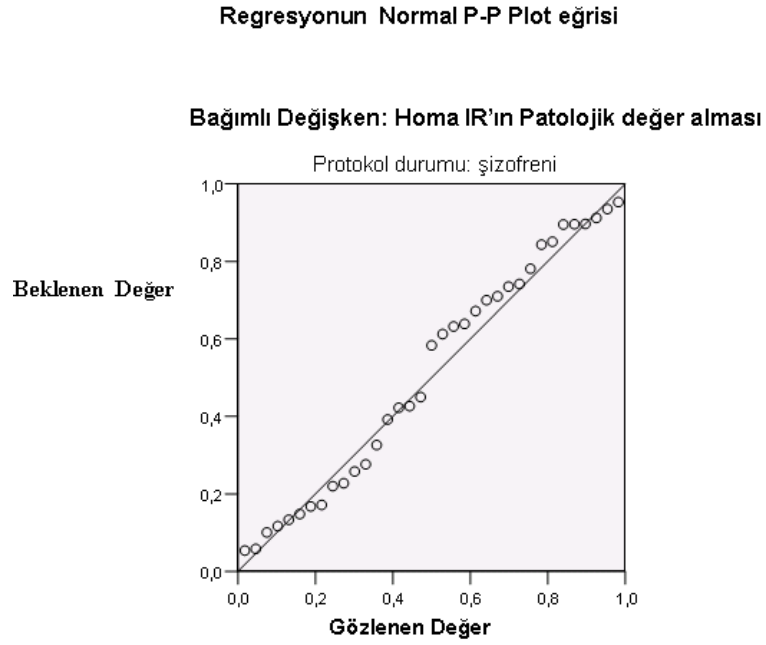


Tablo 4. 28. Şizofreni hastalarında HOMA IR ın patolojik sınırlarda olmasını yordayan etmenler

Değişken	R Square	Beta	Df	P
Plazma insülin	.647	.723	1	.000
Waldrop total puan	.695	-.317	1	.031
Beden kitle indeksi	.737	.235	1	.035
Çoklu ilaç kullanımı	.770	.204	1	.045
Hastane yatış sayısı	.802	.189	1	.039

Model varyansın 0,702 (Adjusted R square)ini açıklıyor görünmektedir($F=0.022$).

Şekil 4. 2. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom III A yı yordayan etmenlerin P-P plot eğrisi



Tablo 4. 29. Şizofreni hastalarında Metabolik Sendrom III A'yı yordayan etmenler

Değişken	R Square	Beta	Df	
Bel çevresi	.318	0.417	1	.001
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	.487	0.445	1	.004
HDL	.654	-0.451	1	.001
Yaş	.720	0.269	1	.016

Model varyansın 0,829 (Adjusted R square)ini açıklıyor görünmektedir(F=0.011).

Plazma insülini ile HOMA IR ise açlık kan şekeri nin de katıldığı bir hesaplamayla hesaplandığından birbirlerini büyük oranda yordamaktadırlar.

Bu çalışmada temel olarak aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır;

1. Şizofreni hastaları ve kontrol grubunun yaş ortalamalarıyla cinsiyetler, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, arasında istatistiksel açıdan fark yoktur.

2. Hasta grubunun eğitim düzeyleri daha düşük, daha azı çalışmakta, daha çoğu bekar ve daha fazlası kırsal bölgede yaşamaktadır. Şizofreni hastalarının onda biri yeşil kartlıdır ve yaklaşık üçte ikisinin geçimini ailesi sağlamaktadır.
3. Hasta ve kontrol grubu benzer oranlarda sigara kullanmaktadır, içilen paket sayısı çalışma deseni içerisinde hesaplanmamıştır.
4. Suisid girişimi, şiddet öyküsü hasta grubunda daha yüksektir. Şiddet kadın hastalarda, suisid girişimi ise erkek hastalarda daha sıktır.
5. Erkek hastaların hastaneye yatış sayıları daha fazladır. Yaklaşık 10 yıllık hastalık öykülerinin bulunduğu ve kadın ve erkek hastaların hastalık süreleri arasında ise anlamlı fark yoktur.
6. Hastalardan sadece biri yalnız yaşarken diğer hastaların aileleri ile birlikte yaşadıkları görüldü. Dörtte birinin ise hiç hastane yatışı olmamıştı.
7. Ruh hallerinin öz bildirimini çoğu hasta iyi olarak yapmıştır. Çok iyi ya da çok kötü tanımlamasını seçen olmamıştır. İşlevselliği ölçen İGD ve CGI ile hastaların kendi bildirimleri ile orta düzeyde korele çıkmıştır.
8. Hastaların yüzde sekseni paranoid şizofreni olarak tespit edilmiştir. En sık gözlenen psikotik semptomları referans ve perseküsyon sanrıları, işitme varsanıları, uygunsuz duygulanım ve negatif belirtilerdir.
9. Hasta grubunun BDE ve BAÖ puanları anlamlı düzeyde yüksektir ve 12 hastanın BDE puanları kesim değerinin üzerindedir. Hastalar daha depresif ve anksiyetelidirler.
10. Hastalarda daha fazla anormal istemsiz hareketler görülmektedir.
11. Hasta grubunda daha fazla minör fiziksel anomali görülmüştür. Cinsiyetler arasında fark görülmemiştir. Anlamlı fark gösteren itemlerin hepsi kraniyel bölgede yer almaktadır.
12. Hastaların işlevsellikleri kadınlarda daha belirgin olmak üzere düşüktür. Ortalama IGD puanlarının düşük olması rehabilitasyon gereksinimleri olduğunu göstermektedir.
13. Hastaların VKİ'leri ve bel çevreleri istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde daha büyük tespit edilmiştir. Cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir.
14. Hasta grubunun baş çevresi daha küçüktür.

15. Arteriyel tansiyonları arasında fark tespit edilmemiştir. Hastalarda cinsiyetler açısından da fark yoktur.
16. Hasta grubunun açlık kan şekerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir.
17. Kadın hastaların açlık kan şekerleri daha düşük, OGTT ile edilen değerleri daha büyük olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir.
18. HOMA yöntemiyle elde edilen insülin direnci değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir. 7 hastada insülin direnci tespit edilmişken kontrol grubunda ise sadece 1 kişide bulunmuştur. İnsülin direnci bulunan kişi sayısı yönünden istatistiksel fark saptanmamıştır.
19. Hasta ve kontrol grubunda kan yağları benzer değerlerde tespit edilmiştir. Kadın hastaların LDL düzeyleri istatistiksel anlamlılık oluşturacak biçimde daha yüksektir.
20. IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısında hastalarda daha çok olmak üzere istatistiksel fark vardır. Yine istatistiksel anlamlılık oluşturur biçimde kadınlarda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom daha sık gözlenmiştir.
21. Hasta grubunun dörtte üçünün sadece atipik antipsikotik ilaç kullandığı görülmüştür. Hastaların yaklaşık beşte biri çoklu tedavi almaktadır
22. Hastaların monoterapi ya da çoklu tedavi kullanmalarının açlık kan şekeri, insülin düzeyi, insülin direnci ve OGTT değerlerine etkisi olmadığı görülmüştür.
23. Benzer şekilde tedavinin monoterapi ya da çoklu tedavi olmasının kan yağları üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. .
24. Metabolik sendrom tanı kriterlerinin tümünde, metabolik sendrom gelişimi açısından da çoklu ilaç kullanımı ile monoterapi arasında fark bulunmamıştır.
25. Çoklu ilaç kullanan hastalarda istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde daha yüksek BDE puanları ve daha fazla sayıda kesim puanı üzerinde hasta saptanmıştır.
26. Yaş ile VKİ, bel çevresi, metabolik sendrom (tüm tanı kriterlerine göre), AIMS puanı ve hastalık süresi ilişkilidir.
27. Şizofreni hastalarında öyküde suisid girişimi bulunması daha küçük baş çevresi, daha düşük işlevsellik, daha yüksek PANSS puanı, yüksek BDE puanı, daha sık hastane yatışı, yaş ve ailede suisid öyküsü bulunması ile ilişkilidir.
28. Şizofreni hastalarında öyküde şiddet bulunması düşük işlevsellik, yüksek psikopatoloji puanları, daha fazla sayıda minör fiziksel anomali, daha fazla hastane

yatışı ve daha uzun hastalık süresiyle korele bulunmuştur. Aynı şekilde bel çevresi ve VKİ büyüklüğü ile baş çevresi küçüklüğü ile de koreledir.

- 29.** Metabolik sendrom tanı kriterlerinin tamamı HDL, açlık kan şekeri, plazma insülin düzeyi ve HOMA yöntemiyle hesaplanan insülin direnci ile ilişkilidir.
- 30.** BAÖ puan ortalamaları HDL, VLDL ve trigliserit düzeyleri ile ayrıca metabolik sendrom tanısının varlığıyla ilişkili bulunmuştur.
- 31.** Hastalarda gözlenen minör anomali sıklığı ile açlık kan şekeri, insülin direnci ve metabolik sendrom arasında ilişki vardır.
- 32.** Ayrıca hasta grubunda görülen metabolik anormalliklerle ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması arasında da ilişki vardı.
- 33.** Ketiapin ve risperidon kullanımı metabolik sendrom ATP III - A ve ATP III ile ilişkilidir. Ancak bu sebep mi sonuç mu yorumu hastaları ilaç naiv olarak ele almadığımız için yapılamaz.
- 34.** Hastalarda diyabete yatkınlıkla ilişkili etmenlerden HOMA yöntemiyle hesaplanan insülin direncinin patolojik değerlerde olmasını plazma insülin değerleri, Waldrop ölçeğinin toplam puanı, VKİ, Çoklu ilaç kullanımı ve Hastanede yatış sayısı yordamaktadır.
- 35.** Metabolik sendrom ATP III - A oluşumunu yordayan etmenler ise bel çevresi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, HDL ve yaş olarak tespit edilmiştir.
- 36.** Psikiyatrik bulguları ölçen ölçekler, hastaların demografik özellikleri, fenomenolojileri, kan yağları, kullanılan ilaçlar şizofreni hastalarında diyabete yatkınlık ve metabolik sendrom gelişimi için göz önünde bulundurulmalıdır.

5. TARTIŞMA

5.1. Sosyo-demografik Özellikler

Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi ile Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi ve ona bağlı bir birim olan Toplum Ruh Sağlığı Merkezi tarafından işbirliği ile yürütülmüştür.

Çalışmaya, Bolu ilinde yaşayan Toplum Ruh Sağlığı Merkezince takip edilen şizofreni hastaları ile İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde çalışan sağlıklı kontroller alınmıştır. Toplum ruh sağlığı merkezine düzenli gelebilen ve takipleri daha düzenli olan hastalar seçilmiştir. Hastalar ve kontroller yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir.

Yaş ve Cinsiyet;

Çalışmamıza toplam 35 hasta katılmıştır. Hastaların yaş ortalaması göreceli olarak genç (36.31 ± 11.07) ve hastalık süreleri 10 yıl civarındadır (114.05 ay). Hasta grubunun cinsiyete göre yaş ortalamaları ve hastalık süreleri açısından istatistiksel fark yoktur. Hasta grubumuzun, hastalık başlama yaşları, hastalığın erkeklerde 25-35 yaş arasında başlaması literatür bilgisiyle uyumludur (36-38). Hastaların çoğunluğu erkekti (%62.9). Son yıllarda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda şizofreni sıklığı, geçmiş yıllardaki düşüncelerden ayrı olarak, erkek ve kadınlarda farklı olduğu ve erkek/kadın oranı 1,4 olarak bulunduğu bildirilmektedir (36-38). Bu bağlamda hasta grubumuzda bulunan erkek hasta oranının yüksekliği literatür bilgileriyle uyumluluk göstermektedir.

Medeni Durum;

Hastaların ancak üçte biri evliydi ve kadın hastaların evli ve boşanmış olma durumları daha yüksekti. Kontrol grubunun ise yaklaşık üçte ikisi evliydi. Hasta ve kontrol grubu arasında medeni durum yönünden istatistiksel fark vardı ($p=0.0029$)

Dünya Sağlık Örgütü'nün 10 ülkede yaptığı araştırmanın değerlendirildiği bir çalışmada erkeklerin %23'nün, kadınların %42'sinin evli olduğunu ve gelişmekte olan ülkelere evlilik oranının erkek ve kadın hastalarda, gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (185). Bir diğer çalışma olan Epsilon'da Avrupa'da 5 merkez esas alınmış ve olguların % 58- 72 si bekâr bulunmuştur (186). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada ise kadınların daha çok evli ve işlevsellik düzeylerinin daha iyi olduğu bulunmuştur (187).

Hastalığın genç erişkin yaşta başlaması, sosyal ve mesleki işlevselliği önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle hastaların evlenmede zorlandıkları ve daha çok boşandıkları bilinmektedir. Hastaların daha az evleniyor ve daha çok boşanıyor olmaları hastalığın doğasında bulunan sanrıları, varsanıları, dezorganize davranışları ile ilgili olması muhtemeldir. Özellikle negatif semptomların bileşenleri olan duygusal küntlük, düşünce içeriğinin fakirleşmesi, istenç yoksunluğu ve sosyal ilişkilerden kaçınma belirleyici rolde olabilir. Şizofreni hastalarında görülen girişkenlik eksikliğinin de rolü olması muhtemeldir.

Literatürde de evli olmayan şizofreni hastalarının evli olanlara göre daha kötü premorbid işlevsellik, daha erken hastalık başlangıç yaşı ve daha ağır hastalık seyri olduğu bildirilmektedir (188).

Cinsiyete göre dağılımda ise erkek hastalar daha az evlenmekte ve bu da kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir. Erkek hastaların evlenme oranlarında gözlenen düşüklük hastalığın daha erken yaşlarda başlaması nedeniyle beklenen mesleki, sosyal ilerlemeyi göstermedikleri ve/veya geri gitmelerinin kadın hastalara göre daha belirgin olması ile ilgili olabilir. Ayrıca geleneksel anlamda erkeklere göre kadınların daha erken yaşta evlenmesi, hem de hastalığın kadınlarda daha geç başlamasının evlenme oranları arasında bulunan farkın oluşmasında etkili olduğu düşünülebilir.

Hasta grubumuzda bulunan erkeklerin sadece %13'ünün çalışıyor olması daha az evlenmelerine ya da evliliklerini sürdürememelerine neden oluyor olabilir. Erkek hastaların daha düşük şiddet ve psikopatoloji puanlarına ve daha yüksek işlevsellik puanlarına rağmen daha az evli olmaları belki de toplumumuzun şizofreni hastalığına bakışında cinsiyetlere göre farklılık gösteriyor olmasından kaynaklanabilir.

Hastaların sadece bir tanesi yalnız yaşamaktaydı. Literatür bilgilerinde şizofreni hastalarının %80-90'ının evde partner ve akrabalarıyla yaşadıkları bildirilmektedir (186). Endüstrileşmiş batı toplumlarında şizofreni hastalarının 1/3-2/3 nün evsiz olduğu belirtilmektedir (189). Hastaların daha çok aile, eş, yakın akrabalarıyla ev ortamında yaşıyor olmaları, toplumun geleneksel yapısının güçlü olması, hasta bireylerin bakımının aile ortamı içerisinde sağlanıyor olmasıyla açıklanabilir. Bu hastaların sosyal işlevlerindeki düşüklük ve tek başına gündelik

yaşamın gerektirdiği etkinlikleri sürdürme becerilerindeki eksiklik ile ilgili olabilir. Hasta grubunun Toplum Ruh Sağlığı merkezinden seçilmiş olması da sonuca katkı sağlıyor olabilir.

Kır-Kent Farkı;

Hasta grubunun %60'ı kentte yaşamaktaydı. Çalışmalar şehirde doğmanın/büyümenin şizofreni ve psikotik belirtiler için gerçek bir çevresel risk etmeni olduğunu, şehirde doğan/ büyüyen kişiler için şizofreni riskinin 2- 4 kat arttığını göstermekte (41) ve belki de tespit edilememiş şekilde kırsal kesimde doğmanın/büyümenin koruyucu etkisi söz konusu olabileceğini söylenilmektedir (36).

Kırda yaşıyor olmak şehre göre koruyuculuğu, daha az yarışmacı bir ortamda bulunulması, besin kaynaklarına göreli olarak daha kolay ulaşılabilir olması, sosyal destek sistemlerinin daha iyi olması ilgili olabilir. Kırda işlerin ve yaşamın daha streotipik özellikler gösteriyor olması hastaların çalışmalarını ve uyum göstermelerini kolaylaştırabiliyor olabilir. Ek olarak kırda yaşıyor olmak ailelerin tedavi takiplerini kolaylaştırdığı gibi hastalarda şiddet ile en çok ilişkilendirilen alkol ve madde kullanımı konusunda da ailelerin denetimi kolaylaştırıyor olabilir. Bu tartışmayı TRSM' ye ulaşabilirlik etkilemektedir. Her ne kadar hastaların yüzde 40 ı kırsal bölgede yaşamakta ise de Bolu ilinin yerleşim düzeni kimi kırsal bölgelerin merkeze ulaşımında daha az sorun yaratırken kimi yerlerin ulaşımı zordur.

Eğitim ve Sosyo-Ekonomik Düzeyi;

Hasta grubumuzun eğitim düzeyleri ve süreleri belirgin düzeyde düşüktü (ortalama 7.76 yıl) ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak güçlü şekilde farklıydı ($p=0.000$). Benzer şekilde çalışma oranları da düşüktü. Sadece tamamı erkek olan 3 hasta (hastaların %8.57'si) halen düzenli olarak bir işte çalışmaktaydı ($p=0.000$). Hastaların %25.7' si özürlülük maaşı ile geçindiğini, %68.6'sı ise aileleri tarafından geçimlerinin sağladıklarını belirtmekteydi.

Hastaların düşük eğitim süreleri ve çalışma oranlarındaki düşüklük toplumun sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerinde şizofreninin daha fazla görülmesi veya hastaların bulundukları tabakadan daha düşük tabakaya kayması bilgisiyle uyumludur. Bunun nedeni; kötü sosyal, mesleki ve tıbbi koşullar ve maruz kalınan enfeksiyon, toksinler gibi nedenlerle düşük sosyoekonomik düzeyin şizofreni riskini

arttırması ya da hastalığın geç ergenlik, erken erişkinlikte başlaması nedeniyle hastaların beklenen mesleki, sosyal ilerlemeyi göstermedikleri ve/veya gitmelerinden kaynaklanıyor olabilir (39,40).

Diğer yandan ülkemizde erkeklerin ortalama eğitim düzeyinin kadınlardan yüksek olmasına rağmen hasta grubunda erkeklerde eğitim düzeyinin kadınlarla benzer bulunması, erkeklerde hastalığın erken başlaması nedeniyle toplumsal avantajlarını yeterince kullanamayıp, eğitim düzeylerinin düşük kalmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

Ülkemizde şizofreni hastalarının hangi oranda bakım ücreti aldıkları bilinmemektedir. Ancak bizim hasta grubumuzun Toplum Ruh Sağlığı Merkezi tarafından takip ediliyor olmaları nedeniyle sosyal yardımlara göreli daha kolay ulaşan bir grup olduğu düşünülebilir. Şizofreni hastalarının sosyal güvenceleri, aileleri, yeşil kart veya maluliyet yoluyla sağlandığı görülmüştür. Ancak TRSM de takip edilen hastalar olmaları nedeniyle bu grup sosyal güvence bakımından Bolu’ da ki şizofreni hastalarını temsil edemez.

Hasta grubumuzun gerek ortalama eğitim süreleri gerekse de çalışma oranlarında tespit edilmiş olan düşüklük şizofreni hastalarıyla yapılmış başka çalışmalarda gösterilmiştir. .

5.2. Klinik Özellikler

Şizofreni Alt Tipleri;

Hasta grubunun %80’i paranoid şizofreniydi. Hasta grubunda bulunan yüksek paranoid tipin nedeni bilişsel yıkımın göreli daha az görülmesi ve prognozun daha iyi olmasından kaynaklanıyor olabilir. Hasta grubuna alınmış olan hastalar ayaktan takip edilmekte, ortalama haftada bir kez Toplum Ruh Sağlığı Merkezi’ne gitmekte ve orada uygulanan uğraş terapilerine katılmaktaydılar. Dezorganize konuşma ve davranışın belirgin olduğu dezorganize tip şizofreni hastalarının merkezde yürütülen faaliyetlere katılmakta güçlük çekmeleri ve sosyal ilişkilerinin daha kötü olması nedeniyle oranı düşük yansımış olabilir. Katatonik tip şizofreni hastalarının amaçsız ve dış uyarıdan etkilenmeyen aşırı motor aktiviteleri, katelepsi ya da stupor ile belirlenen aşırı motor hareketsizlikleri, aşırı negativizm ya da mutizm ile belirlenen klinik özellikleri yanında son yıllarda bu tip şizofreninin daha az gözleniyor olması da hasta grubumuzdaki azlıklarını (ve Toplum Ruh Sağlığı Merkezi tarafından daha

az izlenmelerini) açıklayabilir. Rezidül tip şizofreni daha fazla oranda görülen negatif belirtiler yanında daha yüksek oranda gözlenen bilişsel yıkım Toplum Ruh Sağlığı Merkezi tarafından takip edilip etkinliklere katılmalarını sınırlandırıyor olabilir.

Hastaların %88.6' sında referans sanrısı, %82.9'unda perseküsyon sanrısı, %85,7'sinde işitsel varsanı, %97.1'inde uygunsuz duygulanım ve %94.3'ünde negatif belirtiler vardı. Hastalarda görülen yüksek işitsel varsanı oranı Dünya Sağlık Örgütü'nün şizofreni hastalarıyla yapılmış olan oranlardan yüksek (%70) ancak bir başka çalışmada bulunan %98 oranından düşüktür (3).

Hastalarda daha yüksek oranda perseküsyon ve referans sanrılarının görülmesi hasta grubundaki paranoid tipin baskınlığı ile ilgili olabilir. Ayrıca persekütif tip sanrılar şizofrenide en sık görülen sanrı tipidir. Benzer şekilde işitme varsanılarının hasta grubundaki yüksek sıklığı, en sık görülen varsanı tipi olmasından kaynaklanıyor olabilir. Hasta grubumuzda görülen sanrı ve varsanı tiplerinin sıklığı literatür bilgileriyle uyum göstermektedir (3,33).

Hasta grubumuzda bulunan hastaların ortalama 10 yıl civarında bulunan hastalık süreleri söz konusudur ve tamamı antipsikotik ilaç kullanmaktadır. Yüksek oranda gözlenmiş olan negatif belirtiler hastalığın uzun süredir var olup kronisite kazanmış olması ile ilgili olabilir. Hastaların yaklaşık dörtte biri halen olmak üzere yarısının tipik antipsikotik ilaç kullanım öyküleri mevcuttur. Tipik antipsikotik ajanların pozitif belirtiler üzerine olan etkinliklerinin aynı şekilde negatif belirtiler üzerine olmadığı, atipik antipsikotiklere göre daha az etkin oldukları bilinmektedir. Ayrıca anhedoni gibi bazı semptomlar şizofreni ve depresyonda ortaktır, tipik antipsikotik ilaçların şizofreni hastalarında gözlenen depresyona sağaltıcı etkileri yoktur. Kaldı ki tipik antipsikotik ilaçların daha güçlü D2 blokajı yapmaları nedeniyle hem bilişsel alanda hem de nigrostriatal yolak üzerine olan olumsuz etkileri mevcuttur. Tipik antipsikotik ilaçların etki mekanizmalarındaki özellikler ve hasta grubunda kullanım oranları gözlenen negatif belirtilerin ikincil olma olasılığını arttırmakta ve yüksek oranı kısmen açıklamaktadır.

Şizofreni semptomatolojisinde cinsiyet farklılığına ilişkin literatürler çoğunlukla pozitif ve affektif semptomların kadınlarda, negatif semptomların ise erkeklerde daha sık görüldüğünü bildirmektedir (190). Ancak bazı çalışmalar bu

bulgularla uyumlu değildir. Erkeklerde sanrı ve tipik varsanıların sıklıkla daha fazla görüldüğünü bildiren yayınlar yanında (191), kadınlar ve erkeklerde karşılaştırılabilir bir fark bulunmadığını ifade eden çalışmalar da vardır (192).

İlaç Kullanım ve Hastaneye Yatış;

Hastaların %73.3' ünde daha önce psikiyatri kliniğine yatış öyküsü vardı. Cinsiyetlere göre ortalama hastane yatış sayılarında istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde erkekler için fazlaydı ($p=0.036$). Kadınların daha yüksek psikopatoloji puanlarına ve daha yüksek şiddet oranlarına rağmen hastane yatış sayıları daha düşük tespit edilmiştir.

Literatürdeki çalışmalar gözden geçirildiğinde erkeklerin daha sık ve uzun süre hastanede yatarak tedavi gördükleri, kısa süreli takip çalışmalarında yeniden hastaneye yatışın erkeklerde daha sık olduğu ve bu farklılığın hastalığın ilk dönemlerinde belirgin olmakla birlikte yaşın ilerlemesiyle farkın giderek azaldığı bildirilmiştir (187,192).

Daha destekleyici toplumsal çevre, birbirlerine daha bağlı geniş aileler ve üretici olmayan bireylere daha yüksek tolerans gibi koruyucu faktörler hastalığın daha az şiddetli olmasını açıklayabilmekte ve özellikle kadın hastalar için daha az hastane yatış ortalamalarını açıklıyor olabilir. Diğer yandan geleneksel toplumlarda kadının sosyal olarak daha fazla “korunur olması”yla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Maddi gelirler için rekabetçi bir ortam sağlamayan ev hanımlığı rolü, sosyal ilişkinin ev dışında fazla beklenmemesi, kollayıcı bir aile ortamında kadınları hastaneye yatmadan rehabilite eden ortamları sağlıyor olabilir. Saldırganlık dışında psikotik belirtiler geleneksel aile ortamlarında daha rahat tolere edilebilir. Hastalığın kronikliği ve yeti yitimini etkileyen negatif belirtiler çoğu zaman fark edilmiyor olabilir.

Hastaların %85.7' sinin ilaçlarını düzenli olarak kullandığı, hasta ve yakınlarınca bildirildi.

Şizofreni hastalarında tedaviye uyumsuzluk önemli bir problemdir. Tedaviye uyumlu hastaların diğer gruplara göre psikiyatrik yatışları oldukça düşük bulunmuştur (193). Ülkemizde Göğüş ve ark. tarafından, şizofreni hastaları ile yapılmış ve alt tiplerin değerlendirildiği çalışmada hastaların tedaviye uyumlarına bakılmış ve paranoid tipte paranoid tipte olmayanlara göre daha iyi tedavi uyumu

tespit edilmiştir (194). Tedavideki uyumun yüksekliği, hasta grubumuzda bulunan paranoid tip şizofreni yoğunluğu ile ilgili olabilir.

Yüksek ilaç uyumu hastaların çalışmaya alındıklarında remisyon döneminde olup, ayaktan takip edilen hastalar olması ve özellikle de Toplum Ruh Sağlığı Merkezi tarafından takip ediliyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çoklu ilaç kullanımının görece düşüklüğü Toplum ruh sağlığı merkezlerinin ek katkısı gibi yorumlanabilir. Merkezde bulunan çeşitli etkinliklere hastaların katılıyor olmalarının ve merkez çalışanlarının düzenli ev ziyaretlerinde bulunuyor olmasının tedavi uyumunu arttırdığını düşündürmektedir İlaç tedavisine uyumsuzluğun bir diğer önemli nedeni de psikoeğitim programlarının eksikliğidir. Toplum Ruh Sağlığı Merkezinde hastalara düzenli olarak psikoeğitim verilmektedir. Kuruma kolay ulaşılabilir hastanın takibinde bir düzenliliği getirmekte, bu da tedaviye uyumu sağlamakta ve hastalığın seyrini etkilemektedir.

Hastaların kendi ruh hali tanımlamalarında, hiçbir hasta çok kötü ya da çok iyi tanımlamasını kullanmamış ve %57.1' i iyi olarak tanımlamıştır. Hastaların yüksek oranda iyi ruh halini seçmeleri TRSM' de çeşitli faaliyetler katılıyor olmaları, benzer sorunları olan kişilerle bir arada bulunmalarının kendilerini yalnız hissetmelerini engelliyor olması ve etiketlenme korkusundan korunaklı bir yerde kendilerini ifade edebiliyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Özkıyım ve Şiddet Öyküsü;

Hastaların %28,5'inde özkıyım, %25.7' sinde şiddet öyküsü vardı. Özkıyım öyküsü erkeklerde fazlaydı ancak fark ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,709$), şiddet öyküsü ise kadınlarda anlamlı derecede fazlaydı ($p= 0.050$).

Hasta grubunun özkıyım öyküsü, ailede özkıyım öyküsü bulunması, daha sık hastane yatışı ve daha uzun hastalık süresiyle ilişkilirdi. Ailede özkıyım öyküsü bulunması genel nüfus içinde özkıyım riskini arttıran faktörlerden olması nedeniyle benzer bulgunun şizofreni hastalarında da tespit edilmiş olması şaşırtıcı değildir. Kalıtımsal geçişi destekleyen bulgularımızdan biri de budur. Hastane yatışlarındaki sıklık ile ilişkisi özkıyım girişiminde bulunmanın genel olarak hastane yatışı nedenlerinden olması ile ilgili olabileceği gibi hastada umutsuzluk duygularının artışı ile ilgili olabilir. Hastalık şiddeti de hastaneye yatışı etkileyebilir. Benzer şekilde uzun hastalık süresi de hastalarda umutsuzluk duygusunu arttırıyor olabilir.

Ayrıca özkıyım öyküsü bulunan hastalarda daha yüksek psikopatoloji puanları (CGI, PANSS ve BDE) vardı. Daha yüksek psikopatoloji puanları özellikle de BDE puanları hastalarda bulunan depresyon eş tanısına işaret ediyor olabilir. Hastalığını daha şiddetli yaşayan hastalar hastalığa bağlı karmaşa ile baş etmekte zorlanıyor ve özkıyım girişiminde bulunuyor olabilirler. Şiddetli hastalık belirtileri depresyon bulgularını artırıyor olabilir.

Özkıyım öyküsü bulunan hastalarda daha düşük işlevsellik, baş çevreleri daha küçük ve daha az eğitim süreleri tespit edildi. Özkıyım girişiminde bulunan hastaların işlevselliklerinde düşüklük bulunmuş olması çözüm olanaklarının azaldığını düşünmeleri, daha fazla yeti yitimlerinin bulunması nedeniyle daha fazla ruhsal acı çekiyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Eğitim seviyelerinin daha düşük olması hastalık öncesi süreçte de işlevselliklerinin daha düşük olmasına neden olmuş olabilir. Daha az üretken ve yakınlarına daha çok bağımlı olmaları nedeniyle de daha fazla özkıyım girişiminde bulunuyor olabilirler. Baş çevresinin daha küçük olması, daha fazla psikopatoloji puanları, daha düşük işlevsellikle ilişkili olması nedeniyle özkıyım riskiyle ilişkili olarak tespit edilmiş olabilir.

Hastalık şiddeti lehine yorumlanabilecek bu özellikler genetik yüklülüğe işaret ediyor olabilir. Ailede görülen psikopatolojik özellikler şizofreni hastalarının genetik yükü açısından önemli gibi gözükmektedir. Genetik özelliklerle hastalık şiddeti belirtilerinin bir arada olması kalıtsal olarak yüklü hastalarda daha erken başlangıç ve daha ağır bir hastalık seyri ile ilişkili bulgularla örtüşmektedir.

Öyküsünde şiddet davranışı bulunan hastaların daha yüksek psikopatoloji puanları (CGI, PANSS ve BDE) vardı. Öyküde özkıyım girişiminin bulunmasına benzer şekilde eş tanı bulunuyor olması ve PANSS ölçeğinde genel psikopatoloji puanlarını yükseltiyor olabilir. Hastalığının şiddetinin yüksekliği ile şiddet davranışı geliştirmeleri beklenir bir bulgu gibi durmaktadır.

Öyküsünde şiddet davranışı bulunan hastaların MFA sıklığı daha fazlaydı. MFA sıklığı ile psikopatoloji şiddeti arasında ilişki bulunması nedeniyle şiddet davranışı arasında da ilişki çıkması beklenen bir bulgudur.

Öyküsünde şiddet davranışı bulunan hastaların, öykülerinde özkıyım girişi bulunması ve daha fazla hastane yatışı vardı. Hastaneye yatışın önemli nedenlerinden biri kişinin kendisi ve çevresi için tehlikeli davranışlarda bulunmasıdır, dolayısıyla

öyküde şiddet davranışı bulunması ile ilişkisi anlaşılır bir durumdur. Özkıyım girişiminde bulunma kişinin kendisine yönelmiş şiddet davranışı olduğundan aralarında ilişki olması olağandır.

Öyküsünde şiddet davranışı bulunan hastaların, baş çevreleri daha küçüktü, işlevsellikleri daha azdı ve eğitim süreleri daha kısaydı. Özkıyım öyküsünde olduğu gibi eğitim süresi düşüklüğü ve baş çevresi küçüklüğü aynı şekilde ilişki kurulmasına neden olmuş olabilir. Belki tüm bu nedenlerden dolayı daha fazla ilaç kullanmış ve metabolik sendromla olan ilişkisi bu nedenle oluşmuş olabilir. Hastaların kullandıkları ilaçlarla ilgili bilgilerin nispeten daha hafif hastalarda ve daha uzun süreli takip edildikleri TRSM gibi yerlerde bile yeterince açık şekilde elde edilememiş, ailelerin ve hastaların ilaç öyküsünü daha açık anlatmaları konusuna daha fazla önem vermeleri gereğini göstermektedir.

Şizofreni hastalarında mortalitenin halen en yüksek nedeni özkıyımdır ve yaklaşık olarak %10'unun özkıyım sonucu öldükleri bilinmektedir. Şizofreni hastalarında genel topluma kıyasla 20 kat daha fazla özkıyım girişimi olduğu ve hastaların yaklaşık olarak %40'ının en az bir özkıyım girişiminde bulundukları bildirilmektedir (79).

Yapılan çalışmalarda madde kullanımı ve depresif dönemler özkıyım riskini arttıran en önemli faktörler olarak tespit edilmiş olup ayrıca hastalığın şiddeti, bekâr olma, işsizlik, yalnız yaşama, erkek cinsiyetten olma ve gelişmiş ülkelerde yaşama diğer risk faktörleri olarak belirlenmiştir (33).

Hasta grubumuzda sigara dışında madde kullanım öyküsü olan hasta tespit edilmemiştir. Bolu'nun suç oranı düşük ve küçük bir kent olması hastaların maddeyle tanışma ve ona ulaşmasını güçleştiriyor olabildiği gibi hastaların daha çok aileleri ile yaşıyor olmaları ve kentin geleneksel bir yapıya sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca hastaların Toplum Ruh Sağlığı Merkezi tarafından takip ediliyor olmaları ve merkez çalışanlarının konu hakkında farkındalıklarının yüksekliğinden de etkilenmiş olması düşünülebilir. Hasta grubumuzun daha çok bekar ve işsiz olması, erkek hastalarda özkıyım öyküsünü daha sık gözlemiş olmamız literatür bilgileri ile uyumludur.

Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü;

Hasta grubunun birinci derece yakınlarında her hangi bir psikiyatrik hastalık bulunması öyküsü %17.1 oranında varken kontrol grubunda ise bu oran %3.4'tü. Hasta yakınlarının %8.5' inde şizofreni, %2.9'unda bipolar affektif bozukluk vardı.

Şizofreni için, yakın akrabalar arasındaki hastalanma riskinin normal nüfustaki riskten 7- 10 kat daha yüksek olduğu, hastanın birinci derece akrabalarında ortalama şizofreni riskinin %8- 10 olduğu ve akrabalık uzaklaştıkça bu oranın düştüğü bildirilmektedir (57).

Bu veriler, şizofrenide ailesel bir yığılım olduğunu destekler niteliktedir. Şizofreni hastalarının yakınlarıyla eşleştirilmiş kontrol gruplarının bulunduğu çalışmalarda unipolar depresyon için çelişkili sonuçlar bulunurken, anksiyete bozuklukları ve madde kötüye kullanım bozuklukları için anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (46). Şizofreni hastalarının akrabalarında, kontrollerin akrabalarında görülenle karşılaştırıldığında, şizofrenik olmayan psikotik bozukluk (şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, sanrılı bozukluk, başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk gibi) riski arttığı gösterilmiştir. Ayrıca şizofreni hastalarının akrabalarında affektif bozukluk riski kontrol gruplarına göre artmamıştır ancak psikotik özellikli affektif bozukluk riski anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (46).

Hasta grubunun yakınlarında daha çok psikiyatrik bozukluk tespit edilmiştir (6/1) ve psikiyatrik bozukluk yüklülüğü literatür bilgileri ile uyum göstermektedir.

5.3. Eş Tanılı Durumlar

Yakın zamanlı yapılmış bir literatür taramasında, şizofreni hastalarında psikiyatrik eş tanı oranlarının yüksek olduğu ve panik bozukluğu için %15, travma sonrası stres bozukluğu için %29, obsesif kompulsif bozukluk içinse %23 oranlarında prevalansları olduğu söylenilmiştir. Yaşam boyu riskin depresyon ve madde kullanımı için ise %50 civarında olduğu belirtilmektedir (77).

Depresyon;

Hasta grubunun Beck Depresyon Envanteri ortalaması 14.17 ± 9.96 , kontrol grubunun ise 6.24 ± 5.64 idi ve iki grup arasında güçlü istatistiksel fark vardı ($p=0.000$). Hasta grubunda erkeklerin daha yüksek BDE ortalamaları vardı ancak istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0.530$).

Ayrıca SCID görüşme ölçeği ile yapılan değerlendirme sonrasında hasta grubunda bulunan üç kişiye depresyon tanısı konulmuşken kontrol grubunda hiç kimseye depresyon tanısı konulmamıştır.

Hasta grubunda tespit edilen BDE puanları ile yüksek PANSS, BAÖ, CGI puanları ve düşük işlevsellik arasında ilişki vardı. PANSS ölçeğinin alt ölçeğini oluşturan genel psikopatoloji bölümü BDE yüksekliği ilişkilendirilebilir. Eş tanı durumlar hastalık şiddetini artırıyor olabilir. Depresif belirtilerin tek başına kişilerde işlevselliklerini azalttığı bilinmektedir ve bu etki şizofreni hastalarında da geçerli gibi gözükmemektedir. Benzer şekilde genel toplum taramalarında anksiyete bozuklukları ve depresyon tanıları sıklıkla birlikte gözlenebilmektedir. Ayrıca depresif belirtiler içerisinde değerlendirilen semptomların bir kısmının anksiyete belirtileri içerisinde de değerlendiriliyor olmaları aralarındaki ilişki için açıklayıcı olabilir. Ayrıca yüksek BDE puanı alan hastalarda daha fazla şiddet ve suisid öyküsü tespit edildi. Yüksek BDE puanları ile daha sık minör fiziksel anomali ilişkiliydi. Genel toplum örneklemelerinde depresyonda daha fazla özkıyım girişiminde bulunuluyor olması bilinen bir durumdur. Hastaların eş tanı olmaları şiddet davranışıyla ilişkili olabilir. Risperidon kullanan hastalarda daha düşük BDE puanları vardı. Klasik antipsikotiklere en çok benzeyen atipik olduğu düşünülen Risperidon klinisyenlerce depresif olarak değerlendirilen hastalarda tercih edilmemiş olabilir. Yüksek BDE puanları olan hastalarda daha fazla çoklu ilaç kullanımı söz konusuydu. Hastalarda bulunan eştanıların tedavileri daha fazla karmaşıktığı ve çoklu ilaç tercihi yönlendirdiği düşünülebilir. Ayrıca yüksek BDE puanları ile trigliserit ve VLDL-kolesterol yüksekliği arasında da ilişki bulundu. Depresyonun var olan fiziksel hastalıkları daha kötüleştirdiği bilinmektedir. BDE puanları yüksekliği ile çoklu ilaç kullanımı arasındaki ilişki de göz önünde bulundurulduğunda bu hastaların daha fazla metabolik risk altında oldukları düşünülebilir.

Daha fazla şiddet öyküsü, özkıyım öyküsü, PANSS puanı olan işlevselliği düşük hastalar daha depresif ve daha anksiyetelidir. Hastaların yaşadıkları yıkıma verdikleri tepkiler duygudurumlarında bozulmalara ve işlevselliklerinde düşüşe katkıda bulunur. Bu durum Şizofreni hastalarında ilk ataktan sonra henüz yıkım tam kronik hale gelmemişken yaşanabilen depresyonların yanı sıra nispeten hafif düzeyde

hastalığı olan TRSM ye devam edebilen hastalarda uzun dönemde de hastalık şiddetiyle ilişkili duygudurum bozukluğuna yol açtığını göstermektedir. Daha çok aile öyküsü gösteren daha şiddetli hastalarda daha fazla minör fiziksel anomali görülmesi şizofrenide nörogelişimsel hipotezleri desteklemektedir.

Şizofreni hastalarında görülen yüksek özkıyım oranları ve bunu da çocuklukla depresif bulgularla ilişkilendiren araştırmalar şizofreni hastalarında depresyon konusuna dikkatlerin yoğunlaşmasını sağlamıştır (79). Şizofreni hastalarında görülen depresyonun ayırıcı tanısında tıbbi/organik faktörler yanında negatif belirtilerin varlığı, antipsikotik ilaç kullanımına bağlı disfori, akinezi ve akatizi ile psikotik relapsın prodrom döneminde bulunması tanısında zorluklar yaratmaktadır (77). Literatür taramalarında şizofreni hastalarında depresyonun %7 gibi düşük bir oran ile %75 gibi yüksek bir oran arasında bulunduğu görülmektedir. Çalışmalar arasındaki bu büyük farkın yöntemsel sorunlar yanında şizofreni hastalığının kendisinden de kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir (77). Depresif dönemlerde yüksek oranlarda olan özkıyım girişimleri nedeniyle şizofreni hastalarında depresyonu tanımak ve tedavisini planlamak önemlidir (79).

Hasta grubunda görülen daha yüksek BDE puanları ve depresyon tanısı konulmuş olan hastaların bulunması literatür ile uyumluluk göstermektedir. Kontrol grubunda düşük BDE puan ortalamasının görülme nedeni geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunması ya da SCID görüşmesi sırasında psikiyatrik hastalığın tespitinin dışlama kriterleri arasında bulunmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak hiçbir kontrol grubuna dâhil olmak isteyen bireyde psikiyatrik hastalık yoktu. Bu durum kontrol grubunun ruh sağlığı hastanesi çalışanı olması ve psikiyatrik hastalıklar konusunda deneyimli olmalarıyla ilgili olabilir.

Anksiyete Bozukluğu;

Hasta ve kontrol grubunun Beck Anksiyete Ölçeği puan ortalamaları arasında, istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde hastaların daha yüksek puanlara sahip olması yönünde fark vardır ($p=0.001$). Erkek hastaların puanları daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık yoktur ($p=0.530$). Ayrıca SCID uygulaması sonrasında 3 hastaya panik bozukluğu tanısı konulmuş ancak kontrol grubunda hiç kimse herhangi anksiyete bozukluğu tanısı konulmamıştır.

Hastaların BAÖ puanları, yüksek BDE, PANSS ve CGI puanları ile daha düşük işlevsellikle ilişkiliydi ve daha sık minör fiziksel anomali vardı. Anksiyete bozuklukları ile depresyonun birlikte görülme oranları genel nüfusta da sık gözlenen bir durumdur. Aynı şekilde düşük işlevsellikle de anksiyete arasında ilişki bulunmaktadır. PANSS ölçeği genel psikopatoloji alt ölçeği anksiyete belirtileri nedeniyle daha yüksek puanların belirlenmesine neden olmuş olabileceği gibi eş tanıli bir durumun varlığı daha yüksek hastalık şiddetiyle de ilişkili olabilir. Yapılan çalışmada MFA sıklığı psikopatolojiyi değerlendiren tüm ölçeklerle ilişkili bulunmuştur. Belki de nörogelişimsel olarak şizofreniye yatkınlık yaratan faktörler diğer psikiyatrik bozukluklara da yatkınlık yaratıyor olabilir. Risperidon kullanan hastalarda BAÖ puanları daha düşüktü. Risperidon tipik antipsikotiklere en yakın atipik olduğu için anksiyete belirtileri olan hastalarda klinisyenlerce daha az tercih edilmiş olabilir. BAÖ puan ortalamalarının yüksekliği ile trigliserit ve VLDL-Kolesterol düzeyi yüksekliği ve HDL-Kolesterol düşüklüğü ilişkiliydi. Daha ağır hastaların metabolik parametreleri daha bozuk gözükmemektedir. Hastaların tedaviye uyum diyetlerine dikkat etme gibi tutum alışları hastalık şiddetlendiğinde bozulmuş olabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde panik bozukluğu tanı kriterlerinin değil panik ataklarının esas alındığı bir çalışmada şizofreni hastalarının %28-63'ü panik atakları yaşadıklarını bildirmişler (81). Anksiyetenin şizofreni hastalarının işlevselliğini azaltıp daha yüksek oranda yeti yitimine neden olması yanında gerek farmakolojik gerekse de diğer yöntemlerle tedavi edilebiliyor olması tanıda dikkatli olmanın önemini arttırmaktadır.

Anormal İstemsiz Hareketler;

Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği'nden hastaların aldığı puanların ortalaması 3.09 ± 6.06 gibi düşük bir değerdi. Erkek hastaların puan ortalaması kadın hastalardan daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark yoktu ($p=0.985$).

AIMS puan ortalamalarının yüksekliği ile düşük işlevsellik ilişkiliydi. Kronik hastalarda daha fazla ilaç kullanımı ve daha yüksek AIMS puanları olabilir. Yüksek AIMS puanı işlevselliği kısmen düşürüyor olabilir.

Hastaların uzun hastalık dönemlerine rağmen AIMS puan ortalamalarının düşük olması, çoğunlukla atipik antipsikotik ilaçları kullanıyor olmaları, Toplum

Ruh Sağlığı Merkezi tarafından yakın takip altında bulunmaları ve Bolu gibi küçük bir kentte yaşamaları nedeniyle sağlık hizmetlerine kolay ulaşıyor olmaları nedeniyle olabilir. Ayrıca uzun hastalık dönemi nedeniyle hastaların ilaç yan etkileri konusunda farkındalıkları artmış olabilir.

Pozitif ve Negatif Semptomlar Ölçeği;

Hastaların PANSS puan ortalaması orta düzeyde psikopatolojiye işaret etmektedir (84.29 ± 20.10). Kadın ve erkek hastaların puan ortalaması karşılaştırıldığında kadınların puan ortalamalarının istatistiksel fark oluşturacak şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.036$).

PANSS puan ortalamaları yüksek BDE, BAÖ ve CGI puanları ve düşük işlevsellikle ilişkilidir. PANSS ölçeğinin hastalığın şiddetini ölçmesi nedeniyle düşük işlevsellik ile olan ilişkisi anlaşılır. Alt ölçeği olan genel psikopatoloji ölçeği kişilerde bulunan anksiyete ve depresyon belirtilerine duyarlıdır ve daha yüksek puan alımına neden olmaktadır. Ayrıca daha fazla özkıym girişimi ve şiddet öyküleri ile ilişkilidir. Hastalarda şiddet ve özkıym öyküsü ile ilişkili olması hastalığın daha şiddetli olması ile ilişkili olabilir. Daha fazla minör fiziksel anomali vardı. PANSS puan ortalamaları ile metabolik sendrom tanı kriterleri de ilişkilidir. Hastalık şiddetinin metabolik parametreleri etkilediği düşünölebileceği gibi (tedaviye uyum diyetlerine dikkat etme gibi vb nedenlerle) belki de açıklanmaya ihtiyaç duyulan henüz bilinmeyen ortak mekanizmalar söz konusu olabilir. Hastalık şiddetini gösteren özelliklerle şiddet öyküsü, özkıym girişimi, düşük işlevsellik yüksek CGI puanları ile minör fiziksel anomali birlikteliği nörogelişimsel hipotezi desteklemektedir.

Hastaların ayaktan takip edildikleri, çeşitli uğraşı terapilerine katıldıkları göz alındığında elde edilmiş olan PANSS ortalamalarının yüksek olduğu düşünölebilir. Ancak bu bulgu aynı zamanda hastaların zorunluluk oluşmadıkça sosyal hayatta kalıp, hastane yatışlarının azaltılması perspektifine uygundur. Hastaların yakın gözlem altında bulundukları bir merkezce izleniyor olmaları görece yüksek psikopatoloji düzeylerine rağmen ayaktan takip edilmelerini mümkün kılıyor olabilir. Hastalardan sadece birinin yalnız yaşayıp diğerlerinin aileleri ile yaşıyor olmaları ayaktan takiplerini destekliyor olabilir. Hastaların sosyal destek unsurlarının büyük kentlere göre daha güçlü olduğu bir kentte yaşıyor olmaları da ek katkı sağlıyor

olabilir. Özellikle kadın hastaların belirgin düzeydeki psikopatoloji puan ortalamalarına rağmen daha çok evli olmaları, evliliklerini daha çok sürdürebiliyor olmaları, daha çok şiddet öyküleri olmasına rağmen daha az hastane yatışlarının bulunması sosyal destek unsurlarının kadınlar için daha iyi işlediğine işaret etmektedir. Hastaların PANSS değerlendirmesinde negatif sendrom alt ölçeğinde daha yüksek puanlarının olması, hastaların uzun hastalık dönemleri ile uyumlu olarak değerlendirilebileceği gibi hastane yatışlarında negatif belirtilerin daha az gözetildiğini düşündürmektedir. Her ne kadar hastalar TRSM tarafından düzenli olarak takip edilseler de, hasta aileleri hastane başvuruları için daha çok hastalarda gördükleri şiddet davranışına dikkat ediyor olabilir. Hastaların PANSS değerlendirmesinde agresyonun değerlendirildiği bölümlerden düşük puanlar elde etmiş olmaları da ayaktan takibi kolaylaştırıcı bir etmen olabilir. (4 kadın ve 1 hastanın görece yüksek agresyon puanları mevcuttu).

Klinik Global İzlenimler Ölçeği;

Hastaların CGI ortalamaları orta düzeydeki hastalığı işaret etmektedir(4.49 ± 0.90). Kadınların puan ortalamaları daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel fark yoktur($p=0.260$). Hastaların CGI ile elde ettikleri puan ortalamaları PANSS ile elde edilmiş olan puan ortalaması ile uyumludur.

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi;

Hastaların IGD ortalamaları toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bozukluk olarak değerlendirilebilecek gruptadır (46.37 ± 10.75). Kadın hastaların puan ortalaması daha düşük olmakla birlikte istatistiksel fark yoktur ($p=0.307$). Bu bulgu çalışan hastaların tamamının erkek olması ile uyumludur.

Hastaların düşük işlevsellikleri ile öykülerinde şiddet ve özkıym bulunması arasında ilişki mevcuttur. Şiddet ve özkıym öyküsü bulunan hastaların daha yüksek psikopatoloji puanlarının bulunması (PANSS, CGI, BDE ve BAÖ) nedeniyle düşük işlevsellik beklenen bir bulgudur. Olanzapin kullanan hastalarda daha yüksek işlevsellik puanları tespit edilmiştir. Bu ilacın işlevselliğe daha fazla katkı sağlıyor olmasından kaynaklanabileceği gibi klinisyenlerin hasta ve ilaç tercihlerinden de kaynaklanıyor olabilir.

Şizofreni hastalarının BDE ve BAÖ puan ortalamalarının kontrol grubundan daha yüksek olması beklenen bir bulgudur. Şizofreni hastalarının akut psikotik evre

sonrası daha belirgin olmak üzere tüm hastalık periyodu boyunca depresyon için risk altındadırlar. Ayrıca şizofreni ve depresyonun bazı semptomatolojileri paylaşıyor olmaları da bu yüksekliğin nedenleri arasında olabilir. Özellikle de BDE'nin depresyonun bilişsel tarafını daha iyi ölçtüğü göz önünde bulundurulursa ölçmüş olduğumuz puan ortalamaları şizofreni hastalarının bilişsel yetersizlikleri nedeniyle olduğundan daha düşük olabilir. Anksiyete puan ortalamalarının yüksekliği hastalığın yarattığı içsel dünya ile dışsal dünya arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bazı hastalarda yeni psikotik evre öncesinde anksiyete belirtilerinin olduğu da bilindiği için özellikle dikkatli olunmasını gerektirmektedir.

Hastaların CGI ve İGD puan ortalamaları uzun hastalık süreleri göz önünde bulundurulduğunda beklenir bir bulgudur. Ayrıca elde edilmiş olan ortalamalar daha önce sosyodemografik verilerin tartışıldığı bölümdeki verilerle de uyumludur. Hasta grubunda yalnız yaşayan sadece bir kişi, çalışan ise üç kişidir. Çoğu hiç evlenmemiş ya da boşanmıştır, eğitim süreleri beklenenden kısadır.

5.4. Minör Fiziksel Anomaliler

Baş Çevresi;

Hasta grubunun baş çevresi ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde küçüktü ($p=0.02$). Hasta grubunda ise kadınların ortalamaları erkeklerden küçüktü ($p=0.001$). Hasta ve kontrol grubunda bulunanlar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde erkekler arasında fark gözlenmezken ($p=0.189$) kadın hastaların baş çevreleri kontrol grubunda bulunan kadınlardan güçlü istatistiksel fark oluşturacak şekilde küçüktü ($p=0.000$). Fiziksel anomalilerin daha çok baş çevresinde bulunması, kadın hastalarda baş çevresinin küçük olması nöro gelişimsel teorilere güç kazandırmaktadır.

Ülkemizde Örmeci ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada sağlıklı erişkin baş çevrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada kadınların baş çevresi ortalama olarak 1.33 cm daha küçük olarak tespit edilmiştir (195). Örmeci ve ark. çalışmalarında baş çevresi ölçümlerinin ağırlık ve boyu göz önüne alınmaksızın yapıldığında klinik yönden önemli farkları göstermekte yetersiz kaldığını belirtmekte ve geliştirilmiş olan sentil kartlarının kullanımını önermektedirler. Çalışmamızda sentil kartlarının kullanılmamış olması hasta ve kontrol gruplarının cinsiyetlere göre farklılıklarının tespitini bozmuş olabilir. Kadın hastaların boyları sağlıklı

kontrollerden daha kısaydı ve kiloları daha fazlaydı. Fiziksel anomaliler ve cinsiyetler arasındaki fiziksel farklılık, bunun nörogelişimsel kuramlarla ilişkisi ve cinsiyetler arasındaki morbidite farkı konuları özgül çalışmalara gereksinim duyulan bir alan gibi gözükmeaktadır.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Ward ve ark istatistiksel anlamlılık oluşturmamakla birlikte şizofreni hastalarının baş çevrelerinin kontrollerden daha büyük olduğunu bildirmişlerdir (196). Green ve ark. kontrol grubuna göre hasta kadınlarda daha fazla olmak üzere, daha çok minör fiziksel anomali ile baş çevresini daha küçük tespit etmişler (197). Erkek hastaların baş çevresinin kadın hastalardan daha büyük olması bulgusu Lawrie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tekrar edilmiş (198).

Ülkemizde yapılmış olan bir tez çalışmasında kontrol grubunun baş çevresi hastalardan küçük bulunmuştur. Hasta grubunda ise kadınların ortalamaları erkeklerden küçük ve her iki karşılaştırmada da istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (115).

Çalışmamız literatürdeki çelişkili sonuçlara ilave olarak, baş çevresinin hastalarda kontrollere göre daha küçük olduğunu ve cinsiyetler arasında baş çevresi yönünden farklılaştıklarını ve kadınların daha küçük baş çevresine sahip oldukları literatür bilgisine uyumluluk göstermiştir.

Waldrop Skalası;

Hasta ve kontrol grubu arasında minör fiziksel anomalilerin değerlendirildiği Waldrop skalası toplam puanları arasında hastalarda daha sık gözlemlendiğini gösterir şekilde güçlü istatistiksel ilişki vardır ($p=0.000$). Erkek hastaların anomali sıklık ortalamaları kadınlardan yüksektir ancak istatistiksel anlamlılık yoktur ($p=0.802$).

Hastalarda tespit edilmiş olan minör fiziksel anomali sıklığı ile yüksek psikopatoloji puanları (PANSS, BDE, BAÖ ve CGI) ve daha düşük işlevsellikle ilişki vardı. MFA daha fazla bulunan hastaların hastalıklarını daha yüksek şiddette yaşadıkları düşünülebilir. Ayrıca daha fazla minör fiziksel anomali ile bel çevresi ve VKİ büyüklüğü, açlık kan şekeri, total kolesterol ve LDL-Kolesterol yüksekliği ile ilişkiliydi. Metabolik parametrelerde bozulma hastalık şiddeti ve minör fiziksel anomaliler birlikte bir patolojik örüntü oluşturmaktadır. Dikkat çekici olan bu birliktelik aile araştırmalarıyla geliştirilebilir.

Cinsiyetin incelendiği çalışmalarda minör fiziksel anamolilerin varlığı ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların bir kısmında küçük fiziksel anomalilerin erkek hastalarda (9), bir kısmında, kadın hastalarda daha sık görüldüğü (118), bir kısmında da cinsiyet farkının bulunmadığı (9,12) bildirilmiştir. Biz çalışmamızda cinsiyetler arasında bir farklılık tespit etmedik. Yaş artışının minör fiziksel anomali sayısındaki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (119). Çalışma grubumuzda sadece 5 hastanın 50 yaşından büyük olup 60 yaşından büyük hiç hastamızın bulunmaması nedeniyle yaşla fiziksel anomali arasındaki ilişki bu yaş gruplarında değerlendirilememiştir.

Hasta grubunda daha sık olmak üzere belirgin alın ($p=0.028$), düz alın ($p=0.000$), düz oksiput ($p=0.001$), kırışık kulak memesi ($p=0.008$) ve yumuşak ve esnek kulak ($p=0.006$) istatistiksel anlamlılık oluşturacak biçimde daha sık görülmüştür. Hata ve arkadaşlarının bildirdiği gibi çalışma grubumuzda kraniofasial anomali sıklığını daha yüksek oranda belirlendi (10). Ancak literatürde yer aldığı gibi en sık yüksek damak olmak üzere ince elektrikli saç, epicanthus, yumuşak lekeli dil, ayak birinci ve ikinci parmakları arasında açıklık, ayak üçüncü parmağının ikinci parmaktan uzun olması ile belirtilen fiziksel anomalileri tespit edemedik. Dean ve arkadaşlarının bildirdiğine göre minör fiziksel anomaliler etnisiteden etkilenmemektedir (14). Bu bağlamda baş bölgesinde minör anomali sıklığının hasta grubumuzda artmış olması literatür ile uyumluluk göstermekteyken lokalizasyon açısından uyumsuzluğu söz konusudur.

McGrath ve arkadaşlarının bildirilmiş olduğu minör anomalilerin daha sık görüldüğü hastaların hastaneye yatırılma oranının daha yüksek olduğu bulgusunu tespit edemedik. Hasta grubumuzda minör anomali görülme sıklığı ile pozitif ve negatif semptomlar arasında ilişki ile hastalık süresi arasında bağlantı gösterememiş olmamız literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir (12,13,120,121).

5.5. Metabolik Değerler

Bel çevresi ve Vücut Kitle İndeksi;

Hasta ve kontrol grubu arasında boy ve kilo ortalamaları arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.244$ ve $p=0.208$). Ancak bel çevresi ve beden kitle indeksi ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.019$ ve $p=0.028$). Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde erkekler arasında fark gözlenmezken ($p=0.339$) kadın hastaların VKİ istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde daha büyüktü ($p=0.037$).

Yaş ile bel çevresi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon yaşı-bel çevresi ve VKİ yi artırıcı etkisinin yanı sıra olarak hastalık süresi artışına paralel daha fazla ilaç kullanımına bağlı olabilir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) metabolik sendrom kriterlerinden biri abdominal obesite bulunmasıdır. Bel çevresinin erkeklerde 94 ve kadınlarda 88 cm olması kriter olarak belirlenmiştir. Hasta grubunun bel çevresi ortalaması her iki cinsiyet için de IDF göre pozitifdir (kadınların ortalaması 95.69 ± 17.94 ve erkeklerin ortalaması 94.50 ± 8.86). Cinsiyetler arasında bel çevresi ortalaması yönünden istatistiksel fark yoktur ($p=0.794$).

Beden kitle indeksinin 30 kg/m^2 'den büyük olması obesite olarak kabul edilmektedir. Hasta ve kontrol grubunun ortalamaları obesite sınırının altındaydı ancak kadın hastalar istatistiksel fark oluşturmayacak şekilde daha büyük VKİ' ye sahiptiler.

Antipsikotik ilaçlar çeşitli mekanizmalarla kilo alımına yol açarlar, ancak bu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Özellikle 5-HT1A, 5-HT2C ve H1 reseptörlerinin blokajı 'antipsikotiklerin neden olduğu diyabet' ve dolayısıyla de kilo alımı ile ilişkilendirilmektedir (156). Çalışmaya katılan hastaların dörtte üçü halen atipik antipsikotik ilaçlar kullanmaktadır. Atipik antipsikotiklerin adı geçen reseptörler üzerinden etki ettikleri bilinmektedir (5-HT1A, 5-HT2C ve H1). Her ne kadar hasta grubunun küçüklüğü nedeniyle tek tek ilaçların vücut kitle indeksine etkilerini tartışmak mümkün olmasa da tedavide yüksek oranda atipik antipsikotiklerin seçilmiş olmaları hasta grubunda gözlediğimiz büyük vücut kitle indeksi değerlerini açıklıyor olabilir.

Metabolik sendromun merkezi tip yağlanma ile ilişkisinin obesite (VKİ) ile olandan daha güçlü olduğunu vurgulamakta, yağlanmanın miktarından çok dağılımının riski belirlediği belirtilmekte ve tek başına bel çevresi ölçümünün

metabolik sendromun önemli bir göstergesi olduğunu ifade edilmektedir (145).Hasta grubumuzun daha büyük bel çevresi ve vücut kitle indeksi bulunması nedeniyle metabolik sendrom açısından özellikle risk altında oldukları söylenebilir.

Olanzapin kullanan hastalarda daha düşük bel çevresi tespit edilmiştir. Klinisyenler olanzapinin kilo üzerine etkisini gözeterek daha az tercih etmiş olabilirler. Metabolik sendromla Ketiapin ile pozitif, risperidon ile negatif korelasyon tespit edilmiş ise de bu durumun sebep mi sonuç mu olduğu tartışmalıdır. Bu nedenle ilaç naive hastalarla yapılacak çalışmalar yol gösterici olabilir.

Lipid profili;

Hasta grubunun total kolesterol düzeyi ortalamaları kontrol grubundan, kadın hastalarında erkek hastalardan yüksektir ancak gruplar arasında istatistiksel fark yoktur ($p=0.507$ ve $p=0.507$). Hasta ve kontrol grupları arasında LDL-Kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde fark vardır ($p=0.009$). Kadın hastaların LDL düzeyleri daha yüksektir ancak istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.534$).

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve hasta grubunda bulunan erkek ile kadınlar arasında HDL-kolesterol düzeyi ortalamaları açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0.983$ ve $p=0.298$). Kontrol grubunun, hasta grubu ortalamalarından ve erkek hastaların kadın hastaların ortalamalarından daha yüksek değerleri vardır. Ancak tüm grupların ortalaması metabolik sendromun tanı kriterlerinden biri olan 40 mg/dl'nin altındadır ve bu durum yüksek kardiyovasküler hastalık riskiyle de ilişkilidir. HDL kolesterol düzeylerinin Türk halkında düşük olduğu bildirilmiş olan literatür bilgisi ile uyumludur (143).

Hastaların trigliserit düzeyleri kontrollerden yüksektir ($p=0.212$). Kadın hastaların trigliserit düzeyleri erkeklerden düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.042$). Hastaların ortalama trigliserit düzeyi metabolik sendrom kriterlerinde belirtilen 150 mg/dl sınırının üzerindedir. Bu durum belki de metabolik sendrom III-A ve IDF kriterlerine göre hasta ve kontrol grubunda oluşan farklılığı açıklayabilir.

Hasta grubunda Olanzapin kullanımıyla düşük LDL-Kolesterol ve total kolesterol düzeyleri arasında ve Klopabin kullanımıyla da düşük total kolesterol düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur. Daha şişman daha bozuk lipid profili olan hastalarda klinisyenler Olanzapin ve Klopabin kullanımından kaçınmış olabilirler.

Antipsikotik tedavisi sırasında özellikle de atipik antipsikotiklerle ortaya çıkan metabolik yan etkilerden biri hiperlipidemidir. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliserideminin kilo alımının önemli bir sonucu olduğu düşünülmektedir (145). Bizim hasta grubumuzda antipsikotik tedavi kullanılmaktadır ve belki de bu yüzden kan yağlarında bir yükseklik beklenir.

Hasta grubunun istatistiksel fark oluşturmamasına rağmen daha yüksek total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerine sahip olması şizofreni hastalarının hem diyabete yatkınlık hem de metabolik sendrom açısından risk altında olduğunu düşündürmektedir.

İnsülin Direnci ve Kan Şekeri;

Hasta ve kontrol gruplarımız arasında HOMA yöntemiyle hesaplanan insülin direnci değerleri arasında istatistiksel anlamlılık oluşturacak biçimde fark vardı ($p=0.027$). Kadın ve erkek hastalar arasında ise fark yoktu ($p=0.721$). Ancak HOMA-IR değerlendirmesine göre patoloji sınırı olarak belirlenmiş olan 2,5 değerinin üzerinde bulunulması açısından değerlendirildiğinde 7 hastada ve 1 kontrolde insülin direnci tespit edildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.63$).

İnsülin direnci, dokulardaki mekanizmayı değiştirerek endojen ve eksojen uygulanan insülin aktivitesinin azalması olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, tip 2 diyabetli hastalarda görülen bir bulgudur ve direnç, diyabet ortaya çıkmadan yıllar önce ortaya çıkmakta ve diyabetin başladığını göstermektedir. Açlık kan glikozu ile karaciğerdeki insülin direnci arasında direkt bir ilişki vardır. İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda rölatif azalma defektlerinin her ikisi de tip 2 diyabetli hastaların çoğunda görülür ve hem genetik hem de çevresel faktörlere bağlıdır (23). Literatür taramalarında atipik antipsikotik kullanan hastalarda açlık insülin düzeylerinin yüksek bulunduğu çalışmalar vardır (159). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada Kurt ve ark. ise atipik antipsikotik ilaçlar kullanan hastalarda açlık kan glikozu yüksek bulunmuş ancak insülin direnci tespit edilmemiştir (199). Bizim çalışmamızda da her ne kadar insülin direnci olan hastalar belirgin fazla olmakla birlikte istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır. Literatürde atipik antipsikotik kullanımı ile insülin direnci gelişmediğini bildiren çalışmalar bulunmakta ve

sonuçlara ilişkin yorumlarda; antipsikotik kullanım süresi, dozu, önceki tedaviler, hastaların genetik özelliklerine vurgular yapılmaktadır (200).

HOMA-IR değerlerinin patolojik düzeyde olmasını plazma insülin düzeyi, Waldrop skalası (MFA sıklığı), vücut kitle indeksi, kombine tedavi ve hastaneye yatış sayısının yordadığı görülmüştür. HOMA-IR hesaplamasında plazma insülin düzeyi ile hesaplama yapıyor oluşu nedeniyle yüksek orandaki korelasyonu anlaşılır bir durumdur ($HOMA-IR = \text{Plazma insülin düzeyi} \times \text{açlık kan şekeri} / 405$). Vücut kitle indeksinin insülin direnci ile olan ilişkisi literatürde yer alan metabolik sendromun ilk başlangıç belirtisinin insülin direnci olması ve vücut kitle indeksinin özellikle de bel çevresinin metabolik sendromun en önemli yordayıcısı olması bilgileri ile birleştirdiğimizde anlaşılır olmaktadır ve başka çalışmaların sonucuyla uyumludur (20,145). Çoklu ilaç kullanımıyla insülin direnci neden daha fazla görülür? Daha fazla ilaç daha fazla yan etki ve diyabete yatkınlık anlamına gelebilir, kullanılan ilaçların pankreastaki reseptörler üzerinden insülin direnci gelişimine katkı sağlıyor olabilir. Hastane yatış sayısının yordayıcılığı hastalıklarının daha ağır seyrettiği daha çok ve daha fazla ilaç kullanımının eşlik ettiği bir süreci düşündürebilir. İlaçları işaret edebileceğini düşündüren bulguların yanı sıra fiziksel özelliklerle ilişkili Waldrop total puanı şizofren hastalarda ilaç kullanımı olmaksızın da diyabete yatkınlık olduğunu söyleyen görüşlerle uyumludur. Üstelik çalışma nispeten daha az alevli belirtinin görüldüğü Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'nde yapılmıştır. Hastalar kısmi ya da tam remisyondadır ve daha az ilaç kullanmaktadır.

Çalışmamıza dâhil olan hastaların 7'sinde (2 kadın, 5 erkek) HOMA yöntemiyle insülin direnci tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise sadece bir kişide (erkek) vardı. Çalışmamızda hasta grubu ile kontroller arasında istatistiksel fark bulunmamış olması hasta sayısının azlığıyla ilişkilendirilebilir.

Minör fiziksel anomali sıklığının şizofreni hastalarında yüksekliği bilinmektedir. Şizofreni hastalığı ile diyabet arasında yüksek birliktelik oranı nedeniyle iki hastalık arasında biyolojik bir yatkınlık olduğu düşünülmektedir(153). Bu birlikteliği açıklamak üzere her iki hastalığın da ortak gen lokusları bulunduğu iddia edilmiştir (165). Fenotipik özelliklerin metabolik değerlerle ilişkisi bu bağlamda dikkat çekicidir. Konu üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte bazı fenotipik özellikleri taşıyan hastalarda olası metabolik bozukluklar

yönünden daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmek olasıdır. Baş bölgesinde görülen anormalilerde sıklık, bel çevresi gibi fenotipik özellikler hastalarda ilaç seçimi tedavi planlaması konusunda dikkatli olma gerekliliğini gösterebilir.

Hasta grubunun açlık kan şekeri düzeyi ortalamaları kontrol grubundan güçlü istatistiksel fark oluşturacak şekilde yüksekti ($p=0.000$). Ayrıca hasta grubunun açlık kan şekeri düzeyleri ortalaması 102.40 ± 15.10 mg/dl idi ve bu değer bozulmuş açlık glikozu için belirlenen düzeyin üzerindedir. Erkek hastaların açlık kan şekerleri kadınlardan yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0.324$). Açlık kan şekeri ölçümleri sonrasında iki hasta da diyabet ve ayrıca 14 hasta da bozulmuş açlık glikozu tespit edildi. Kontrol grubunda ise sadece 2 kişide bozulmuş açlık glikozu vardı.

75 gramlık glikoz yüklemesinden 2 saat sonra bakılan kan şekerlerinde ise 7 hastada bozulmuş glikoz toleransı tespit edilmiştir. Hasta grubunda bulunan kadınların kan şekeri ölçümleri erkeklerden yüksekti ($p=0.042$) ve ortalamaları 140 mg/dl sınırına yakındı (131.54 ± 47.75). OGTT uygulaması kısmen sıkıntı yaratmakla beraber açlık kan şekeri yanında diyabete yatkınlığı test etmekte yararlı olabilir.

Şizofreni hastalarında bozuk glikoz toleransı ve insülin direncine ait bilgiler antipsikotik ilaçların kullanılmaya başlanmadığı dönemlerden beri dikkati çekmektedir (151). Yapılmış olan ilk dönem çalışmalarında tip II diyabet sıklığında artış, tip I diyabet sıklığında ise azalmadan bahsedilmektedir (24). Tip II diyabet fenomenolojik özellikleri hasta grubumuzda diyabete yatkınlıkla ilişkilidir.

İkinci kuşak (atipik) antipsikotiklerin tedavide daha yoğun olarak kullanımı sonrasında hastalarda görülen metabolik anormallik sıklığında artış, özellikle de diyabet gelişimi dikkatleri çekmiştir. Bizim hastalarımızda tipik antipsikotik kullanımı düşüktür. Çeşitli atipik antipsikotiklerin kullanımı sonrasında gelişen diyabet ile ilgili literatür her geçen gün zenginleşmektedir. Bazı araştırmacılar kullanılan antipsikotik ilaçlardan bağımsız olarak şizofreninin diyabet gelişiminde bir risk faktörü olduğunu söylemişler ve hiç ilaç kullanmamış şizofreni hastaları ile onların birinci derece yakınlarında daha yüksek diyabet bulunduğunu belirtmişlerdir. Genel nüfusa göre diyabet yaygınlığının 2- 4 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (25- 27). Diyabet gelişiminde önemli bir bileşen olan bozulmuş glikoz toleransından şizofrenin sorumlu, bağımsız risk etkeni olduğu iddia edilmiştir (27,31,32).

Antipsikotik ilaç kullanımına bağılı gelişen diyabet ile ilgili olarak çeşitli varsayımlar üretilmiş ancak kesinlik kazanmamıştır. Klasik antipsikotik ilaçlarla (konvansiyonel-birinci kuşak) karşılaştırıldığında, yeni kuşak antipsikotikler pankreatik beta hücrelerindeki 5HT2A ve 5HT2C reseptörlerine daha yüksek afinite ile etki gösterirler ve bu da pankreatik beta hücresinin kan glikoz seviyesindeki yükselmelere yanıtını azaltabilir, uygun olmayan düşük insülin ve hiperglisemi ile sonuçlanabilir (164). Klozapinin indüklediği hiperglisemi için pankreas adacık hücrelerindeki hasar ya da sempatik sinir sisteminin kontrolsüzlüğü, kilo alımı ve insülin direncine yol açması neden olarak bildirilmektedir. Aynı mekanizma Olanzapine ikincil gelişen hiperglisemi için de geçerli olabilir (160,161).

Literatür taramalarında glikoz intoleransı ve diyabete neden olmaları bakımından tüm antipsikotik ilaçların eşit düzeyde etkili olmadıkları görülmektedir. En sık olarak Klozapin ve Olanzapin sorumlu tutulmakta, Ketiapin ve Risperidon ile daha zayıf bir ilişki kurulmakta, Ziprasidon ve Aripiprazol ileyse bir ilişki gösterilememiş durumdadır (161). Bu bilgiden hareketle ilaçların etkiledikleri farklı reseptörler bulunması ve bunun da olası diyabet gelişimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Hasta grubumuzun kontrol grubuna göre açlık kan şekerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiş olması, literatürde yer alan şizofreni hastalarında daha sık gözlenen diyabet ve bozulmuş açlık glikozu bilgileriyle uyumludur.

İnsülin direnci yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark çıkmamış olması her iki grubun da düşük sayıda kişiden oluşmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca her iki grup içinde diyabet aile öyküsü bulunması çalışma dışı kalma kriteri olarak belirlenmiş olması değerlerin genel toplumdan karşılaşılan değerlerden daha düşük çıkmasına neden olmuş olabilir. Hasta grubumuzda hiç ilaç-naive hasta bulunmaması nedeniyle şizofreninin diyabet gelişiminde ilaçlardan bağımsız olarak risk faktörü olması konusunda yorum yapmamız olası değildir.

Tek tek tüm ilaçlar için analiz yapıldığında gözlere düşen sayı çok az olmakta ve sadece sıralama istatistikleri yapılabilmektedir. Ayrıca, uzun yıllardır değişik ilaç kullanıyor olmaları ve geçmişte kullandıkları ilaçlar konusunda sağlıklı bilgi alınamaması, halen de çok çeşitte ilaç kullanıyor olmaları, hangi ilaçların daha

yüksek oranda kan şekeri regülasyonunu bozduğu ve bozulmuş glikoz toleransına neden olduğu konusunda yorum yapılmasını güçleştirmektedir. Hasta grubunun kullandığı ilaçlarla açlık kan şekeri, insülin direnci ve OGTT arsında ilişki gözlenmemiştir. Ancak hastalar monoterapi ve kombine tedavi verilenler olarak gruplandırıldığında iki grup arasında fark tespit edilmedi ($p=0.61$). Benzer şekilde insülin direnci gelişiminde de monoterapi ile kombine tedavi arasında fark tespit edilmemiştir (0.728).

Metabolik Sendrom;

Çalışmamıza katılan hasta grubunun %37.14'ü ATP-III kriterlerine göre ve %40'ı ise IDF' e göre metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılamaktaydı. Kadın hastalarda bu oran %61.53 iken erkek hastalarda ise %31.81 olarak tespit edildi. Kadın ve erkek hastalar arasında fark istatistiksel olarak ATP III ve ATP III - A tanı kriterlerine göre fark yoktu ($p=0.157$) ancak IDF kriterlerine göreyse gruplar arasında bulunan fark anlamlılık kazanıyordu ($p=0.46$).

Kontrol grubunun ise %14.28'i ATP-III kriterlerine göre, %13.79'u ise IDF' e göre metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılamaktaydı.

Hasta ve kontrol grupları arasında ATP III ve ATP III - A kriterlerinde istatistiksel fark yokken ($p=0.157$) IDF kriterlerinde ise fark mevcuttu ($p=0.046$). Her üç tanı sistemi arasında görülen farklılıklar tanı kriterleri arasında bulunan farklılıklardan kaynaklanmaktadır. ATP III ve ATP III-A arasında bulunan temel farklılık açlık kan şekeri düzeyinin 110 mg/dl' den 100 mg/dl' ye düşürülmüş olmasıdır, böylelikle de daha fazla kişi metabolik sendrom tanısı alabilmektedir. IDF tanı kriterlerinde açlık kan şekeri ATP III-A' da olduğu gibi 100 mg/dl olarak belirlenmiş ancak bel çevresi her iki cinsiyet için düşürülmüştür. Ancak IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulması için bel çevresi kriterinin bulunması zorunlu kılınmıştır. Bu nedenle metabolik sendrom sıklıkları ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda kullanılan ölçüte göre farklılık göstermektedir. Bizim yaptığımız çalışmada ATP III ve ATP III-A kriterlerine göre aynı çıkmakla beraber IDF kriterleri kullanıldığında farklılık oluşmaktadır. Bu durum bel çevresi kriterine bağımlılık gösterme durumuyla ilişkili gibi gözükmektedir. ATP III ve ATP III-A kriterlerinde bel çevresi ne olursa olsun kan değerleri ve TA sonuçlarıyla metabolik sendrom tanısı konabilirken IDF de konamaz.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yapılmış olan iki ayrı çalışmada metabolik sendrom sıklığı %23,7 ve %27 olarak saptanmış, sıklığın kadınlarda daha hızlı olmak üzere arttığı bildirilmiştir (185,186). Ülkemizde “Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması” (TEKHARF) çalışmasında metabolik sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37’sinde bulunduğu ve başka ülkelere oranla daha yaygın olduğu bildirilmiştir (141,142). Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı %35 saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Yine ülkemizde Gemalmaz ve ark tarafından yapılmış olan ve ATP III ve IDF tanımlamalarının kullanıldığı bir diğer çalışmada metabolik sendrom yaygınlığı sırasıyla %38.1 ve %41.4 olarak tespit edilmiş ve 50 yaş üzerinde her iki cinsiyet için artış olduğu bildirilmiştir (144).

Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığının değerlendirildiği çalışmalarda metabolik sendrom yaygınlığı %40 civarında bulunmuştur (28). Melkerson ve ark yaptıkları çalışma sonrasında şizofreni hastası olmanın, metabolik sendrom gelişme riskini genel nüfusa göre erkeklerde %85, kadınlarda %140 oranında arttırdığı bildirmektedirler (164).

Ülkemizde Cerit ve ark tarafından yapılmış olan çalışmada şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ATP III’ e göre %21, ATP III-A’ ya göre %34, IDF’ ye göre %41 olarak tespit edilmiş ve metabolik sendrom sıklığı kadınlarda %26.8, erkeklerde %16.9 olarak bildirilmiştir (201). Ülkemizde yapılmış bir tez çalışmasında şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı, ATP III ölçütlerine göre %44.6, IDF’ ye göre %64.1 olarak bulunmuş ve kadınlarda bu oranın %39.1, erkeklerde ise %50 olduğu bildirilmiştir (202). Bir diğer tez çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı ATP III’ e göre %29.9, ATP III - A’ ya göre %35.6 ve IDF’ ye göre %42.5 olarak tespit edilmiş (132). Bizim çalışmamızda da metabolik sendrom sıklığı yaklaşık %37’dir.

Şizofreni hastalarında bulunan metabolik sendrom sıklığı literatürle uyumluluk göstermektedir, yine literatürle uyumlu olarak kadınlarda daha yüksek olarak bir sıklık tespit edilmiştir.

Kontrol grubunda bulunan oranlar ülkemizde daha önce yapılmış olan çalışmalara göre daha düşüktür. Bunun nedenleri arasında görece genç bir örneklemin bulunması rol oynamış olabilir çünkü metabolik sendrom yaygınlığı yaşla artmaktadır. 20'li yaşlardaki kişilerin %10'unda görülürken, 60'lı yaşlardaki kişilerin %40'ında görülmektedir. Tamamının sağlık çalışanı olması nedeniyle tıbbi hastalıklara farkındalıklarının fazla olması ve diyet alışkanlıkları ile fiziksel aktivite fazlalıkları olabilir. Ailede diyabet öyküsünün bulunması, kan şekeri regülasyonunu bozan tıbbi hastalık veya ilaç kullanım öyküsünün bulunması çalışma dışı kalma ölçütleri olması nedeniyle her iki grupta bulunan metabolik sendrom görülme sıklıkları düşmüş olabilir.

10 yıllık bir izlem çalışması olan CATIE ile antipsikotik ilaç kullanan hastalar ile sağlıklı kontroller yaş ve cinsiyet için eşleştirilerek karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre antipsikotik kullanan grupta sigara içimi, diyabet gelişimi, hipertansiyon gelişimi ve vücut kitle indeksleri daha yüksek bulunmuş, total kolesterol düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (171). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grupları arasında görülen metabolik değerler arasındaki farklar literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Hasta grubunun kullandığı ilaçlara göre metabolik sendrom arasındaki ilişkide risperidon kullanımıyla negatif, ketiapin kullanımıyla pozitif ilişki görülmüştür. Jin ve arkadaşları her iki ilaç içinde kilo alımı, diyabet gelişimi ve dislipidemi için benzer olduklarını bildirmektedirler (161). Çalışma grubumuzdaki farklılık hasta sayısından ve klinisyenlerin ilaç tercihlerinden kaynaklanmış olabilir. Her ne kadar çelişkili sonuçlar bildirilse bile risperidon kullanımıyla metabolik sendrom gelişimi arasındaki negatif ilişki literatür bilgileriyle uyumludur.

Uygulanan regresyon analizleri sonrasında metabolik sendrom gelişme riskini yordayan faktörler olarak bel çevresi, ailede psikiyatrik tanının bulunması, HDL-kolesterol düzeyi ve yaş olarak tespit edilmiştir. Metabolik sendrom tanı kriterlerinden olan ATP III, ATP III - A ve IDF' ye göre tanı kriterlerinden olan bel çevresi ve HDL-kolesterol'ün yordayıcı olarak tespit edilmiş olması olağandır. Yaş artışı ile birlikte metabolik sendrom görülme sıklığı artışı literatür bilgisiyle uyumludur (144). Ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün bulunmasının metabolik

sendrom riskini artırıyor olması, psikiyatrik hastalıklar ile metabolik hastalıklar arasında bir biyolojik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bolu gibi nispeten az göç alan, sağlık göstergeleri açısından iyi konumda olan bir ilde ayaktan takip edilen, çok büyük kısmı toplum ruh sağlığı merkezindeki etkinliklere düzenli katılan 35 şizofreni hastası ile hastalarla yaş ve cinsiyet açısından kontrol edilmiş sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bu çalışmada hasta ve kontrol grubunun klinik ve metabolik özellikleri tanımlanmıştır.

Şizofreni hastalarında kan şekeri plazma insülin düzeyi ve HOMA yöntemi ile hesaplanan insülin direnci açısından kontrollere göre farklılıklar saptanmış ve bulgulara özetlenmiştir. OGTT ile kimi klinik özellikler farklılık göstermektedir.

IDF kriterlerine göre metabolik sendrom daha sık bulunmuştur. Bu çalışmada kimi fenotipik özelliklerle beraber şizofreni hastalarını klinik özellikleri ve metabolik değerlerinin beraber irdelenmesinin diyabete yatkınlık ve metabolik sendrom açısından önemli olabileceğini göstermektedir. Atipik antipsikotiklerin ağırlıkla kullanıldığı hastalar incelendiğinde Risperidon ve Ketiapin metabolik sendromla ilişkili görünmektedir. Ancak bu durumun sebep mi sonuç mu olduğu bu çalışma deseni ile anlaşılamaz. Ancak çoklu ilaç kullanımı metabolik sendrom ve diyabete yatkınlıkla ilişkilidir.

Çalışmada görülen fenotipik ve endofenotipik özelliklerin şizofreni hastalığına mı yoksa kullanılan ilaçlar ve diyetle mi bağlı olduğunu daha iyi anlayabilmek için nispeten daha az çoklu ilaç kullanan, ilk atak veya ilaç naive hastalarla yapılacak çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca şizofreni hastalarının biyolojik akrabalarıyla yapılacak çalışmalar bu birlikteliğin doğasına ışık tutabilir.

Çalışmanın kimi kısıtlılıkları vardır:

1. Şizofreni hastalarının büyük kısmı Toplum Ruh Sağlığı Merkezinde takip edilen düzenli ilaç kullanımı olan düzenli etkinliklere katılan yaklaşık on yıllık hastalardı. Bu nedenle nispeten iyi bakılan hasta grubumuza ait sonuçlar Bolu ilinde ayaktan takip edilen şizofreni hastalarına genellenemez.

2. İlaç naive hastalar almadığımız için birçok hasta uzun yıllar boyunca birçok antipsikotik kullanmıştır. Bu nedenle AIMS puanlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olması sürpriz değildir. Oluşan istemsiz hareketler ve metabolik bozuklukların şizofreni doğasına mı yoksa antipsikotikleri mi eğer antipsikotiklere bağlı ise tam olarak hangi antipsikotiğe bağlı olduğunu tam ve kesin olarak söylemek zordur.

3. Hasta sayımız küçük olduğu için ilaçlarla ilgili birçok analiz yapılamamıştır. Daha büyük örneklerle benzer çalışmalar yapılması her bir ilacın etkisini anlamada faydalı olabilir.

4. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından kontrol edilmiştir ancak vücut kitle indeksinin kontrol edildiği bir sağlıklı kontrol grubu metabolik sendrom ve diyabete yatkınlığı araştırırken daha faydalı olabilirdi.

Metabolik sendrom tedavisi ile miyokard enfarktüsü, Tip 2 DM ve serebrovasküler hastalık gelişme riskini önlemek amaçlanmaktadır. Önleme tedavilerini yaşam tarzı değişiklikleri (diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi, egzersiz, kilo kaybının sağlanması) ve hastalıkların özgül tedavileri (hipertansiyon, DM, dislipidemi, hiperkoagulabilite) olarak iki ana başlık altında toplamak mümkündür. Hasta grubunun düzenli olarak TRSM tarafından takip ediliyor olmaları kilo alımının takibini kolaylaştırıp, diyet ve egzersiz alışkanlıklarını hastalara kazandırabilir. Hastaların metabolik sendrom ve ona bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan korunması açısından Toplum Ruh Sağlığı Merkezlerince takip edilmeleri ilk adım olabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Soygür H, Erkoç Ş. Şizofreni Kavramına Tarihsel Bir Bakış. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, Herken H (Editörler). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1.Baskı, Ankara: TPD Yayınları, 2007: 1- 10
- 2) Buchanan RW, Carpenter WT, Şizofreni Kavramı. Sadock BJ, Sadock VA (Editors). Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Basım, Ankara: Güneş Kitapevi, 2005: 1329- 1345
- 3) Işık E, Güncel Şizofreni. 2. Baskı, Ankara: Asimetrik Paralel, 2007: 18- 20
- 4) Özer S, Yazıcı K. Şizofreni Genetiğinde Yöntemsel Sorunlar ve Genetik Belirleyiciler (endofenotip) Yaklaşımı. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (Editörler). 1.baskı, Ankara: TPD Yayınları, 2007: 72- 105
- 5) Cannon TD. Şizofrenide ara fenotiplerin kalıtımı Current Opinion in Psychiatry. Türkçe Baskı. 2005; 1: 45- 53
- 6) Ulaş H, Taşlıca S, Alptekin K. Şizofrenide Nörofizyolojik ve Nörokognitif Genetik Belirleyicilerin (Endofenotip) Yeri. Klinik Psikiyatri; 2008; 11 (Ek 4): 12- 19
- 7) Egan MF, Leboyer M, Weinberger DR. Intermediate phenotypes in genetic studies of schizophrenia. Hirsch SR, Weinberger DR (Editors). Schizophrenia. Second Edition, Blackwell Publishing, 2003: 277- 297
- 8) Alexander RC, Mukherjee S, Richter J. Kaufmann CA Minor physical anomalies in schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 1994; 182: 639- 44
- 9) Akabaliev VH, Sivkov ST. Sexual dimorphism in minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. Compr Psychiatry. 2003; 44: 341- 8
- 10) Hata K, Iida J, Iwasaka H (,) ve ark. Minor physical anomalies in childhood and adolescent onset schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2003; 57: 17- 21
- 11) Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: A meta-analysis. Schizophrenia Research. 2007; 89: 72- 85
- 12) Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC (,) ve ark. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. Psychiatry Res. 2004; 125: 21- 8
- 13) McGrath, van OS J, Hoyos C (,) ve ark. Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. . Schizophr Res, 1995; 18: 9- 20
- 14) Dean K, Dazzan P, Lloyd T (,) ve ark. Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. Schizophr Res. 2007; 89: 86- 90
- 15) John PJ, Arunachalam V, Ratnam B, Isaac K. Expanding the schizophrenia phenotype: a composite evaluation of neurodevelopmental markers. Compr Psychiatry, 2008; 49: 78- 86
- 16) Compton MT, Bollini AM, Mack LM (,) ve ark. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. Schizophr Res. 2007; 94: 64- 73
- 17) Gilmore JH, Jarskog LF, Stroup TS. Şizofreni Hastalarında Tıbbi ve Cerrahi Hastalıklar. Hwang MY, Bermanzohn PC (Editors). Üçok A (Çeviren). Şizofreni ve Eşanlı Durumlar. 1 baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2002: 95- 112

- 18) Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Arch Gen Psych*; 2007; 64: 1123- 1131
- 19) Sáiz RJ, Bobes GJ, Vallejo RJ, Giner UJ, García-Portilla GMP. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr*, 2008; 36: 251- 264
- 20) Rosgan NL, Hendrick VC, Garrick TR. Endokrin ve Metabolik Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Ankara: Güneş Kitapevi, 8. Basım, 2005: 2152- 2164.
- 21) Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Pathomechanisms of Type 2 Diabetes Genes. *Endocrine Reviews*, 2009; 30: 557–585
- 22) Burant CF. Tip 2 Diyabetin Medikal Tedavisi. Patogenez, American Diabetes Association. 6. Baskı, 2008: 18- 25
- 23) Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology*. 2010; 204: 1–11
- 24) Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psych*. 2004; 184 (suppl. 47): 64- 66
- 25) Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J (,) ve ark. Changes in glucose and cholesterol levels inpatients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 290- 296
- 26) Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 345- 347
- 27) Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerancein first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 284- 289
- 28) Meyer JM, Stahl SM. The Metabolic Syndrome and Schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 2009; 119: 4- 14
- 29) Fernandez-Egea E, Miller B, Bernardo M, Donner T, Kirkpatrick B. Parental history of Type2 diabetes in patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia Research*, 2008; 98: 302- 306
- 30) Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E (,) ve ark. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008; 103: 110- 113
- 31) Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired Fasting Glucose Tolerance in First-Episode, Drug-Naive Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 284–289
- 32) Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N Collins PB, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabetic Medicine*, 2007; 24; 481- 485
- 33) Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları: Şizofreni. 11. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 2008: 242- 324
- 34) Kane JM, Leucht S. Unanswered Questions in Schizophrenia Clinical Trials. *Schizophrenia Bulletin*, 2008; 34: 302–309
- 35) Varma SL, Zain AM, Singh S. Psychiatric Morbidity in the First-Degree Relatives of Schizophrenic Patients. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 1997; 74: 7- 11

- 36) Messias E, Chuan-Yu Chen, Eaton WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatr Clin North Am*, 2007; 30: 323- 338
- 37) McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67- 76
- 38) McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *MJA* 2009; 190: 7- 9
- 39) Contor-Graae E, Selten JP. Social defeat: risk factor schizophrenia? *Br J Psychiatry* 2005; 187: 101- 2
- 40) Saka MC, Atbaşoğlu EC. şizofreni Epidemiyolojisi. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, Herken H (Editörler). şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. baskı, Ankara: TPD Yayınları, 2007: 13- 27
- 41) Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 12- 24
- 42) Carrion-Baralt JR, Smith CJ, Rossy-Fullana E (.) ve ark. Seasonality effects on schizophrenic births in multiplex families in a tropical island. *Psychiatry Research*, 2006; 142: 93-97
- 43) Brown AS, Bresnahan M, Susser ES, şizofreni; Çevresel Epidemiyoloji. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8. Basım, Ankara: Güneş Kitapevi, 2005: 1371- 1381
- 44) Çetin M, Ceylan ME. şizofreni, 1. Cilt, 4. Baskı, 2005; 83- 90
- 45) Keshevan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid incators and risk for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005; 79: 45- 47
- 46) Riley BP, Kendler KS, şizofreni; Genetik. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8. Basım, Ankara: Güneş Kitapevi, 2005: 1354- 1371
- 47) Tienari P, Wynne LC, Laksy K (.) ve ark. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 1587-1594
- 48) Bertolino A, Blasi G. The Genetics of Schizophrenia. *Neuroscience*, 2009; 164: 288- 299
- 49) Ng MYM, Levinson DF, Faraone SV (.) ve ark. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2009; 14: 774- 785
- 50) Arısoy Ö. Psikiyatrik Genetik. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 2004; 17: 109- 125
- 51) Levinson DF. Molecular genetics of schizophrenia: review a of the recent literature. *Current Opinion in Psychiatry*, 2003; 16: 157- 17
- 52) Ivleva E, Thaker G, . Tamminga CA. Comparing Genes and Phenomenology in the Major Psychoses: Schizophrenia and Bipolar1 Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 2008; 34: 734-742
- 53) Allan CL, Cardno AG, Rijdsdijk FV (.) ve ark. Twin study of illness history variables in psychosis. *Schizophrenia Research*. 2009; 115: 237- 244
- 54) Iritani S. Neuropathology of schizophrenia: A mini review. *Neuropathology*. 2007; 27: 604- 608

- 55) Roberts GW, Harrison PJ. Gliosis ve Hastalık Süreci Açısından Anlamı. Harrison PJ, Roberts GW. Şizofreninin Nöropatolojisi. Çev. Ed. Ceylan ME. İstanbul, Turgut Yayıncılık AŞ, 2006: 137- 151
- 56) Gur RE, Chin S. Laterality in functional brain imaging studies in schizophrenia. Schizophr Bull. 1999; 25: 141- 156
- 57) Köroğlu E. Psikozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara, Hekimler Yayın Birliği 2004: 292- 319
- 58) Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry, 2002; 159: 1080- 1092
- 59) Cannon TD, Van Erp TG, Rosso IM (.) ve ark. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, And controls. Arch Gen Psychiatry, 2002; 59: 35- 41
- 60) Weinberger D, Marengo S. Schizophrenia as a nerurodevelopmental disorder. Hirsch SR, Weinberger D. Schizophrenia. Blackwell Publisshing, Second Edition, 2003: 326- 349
- 61) Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. Schizophrenia Bulletin. 2009; 35: 549–562
- 62) Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. Taneli B, Taneli Y (Çevirenler). 1. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2003: 365- 459
- 63) Horvitz JC. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. N Science 2000; 96: 651–656
- 64) Laruelle M. Dopamine transmission in the schizophrenic brain. Hirsch SR, Weinberger D. Schizophrenia. Blackwell Publisshing, Second Edition, 2003: 365- 388
- 65) Murray RM, Lappin J, Di Forti M. Schizophrenia: From developmental deviance to dopamine dysregulation. European Neuropsychopharmacology. 2008; 18: 129- 134
- 66) Ertuğrul A. Şizofreni Etiyolojisi Soyğür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, Herken H (Editörler). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Baskı, Ankara: TPD Yayınları, 2007: 28- 53
- 67) Wong AHCW, Van Tol HHM. Schizophrenia: from fenomology to neurobiology. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2003; 27: 269- 306
- 68) Lang UE, Puls I, Müller DJ, Strutz-Seebohm N, Gallinat J. Molecular mechanisms of schizophrenia. Cell Physiol Biochem 2007; 20: 687- 702
- 69) Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE (.) ve ark. Recent advences in the neurobiology of schizophrenia. Mol Interv 2003; 3: 27- 39
- 70) Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia a synthesis and selective review. Journal of Psychopharmacology, 2007; 21: 440- 452
- 71) Coyle JT. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? Biochem Pharmacol 2004; 68: 1507- 1514
- 72) Amerikan Psikiyatri Birliği (APA). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). Köroğlu E (Çeviren). Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2005: 1. Cilt: (419- 489), (617- 705)

- 73) Dünya Sağlık Örgütü. ICD- 10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması; Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları. Çuhadaroglu F, Kaplan İ, Özgen G (Çevirenler). Ankara Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği yayını, 1992: 77- 100
- 74) Erol A. Şizofrenide Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri, Kullanılan Ölçekler. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, Herken H (Editörler). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Baskı, Ankara: TPD Yayınları, 2007: 165- 196
- 75) Torgalsboen AK. Full recovery from schizophrenia: the prognostic role of premorbid adjustment, symptoms at first admission, precipitating events and gender. Psych Res 1999; 88: 143- 52
- 76) Bermanzohn PC, Porto L, Siris SG; Şizofreni Tanısında Hiyerarşi, İndirgemecilik ve Eşanlılık. Hwang MY, Bermanzohn PC. Şizofreni ve Eşanlı Durumlar. Çev. Ed. Üçok A, İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2002: 1- 31
- 77) Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2009; 35: 383–402
- 78) Siris SG; Şizofreni Gidişi Sırasında Depresyon. Hwang MY, Bermanzohn PC. Şizofreni ve Eşanlı Durumlar. Üçok A (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2002: 31- 57
- 79) Roy A, Pompili M. Management of schizophrenia with suicide risk. Psychiatric Clinics of North America. 2009; 32: 863- 83
- 80) Siris SG; Şizofreni Hastalarında Panik Belirtileri. Hwang MY, Bermanzohn PC. Şizofreni ve Eşanlı Durumlar. Üçok A (Çeviren). 1.Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2002: 79- 95
- 81) Boyd JH. Use of mental health services for the treatment of panic disorder. Am J Psychiatry 1986; 143: 1569- 1574
- 82) Hwang MY, Bermanzohn PC, Opler LA; Şizofreni Hastalarında Obsesif Kompulsif Belirtiler. Hwang MY, Bermanzohn PC. Şizofreni ve Eşanlı Durumlar. Üçok A (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2002: 57- 79
- 83) Ayçiçeği A, Dinn WN, Haris CL. Neuropsychological function in obsessive compulsive personality with schizotypal features. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002; 12: 121- 125
- 84) Tümkeya S. Şizofreni ve Obsesif Kompulsif Bozukluk Eştanısında Nöropsikolojik Değerlendirme ve Silik Nörolojik Belirtiler: Spektrum Kavramı Açısından Yaklaşım, Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, 2006: 18- 19
- 85) Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. Neuroimage 2005; 24: 495- 503
- 86) Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD (.) ve ark. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 379- 386
- 87) Javanbakht A. Sensory gating deficits, pattern completion, and disturbed fronto-limbic balance, a model for description of hallucinations and delusions in schizophrenia. Med Hypotheses, 2006; 67: 1173- 1184

- 88) Ziedonis D, Nickou C; Şizofreni Hastalarında Madde Kötüye Kullanımı. Hwang MY, Bermanzohn PC. Şizofreni ve Eşanlı Durumlar, Çev. Ed. Üçok A, İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2002: 187- 223
- 89) Altınay CU. Şizofreni Hastalarında Alkol-Madde Kullanım Bozukluğu Komorbiditesi ve Komorbiditenin Hastalık Gidişine Etkileri, Uzmanlık Tezi, İstanbul: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, 2005: 88- 131
- 90) Uzun Ö, Cansever A, Basoglu C, Öşahin A. Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up study in Turkey. Drug and Alcohol Dependence. 2003; 70: 187- 192
- 91) Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearson GD. Endophenotypes in Schizophrenia: A Selective Review. Schizophr Res. 2009; 109: 24- 37
- 92) Baskak B. Şizotipal Kişilik Bozukluğu. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri-Psikiyatri. Kişilik Bozuklukları Özel Sayısı: 2007; 3; 12: 30- 33
- 93) Özer S, Tiryaki A. Şizofreni Spektrum Bozuklukları. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, Herken H (Editörler). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1. Baskı, Ankara: TPD Yayınları, 2007: 302- 320
- 94) Özer S. Şizotipi ve Şizofrenide Genetik Belirleyiciler (Endofenotipler). Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2005; 1: 24- 34
- 95) Horan WP, Blanchard JJ, Clark LA, Green MF. Affective Traits in Schizophrenia and Schizotypy. Schizophrenia Bulletin. 2008; 34: 856–874
- 96) Emül M, Dalkıran M, Turan Ş (.) ve ark. Şizofreni Hastalarının Etkilenmemiş Birinci Derece Yakınlarındaki Şizotipal Özelliklerin Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırılması: Bir Ön Çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007; 17: 181- 185
- 97) Güleç H. Şizofreni Tanısı Konmuş Hasta ve Birinci Derece Yakınlarında Mizaç ve Karakter Profili. Nöropsikiyatri Arşivi. 2009; 46: 8- 12
- 98) Appels MCM, Sitskoorn MM, Vollema MQ, Kahn RS. Elevated Levels of Schizotypal Features in Parents of Patients With a Family History of Schizophrenia Spectrum Disorders. Schizophrenia Bulletin; 2004; 30: 781- 790
- 99) Amin F, Silverman JM, Siever LJ (.) ve ark. Genetic Antecedents of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia. Biol. Psychiatry. 1999; 45: 1143- 1150
- 100) Waldo MC, Gerhardt G, Baker N (.) ve ark. Auditory sensory gating and catecholamine metabolism in schizophrenic and normal subjects. Psychiatry Research. 1994; 44: 21- 32
- 101) Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 Suppression Among Schizophrenia Patients and Their First-Degree Biological Relatives. Am J Psychiatry 1998; 155: 1691–1694
- 102) Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL. Modulation of the Startle Response and Startle Laterality in Relatives of Schizophrenic Patients and in Subjects With Schizotypal Personality Disorder: Evidence of Inhibitory Deficits. Am J Psychiatry. 2000; 157: 1660–1668

- 103) Souza VBN, Muir WJ, Walker MT (.) ve ark. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Biol. Psych.* 1995; 37: 300- 10
- 104) Guerra S, Ibanez A, Martin M (.) ve ark. N400 deficits from semantic matching of pictures in probands and first-degree relatives from multiplex schizophrenia families. *Brain Cogn.* 2009;70: 221- 30
- 105) Marcelis M, Suckling J, Woodruff P (.) ve ark. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2003; 122: 153- 167
- 106) Boudet C, Bocca ML, Chabot B (.) ve ark. Are eye movement abnormalities indicators of genetic vulnerability to schizophrenia? *European Psychiatry.* 2005; 20: 339- 345
- 107) Yan SM, Flor-Henry P, Chen D (.) ve ark. Imbalance of hemispheric functions in the major psychoses: A study of handedness in the People's Republic of China. *Biol. Psych.* 1985; 20: 906- 917
- 108) Dragovic M, Hammond G. Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr Scand.* 2005; 111: 410- 9
- 109) Özer S. Şizofrenide Silik Nörolojik Belirtiler. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara, TPD Yayınları, 2007: 136- 164
- 110) Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Neurological Abnormalities in Schizophrenic Patients and Their Siblings. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 84–89
- 111) Chen W, Faraone SV. Sustained Attention Deficits as Markers of Genetic Susceptibility to Schizophrenia. *Am. J Medical Genetics.* 2000; 97: 52- 57
- 112) Kravati E, Touloupoulo T, Mapua-Filbey F (.) ve ark. Intellectual asymmetry and genetic liability in first-degree relatives of probands with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry.* 2006; 188: 186- 187
- 113) Hudson CJ, Lin A, Cogan S, Cashman F, Warsh JJ. The niacin challenge test: Clinical manifestation of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia? *Biol Psych.* 1997; 41: 507- 13
- 114) Puri BK, Easton T, Das I, Kidane L, Richardson AJ. The niacin skin flush test in schizophrenia: a replication study. *Int J Clin Pract.* 2001; 55: 368- 70
- 115) Poyraz CA. Şizofreni Hastaları ile Onların Birinci Derece Akrabalarında Küçük Fiziksel Anomalilerin Nörolojik Bozukluklarla İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, 2009: 15- 33
- 116) McGrath JJ, Murray RM. Risk factors for schizophrenia: from conception to birth. In: Hirsch SR, Weinberger DW, ed. *Schizophrenia.* 2nd Edition. New York, London, Blackwell Publishing, 2003: 232- 250,
- 117) Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a metaanalysis. *Schizophr Res.* 2007; 89: 72- 85

- 118) Green MF, Salz P, Christenson CD. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients and their siblings. *Schizophr Bull.* 1994; 20: 433- 440
- 119) Lloyd T, Doody G, Brewin J, Park B, Jones P. Minor physical anomalies in schizophrenia: is age a confounding factor? *Schizophr Res.* 2003; 61: 67- 73
- 120) Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res.* 2000; 34: 45- 56
- 121) O'Callaghan E, Buckley P, Madigan C (,) ve ark. The relationship of minor physical anomalies and other putative indices of developmental disturbance in schizophrenia to abnormalities of cerebral structures on magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 1995; 38: 516- 524
- 122) McGrath J, Van Os J, Hoyos C (,) ve ark. Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. *Schizophr Res.* 1995; 18: 9- 20
- 123) Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor Physical Anomalies in Schizophrenic Patients and Their Siblings. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 1695–1702
- 124) Euler M, Thoma RJ, Gangestad SW, Canive JM, Yeo RA. The impact of developmental instability on Voxel-Based Morphometry analyses of neuroanatomical abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009; 115: 1- 7
- 125) Waldrop MF, Goering JD. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthopsychiatry* 1971; 41: 602–607
- 126) Lane A, Kinsella A, Murphy P (,) ve ark. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med.* 1997; 27: 1155- 1164
- 127) Meyer JM, Nasrallah HA. Medical Illness and Schizophrenia. Casey DE, Hansen TE. Excessive Mortality and Morbidity Associated With Schizophrenia. First Edition, American Psychiatric Publishing Inc. 2003: 13- 35
- 128) Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal.* 2005; 150: 1115- 1121
- 129) Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116: 317- 333
- 130) Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE (,) ve ark. Pulmonary disease among in patient decedents: Impact of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry.* 2007; 31: 720- 726
- 131) Mors O, Mortensen PB, Ewald H. A population based register study of the association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Schizophrenia Research.* 1999; 40: 67- 74
- 132) Kaya MC. Şizofreni Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı. *Uzmanlık Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,* 2008: 48- 59
- 133) Toalson P, Ahmed S, Hardy, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004; 6: 152- 158
- 134) Bloomgarden ZT. Definitions of the İnsulin resistance syndrome: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care.* 2004; 27: 824- 830

- 135) Arslan M. Metabolik Sendrom Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını, Ankara, 2003: 1- 13
- 136) Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 18- 25
- 137) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486- 2487
- 138) Grundy SM, Brewer B, Cleeman JL, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the national heart, lung and blood institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004; 109: 433- 438
- 139) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287: 356- 359
- 140) Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome among U. S. Adults. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2444- 2449
- 141) Onat A, Sansoy V. Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol.* 1998; 63: 295- 303
- 142) Onat A, Ceyhan K, Sansoy V. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma TG düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.* 2001; 29: 274- 285
- 143) Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z (.) ve ark. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *Lipid Res Clin.* 1995; 36: 839- 859
- 144) Gemalmaz A, Aydın S, Başak O, Dişçigil G, Karul A. Prevalence Of The Metabolic Syndrome In A Rural Turkish Population: Comparison And Concordance Of Two Diagnostic Criteria. *Turk J Med Sci.* 2008; 38: 159- 165
- 145) Mete L, Ünsal PÇ. Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri: Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2004; 14: 168- 177
- 146) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care,* 2005; 28; 37- 42
- 147) Gareth Williams G, John C. Pickup JC. Diyabet El Kitabı Blackwell Publishing, 3. Baskı, 2004: 56- 57
- 148) Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and Pathophysiology of the Cardiometabolic Syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009; 11: 761- 765
- 149) Mahler J, Adler M. Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism.* 1999; 84: 1165- 1171
- 150) Stolar M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine.* 2010; 123: 3- 11

- 151) Usta E, Metin Ö, Birsöz S. Şizofreni ve Diyabet: Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Yol Açtığı Diyabet veya Metabolik Sendrom. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2007; 17: 207- 216
- 152) Dixon L, Weiden P, Delahanty J (,) ve ark. Prevalence on correlates of diabetes in national schizophrenia samples. Schizophr Bull 2000; 26: 903- 912
- 153) Bellivier F. Schizophrenia, antipsychotics and diabetes: genetic aspects. Eur Psychiatry 2005; 20: 335- 339
- 154) Holt RIG, Bushe C, Citrome L. Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? J Psychopharmacol. 2005; 19: 56- 65
- 155) Gough SC, O'donovan MC. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? J. Psycho-pharmacol. 2005; 19: 47-55
- 156) Gianfrancesco F, White R, Wang RH, Nasrallah HA. Antipsychotic induced type 2 diabetes: Evidence from a large health plan Database. J Clin Psychopharmacol, 2003; 23: 328- 329
- 157) Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA (,) ve ark. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 519- 526
- 158) Tecott LH, Sun LM, Akana SF (,) ve ark. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. Nature 1995; 374: 542- 546
- 159) Melkersen KI, Hulting A-L. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses-a comparison between different antipsychotic agents. Psychopharmacol 2001; 154: 205- 21
- 160) Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. Psychoneuroendocrinology. 2003; 28: 83-96
- 161) Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. Schizophrenia Research. 2004; 71: 195-212
- 162) Herran A, Garcia-Unzueta MT, Amado JA (,) ve ark. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. Br J Psychiatry 2001; 179: 59- 62
- 163) Arranz B, Rosel P, Ramirez N (,) ve ark. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotics-naïve first-episode schizophrenia patients. J Clin Psychiatry 2004; 65: 1335- 1342
- 164) Melkersen K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics literature review and clinical implications. Drugs 2004; 64: 701- 723
- 165) McGuffin P, Tandon K, Corsico A. Lincage and association studies of schizophrenia. Curr Psychiatry Rep. 2003; 5: 121- 127
- 166) Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: expression of a “thrifty” genotype underlying the metabolic syndrome. Eur J Pharmacol, 2003; 480: 125- 131
- 167) Wolford JK, Gruber JD, Ossowski VM (,) ve ark. A C-reactive protein promoter polymorphisms associated with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. Mol Genet Metab 2003; 78: 136- 144

- 168) Van Lieshout RJ, Voruganti LP. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci.* 2008; 33: 395- 404
- 169) Rouillon F, Sorbara F. Schizophrenia and diabetes: epidemiological data. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 345- 348
- 170) Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2002; 71: 239- 257
- 171) Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP (,) ve ark. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophrenia Research* 2005; 8: 45– 53
- 172) First MB, Spitzer RL, Gibbon M. User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) Clinical Version. Washington DC; American Psychiatric Associations. 1997
- 173) Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M. SCID'in Türkiye için uyarlama ve güvenirlik çalışması. Ankara; Hekimler Yayın Birliği. 1999
- 174) Köroğlu E (Editör). DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001: (39- 42), (137- 41)
- 175) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261- 76
- 176) Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14: 23- 32
- 177) Hall JN. Interrater reliability of ward rating scale. *Br J Psych.* 1974; 125: 248- 255
- 178) Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psych.* 1961; 4: 561- 571
- 179) Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. *Psikoloji Dergisi:* 1989: 7; 3- 13
- 180) Beck AT, Epstein N, Brown G. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1988; 56: 893- 7
- 181) Ulusoy M, Şahin N, Erkman H. Turkish Version of The Beck Anxiety Inventory: psycometric propeties. *J Cognitive Psychoterpy: Int Quarterly.* 1998; 12: 28- 35
- 182) Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia.* 1999; 42: 678- 687
- 183) Perez-Martin A, Raynaud E, Hentgen C (,) ve ark. Simplified measurement of insulin sensitivity with the minimal model procedure in type 2 diabetic patients without measurement of insulinemia. *Horm Metab Res.* 2002; 34: 102- 106
- 184) Allison DB, Fontaine KR, Heo M (,) ve ark. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 215- 20
- 185) Hafner H, Maurer K, Löffler W. Onset and prodromal phase and determinants of the course. Gattaz WF, Hafner H. (Editors) Search for the Causes of Schizophrenia. IV. Balance of the Century Springer, Berlin, Heidelberg, Steinkopff, Darmstadt. 1999: 35- 58

- 186) Knapp M, Chisholm D, Leese M (.) ve ark. Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European Countries: the EPSILON study. *Acta Psychiatry Scand* 2002; 105: 42- 54
- 187) Karamustafalıoğlu N, Atalay F, Alpay N. Şizofrenide Sosyodemografik ve klinik özellikler açısından cinsiyet farklılıkları. *Düşünen Adam*; 2000; 13: 4- 11
- 188) Nasrallah HA ve Donald JS. Şizofreni Güncel Tanı ve Tedavi Kitabı. Çev ed Alptekin K. 1. Baskı. İstanbul, AND Yayıncılık.. 2005: 27- 31
- 189) Doğan O. Psikiyatrik Epidemiyoloji. *Ege Psikiyatri Yayınları*, 2002; 15- 28
- 190) Castle, DJ Abel K, Takei N, Murray RM. Gender differences in schizophrenia: hormonal effect or subtypes? *Schiz Bull*, 1995; 21: 1- 12
- 191) Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000; 401: 3- 38
- 192) Bhatia T, Franzos MA, Wood JA. Gender and procreation among patients with schizophrenia. *Schiz Res*, 2004; 68: 387- 394
- 193) Gilmer TP, Dolder CR. , Lacro JP (.) ve ark. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J of Psych*, 2004; 161: 692- 700
- 194) Göğüş AK, Erkoç Ş, Mete L. Şizofreni Tanılı Hastalarda Bir Yıllık Çok Merkezli İzleme Çalışması: Paranoid Alt Tipin Diğer Alt Tiplerle Karşılaştırılması. 37. Ulusal Psikiyatri Kongresi, İstanbul. 2001
- 195) Örmeci AR, Gürbüz H, Ayata A. Circumferences and Centiles. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1997; 4: 261- 264
- 196) Ward KE, Friedman L, Wise A, Schulz SC. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res*; 1996; 15: 197- 213
- 197) Green MF, Satz P, Gaier DJ, Gazel S, Kharabi F. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1989; 15: 91- 99
- 198) Lawrie SM, Byrne M, Miller P (.) ve ark. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 2001; 178: 524- 530
- 199) Kurt E, Oral ET, Verimli A. Şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insülin ve glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 57- 63
- 200) Van Nimwegen LJ, Storosum JG, Blumer RM (.) ve ark. Hepatic insulin resistance in antipsychotic naive schizophrenic patients: stable isotope studies of glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 93: 11- 20
- 201) Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2008; 19: 124- 132.
- 202) Vural M: Şizofreni ve bipolar affektif bozukluk hastalarında antipsikotik ilaç kullanımı ile metabolik sendrom ve diğer metabolik süreçlerin ilişkisinin incelenmesi. *Uzmanlık Tezi*,

İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği. İstanbul 2007: 1- 43.

8. EKLER

EK 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Ayaktan Takip edilen Şizofreni Hastalarının Metabolik Sendrom ve Diyabete Yatkınlıkla Klinik ve Psikiyatrik Etmenlerin İlişkisi’dir. Bu araştırmanın amacı, şizofreni hastalarında metabolik sendrom, Tip II DM, bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direncini araştırmak, eşlik eden ruhsal sorunların hastalık şiddeti , klinik özellikler ve psikiyatrik etmenler üzerinde nasıl bir etkisi olduğunu araştırmaktır. Bu araştırmada size SCID-I testi, PANSS, Waldrop Skalası, BDE, BAÖ ve AIMS ölçekleri uygulanacak ayrıca OGTT ve plazma insülin düzeyi ölçümü için sizden bir tüp kan alınacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 1 hafta olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 35 hasta ve 35 sağlıklı kontroldür. Bu araştırma ile ilgili olarak size verilen anketi doldurmak ve bir tüp kan vermek sizin sorumluluklarınızdır. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışmaya ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 2534656- 3274 no. lu telefondan Dr Ekrem Güney’e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Velayet altındaysa veli veya vasinin, Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-Soyadı:

Adı-Soyadı:

Adı-

Soyadı:

Adresi:

Adresi

Adresi-Görevi

Tel. -Faks:

Tel. -Faks:

Tel-Faks

Tarih ve İmza:

Tarih ve İmza:

Tarih ve

imza

EK 2**HASTALAR İÇİN SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU****Hasta No:****Telefon1:****Telefon2:**

1. **Adı- Soyadı:**
2. **Doğum Tarihi:**
3. **Cinsiyet: 1) Kadın 2) Erkek**
4. **Doğum Yeri: 1) Bolu 2) Batı Karadeniz () 3) Diğer ()**
5. **Kardeş Sayısı:**
6. **Kaçıncı Çocuk:**
7. **Medeni Durum: 1) Evli 2) Bekar 3) Eşi vefat etmiş 4) Eşinden ayrılmış**
8. **Çocuk Sayısı:**
9. **Öğrenim Düzeyi: 1) İlköğretim 2) Lise 3) Üniversite**
10. **Meslek:**
11. **Halen çalışıp çalışmadığı: 1) Çalışmıyor 2) Çalışıyor**
12. **Son 10 yıldır yaşadığı yer: 1) Kırsal 2) Kentsel**
13. **Sosyal Güvence:**
 - a) Yeşil Kart
 - b) SSK
 - c) Bağ-kur
 - d) Emekli Sandığı
 - e) Diğer ()

PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ

1. **Son Epizod Süresi:**
2. **Suisid Öyküsü: 1) Yok 2) Var**
3. **Şiddet Öyküsü: 1) Yok 2) Var**
4. **En Son Aldığı Tedavi:**
5. **Daha Önce Aldığı Tedaviler:**
6. **Hastaneye Yatış Sayısı:**
7. **Alışkanlıklar:**
 - a) Sigara ()
 - b) Alkol ()
 - c) Diğer ()
8. **Komorbid Tanı:**

TIBBİ HASTALIK ÖYKÜSÜ: 1) Yok 2) Var ()**Varsa; 1) Süresi () 2) Düzenli Kullandığı İlaç ()****SOYGEÇMİŞ**

1. **Ailede Tıbbi Hastalık Öyküsü: 1) Yok 2) Var ()**
2. **Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü: 1) Yok 2) Var ()**
3. **Ailede Suisid Öyküsü: 1) Yok 2) Var**
4. **Ailede Alkol-Madde Kullanım Öyküsü: 1) Yok 2) Var ()**

SCID Tanısı:**Genel İşlevsellik Düzeyi:****CGI:****AIMS:****PANSS:****Beck Depresyon Envanteri:****Beck Anksiyete Ölçeği:**

EK 3

KONTROL GRUBU İÇİN SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

Hasta No:

Telefon1:

Telefon2:

1.Adı- Soyadı:

2.Doğum Tarihi:

3.Cinsiyet: 1) Kadın 2) Erkek

4.Doğum Yeri; 1) Bolu 2) Batı Karadeniz () 3) Diğer ()

5.Kardeş Sayısı:

6.Kaçıncı Çocuk:

7.Medeni Durum: 1) Evli 2) Bekar 3)Eşi vefat etmiş 4)Eşinden ayrılmış

8.Çocuk Sayısı:

9.Öğrenim Düzeyi: 1) İlköğretim 2) Lise 3) Üniversite

10.Meslek:

11.Halen çalışıp çalışmadığı: 1) Çalışmıyor 2) Çalışıyor

12.Son 10 yıldır yaşadığı yer: 1)Kırsal 2) Kentsel

13.Sosyal Güvence:

a)Yeşil Kart

b)SSK

c)Bağ-kur

d)Emekli Sandığı

e)Diğer ()

PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ:

1. Geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü: 1) Yok 2) Var ()

2. Psikotrop ilaç kullanım öyküsü: 1) Yok 2) Var ()

3. Halen düzenli kullandığı psikotrop ilaç: 1) Yok 2) Var ()

4. İntihar girişimi: 1) Yok 2) Var ()

5. Alışkanlıklar:

a) Sigara ()

b) Alkol ()

c) Diğer ()

TIBBİ HASTALIK ÖYKÜSÜ: 1) Yok 2) Var ()

Varsa; 1) Süresi () 2) Düzenli Kullandığı İlaç ()

SOYGEÇMİŞ

5. Ailede Tıbbi Hastalık Öyküsü: 1) Yok 2) Var ()

6. Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü: 1) Yok 2) Var ()

7. Ailede Suisid Öyküsü: 1) Yok 2) Var

8. Ailede Alkol-Madde Kullanım Öyküsü: 1) Yok 2) Var ()

SCID Tanısı:

Genel İşlevsellik Düzeyi:

CGI:

AIMS:

PANSS:

Beck Depresyon Envanteri:

Beck Anksiyete Ölçeği:

EK 4. PANSS (POZİTİF ve NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ)

1: Yok 2: Minimal 3: Hafif 4: Orta 5: orta şiddetli 6: Şiddetli 7: Aşırı

1) POZİTİF ALT ÖLÇEK

P1 Hezeyanlar	1	2	3	4	5	6	7
P2 Kavramsal Dağınıklık	1	2	3	4	5	6	7
P3 Varsanlı Davranış	1	2	3	4	5	6	7
P4 Taşkınlık (Eksitasyon)	1	2	3	4	5	6	7
P5 Büyüklük	1	2	3	4	5	6	7
P6 Şüphencilik/Kötülük görme	1	2	3	4	5	6	7
P7 Düşmanlık	1	2	3	4	5	6	7

2. NEGATİF ALT ÖLÇEK

N1 Küntleşmiş Duygulanım	1	2	3	4	5	6	7
N2 Emosyonel yoksunluk	1	2	3	4	5	6	7
N3 Zayıf uyum	1	2	3	4	5	6	7
N4 Edilgen/apatik sosyal çekilme	1	2	3	4	5	6	7
N5 Soyut düşünme zorluğu	1	2	3	4	5	6	7
N6 Konuşma akışı ve kendiliğinden eksikliği	1	2	3	4	5	6	7
N7 Stereotipik düşünme	1	2	3	4	5	6	7

3. GENEL PSİKOPATOLOJİ ALT ÖLÇEĞİ

G1 Bedensel yakınmalar	1	2	3	4	5	6	7
G2 Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
G3 Suçluluk hisleri	1	2	3	4	5	6	7
G4 Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
G5 Mannerizm ve Posturing	1	2	3	4	5	6	7
G6 Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
G7 Motor yavaşlama	1	2	3	4	5	6	7
G8 İşbirliğine girmeme	1	2	3	4	5	6	7
G9 Olağandışı düşünce içeriği	1	2	3	4	5	6	7
G10 Yönelim bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G11 Dikkat zayıflığı	1	2	3	4	5	6	7
G12 Muhakeme ve içgörü eksikliği	1	2	3	4	5	6	7
G13 İstenç bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G14 Dürtü denetim zayıflığı	1	2	3	4	5	6	7
G15 Zihinsel meşguliyet	1	2	3	4	5	6	7
G16 Etkin sosyal kaçınanlık	1	2	3	4	5	6	7

AGRESYON RİSK PROFİLİ (ek itemler)

S1 Öfke	1	2	3	4	5	6	7
S2 Hazzı ertelemede güçlük	1	2	3	4	5	6	7
S3 Duygulanımda oynaklık	1	2	3	4	5	6	7

EK 5**BDE**

Aşağıda kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içerisindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra o maddenin yanındaki harfi yuvarlak içine alınız.

1. **a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.**
b) Kendimi üzgün hissediyorum.
c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygulardan kurtaramıyorum.
d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. a) Gelecekte umutsuz değilim.
b) Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.
c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
d) Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
3. **a) Kendimi başarısız görmüyorum.**
b) Çevremdeki pek çok kişiden daha başarısızlıklarım oldu sayılır.
c) Geriye dönüp baktığımda çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum.
d) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4. a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
d) Bana zevk veren hiçbir şey yok.
5. **a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.**
b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6. a) Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
b) Bazı şeyler için cezalandırılabilirim hissediyorum.
c) Cezalandırılmayı bekliyorum.
d) Cezalandırıldığımı hissediyorum.
7. **a) Kendimden hoşnutum.**
b) kendimden pek hoşnut değilim.
c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
d) Kendimden nefret ediyorum.
8. a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü görüyorum.
b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
c) Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.
d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. **a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.**
b) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam.
c) Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
d) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
10. a) Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
b) Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
c) Şu sıralarda her an ağlıyorum.
d) Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.

11. a) Her zamankinden daha sinirli değilim.
 b) Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.
 c) Çoğu zaman sinirliyim.
 d) Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.
12. a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
 b) Eskisine göre insanlara daha az ilgiliyim.
 c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
 d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13. a) Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.
 b) Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum.
 c) Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
 d) Artık hiç karar veremiyorum.
14. a) Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.
 b) Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.
 c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.
 d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
 b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.
 c) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
 d) Hiçbir iş yapamıyorum.
16. a) Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.
 b) Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.
 c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.
 d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. a) Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
 b) Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.
 c) Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.
 d) Öyle yorgunum ki hiçbir şey yapamıyorum.
18. a) İştahım eskisinden pek farklı değil.
 b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
 c) Şu sıralarda iştahım epey kötü.
 d) Artık hiç iştahım yok.
19. a) Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
 b) Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.
 c) Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim.
 d) Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim.
 Daha az yemeye çalışarak kilo kaybetmeye çalışıyorum. Evet () Hayır ()
20. a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
 b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.
 c) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
 d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka hiçbir şey düşünemiyorum.
21. a) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkati çeken bir şey yok.
 b) Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
 c) Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.
 d) Artık, cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

EK 6. BAÖ

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

İSİM:

TARİH:

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde <i>Beni pek Etkilemedi</i>	Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama Katlanabildim</i>	Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sınırlılık				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

EK 7. AIMS

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

ANORMAL İSTEMSİZ HAREKETLER ÖLÇEĞİ (AİHÖ) ABNORMAL INVOLUNTARY MOVEMENT SCALE (AIMS)

Direktifler: Derecelendirmeyi yapmadan önce muayene yönteminin tümünü inceleyiniz, gözlenen belirtilerden en şiddetli olanı işaretleyiniz.	0 : Hiç yok 1 : Minimal, normalin üst sınırı 2 : Hafif 3 : Orta 4 : Şiddetli
---	---

YÜZ VE AĞIZ HAREKETLERİ	1. Yüz İfade Kasları Örnek: Alın, göz kapakları, periorbital alan ve yanakların hareketleri; göz kırpması, gülümseme, yüz buruşturma	0	1	2	3	4
	2. Dudaklar ve ağız çevresi Örnek: Ağız buruşturma, dudak bükme, ağız şapırdatma gibi	0	1	2	3	4
	3. Çene Örnek: Isırma, dişleri sıkma, ağız açma, yan hareketler	0	1	2	3	4
	4. Dil Yalnızca ağız içi ve ağız dışı hareketlerdeki artmayı derecelendiriniz, hareketleri yapabilme yetersizliğini değil	0	1	2	3	4
KOL VE BACAK HAREKETLERİ	5. Üst kısım (Kollar, el bilekleri, eller, parmaklar) Koreik hareketler (hızlı, amaçsız, düzensiz, kendiliğinden olanlar), atetoid hareketler (yavaş, düzensiz, karmaşık, yılanvari olanlar) derecelendirilir. Tremor dahil EDİLMEZ (yani tekrarlayıcı, düzenli ve ritmik olanlar).	0	1	2	3	4
	6. Alt kısım (Bacaklar, dizler, ayak bilekleri ve parmaklar) Örnek: Dizlerin dışı hareketi, ayak vurma, düşük topuk, ayakların kıvrılması, çarpık basma gibi.	0	1	2	3	4
GÖVDE HAREKETLERİ	7. Boyun, omuzlar, kalçalar Örnek: Sallanma, kıvrılma, kıvrınma, pelvis dönüklüğü gibi	0	1	2	3	4
GENEL YARGI	8. Anormal hareketlerin şiddeti	Hiç yok, normal	0			
		Minimal	1			
		Hafif	2			
		Orta	3			
		Şiddetli	4			
	9. Anormal hareketlerden dolayı beceri kaybı	Hiç yok, normal	0			
DİŞ DURUMU		Minimal	1			
		Hafif	2			
		Orta	3			
		Şiddetli	4			
	10. Hastanın bu anormal hareketlerin farkında olup olmadığı Yalnızca hastanın bildirimini değerlendiriniz.	Farkında değil	0			
		Farkında, sıkıntıda değil	1			
DİŞ DURUMU		Farkında, hafif sıkıntıda	2			
		Farkında, orta sıkıntıda	3			
		Farkında, şiddetli sıkıntıda	4			
	11. Halen diş ve / veya diş protezi ilgili bir sorunu var mı?	Hayır	0			
DİŞ DURUMU		Evet	1			
	12. Hasta genellikle diş protezi mi kullanır?	Hayır	0			
		Evet	1			

Toplam Sayı:

EK 8. İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi

GLOBAL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (GAS)

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
91-100	Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.
81-90	Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması , çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).
71-80	Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma)
61-70	Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır.
51-60	Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).
41-50	Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).
31-40	Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşı gelir ve okulda başarısızdır).
21-30	Davranışları hezeyanlar ve varsanılardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevselliği kötüdür (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).
20-11	Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizm içindedir).
1-10	Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.
0	Bilgi yetersiz

PUAN

EK 9
WALDROP SKALASI

	Var	Yok
Kulak önü katlantısı		
Kulak önü çukuru		
Dudak çukuru		
Bifid uvula		
Fazlalık meme		
Ayak 2. ve 3. parmağında kısmi sindaktili		
Pigmente ben		
Cafe-au-lait spots		
Sakral hemangiom		
Belirgin oksiput		
Belirgin alın		
Düz alın		
Düz oksiput		
Primitive kulak şekli		
Kupa şeklinde kulaklar		
Kulak memesinde kırıxıklık		
Simian çizgisi		
Sydney çizgisi		
5. parmakta tek fleksiyon katlantısı		
Belirgin topuk		
Birden çok frenulum		
Kırıxık dil		
Brushfield spots		
İnce elektrikli saçlar		
Düz ve sert benekli dil		
Frontal çıkıklık		
Kulak memesi eksikliği		
Çift antiheliks		

Küçük çene		
Birleşik kaşlar		
Kısa palpebral fissürler		
Mongoloid çekiklik		
Antimongoloid çekiklik		
İç epikantal katlantılar		
Hipertelorism		
Kulak boyutlarında asimetri		
Çıkıntılı kulak		
Düşük Kulak		
Yumuşak ve esnek kulak		
Anormal filtrum		
Büyük/küçük oral açılım		
Yüksek kemerli damak		
Büyük dil		
Kısa sternum		
İri memeler		
Akromial gamzeler		
Derin sakral gamzeler		
Olağan dışı parmak uzunluğu		
Klinodaktili		
Başparmak anomalisi		
Ayak 1. ve 2. parmak arasında geniş açıklık		
Tırnak hipolazisi		
Tuberositas tibiae de çukurluk		
Dirsek üzerinde çukurluk		

