

**TC.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSİKOTİK VE DUYGUDURUM BOZUKLUĞU OLAN, AKTİF  
TEDAVİSİ DEVAM EDEN HASTALARDA PANKREAS BETA  
HÜCRE REZERVİ TESPİTİ VE METABOLİK  
BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Muhammed Fuad USLU**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Faruk KILINÇ**

**ELAZIĞ  
2021**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

## DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nevzat GÖZEL

### İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Doç. Dr. Faruk KILINÇ** \_\_\_\_\_ **Danışman**

### Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

\_\_\_\_\_.  
\_\_\_\_\_.  
\_\_\_\_\_.  
\_\_\_\_\_.  
\_\_\_\_\_.

## TEŞEKKÜR

İhtisasımı yaparken bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve bugüne kadar üzerimde emeği olan öğretmenlerime, beraber çalışma fırsatı bulduğum, çalışma ortamımızın her zaman yardımlaşma içinde ve dostluk havasında geçmesini sağlayan ve çoğu artık uzman olan değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, çalışma ortamımızı her zaman kolaylaştıran hemşire ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinde bana her fırsatta özveriyle yardımcı olan tez danışmanım Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları B.D Öğretim Üyesi Doç. Dr. Faruk KILINÇ'a, tezimin kurgu aşamasından itibaren fikirleriyle yol gösteren Psikiyatri A.B.D Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet Gürkan GÜROK'a, tezimdeki biyokimyasal çalışmaları yürüten Biyokimya A.B.D Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, çalışmanın istatistiksel analizlerini özenle yapan Dr. Osman KURT'a, olguların klinik bilgilerine erişmemde yardımcı olan Psikiyatri bölümünde çalışan araştırma görevlilerine, hemşire arkadaşlara ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Son olarak üzerimde herkesten çok emeği olan, desteklerini ve varlıklarını her anımda hissettiğim annem ve babama, en yakın arkadaşlarıma, hayatımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum eşime ve en değerli varlığım kızıma teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Fuad USLU

## ÖZET

Çok faktörlü bir patogenezi olan metabolik sendromun psikiyatride yaygın olarak kullanılan atipik antipsikotik ilaçlar ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Metabolik bozukluklarla ilişkili olarak hastalarda sadece mortalitenin artmadığı, aynı zamanda psikotik ve depresif belirtilerde artış olduğu, tedaviye uyumun ve işlevselliğin azaldığı da gözlenmiştir. Bununla beraber atipik antipsikotikler değişik derecelerde kilo alımı, diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkili bulunmaktadır. Bu çalışmada psikotik ve duygudurum bozukluğu olan, aktif tedavisi devam eden hastalarda pankreas beta hücre rezervi tespiti ve metabolik belirteçlerle ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Psikiyatri polikliniğine başvuran ve aktif tedavisi devam eden 60 hasta çalışmaya dahil edildi. 60 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu rutin check up amacıyla endokrinoloji polikliniğine başvuran ve tıbben herhangi bir hastalık tespit edilmeyen kişilerden oluşturuldu. Verilerin analizinde Ki-Kare analizi (Pearson Chi-kare), Kolmogorov-Smirnov testi, Student t-testi, Mann Whitney-U testi, Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık değeri  $p \leq 0.05$  olarak alınmıştır.

Vaka grubunun kilo, VKİ, bel çevresi, boyun çevresi, kalça çevresi, bel/boyun oranı ve bel/kalça oranı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Vaka grubunun HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p = 0,041$ ). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında AKŞ, insülin, C-peptit ve HbA1c değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). Vaka grubunun TG, VLDL, T. kolesterol ve LDL değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizinde kilo ile VKİ, bel çevresi, bel/boyun, bel/kalça, insülin ve c-peptit arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç olarak; psikotik ve duygudurum bozukluğu olan, aktif tedavisi devam eden vakalarda çoğu metabolik belirteçte anlamlı düzeyde artış saptanmıştır, özellikle risk faktörü yüksek vakaların obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, prediyabet ve diyabet açısından yakın takibinin yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Antipsikotikler, Pankreas beta hücresi, Metabolik bozukluk

## **ABSTRACT**

### **DETECTION OF PANCREATIC BETA CELL RESERVE AND ITS RELATIONSHIP WITH METABOLIC MARKERS IN PATIENTS WITH ACTIVE PSYCHOTIC AND MOOD DISORDERS**

Metabolic syndrome with a multifactorial pathogenesis is also known to be associated with atypical antipsychotic drugs, which are widely used in psychiatry. It was observed that not only increased mortality, but also psychotic and depressive symptoms, adherence to treatment and functionality decreased in patients with metabolic disorders. However, atypical antipsychotics are associated with varying degrees of weight gain, metabolic abnormalities such as diabetes and hyperlipidemia. In this study, we aimed to investigate the determination of pancreatic beta cell reserve and its relationship with metabolic markers in patients with psychotic and mood disorders, who are undergoing active treatment.

Sixty patients who applied to the psychiatry outpatient clinic and whose active treatment continues were included in the study. The healthy control group, consisting of 60 people, was composed of people who applied to the endocrinology outpatient clinic for routine check-up and had no medical illness. Chi-Square analysis (Pearson Chi-square), Kolmogorov-Smirnov test, Student t-test, Mann Whitney-U test, Spearman Correlation test were used in data analysis. SPSS 22 packaged software was used in the analysis of the data. The significance value was taken as  $p \leq 0.05$ .

In the case group, weight, BMI, waist circumference, neck circumference, hip circumference, waist / neck ratio and waist / hip ratio were found to be significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ). HOMA-IR value of the case group was found to be significantly higher than the control group ( $p = 0.041$ ). However, there was no significant difference between the case and control groups in terms of FPG, insulin, C-peptide and HbA1c values ( $p > 0.05$ ). TG, VLDL, T. cholesterol and LDL values of the case group were found to be significantly higher than the control group. In the correlation analysis, a significant positive relationship was found between weight and BMI, waist circumference, waist / neck, waist / hip, insulin and c-peptide.

As a result of the study, significant increase in most metabolic markers was found in patients with psychotic and mood disorders, and with continuing active

treatment. We are of opinion that the cases which have high risk factor should close follow-up in terms of obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, prediabetes and diabetes will be beneficial.

**Keywords:** Antipsychotics, Pancreatic beta cell, Metabolic disorder



## İÇİNDEKİLER

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>                                              | i   |
| <b>ONAY SAYFASI</b>                                                | ii  |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                                    | iii |
| <b>ÖZET</b>                                                        | iv  |
| <b>ABSTRACT</b>                                                    | v   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                                 | vii |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                                               | x   |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                                               | xi  |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>                                         | xi  |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                    | 1   |
| 1.1. Pankreas İle İlgili Genel Bilgiler                            | 1   |
| 1.1.1. Pankreas Bezinin Anatomisi                                  | 1   |
| 1.1.2. Pankreasın Kanalları                                        | 2   |
| 1.1.3. Pankreasın Arteriyel ve Venöz Dolaşımı                      | 2   |
| 1.1.4. Pankreasın Lenfatik Drenajı                                 | 3   |
| 1.1.5. Pankreasın Sinirsel İnnervasyonu                            | 3   |
| 1.1.6. Pankreas Histolojisi ve Fizyolojisi                         | 3   |
| 1.2. Psikotik Ve Duygudurum Bozuklukları İle İlgili Genel Bilgiler | 6   |
| 1.2.1. Şizofreni Ve Psikotik Bozukluklar                           | 6   |
| 1.2.2. Duygudurum Bozuklukları                                     | 7   |
| 1.2.2.1. Duygudurum Tanı Tipleri                                   | 7   |
| 1.2.2.2. Bipolar Affektif Bozukluk                                 | 8   |
| 1.2.2.3. Depresyon Bozuklukları                                    | 8   |
| 1.3. Antipsikotikler                                               | 10  |
| 1.3.1. Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizması                     | 10  |
| 1.3.2. Antipsikotik İlaçların Sınıflandırılması                    | 11  |
| 1.3.2.1. Tipik Antipsikotikler                                     | 12  |
| 1.3.2.2. Atipik Antipsikotikler                                    | 13  |
| 1.3.2.3. Atipik Antipsikotik İlaçların Yan Etkileri                | 13  |

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.3.2.3.1. Nörolojik Yan Etkiler                                     | 13        |
| 1.3.2.3.1.1. Akut ekstraprimidal sendromlar (EPS)                    | 13        |
| 1.3.2.3.1.2. Kronik (Geç Ortaya Çıkan) Ekstrapiramidal Sendromlar    | 13        |
| 1.3.2.3.2. Nöroleptik Malign Sendrom                                 | 14        |
| 1.3.2.3.3. Antikolinerjik Yan Etkiler                                | 14        |
| 1.3.2.3.4. Kalp ve Solunum Sistemi Üzerine Yan Etkileri              | 15        |
| 1.3.2.3.5. Hematolojik Yan Etkiler                                   | 15        |
| 1.3.2.3.6. Hepatik Yan Etkileri                                      | 15        |
| 1.3.2.3.7. Diğer Yan Etkiler                                         | 16        |
| 1.3.2.3.8. Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri                  | 16        |
| 1.3.2.3.8.1. Kilo Alma                                               | 16        |
| 1.3.2.3.8.2. Glukoz Toleransında Bozulma Ve Diabetes Mellitus        | 18        |
| 1.3.2.3.8.3. Hiperlipidemi                                           | 20        |
| 1.3.2.3.8.4. Hiperprolaktinemi                                       | 20        |
| 1.4. Metabolik Belirteçlerle İlgili Genel Bilgiler                   | 21        |
| 1.4.1. Metabolik Sendrom                                             | 21        |
| 1.4.2. İnsulin Direnci                                               | 23        |
| 1.4.3. Diyabetes Mellitus Ve Diğer Glukoz Metabolizması Bozuklukları | 23        |
| 1.4.4. Hipertansiyon                                                 | 24        |
| 1.4.5. Dislipidemi                                                   | 25        |
| 1.4.6. Obezite                                                       | 27        |
| 1.4.7. Non Alkolik Karaciğer Hastalığı                               | 27        |
| 1.5. Antropometrik Ölçümler                                          | 28        |
| 1.5.1. Vücut Kitle İndeksi                                           | 28        |
| 1.5.2. Bel Çevresi                                                   | 29        |
| 1.5.3. Kalça Çevresi                                                 | 29        |
| 1.5.4. Diğer Ölçüm Yöntemleri                                        | 29        |
| <b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                            | <b>31</b> |
| 2.1. Olgı Seçimi ve Çalışma Metodu                                   | 31        |
| 2.2. Biyokimyasal Analizler                                          | 32        |
| 2.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri                              | 32        |
| 2.4. İstatistiksel Değerlendirme                                     | 33        |



|                     |           |
|---------------------|-----------|
| <b>3. BULGULAR</b>  | <b>34</b> |
| <b>4. TARTIŞMA</b>  | <b>56</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR</b> | <b>61</b> |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>  | <b>74</b> |



## TABLO LİSTESİ

|                  |                                                                                                  |    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Antipsikotik ilaçların genel sınıflandırılması                                                   | 12 |
| <b>Tablo 2.</b>  | Atipiklerde kilo alımı ve reseptör afiniteleri                                                   | 18 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Metabolik sendrom risk faktörleri                                                                | 21 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Metabolik sendrom tanı ön şartı ve tanı kriterleri                                               | 22 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri              | 23 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama                                                  | 24 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Genel popülasyonda klinik kan basıncı düzeylerine göre sınıflandırma                             | 25 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Genel popülasyonda ölçüm yöntemlerine göre hipertansiyon tanısı                                  | 25 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Serum lipidlerinin sınıflandırılması                                                             | 26 |
| <b>Tablo 10.</b> | Vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme                                           | 27 |
| <b>Tablo 11.</b> | Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri                                            | 34 |
| <b>Tablo 12.</b> | Vaka ve kontrol grubunun tansiyon ve nabızlarının karşılaştırılması                              | 35 |
| <b>Tablo 13.</b> | Vaka ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması                            | 37 |
| <b>Tablo 14.</b> | Vaka ve kontrol grubunun AKŞ, insülin, C-peptit, HOMA-IR ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması | 41 |
| <b>Tablo 15.</b> | Vaka ve kontrol grubunun hemogram sonuçlarının karşılaştırılması                                 | 42 |
| <b>Tablo 16.</b> | Vaka ve kontrol grubunun hormonlarının karşılaştırılması                                         | 44 |
| <b>Tablo 17.</b> | Vaka ve kontrol grubunun lipid panellerinin karşılaştırılması                                    | 46 |
| <b>Tablo 18.</b> | Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması                              | 49 |
| <b>Tablo 19.</b> | Vaka grubunun çeşitli parametrelerinin korelasyonu                                               | 52 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Pankreasın komşulukları                                                   | 1  |
| <b>Şekil 2.</b> Pankreasın kanalları                                                      | 2  |
| <b>Şekil 3.</b> Pankreasın embriyolojik gelişimi                                          | 4  |
| <b>Şekil 4.</b> Endokrin pankreas dokusu                                                  | 5  |
| <b>Şekil 5.</b> Dopaminerjik yollar                                                       | 10 |
| <b>Şekil 6.</b> Bel çevresi ve kalça çevresi ideal ölçüm noktaları                        | 29 |
| <b>Şekil 7.</b> Vaka ve kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması (n)             | 34 |
| <b>Şekil 8.</b> Vaka ve kontrol grubunun yaşa göre karşılaştırılması                      | 35 |
| <b>Şekil 9.</b> Vaka ve kontrol grubunun diyastolik tansiyonlarının karşılaştırılması     | 36 |
| <b>Şekil 10.</b> Vaka ve kontrol grubunun nabızlarının karşılaştırılması                  | 36 |
| <b>Şekil 11.</b> Vaka ve kontrol grubunun kilolarının karşılaştırılması                   | 37 |
| <b>Şekil 12.</b> Vaka ve kontrol grubunun VKİ'lerinin karşılaştırılması                   | 38 |
| <b>Şekil 13.</b> Vaka ve kontrol grubunun bel çevrelerinin karşılaştırılması              | 38 |
| <b>Şekil 14.</b> Vaka ve kontrol grubunun bel/boyun oranlarının karşılaştırılması         | 39 |
| <b>Şekil 15.</b> Vaka ve kontrol grubunun bel/kalça oranlarının karşılaştırılması         | 39 |
| <b>Şekil 16.</b> Vaka ve kontrol grubunun kalça çevrelerinin karşılaştırılması            | 40 |
| <b>Şekil 17.</b> Vaka ve kontrol grubunun boyun çevrelerinin karşılaştırılması            | 40 |
| <b>Şekil 18.</b> Vaka ve kontrol grubunun HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması          | 41 |
| <b>Şekil 19.</b> Vaka ve kontrol grubunun nötrofil sayılarının karşılaştırılması          | 42 |
| <b>Şekil 20.</b> Vaka ve kontrol grubunun WBC sayılarının karşılaştırılması               | 43 |
| <b>Şekil 21.</b> Vaka ve kontrol grubunun lenfosit sayılarının karşılaştırılması          | 43 |
| <b>Şekil 22.</b> Vaka ve kontrol grubunun TSH değerlerinin karşılaştırılması              | 44 |
| <b>Şekil 23.</b> Vaka ve kontrol grubunun prolaktin değerlerinin karşılaştırılması        | 45 |
| <b>Şekil 24.</b> Vaka ve kontrol grubunun D vitamini değerlerinin karşılaştırılması       | 45 |
| <b>Şekil 25.</b> Vaka ve kontrol grubunun TG değerlerinin karşılaştırılması               | 46 |
| <b>Şekil 26.</b> Vaka ve kontrol grubunun VLDL değerlerinin karşılaştırılması             | 47 |
| <b>Şekil 27.</b> Vaka ve kontrol grubunun total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması | 47 |
| <b>Şekil 28.</b> Vaka ve kontrol grubunun LDL değerlerinin karşılaştırılması              | 48 |
| <b>Şekil 29.</b> Vaka ve kontrol grubunun ürik asit değerlerinin karşılaştırılması        | 49 |
| <b>Şekil 30.</b> Vaka ve kontrol grubunun Ca değerlerinin karşılaştırılması               | 50 |

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 31.</b> Vaka ve kontrol grubunun P değerlerinin karşılaştırılması   | 50 |
| <b>Şekil 32.</b> Vaka ve kontrol grubunun Cl değerlerinin karşılaştırılması  | 51 |
| <b>Şekil 33.</b> Vaka ve kontrol grubunun LDH değerlerinin karşılaştırılması | 51 |
| <b>Şekil 34.</b> İnsülin ile kilo arasındaki ilişki                          | 53 |
| <b>Şekil 35.</b> C-peptit ile kilo arasındaki ilişki                         | 53 |
| <b>Şekil 36.</b> İnsülin ile bel çevresi arasındaki ilişki                   | 54 |
| <b>Şekil 37.</b> İnsülin ile bel/boyun arasındaki ilişki                     | 54 |
| <b>Şekil 38.</b> İnsülin ile c-peptit arasındaki ilişki                      | 55 |



## KISALTMALAR LİSTESİ

|              |                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------|
| <b>A</b>     | : Arteria                                               |
| <b>ABD</b>   | : Amerika Birleşik Devletleri                           |
| <b>ACTH</b>  | : Adrenokortikotropik hormon                            |
| <b>ApoB</b>  | : Apolipoprotein B                                      |
| <b>ASKVH</b> | : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık               |
| <b>BAG</b>   | : Bozulmuş Açlık Glikoz                                 |
| <b>BAI</b>   | : Beden Adipozite İndeksi                               |
| <b>BBO</b>   | : Bel-Boy Oranı                                         |
| <b>BÇ</b>    | : Bel Çevresi                                           |
| <b>BGT</b>   | : Bozulmuş Glikoz Toleransı                             |
| <b>BKİ</b>   | : Beden Kitle İndeksi                                   |
| <b>BKO</b>   | : Boy-Kilo Oranı                                        |
| <b>BMI</b>   | : Body Mass Index                                       |
| <b>D</b>     | : Dopamin                                               |
| <b>DKB</b>   | : Diastolik Kan Basıncı                                 |
| <b>DM</b>    | : Diabetes Mellitus                                     |
| <b>DSM</b>   | : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| <b>EPS</b>   | : Ekstra Primidal Sendrom                               |
| <b>fg</b>    | : Femtogram                                             |
| <b>g</b>     | : Gram                                                  |
| <b>HDL</b>   | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein                         |
| <b>HL</b>    | : Hiperlipidemi                                         |
| <b>HOMA</b>  | : Homeostatic Model Assessment                          |
| <b>HT</b>    | : Hipertansiyon                                         |
| <b>HTG</b>   | : Hipertrigliseridemi                                   |
| <b>KAH</b>   | : Koroner Arter Hastalığı                               |
| <b>KBH</b>   | : Kronik Böbrek Hastalığı                               |
| <b>Kg</b>    | : Kilogram                                              |
| <b>LDL</b>   | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                          |
| <b>µm</b>    | : Mikrogram                                             |
| <b>N</b>     | : Nervus                                                |

|              |                                    |
|--------------|------------------------------------|
| <b>NAYKH</b> | : Non Alkolik Karaciğer Hastalığı  |
| <b>NMS</b>   | : Nöroleptik Malign Sendrom        |
| <b>OAD</b>   | : Oral Antidiyabetik               |
| <b>OGTT</b>  | : Oral Glukoz Tolerans Testi       |
| <b>SKB</b>   | : Sistolik Kan Basıncı             |
| <b>SMBG</b>  | : Self Monitoring of Blood Glucose |
| <b>SN</b>    | : Substantiya Nigra                |
| <b>T2DM</b>  | : Tip 2 Diyabetes Mellitus         |
| <b>TG</b>    | : Trigliserit                      |
| <b>TSH</b>   | : Tiroid Uyarıcı Hormon            |
| <b>V</b>     | : Vena                             |
| <b>VAI</b>   | : Viseral Adipozite İndeksi        |
| <b>VKİ</b>   | : Vücut Kitle İndeksi              |
| <b>VLDL</b>  | : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| <b>VTa</b>   | : Ventral Tegmental Alan           |
| <b>WBC</b>   | : White Blood Cell                 |

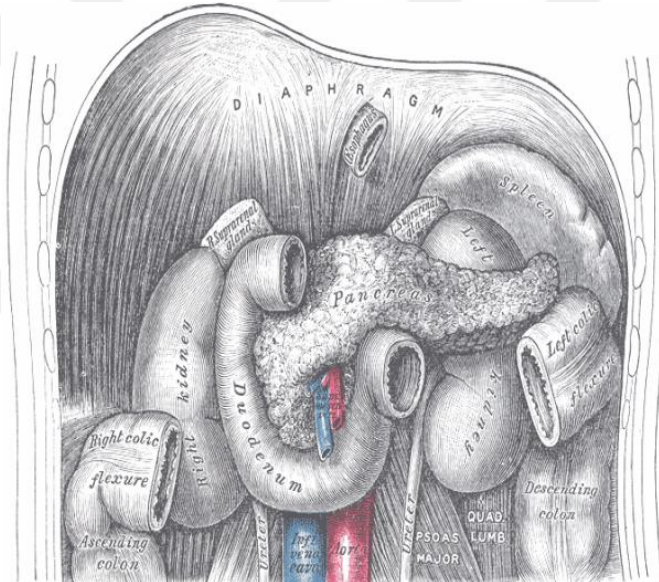
## 1. GİRİŞ

### 1.1. Pankreas ile İlgili Genel Bilgiler

### 1.1.1. Pankreas Bezinin Anatomisi

Tarihte ilk Herophilus M.Ö.300’lerde pankreası tanımlamış ve bundan ortalama 400 yıl kadar sonra, organ, Rufus tarafından “pankreas” olarak isimlendirilmiştir (1).

Pankreas anatomik olarak retroperitoneal bölgede anterior pararenal kompartmanda yer alan endokrin ve ekzokrin bir organdır (2). 15-25 cm uzunluğunda 70-150 gram ağırlığında bulunan pankreas, makroskopik olarak; baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 4 temel parçaya ayrılabilir (3).



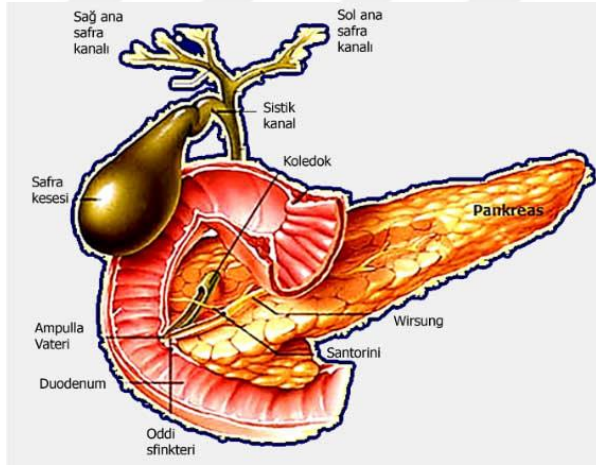
### Şekil 1. Pankreasın komşulukları

Pankreas arka yüzünde sağdan sola doğru koledok kanalı, vena porta hepatisin başlangıcı, superior mezenterik arter ve sağ renal arter ile komşuluk yapar. Boyun kısmı süperior mezenterik ven ve vena hepatis porta ile komşudur. Gövde bölgesi 1. ve 2. lumbal vertebra seviyesinde sağdan sola ve biraz da yukarıya doğru uzanır. Üç yüzlü bir prizmaya benzer. Ön yüz midenin arka yüzüyle, alt yüz ince barsak kıvrımlarıyla, arka yüz ise sağdan sola doğru sırasıyla aorta, süperior mezenterik arterin başlangıcı, sol renal arter, diyaframın sol kuruğu, sol böbrek üstü bezi ve böbrek ile komşudur. Bu bölgeden dalağın damarları da geçer. Solda dalak

hilusu, aşağıda sol kalın barsak fleksurası ve arkada sol böbrek hilusu ile komşudur. Kuyruk kimi zaman dalağa kadar gelemmez ve periton yapraklarından yapılmış pankreatikolienal ligament ile dalak hilusuna tutunur. Pankreasın ön yüzünün büyük bir kısmı periton ile örtülüdür. Sadece pankreas başının sağ ve yukarı kısmı peritonsuzdur. İntraembriyonel yaşamda her tarafı peritonla örtülü olup, erişkinde arka yüzünde peritonu olmadığı için sekonder retroperitonel bir organ olarak tanımlanır (4).

### 1.1.2. Pankreasın Kanalları

Pankreasın ana kanalı olan wirsung, organın kuyruk bölümünden başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmından ilerleyerek papilla vateriye ulaşır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda 3-3,5 mm çapındadır ve bu kanala 15-20 kanalcık açılır. Santorini olarak adlandırılan aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. %60 vakada duodenuma her iki kanalda açılır. % 30 vakada santorini kör uçla sonlanır ve wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır. % 10 vakada wirsung küçük veya yoktur, santorini tüm sekresyonları taşır (5, 6).



Şekil 2. Pankreasın kanalları

### 1.1.3. Pankreasın Arteriyel ve Venöz Dolaşımı

Pankreası besleyen ana arterler a. splenicaya ait dallardır. A. splenicaya ait rami pancreatici, corpus ve cauda pancreatisi beslerken; a. gastroduodenalisin dalı olan a. pancreaticoduodenalis superior anterior ve posterior ile a. mesenterica



superiorun dalı olan a. pancreaticoduodenalis inferior anterior ve posterior caput pancreatisi besler (7-9). Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Venlerin çoğu v. splenica başta olmak üzere v. porta hepatis ve v. mesenterica superiora açılır (7,8).

#### **1.1.4. Pankreasın Lenfatik Drenajı**

Lenf kapillerleri, asinusların çevresinden başlar ve kan damarları ile birlikte seyreder. Lenf kapillerlerinin çoğu nodi lymphatici pancreatici superiores, nodi lymphatici pancreatici inferiores ve nodi lymphatici spleniciye açılır. Bir kısmı ise nodi lymphatici pancreaticoduodenales superiores, nodi lymphatici pancreaticoduodenales inferiores ve nodi lymphatici pyloriciye açılır. Daha sonra toplanan lenfa nodi lymphatici coeliaci, nodi lymphatici hepatici ve nodi lymphatici mesenterici superiora açılır (7, 8).

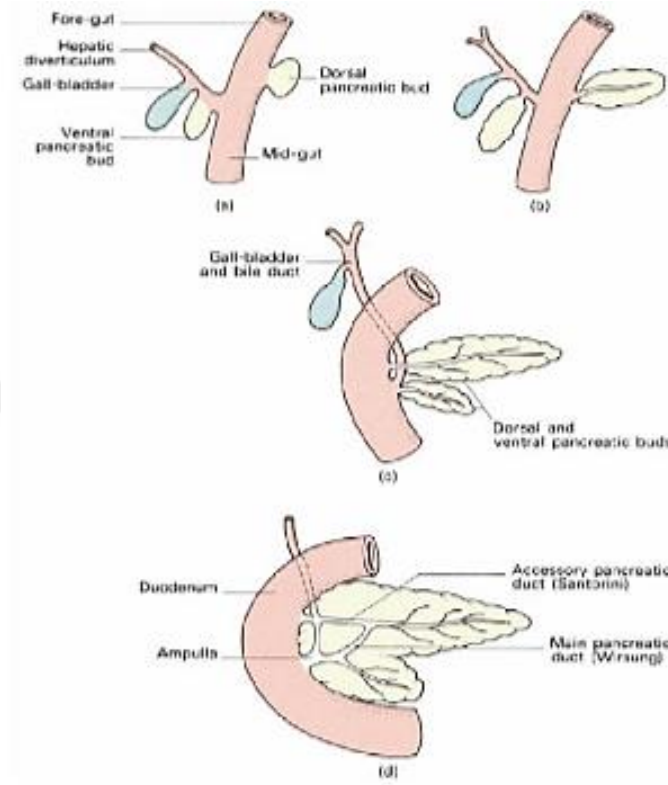
#### **1.1.5. Pankreasın Sinirsel İnervasyonu**

Pankreas innervasyonu plexus lienalis (splenicus) içinde n.vagus ve n.splanchniciden gelir. Langerhans adacıkları özellikle kolinerjik innervasyondan zengindir (2).

#### **1.1.6. Pankreas Histolojisi ve Fizyolojisi**

Pankreas taslağı gelişimin 21. gününe doğru belirir (10). Pankreas, duodenumun iç yüzünü döşeyen endodermden iki tomurcuk halinde gelişir. Dorsal pankreas tomurcuğu dorsal mezenter içinde yer alırken, ventral pankreas tomurcuğu koledoğa çok yakın bir yerleşim gösterir. Duodenum sağa rotasyon yapar ve C şeklini alırken, ventral pankreas tomurcuğu da, tıpkı koledoğun duodenuma giriş deliği gibi arkaya doğru göç eder. Sonuçta, ventral tomurcuk dorsal tomurcuğun hemen altında ve arkasında yer alır. Daha sonra, dorsal ve ventral pankreas tomurcuklarının parankim ve kanal sistemleri birbiriyle birleşir. Ventral tomurcuk unsinat prosesi ve pankreas başının inferior parçasını oluşturur. Bezin diğer kısımları dorsal tomurcuktan gelişir. Ana pankreas kanalı (wirsung) dorsal pankreas kanalının distali ve ventral pankreas kanalının tümünün birleşmesi ile meydana gelir. Dorsal pankreas kanalının proksimal kısmı tümüyle oblitere olur veya aksesuar pankreas kanalı (santorini) adı verilen küçük bir kanal şeklinde kalır. Wirsung kanalı,

koledokla birlikte duodenuma major papilla, santorini kanalı ise minor papilla yoluyla açılır. Olguların %10'unda kanal sistemi hiç birleşmez ve ayrı ayrı duodenuma açılabilir (11).



**Şekil 3.** Pankreasın embriyolojik gelişimi

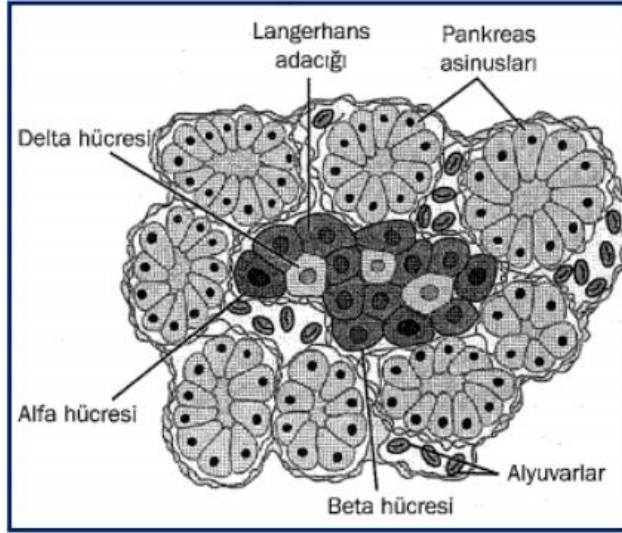
Pankreas hem ekzokrin, hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon ve somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup, langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur.

- Beta hücreleri: Adacıkların % 60-80'ini oluşturur ve insülin salgırlarlar.
- Alfa hücreleri: Adacıkların %10-20'sini oluşturur ve glukagon salgırlarlar.
- Delta hücreleri: Adacıkların yaklaşık %10' unu oluşturur ve somatostatin salgırlarlar (12).

Pankreas adacıkları, pankreasın ekzokrin parankimine gömülmüş endokrin mikroorganlardır. Genellikle kuyruk bölgesinde daha yüksek bir yoğunluk olmakla birlikte organ boyunca dağılmış olarak uzanırlar (13). Adacıklar pankreasın sadece % 1-2'sini oluştursa da pankreas kan dolaşımının %20'sine kadar alırlar (14). Erişkin

insanlarda 1-1,5 g arasında bir ağırlıkta, 100-200 µm çapında ve birkaç yüz hücre içerir. Adacık içeriği birkaç hücreden 10.000 hücreye kadar değişen boyutlarda ve 40 µm den 400 µm'ye kadar değişen çaplarda olabilir (15).

Beta hücreleri: Tüm türlerde pankreatik adacıkların ana bileşenidir. Her biri 8-9 fg insülin (1.6-1.8 amol insülin) içeren ~ 10.000 salgı granülüne sahip ortalama çapı 13–18 µm olan çokgen hücrelerdir (16).



**Şekil 4.** Endokrin pankreas dokusu (20).

Ekzokrin pankreas vücudun temel sindirim bezi olup sentroasiner hücrelerden ve bunları drene eden duktuslardan meydana gelmektedir (17). Asiner hücreleri tarafından duodenuma salınan sindirim enzimleri ve diğer bileşenleri pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını gerçekleştirir. Asiner hücreler apikal kutbunda yerleşmiş amilaz, proteaz ve lipaz gibi birçok sindirim enzimi içeren zimojen granülleri bulunan ve lümenlerin etrafında yerleşen piramit şekilli hücrelerdir. Bu lümenler büyük kanallarla birleşerek wirsung kanalına açılır (18). Pankreas ekzokrin sekresyonu bikarbonat açısından zengin olan sulu kısım ve bir de enzim kısmından oluşur. Pankreasın ekzokrin sekresyonu berrak, izotonik ve alkali özellikte olup, günde ortalama 1500-2000 ml kadar salgılanır (19, 20).

## **1.2. Psikotik Ve Duygudurum Bozuklukları ile İlgili Genel Bilgiler**

### **1.2.1. Şizofreni Ve Psikotik bozukluklar**

Emil Kraepel şizofreninin modern anlamda ilk tanımlayanı olarak bilinir (21). 1896 tarihinde dementia praecox tanısını tanımlamıştır. Bu tanım erken bunama belirtilerinin görüldüğü bir hastalığı tanımlamaktadır. Kraepel, bunama gözükmeyen hasta grubunu paranoia olarak tanımlamıştır. Diğer bir grup hastada ise episodik gidiş ile birlikte geçiş döneminde işlevselliğin normal olduğunu görmüş ve buna manik-depresif psikoz adını vermiştir (22). Şizofreni terimini ilk kullanan kişi Eugene Bleuler'dir. Kraepelin'den farklı olarak birincil ve ikincil belirtiler kavramı ile farklı bir tanımlama yapmıştır. Birincil belirtiler; çağrışımlarda bozulma, otistik davranış ve düşünce, anormal duygulanım ve ambivalanstır. İkincil belirtiler içinde ise sanrılar ve varsanılar bulunmaktadır. Bleuler, şizofreninin farklı klinik ve bulgulara rağmen etyolojik ve fizyopatolojik olarak aynı hastalık olduğunu ortaya koymuştur (23).

Amerika'da Bleuler'in ölçütleri 1960'lı yıllarda kullanılıyordu. DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-III'ün yayınlanmasıyla Amerikan psikiyatrisinde Bleuler'in yerine Kraepelin şizofreni kavramı ön plana çıkmıştır (24). DSM-IV-TR'deki "Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar (Schizophrenia and Other Psychotic Disorders)" bölümünün ismi DSM-V'te "Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar (Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders)" olarak değiştirilmiş ve şizofreninin alt tiplerinin tamamı kaldırılmıştır.

Psikotik bozukluk, fonksiyonel ve organik koşulların her birinden de kaynaklanabilen, bireyin algısında ve düşüncelerinde değişiklikler oluşturarak sosyal yaşamını etkileyen, disfonksiyonel beyin ağlarıyla ilişkili, kişinin gerçekle ağının kayb olduğu, yıkıcı zihinsel hastalıklardır (25, 26). DSM-V'e göre şizofreni ile birlikte görülen diğer psikotik bozukluklar şunlardır;

- Şizofreni-Sanrısız Bozukluk
- Kısa Psikotik Bozukluk
- Şizoaffektif Bozukluk
- Şizofreniform Bozukluk

- Psikotik Özellikli Bipolar Bozukluk
- Psikoaktif Madde/Alkol/İlaç Kullanımlarının Yol Açtığı Psikotik Bozukluklar-Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk olarak sıralanabilir (27).

Şizofreni kendini düşünce, duygulanım ve davranışlarda bozulma ile gösterebilen bir hastalıktır. Şizofrenide algı bozuklukları (varsanılar), düşünce bozuklukları (sanrılar), negatif belirtiler (affektif katılımda azalma, affektif küntlük, irade kaybı, sosyal ilişkilere katılamama vb.), davranış bozuklukları (dezorganize davranış, katatonik vb.) ve nörobilişsel yetilerde bozulma (dikkat, sözel bellek, sözel akıcılık ve yürütücü işlevlerde bozulma vb.) gibi belirtiler ortaya çıkabilir (28). DSM-V'e göre şizofreni tanı kriterleri;

- Sanrılar
- Varsanılar
- Dezorganize (dağınık ve anlamsız) konuşma
- Belirgin dezorganize ya da katatonik davranış
- Negatif belirtiler (duygusal küntlük, düşünce içeriğinin yoksullaşması ya da istem yokluğu) olarak tanımlanmıştır.

Şizofreni tanısı konulduğunda hastalık genellikle psikoz ile birlikte ortaya çıkar (27).

### **1.2.2. Duygudurum Bozuklukları**

Duygudurum; insanın zaman zaman endişeli, öfkeli, mutsuz, neşeli, rahat, taşkın veya çökkün durumunu ifade eder. Aslında tüm bu sayılan duygular dönem dönem insanların yaşadığı ve yaşaması da gerektiği doğal duygulardır (29).

#### **1.2.2.1. Duygudurum Tanı Tipleri**

##### **DSM-5**

- Depresyon bozuklukları
- Distimik bozukluk
- İki uçlu (bipolar) ve ilişkili bozukluklar
- Siklotimik bozukluk (30)

### **1.2.2.2. Bipolar Affektif Bozukluk**

Depresif, manik ya da hipomanik dönemlerin olduğu, en az bir manik dönemle karakterize, dönemler arası tamamen normal olan ya da minimal belirti düzeylerinin olduğu yüksek mortalite, morbidite ve çoğu fonksiyonlarda işlev kaybına yol açtığı bilinen ağır bir hastalıktır. Kronik seyirli olan bu hastalık genelde erken başlangıçlıdır (31).

DSM-5'e Göre Bipolar Ve İlişkili Bozuklukların Alt Tipleri

- I. Bipolar I Bozukluk
- II. Bipolar II Bozukluk
- III. Siklotimik Bozukluk
- IV. Maddenin/ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk
- V. Başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozukluk
- VI. Tanımlanmış diğer bir bipolar ve ilişkili bozukluk
- VII. Tanımlanamamış bipolar ve ilişkili bozukluk (30).

### **1.2.2.3. Depresyon bozuklukları**

Depresyon kelime anlamıyla çökme, kendini hüznü hissetme işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması olarak kullanılmaktadır. Kelimenin kökü olarak “depress” sözcüğü ise, Latince “depre ssus” tan gelmektedir (22).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. baskısına (DSM-5) göre majör depresyon tanı kriterleri şöyledir (32):

A. Aynı iki haftalık dönem süresince, aşağıda belirtilenlerden en az beşi (ya da daha fazlası) olup, önceki işlevsellik düzeyinde azalma mevcuttur. Bu belirtilerden en az biri çökkün duygudurum, ilgi-istek kaybı ya da zevk almamadır.

1. Çökkün duygudurum.
2. Neredeyse her gün, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgisizlik ya da artık bu etkinliklerden zevk alamıyor olmak.
3. İştahta azalma ya da artma, buna bağlı kilo kaybı ya da alımı.
4. Uyku ihtiyacında artma ya da uykusuzluk.
5. Psikomotor devinimde azalma ya da artma.
6. Yorgunluk, enerjide azalma.
7. Değersizlik ya da aşırı uygunsuz suçluluk duyguları.

8. Konsantrasyon güçlüğü, karar vermede zorlanma.

9. Tekrarlı ölüm düşünceleri, özkıyım düşünceleri, buna yönelik plan yapma.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Majör depresyon döneminin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bozukluklarla daha iyi açıklanamaz.

E. Hiçbir zaman bir mani dönemi ya da bir hipomani dönemi geçirilmemiştir.

### **Major Depresif Bozukluğun Tipleri**

- 1- Karma Özellik Gösteren
- 2- Melankoli Özellikleri Gösteren
- 3- Değişik Tür (atipik) Özellikleri Gösteren
- 4- Psikoz Özellikleri Gösteren
- 5- Mevsimsel Örüntü Gösteren

Tüm dünyada olduğu gibi Amerika Birleşik Devletleri'nde de majör depresif bozukluğu prevalansı yaşa göre değişkenlik gösterir. ABD'de majör depresif bozukluk yaygınlığı % 7'dir (30). Ülkemizde bu kapsamda yürütülmüş olan çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Bu araştırmalardan elde edilen bilgilere göre; Türkiye'deki klinik seviyede depresyon prevalansı % 10, depresyonun somatik belirtileri yaklaşık % 20, suçluluk duyguları benzeri belirtiler ise yaklaşık % 10 nokta prevalansına sahiptir. Çeşitli araştırmalarda kronik bedensel hastalığa ikincil depresyon nokta prevalansı % 4-8,8 civarındadır (33).

### **Depresyonda risk etkenleri;**

- Yaş
- Cinsiyet
- Genetik etkenler
- Medeni durum
- Sosyoekonomik düzey
- Artmış yaşam stresi

- Puerperal etkenler
- Diğer etkenler

Tedavi edilmeyen hastalarda depresif atak 6 ile 13 ay arası sürerken, en iyi tedaviyle bu süre yaklaşık 3 aya düşmektedir. Unipolar depresif atakta tedaviye rağmen tekrarlama olabilmektedir. Bir majör depresif atağın iyileştikten sonra tekrarlama oranı, iki yıl içinde % 50 ve 6 yıl içinde % 90 olarak saptanmıştır (34).

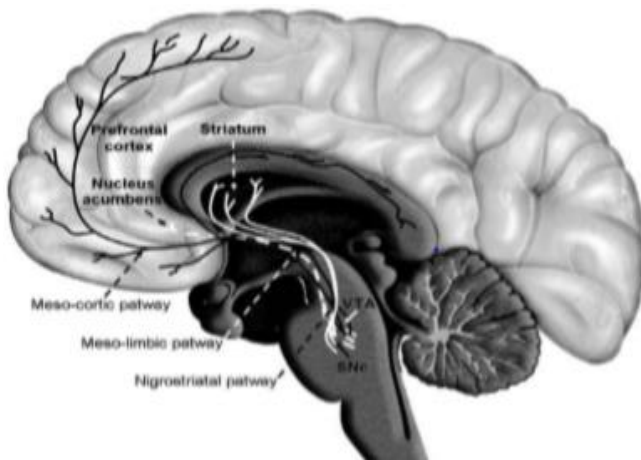
### 1.3. Antipsikotikler

Bipolar bozukluğun ani başlangıç döneminin tedavisinde, Şizofreni gibi psikotik bozukluklarda, ağır anksiyete bozukluklarında ve depresif durumlarda kullanılırlar (35).

#### 1.3.1. Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizması

Beyinde dört temel dopaminerjik yolak vardır. Bunlar Substantiya Nigra (SN), Ventral Tegmental Alan (VTA) ve medial hipotalamusun Arkuat çekirdeğinden kaynaklanır. Antipsikotik ilaçlar etkilerini bu yolaklar üzerinden gerçekleştirir. Bu yolaklar;

1. Nigrostriatal dopamin yolu
2. Mezolimbik dopamin yolu
3. Mezokortikal dopamin yolu
4. Tuberoinfundibuler dopamin yolundan oluşur.



Şekil 5. Dopaminerjik yolaklar



**1- Nigrostriatal dopamin yolu:** Substantia nigradan dorsal striatuma uzanır. Bilişsel birleştirme, alışma, duyuşsal-motor koordinasyon ve hareketlerin başlatılması buradaki dopaminergic etki ile ilişkilidir. Dopamin reseptörlerinin blokajı ile (distoni, akatizi, parkinsonizm ve tardiv diskinezi gibi) ekstrapiramidal yan etkiler de meydana gelebilmektedir. Bu etkilerden dolayı dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçların “nöroleptik” olarak isimlendirilmesine yol açmıştır (36).

**2- Mezolimbik dopamin yolu:** Bu yol davranışları kontrol ettiği ve hiperaktif olduğunda hezeyan ve hallüsinasyonları oluşturduğu düşünülmüştür. Postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçlar verildiklerinde hezeyan ve hallüsinasyonlar azalmakta ya da kaybolmaktadır. Şizofreninin pozitif belirtilerinin oluşmasından sorumludur (37).

**3- Mezokortikal dopamin yolu:** Mezolimbik yol ile ilişkilidir. Ventral tegmental alandan köken alır ve neokortekse ve en yoğun şekilde de prefrontal kortekse uzanır. Özellikle çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerde rol almaktadır. Bu yol şizofreninin negatif semptomları ile ilgili olduğu sanılmaktadır (37).

**4- Tuberoinfundibuler dopamin sistemi:** Hipotalamusun arkuat nükleusundan hipofiz sapına uzanır. Prolaktin sekresyonunu kontrol eden yoldur. Bu yoldaki dopamin reseptörleri bloke edildiklerinde, endokrin yan etkiler oluşmakta ve prolaktin seviyeleri artmaktadır (36).

Nöroleptik ilaçların hepsi beyinde ve periferde dopamin reseptörlerini bloke ederler. Farklı bağlanma afinitesine, farklı etki mekanizmalarına ve merkezi sinir sistemindeki farklı dağılım bölgelerine göre beş tip dopamin reseptörleri vardır;

- D1 ve D5 reseptörleri adenilat siklaz 1 enzimini aktive ederlerken,
- D2, D3 ve D4 reseptörleri ise adenilat siklaz 1 enzimini inhibe ederler (38).

### **1.3.2. Antipsikotik İlaçların Sınıflandırılması**

1950 yılında oluşturulan ilk antipsikotik klorpromazinden sonra klinikte şizofreni ve psikozların tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır. Sonraki aşamalarda ortaya çıkan nöroleptikler etkinlikden ziyade yan etki bakımından farklılık gösterdiği görülmüştür. İlaçların yan etki ve negatif belirtilerinden dolayı etkisizliklerinden dolayı arayışlar sürekli devam etmiştir. Bu süreçte ilk bulunan ve kullanılan ilaçlara “tipik/klasik antipsikotikler” klozapinin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte

geliştirilen ve farklı etki yöntemleriyle tedavi edebilen ilaçlara ise "atipik antipsikotikler" denilmiştir. Tipik antipsikotikler dopaminerjik D2 reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler. Ayrıca striatumda bulunan D2 reseptörlerinin bağlanması %75-80 eşiğini aştığında, tipik antipsikotikler ekstrapiramidal yan etkiler de görülmektedir (39-42). Özetle antipsikotik ilaçların sınıflandırılması şu şekildedir;

- 1) Tipik Antipsikotikler
- 2) Atipik Antipsikotikler
- 3) Diğer Antipsikotikler

**Tablo 1.** Antipsikotik İlaçların Genel Sınıflandırılması

| <b>Antipsikotik İlaçların Sınıflandırılması</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Tipik Antipsikotikler</b>                 | <b>Fenotiazin Türevi:</b> Klorpromazin, Flufenazin, Trioridazin, Trifluoperazin, Perfenazin<br><b>Butirofenon Türevi:</b> Haloperidol, Trifluoperidol, Benperidol<br><b>Tiyoksanten Türevi:</b> Flupentiksol, Zuklopentiksol<br><b>Difenilbütülpiperidin Türevi:</b> Pimozid, Penfluridol |
| <b>2. Atipik Antipsikotikler</b>                | <b>Dibenzodiazepin Türevi:</b> Klozapin<br><b>Benziksazol Türevi:</b> Risperidon<br><b>Tanobenzodiazepin Türevi:</b> Olanzapin<br><b>Dibenzotiyazapin Türevi:</b> Ketiapin<br><b>İmidazolidinon Türevi:</b> Sertindol<br><b>Benzotiyazolilpiperazin Türevi:</b> Ziprasidon                |
| <b>3. Diğer Antipsikotikler</b>                 | <b>Benzamid Türevi:</b> Sülpirid, Amisülprid<br><b>Kinolinon Türevi:</b> Aripiprazol<br><b>Diğer:</b> Paliperidon                                                                                                                                                                         |

#### 1.3.2.1. Tipik Antipsikotikler

Tipik antipsikotikler, dopamin agonistleri, nöroleptikler ve klasik antipsikotikler olarak adlandırılan bu ilaçlar grubunda fenotiyazinler, butirofenonlar, tiyoksantenler, dihidroindolonlar, dibenzepinler, difenilbütülpiperidinler bulunur (43).

Antipsikotik ilaçların etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Şizofreninin dopamin teorisine göre, pozitif belirtiler, mezolimbik dopamin yolağındaki hiperaktivitenin sonucudur. Bu gruptaki ilaçlar dopamin yolağındaki dopaminerjik nörotransmisyonu azaltırlar (43-45).

### 1.3.2.2. Atipik Antipsikotikler

Tarihte ilk 90'lı yıllarda üretilmeye başlanmıştır. Başka adıyla serotonin-dopamin antagonistleridir. Dibenzepinler, benzisoksazol, tiybenzodiyazepinler gibi kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar (46). Dopamini beynin bazı bölgelerinde selektif etkileyen ve serotonin üzerinden de dolaylı etkilerini gösteren bu ilaçlar son 15 yılda daha yoğun olarak şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (44, 45, 47).

### 1.3.2.3. Atipik Antipsikotik İlaçların Yan Etkileri

#### 1.3.2.3.1. Nörolojik Yan Etkiler

##### 1.3.2.3.1.1. Akut ekstraprimidal sendromlar (EPS)(48)

**Akut Distoni:** Genel olarak tedavinin ilk 24-48 saatinde ortaya çıkan ağrılı ve şiddetli kasılmalardır. Öncelikle boyun, çene ve dil kaslarını tutar, daha az oranda göz ve gövde kaslarını etkiler. Gençlerde, ilk kez antipsikotik tedavi görenlerde, ilaç miktarı aşırı dozda başlanıp hızla artırıldığında ve negatif belirtileri ön planda olan hastalarda daha çok görülür.

**Parkinsonizm:** Klinik özellikleri bradikinezi, rijidite ve tremordur. Genellikle tedavinin ilk haftası içinde ortaya çıkar ve zaman içinde tolerans gelişir. Yaşlı hastalarda risk daha fazladır. Doza bağlı ortaya çıktığı için etkisini azaltmak için antipsikotik doz azaltımı düşünülmelidir, gerekliyse yeni nesil antipsikotiğe geçiş ya da antikolinergik ilaç eklenmesi de diğer düşünülmesi gereken seçeneklerdir.

**Akatizi:** Hasta yerinde duramama sürekli bacaklarını hareket ettirmeye ortaya çıkar. Bu motor belirtileri dışında huzursuzluk ve sıkıntı hisside oluşabilir. İlaça ilk kez başlananlarda, ilaç başlangıç dozunun yüksek olduğu durumlarda ve hızlı doz artımı yapıldığında daha sık görülür. Bu etkileri aza indirmek için antipsikotik dozunun azaltılması ilk adımdır ve bunun yanında antikolinergik, beta blokör veya benzodiazepin eklenmesi de faydalı olur.

##### 1.3.2.3.1.2. Kronik (Geç Ortaya Çıkan) Ekstrapiramidal Sendromlar (48)

**Tardiv Diskinezi:** En az 3-6 ay antipsikotik kullanımı sonrası ortaya çıkan geri döndürülemeyen bir yan etkidir. Koreiform karakterde yineleyici istem dışı

hiperkinetik hareketlerle gitmesi karakteristik özelliğidir. Dopamin agonistleri, E vitamini, GABA agonistleri, benzodiazepinler, antikolinerjikler tedavi için düşünülebilir.

**Geç Distoni:** Tardiv diskinezinin atipik bir şeklidir. Tortikolis, retrokolis, bleforospazm ve ekstremitelerde torsiyon oluşur. Bu durum yıllarca kalabilir.

**Geç Akatizi:** Tardiv diskinezinin diğer bir atipik formudur. Belirtiler açısından akut akatiziye benzediğinden ondan farklı olarak antipsikotik ilaç kesiminden sonra aylarca hatta yıllarca geçmeyebilir.

#### **1.3.2.3.2. Nöroleptik Malign Sendrom**

Nöroleptik malign sendrom (NMS) nöroleptikler ve dopaminerjik yolu etkileyen diğer ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan, yaşamı tehlikeye atabilen bir durumdur. Tipik belirtiler olarak kaslarda sertleşme ve beden ısısında artıştır. Bunlara bilinç bozukluğu, hiç konuşmama, titreme, terleme, yutma güçlüğü, idrar kaçırma, hipertansiyon veya değişken kan basıncı, taşikardi, lökositoz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve kas zedelenmesiyle giden laboratuvar bulguları eşlik edebilir. Ortaya çıkmasında ısı düzenlenmesini bozan bir hipodopaminerjik durum sorumlu tutulmaktadır (49).

Kas yıkımına bağlı akut böbrek yetmezliği, venöz tromboemboli, multi organ yetmezliği, aspirasyon pnömonisi ve koma NMS'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar arasındadır (50). En sık risk faktörleri dehidratasyon, hiponatremi, ajitasyon, bağlanma, antipsikotik ilacın kas içi uygulanması ve hızlı doz artışı olarak bildirilmektedir (51).

NMS; dopamin antagonistlerinin kullanımı, antiparkinson ilaçların kesilmesi ve nadir olarak antipsikotiklerin ani kesilmesi sonucunda görülebilir. Klasik antipsikotik ilaçları kullanan hastalarda % 0,5-3 arasında değişen oranlarda görülebilen (52); atipik antipsikotik kullanımındaki artıştan sonra sıklığı % 0,01-0,02 gibi düşük seviyelere gerilemiştir (53).

#### **1.3.2.3.3. Antikolinerjik Yan Etkiler**

Muskarinik reseptörlerin blokajına bağlı olarak oluşur. Düşük potentli antipsikotiklerle şiddeti fazla görülür ve tiyoridazin ile görülmesi daha fazladır. Belirtiler arasında;

- Deride kuruluk ve ısı artışı,
- Ağız kuruluğu,
- Konstipasyon,
- İdrar retansiyonu,
- Pupiller dilatasyon,
- Ventriküler taşikardi,
- Bilinç ve bellek bozuklukları sayılabilir (48).

#### **1.3.2.3.4. Kalp ve Solunum Sistemi Üzerine Yan Etkileri**

##### **Postural hipotansiyon**

**Kalp ritmi ve iletimi:** T dalgasında düzleşme, ST çökmesi, QT ve PR uzaması gibi olumsuz etkileri görülebilir.

#### **1.3.2.3.5. Hematolojik Yan Etkiler**

Lökopeni, agranülositoz ve anemi oluşabilir. Agranülositoz klozapin tedavisinde görülme sıklığı %0,5 - %2 aralığındadır ve riskinden dolayı dönem dönem WBC kan istemiyle takibi yapılmalıdır (54). Bununla beraber ketiapin (55-57), risperidon (58, 59), paliperidon (60) ve ziprasidon (61) ile ilişkili bildirilen lökopeni ve nötropeni vaka sayıları da bildirilmektedir.

#### **1.3.2.3.6. Hepatik Yan Etkileri**

Antipsikotik kullanan hastalarda karaciğer enzim yükseklikleri sıkça karşılaşılan bir durumdur. Çoğu zaman bu yükselmeler geçicidir ve tedaviyi etkilemeyecek seviyededir. Bildirimi ilk yapılan, klorpromazin tedavisine başlandıktan sonra oluşan karaciğer enzim yükselmeleri ve kolestatik hepatit vakalarıdır. Bu yan etki sadece tipik antipsikotiklerle değil atipik antipsikotiklerle de karşımıza çıkabilir (62). Yapılan çalışmalarda atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastaların yaklaşık %50'sinde asemptomatik yükselme bulunmuştur. Ağır hepatotoksisite çok seyrek bildirilmiştir (63).

#### **1.3.2.3.7. Diğer Yan Etkiler**

- Oküler Yan Etkiler
- Konvulsiyonlar
- Bilişsel Bozukluklar
- Sedasyon

#### **1.3.2.3.8. Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri**

Atipik antipsikotik ilaçların kilo alma, glukoz toleransında bozulma, diyabet, nöroleptik malign sendrom, pankreatit gibi ciddi yan etkiler oluşturabilmektedir. ABD'de yeni antipsikotik ilaç kutularına diyabetle ilgili işaretler konulması zorunluluk haline getirilmiştir (64).

##### **1.3.2.3.8.1. Kilo Alma**

Psikotrop ilaçlara bağlı önemli yan etkilerden biri de kilo alımıdır. Bu ilaç gruplarından da antipsikotikler başta gelmektedir. Kilo alımıyla beraber hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalıkları gibi sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır. Bunlara ek olarak, şişmanlıkla birlikte sık olarak izlenen özgüvende azalma, psikososyal işlevsellikte bozulma ve aktivite azlığı da önemli bir durumdur. Yeni antipsikotik ilaçlar ekstrapiramidal yan etkilere daha az neden olmakta, hiperprolaktinemi daha az görülmekte fakat belirgin olarak kilo alımına daha fazla neden olmaktadır (65).

Kilo alımının klinik ve fizyopatolojik özellikleri yeterince aydınlatılmamıştır.

- İlk akla gelen olası durum kullanılan ilacın dozudur. Ancak olanzapin ve risperidonda kilo dozla orantılıyken ketiapinde böyle bir durum yoktur.
- Diğer bir durum da ilacı kullanma süresidir. Çok sayıda çalışmanın ortak verilerine göre bu durum ilk 26 haftada daha belirgin görülmektedir.
- Başka bir özellik de bu ilaçların diyabet ile bağlantısıdır. Diyabet olasılığı klozapin ve olanzapinde en belirgin olarak görülmektedir. Bu ikisinin kilo almada da en çok suçlanan ilaçlar olduğu bilinmektedir. Bu ilaçların gizli diyabeti ortaya çıkarması da olasıdır. Bu grup ilaçların serum trigliseritlerini yükselttiği de bilinmektedir. Trigliserit düzeyleri ile kilo değişimi arasında

doğrudan bağlantı bulunmaktadır. Kolesterol artışı için de benzer şeyler söylenebilmektedir.

- Klozapin ve olanzapin serum leptin düzeylerinde artışa sebep olmaktadır. Aşırı yeme leptin artışı ile de bağlantılıdır. İnsülin adipozitlerden leptin salınımını düzenleyen önemli bir uyarandır. Sürekli insülin artışı leptin salınımını da artırmaktadır.
- Klozapin kullanan şizofreni hastaları sigara tüketimini önemli ölçüde azaltmaktadır. Sigaranın azaltılması kilo değişimi ile bağlantılı olabilir (44).
- Kilo alımında önemli olduğu düşünülen başka bir önemli faktör ghrelindir. Endojen büyüme hormonu salgılayan reseptörlerin endojen ligandı olduğu bilinmektedir. En çok salgılanma yeri mide mukozasıdır. Ghrelin bunun dışında daha az olarak barsaklar, kalp, üreme organları, pankreasta  $\alpha$  ve  $\beta$  hücreleri, granülositler, T hücreleri, tiroid, hipotalamus, böbrek ve plasentada da bulunmaktadır. Ghrelin reseptörleri merkezi sinir sistemi, tiroid bezi ve pankreas gibi endokrin organlar, kalp, adele, adipoz doku ve gastrointestinal bölgelerde bulunmaktadır. Ghrelin, büyüme hormonu salgısının uyarılması yanında prolaktin, ACTH, glukagon, kortizol, aldosteron ve epinefrin salınımını da arttırmaktadır. Diğer önemli bir etkisi de oreksijenik etkisidir. Bu etkisi leptin etkisi ile zıttır. Ghrelin ile insülünün birbirleri üzerinde karşılıklı inhibisyon etkileri vardır. Ghrelin seviyesinde yükselmenin oreksijenik etkisi atipik ilaçlara bağlı diyabet gelişimi ve kilo alımının katkısı olabilir (66).
- Atipik antipsikotikler kendilerine özgü reseptör bağlanma özellikleriyle değişik derecelerde kilo alımına neden olmaktadır. Dopamin, serotonin/histamin nörotransmisyon etkileşiminin iştah üzerinde düzenleyici etkisi olabileceği düşünülmektedir. Lateral hipotalamusun vücut ağırlığının düzenlenmesi için kritik anatomik bir bölge olduğu; dopaminin bu bölge üzerindeki iştahı azaltıcı etkisinin antipsikotik ilaçlar tarafından bloke edilebildiği bilinmektedir (67).

**Tablo 2.** Atipiklerde kilo alımı ve reseptör afiniteleri (68)

| İlaç       | 5-HT <sub>2a</sub> | 5-HT <sub>2c</sub> | H <sub>1</sub> | 5-HT <sub>2</sub> /D <sub>2</sub> | Kilo artışı |
|------------|--------------------|--------------------|----------------|-----------------------------------|-------------|
| Olanzapin  | +++++              | +++++              | +++++          | 0.90                              | +++         |
| Zotepin    | +++++              | +++++              | +++++          | 0.18                              |             |
| Ketiapin   | +++++              | ++++               | +++            | 1.18                              | ++          |
| Klozapin   | +++++              | +++++              | +++++          | 0.11                              | +++         |
| Risperidon | +++++              |                    |                | 0.88                              | +           |
| Ziprasidon | +++++              | +++++              | ++++           | 0.12                              | -           |

- Kilo alımı üzerinde kolinerjik sistemin de etkili olabileceği; antikolinerjik özelliği de bulunan atipik antipsikotiklerin ağız kuruluğuna yol açarak kalorisi yüksek içeceklerin tüketimine neden olabileceği bildirilmiştir (69).

#### 1.3.2.3.8.2. Glukoz Toleransında Bozulma ve Diabetes Mellitus

Şizofrenili hastalarda diyabetes mellitus yaklaşık olarak %16 civarında görülmektedir. Bu değer yaşla birlikte artmaktadır. Topluma göre yaklaşık 2 kat fazladır. Şizofrenilerde cinsiyet farkı görülmeden diyabet gözükmemektedir. Glukoz verilmesi ile insülin salgısında beklenen artış olmaması diyabet gelişme yönünden risk etkeni olarak görülmektedir. BMI yüksekliği, obezite, yaş, ailede diyabet öyküsü olması, sigara, fiziksel aktivite azlığı, etnik etkenler (Afrika ve Asya kökenliler), hipertansiyon, gestasyonel diyabet öyküsü, polikistik over insülin direnci ile bağlantılı risk etkenleridir. İlaç almayan vakalar için geçerli bir risk etkeni olan yaş, atipik antipsikotik ilaç kullananlar için de geçerlidir. Hiperlipideminin de glukoz toleransının bozulmasında etkisi vardır (70, 71).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; klozapin, olanzapin ve risperidon ile glukoz toleransında bozulma riski belirgin olarak yükselmekte ve paralel olarak hiperglisemi, diyabetes mellitus, var olan diyabette alevlenme, ketozis, diyabetik koma ve glukozüri riski de artmaktadır (72).

Klozapinin glukoz toleransı ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Klozapinin oral glukoz tolerans testi sırasında ortalama glukoz düzeylerini ve c-peptid düzeylerini belirgin arttırdığı ortaya konmuştur. Klozapin, insülin direnci ve açlık kan şekerini de artırmaktadır. Klozapin alan vakalarda insülin düzeyi artmaktadır. İnsülin düzeyi ile klozapin plazma düzeyi karşılaştırılmış, aralarında doğrudan bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Klozapin alan kişilerde, insülin düzeyinde başlangıç düzeyine göre



yükselme olanların oranı %30-60 kadardır. Bu artış  $\beta$  hücrelerden doğrudan salınımın uyarılmasına bağlı olabileceği gibi, insülin direncine de bağlı olabilir (73). Klozapinle açlık insülin düzeyinde artma yanında büyüme hormonuna bağımlı insülin benzeri büyüme faktörü I seviyesi azalmaktadır. Bu azalma insülin direncinin karaciğer düzeyinde olmadığını kanıtı olarak görülmektedir (74). Beş yıllık doğal izlem çalışmalarında farklı tanılarla klozapin alan vakalarda diyabet gelişme oranı %37 kadar görülmektedir. Açlık kan şekeri artışı dışında diyabetik ketoasidoz da görülmektedir. Buna bağlı olarak mortalite de artma olmaktadır. Diyabet gelişimi yaşla birlikte, klozapin dozu, kilo ve kilo alımı ile bağlantılı bulunmamaktadır (75).

Olanzapin de insülin düzeyini artıran ilaçlardandır. Bu ilaçla hiperinsülinemi olasılığı %71, hiperglisemi olasılığı ise %21'dir. Oranlar değişebilmekle birlikte, olanzapinin glukoz toleransını bozduğu, insülin direncini arttırdığı, diyabete ve bazen ketoasidoza neden olduğu konusunda görüş birliği vardır. Bu gözlemler çocuk ve ergenler için de geçerlidir. Olanzapin ile insülin direncinde artışın karaciğer düzeyinde olabileceği konusunda kanıtlar vardır (75). Klozapin ve olanzapinde diyabet olgularının önemli bir bölümü tedavinin ilk 6 ayında ortaya çıkmıştır.

Ketiapinle de diyabetes mellitus gelişen olgular bildirilmiştir. Klozapin tedavisine ketiapin eklendiğinde glukoz toleransı bozukluğu olan vakaların yaklaşık %20'sinde bozukluğun düzeldiği görülmektedir. Aynı anda kilo kaybı da olmaktadır. Ketiapin başlandıktan sonra diyabet gelişen bir bipolar bozukluk olgusu yayınlanmıştır. Ketiapinin glukoz metabolizmasını önemli ölçüde etkilemediği ileri sürülmektedir (76). Risperidon, fluoksetin ve trazodonu kombine olarak kullanan bir olguda diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir. Risperidonun kesilmesi ile ketoasidoz normale dönmüştür. Risperidon ile açlık kan şekeri de yükselmektedir.

Aripiprazol ile de diyabetik ketoasidoz bildirilen vakalar vardır. Olgu bildirisine göre aripiprazole bağlı ketoasidoz ilacın başlanmasından 4 gün sonra gelişmiş ve ilacın kesilmesi ile de tablo hızla düzelmiştir (77). Ziprasidon açlık insülin düzeyini arttırmamakta, önemli derecede kilo alımına yol açmamakta ve insülin direncine neden olmamaktadır. Diğer atipiklerle ilgili olarak bu konudaki veriler yetersizdir. Kısaca hiperglisemi, var olan DM'un kötüleşmesi, yeni DM tanısı konması ve diyabetik ketoasidoz riski olanzapin ve klozapin kullanan hastalarda en

fazla, ketiyapin ve risperidon kullananlarda orta sıklıkta görülmektedir. Bu ilaçlardan ziprasidon ve aripiprazol güvenli görünmektedir (78).

Atipik antipsikotik ilaçlara bağlı insülin direncinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Olası ilk öneri; insüline duyarlı glukoz taşıyıcılarının seviyesinin azalmasıdır. Diğer bir olası öneri de; mikrozomlarda glukoz taşıyıcılarının uyarılmasının sağlanamamasıdır. 5-HT1a antagonizmasının, pankreatik  $\beta$  hücrelerinin kan glukoz düzeyine yanıt verebilme özelliğini azaltması da atılan bir başka öneridir. Ancak bu gözlem klozapin ve olanzapin alan olgularda tutarlı biçimde gösterilememiştir (79-81).

#### **1.3.2.3.8.3. Hiperlipidemi**

Atipik antipsikotik ilaçların kilo alma ve glukoz toleransında bozulmanın yanı sıra önemli bir yan etkisi de hiperlipidemidir. Dislipidemi, artmış trigliserid ve LDL; azalmış HDL düzeyleri ile ifade edilir ve tüm bunların aterosklerotik süreci hızlandırıcı etkileri vardır. Atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı dislipidemiyin gelişiminden sorumlu olarak kilo alımı, glikoz intoleransı, çoklu ilaç kullanımı ve beslenme tarzının olabileceği öne sürülmüştür (82, 83).

Atipik antipsikotikler hiperlipidemi yapma eğilimlerine göre klozapin> olanzapin>ketiapin=risperidon> ziprasidon=aripiprazol şeklindedir (84).

#### **1.3.2.3.8.4. Hiperprolaktinemi**

Bilinen tüm antipsikotik ilaçlar D2 reseptör blokajı yaparlar. Farklı beyin alanlarında bu etkinin klinik sonuçlar da farklıdır. Örneğin laktotrop hücrelerde D2 bloku hiperprolaktinemiye neden olur. Şizofren hastalarda ise dopaminerjik hiperaktivite ile bağlantılı olarak, ortalama prolaktin düzeyi daha düşük olmakta, gün içindeki salınımında plazmadaki en yüksek düzeyi ise daha düşük seviyede kalmaktadır. Salınımındaki faz kayması nedeniyle, plazmada en yüksek düzeyine normal kontrollere göre daha erken ulaşmaktadır. Bu bozukluk, antipsikotik tedavi ile de düzelmemektedir. Şizofreni hastalarında haloperidol kullanan ile prolaktin artışı daha yavaş görülmektedir. Antipsikotik ilaçlara bağlı hiperprolaktinemiye tolerans gelişip gelişmediği yeterince bilinmemektedir. Ancak birçok olguda hiperprolaktineminin uzun yıllar devam ettiği bilinmektedir. İlacın kesilmesi ile prolaktin düzeyi ortalama 2-4 günde normale dönmektedir (85).

Bir çalışmada, klasik antipsikotikler ve risperidon tedavisiyle prolaktin düzeyinde anlamlı yükselme olduğu; klozapin, olanzapin, ketiapin, ziprasidon tedavisiyle prolaktin düzeyinde minimal yükselme bulunmuştur (86).

Karşılaştırmalı çalışmalarda hem risperidonun hem de haloperidolun prolaktin düzeyini doza bağlı olarak düzenli şekilde arttırdıkları gösterilmiştir. Risperidon grubunda prolaktin düzeyleri haloperidolden belirgin olarak yüksek olduğu ve 6 mg/gün dozda risperidon ile oluşan prolaktin yüksekliği 20 mg/gün haloperidol dozuna yakın olduğu bildirilmektedir (87).

#### **1.4. Metabolik Belirteçlerle İlgili Genel Bilgiler**

##### **1.4.1. Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom tanım olarak insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik hastalıkların birbirine eklendiği ağır ve ölümcül bir endokrin bozukluktur.

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde yaklaşık %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda %6,7, 60-69 yaş grubunda ise % 43,5 oranındadır. Türkiye’de metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir.

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır (88).

**Tablo 3.** Metabolik sendrom risk faktörleri

---

|                                              |
|----------------------------------------------|
| Metabolik sendrom risk faktörleri:           |
| • Obezite                                    |
| • İleri yaş                                  |
| • Genetik                                    |
| • Menopozal dönem                            |
| • Sigara kullanımı                           |
| • Düşük gelir düzeyine sahip olmak           |
| • Yüksek karbonhidratlı beslenme alışkanlığı |
| • Fiziksel inaktivite                        |

---

**Tablo 4.** Metabolik sendrom tanı ön şartı ve tanı kriterleri

| Çalışma Grupları    | Tanı İçin Ön Şart                                                                                             | Tanı Kriterleri                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WHO (1999)          | İnsülin rezistansı* kesin gerekli kriter ve bunu takip eden beş risk faktöründen ikisinin sağlanması gerekir. | 1. Hipertansiyon $\geq 140/90$ mmHg<br>2. TG $\geq 150$ mg/dl ve/veya<br>3. Düşük HDL kolesterol<br>• HDL < 35 (ERKEK)<br>• HDL < 39 (KADIN)<br>4. Bel-kalça oranı<br>• Erkeklerde $> 0.90$ ,<br>• Kadında $> 0.85$<br>• BKİ $> 30$ kg/m <sup>2</sup><br>5. Mikroalbuminüri  |
| NCEP-ATP III (2005) | Mutlaka mevcut olması gereken risk faktörü yok. Beş risk faktöründen 3 tanesini sağlanması gerekmektedir.     | 1. Hipertansiyon $\geq 130/85$ mmHg<br>2. TG $\geq 150$ mg/dl<br>3. HDL < 40 ERKEK<br>HDL < 50 KADIN<br>4. Bel çevresi<br>• Erkeklerde $\geq 102$ cm<br>• Kadında $\geq 89$ cm<br>5. Açlık glukozu $\geq 110$ mg/dl                                                          |
| IDF (2005)          | Abdominal Obezitenin mutlak mevcut olması ve dört risk faktöründen ikisinin olması gerekir.                   | 1. Hipertansiyon $\geq 130/85$ mmHg<br>2. TG $\geq 150$ mg/dl<br>3. HDL < 40 ERKEK<br>HDL < 50 KADIN<br>4. Santral obezite<br>Bel çevresi**<br>• Erkeklerde $\geq 94$ cm<br>• Kadında $\geq 80$ cm<br>5. Açlık glukozu $\geq 110$ mg/dl                                      |
| EGIR (1999)         | Hiperinsülinemi* kesin gerekli kriter ve bunu takip eden dört risk faktöründen ikisinin olması gerekir.       | 1. Hipertansiyon $\geq 140/90$ mmHg<br>2. TG $\geq 177$ mg/dl<br>3. HDL < 35<br>4. Santral obezite<br>Bel çevresi**<br>• Erkeklerde $\geq 94$ cm<br>• Kadında $\geq 80$ cm                                                                                                   |
| TEMED (2009)        | Bozulmuş glikoz intoleransı, insülin direnci ile birlikte risk faktörlerinden en az ikisi olmalı              | 1. Hipertansiyon $\geq 130/85$ mmHg<br>2. TG $\geq 150$ mg/dl<br>3. HDL < 40 ERKEK<br>HDL < 50 KADIN<br>4. Abdominal obezite<br>BKİ $> 30$ kg/m <sup>2</sup> veya<br>Bel çevresi<br>• Erkeklerde $\geq 94$ cm<br>• Kadında $\geq 80$ cm<br>5. Açlık glukozu $\geq 110$ mg/dl |

\*: Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, T2DM veya insülin rezistansına dair diğer kanıtlar.

#: Plazma insülini  $> 75$ . Percentile. Sadece T2DM olmayan hastalarda geçerlidir.

\*\* : Bel çevresi kriteri popülasyona özgüdür, değerler Avrupalı kadın ve erkek için

### 1.4.2. İnsulin Direnci

Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlıktır. Genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine yol açar. Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 civarında insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte olmaz. İnsülin direncinin ileri döneminde hiperglisemi görülür.

Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olduğundan klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (88).

[HOMA-IR: açlık insülini ( $\mu$ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405)].

### 1.4.3. Diyabetes Mellitus Ve Diğer Glukoz Metabolizması Bozuklukları

Türkiye'de % 13,7 olan diyabet prevalansı dünyada zamanla giderek artmakta ve engellenememektedir. Diyabet sıklığının artışı ile birlikte komplikasyonlar da artmakta ve her yıl diyabetin kronik komplikasyonlarından dolayı 3 milyon insan yaşamını yitirmektedir (89). Tip 2 diyabetin insüline direnç gelişimi ve insülin salınımında bozuklukla ortaya çıktığı bilinmektedir. İnsülin direnci gelişimi ilaçlarla ilişkili olabileceği gibi obezite, hareketsizlik, yaş, genetik, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz gibi diğer durumlara da bağlı olabilir (90).

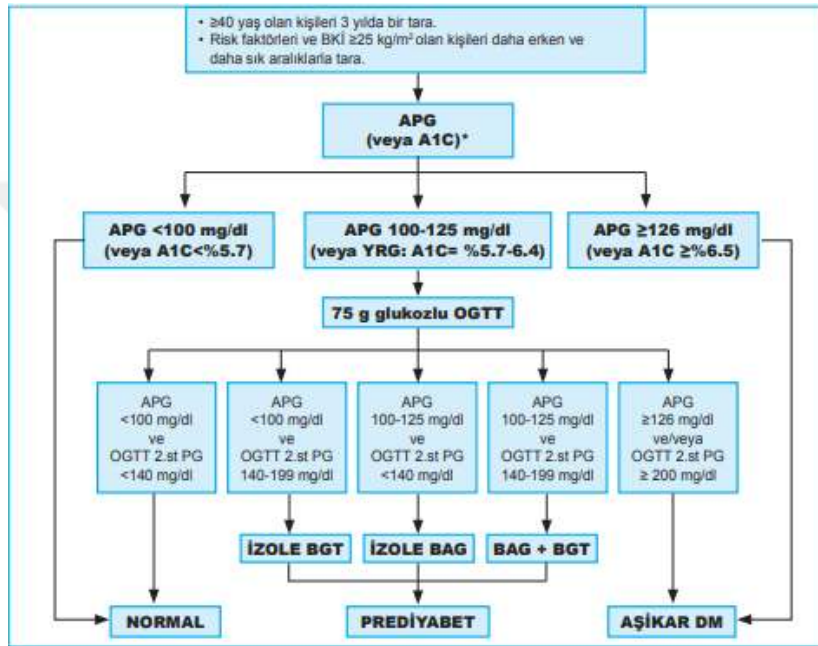
**Tablo 5.** Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(\*) (91).

|                            | Aşkar DM                              | İzole BAG    | İzale BGT     | BAG +BGT      | DM Riski Yüksek              |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------|---------------|---------------|------------------------------|
| APG ( $\geq 8$ sr açlıkta) | $\geq 126$ mg/dl                      | 100-125mg/dl | $>100$ mg/dL  | 100-125 mg/dL | -                            |
| OGTT (175 g glukoz)        | $\geq 200$ mg/dl                      | $>140$ mg/dl | 140-199 mg/dl | 140-199 mg/dl | -                            |
| Rastgele PG                | $\geq 200$ mg/dl +diyabet semptomları | -            | -             | -             | -                            |
| A1C <sup>(++)</sup>        | $\geq 6,5$<br>( $\geq 48$ mmol/mol)   | -            | -             | -             | %5,7-6,4<br>(39-47 mmol/mol) |

(\*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile mg/dl olarak ölçülür. Aşkar DM tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken İzole BAG,Zole BGT ve BAG+BGT için her iki kriterin bulunması şarttır. (\*\*) Standerdize metotlarla ölçülmelidir.

**Prediyabet;** Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, 'Prediyabet' olarak adlandırılır. Buna göre, daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan BGT ve BAG, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve OGTT: Oral glukoz tolerans testi için önemli risk faktörleridir (91).

**Tablo 6.** Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama (91)



\*A1C tayinleri uluslararası standartlara uygun bir yöntemle yapılmalıdır.

BKİ: Beden kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, A1C: Glikozillenmiş HbA1c, YRG: Yüksek risk grubu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, 2.st PG: OGTT'de 2.saat plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, DM: Diyabetes mellitus.

#### 1.4.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT), kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerinde seyretmesi ya da kalp, beyin, böbrek ve göz gibi hedef organlarda hasar riskini artıracak derecede yükselmesi olarak tanımlanabilir. HT doğrudan morbidite ve mortaliteye sebep olmakla beraber kan basıncı yüksekliği kardiyovasküler hastalık insidansını da arttıran güçlü bir risk faktörüdür (92). Kan basıncının ölçümü ilk kez 1733'de İngiliz ilahiyat öğrencisi Stephan Hales tarafından, femoral arterinin içine cam kanül yerleştirilerek ölçülmüştür (93).

Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu 2019'daki raporunda 18 yaş üzerindeki erişkinlerde hekim tarafından yapılan, tekrarlanan klinik ölçümler ile sistolik kan

basıncının  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Sistolik kan basıncı özellikle önemlidir ve çoğu hastada tanıda esastır (94).

**Tablo 7.** Genel popülasyonda klinik kan basıncı düzeylerine göre sınıflandırma

| Kategori      | SKB (mmHg) |         | DKB (mmHg) |
|---------------|------------|---------|------------|
| Normal        | <120       | ve      | <30        |
| Artmış        | 120-139    | ve/veya | 80-89      |
| Hipertansiyon | $\geq 40$  | ve/veya | $\geq 90$  |
| Evre 1        | 140-159    | ve/veya | 00-99      |
| Evre 2        | $\geq 60$  | ve/veya | $\geq 10$  |

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı

**Tablo 8.** Genel popülasyonda ölçüm yöntemlerine göre hipertansiyon tanısı

| Kategori                      | SKB (mmHg) |         | DKB (mmHg) |
|-------------------------------|------------|---------|------------|
| Klinik                        | $\geq 140$ | ve/veya | $\geq 90$  |
| Ev                            | $\geq 135$ | ve/veya | $\geq 85$  |
| <b>Ambulatuvar Kanbasıncı</b> |            |         |            |
| 24 saatlik ortalama           | $\geq 130$ | ve/Veya | $\geq 85$  |
| Gündüz ortalaması             | $\geq 135$ | ve/veya | $\geq 85$  |

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı.

Hipertansiyon sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Obezite, besin alımı, fiziksel aktivite ve diyabet gibi risk faktörleriyle hipertansiyon gelişimi arasında bağlantı olduğu bilinmektedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmakta ve hipertansiyon komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranı da artmaktadır (95).

#### 1.4.5. Dislipidemi

Kolesterol, vücudumuz için çok önemli bir lipiddir. Hücre membranının yapısında, safra asitlerinin yapısında yer alır ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılır. Kolesterol, Apolipoprotein B (ApoB) ile işaretli lipoproteinler tarafından dokulara taşınır. Bu taşınma için de vasküler intima sürekli olarak girip çıkarlar. İnflamasyon, oksidatif stress, endotel disfonksiyonu veya dolaşımda fazla miktarda ApoB işaretli lipoproteinlerin bulunması, bu lipoproteinlerin intima daha çok

miktarda girmesine ve burada makrofajlar tarafınca fagosite edilerek vasküler intimada birikime daha sonra da aterosklerozun başlangıç evresini oluşturmaya neden olur (96, 97).

Dolaşımdaki ApoB içeren lipoproteinlerin yaklaşık >%90 düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oluşturur. Bundan dolayı klinik pratikte LDL içindeki kolesterol miktarını ölçerek (LDL-K), dolaşımdaki LDL miktarını tayin ederiz. Yani ApoB içeren tüm lipoproteinleri temsilen LDL düzeylerine bakarız (98).

Genellikle karaciğerden serbest yağ asidi salınımının artmasıyla, apo-B içeren trigliseridden zengin çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretiminde artış olur. Fizyolojik şartlarda insülin sistemik dolaşımdaki VLDL salınımını inhibe eder. İnsülin direncinin oluşması aşamasında, karaciğerden serbest yağ asidi salınımının artması hepatik trigliserid sentezini arttırır. İnsülin lipojenik bir hormondur ve trigliserid sentezinde görevli pek çok gende transkripsiyona ve enzim aktivitesinde artmaya neden olur. Bunlardan başka insülin direnci periferik dokularda lipoptotein lipaz konsantrasyonunu azaltır. Bu farklılık hipertrigliseridemiden daha çok VLDL üretim artışına yol açar. Hipertrigliseridemi insülin direncinin önemli bir göstergesidir. Bundan dolayı da metabolik sendrom tanısında önemli kriterlerden biridir. Trigliseridden zengin lipoprotein metabolizmasındaki değişiklikler ile HDL' nin dolaşımdan temizlenmesinde de bir artışa sebep olur. Bu değişiklikler ile insülin direnci arasındaki ilişki indirektir (99).

**Tablo 9.** Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması (98)

|             | Optimal (mg/dl) | Sınırdaki yüksek (mg/dl)   | Yüksek (mg/dl)                           |
|-------------|-----------------|----------------------------|------------------------------------------|
| Total-K     | <200            | 200-239                    | >240                                     |
| LDL-K       | <100<br><70*    | 130-159                    | >160<br>≥190 (Çok Yüksek)                |
| HDL-K       | ≥60             | Erkek 40-59<br>Kadın 50-59 | Erkek <40<br>Kadın <50                   |
| Trigliserid | <150            | 150-499 (Hafif HTG)        | 500-880 (Orta HTG)<br>≥880(Şiddetli HTG) |
| Apo B       | <90<br><80*     |                            |                                          |

\* ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, HTG=Hipertrigliseridemi



#### 1.4.6. Obezite

Sağlığı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir. Obezite, başta tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olarak sağlık harcamalarını arttırmaktadır.

Obezite, yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimi ile gelişir. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Obezite tanım ve derecelendirmesinin beden kitle indeksi (BKİ)'ne dayanarak “ $BKİ = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$ ” formülü ile değerlendirilir (100).

**Tablo 10.** Vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme

| Gruplar      | VKİ kg/m <sup>2</sup> | Obez alt gruplar   | VKİ kg/m <sup>2</sup> |
|--------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| Zayıf        | < 18,5                | Hafif obez         | 30-34,99              |
| Normal       | 18,5-24,99            | Orta derecede obez | 35-39,99              |
| Fazla kilolu | 25-29,99              | Morbid obez        | 40-49,99              |
| Obez         | ≥ 30                  | Süper obez         | ≥ 50                  |

#### 1.4.7. Non Alkolik Karaciğer Hastalığı

Obezite ve metabolik sendrom insidansında artış ile birlikte nonalkolik karaciğer yağlanması son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinomun sık sebepleri arasında girmiştir (99). Tedavi edilmemiş Non Alkolik Karaciğer Hastalığı (NAYKH), basit yağlanma ile başlar, siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilen önlenmesi ve durdurulması gereken bir hastalıktır (100).

Non Alkolik Karaciğer Hastalığı tanısı konabilmesi için hastalarda biyokimyasal veya ultrasonografide bazı anormalliklerin bulunması ve aşağıda sayılan bulguların olamaması gerekir (100).

1. Alkol kullanımı (>21 birim alkol/hafta erkekte, >14 alkol/ hafta kadında 2 yıl boyunca) ve
2. Karaciğerde yağlanmayı arttırabilecek diğer sebeplerin
  - Kronik karaciğer hastalığı,
  - Hepatotoksik ilaç kullanımı,
  - Hepatit C ve diğer kronik viral hastalıklar,
  - Hemakromatosis,
  - Wilson hastalığı,
  - Malnutrisyon,
  - Ciddi kilo kaybı,
  - Refeeding sendromu,
  - Otoimmün/ immünolojik hastalıklar, vb.

### **1.5. Antropometrik Ölçümler**

Kardiyovasküler hastalık, inme, DM, dislipidemi ve hipertansiyonun değiştirilebilir risk faktörlerinden önemli biri de obezitedir. Antropometrik parametrelerin en çok kullanıldığı klinik çalışmalarından biri obeziteyi tanımlamaktır. Obeziteyi tanımlamak için en iyi parametreler; vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel / kalça ve bel / boyu karşılaştırmaktır. Antropometrik ölçümlerdeki artışların dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemiye daha yüksek bir oranda yol açtığı gösterilmiştir (101).

#### **1.5.1. Vücut Kitle İndeksi**

Klinik pratikte en çok kullanılan değerlendirme kriteri beden kitle indeksi (BKİ) ölçümüdür. BKİ, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine ( $m^2$ ) bölünmesi ile hesaplanmaktadır (100).

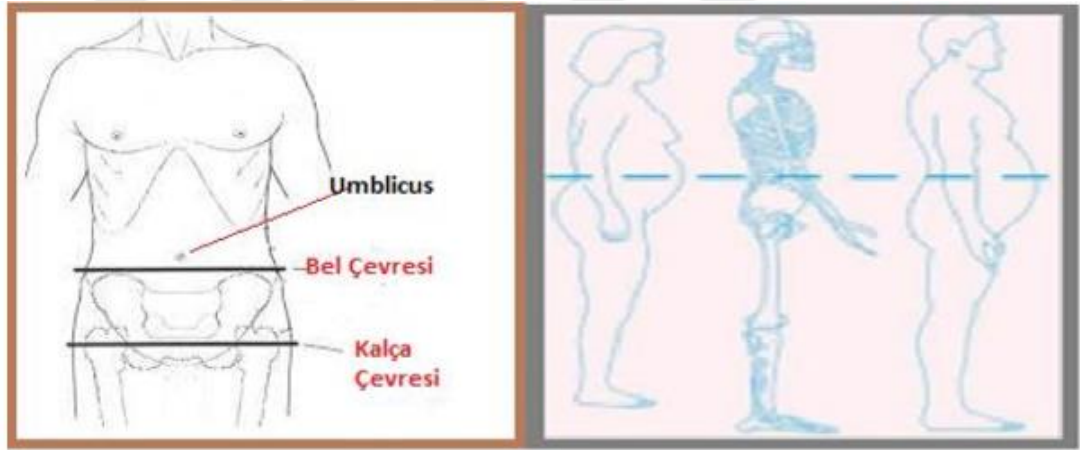
VKİ klinik uygulamada rutinde çoğunlukla obeziteyi teşhis etmek için kullanılır. Vücut yağıyla ilişkili olmasına rağmen, vücut yağını doğrudan ölçmez. Vücut yağ yüzdesi yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değişir. Herhangi bir VKİ' de kadınlar erkeklerden yaklaşık yüzde 12 daha fazla vücut yağına sahiptir ve toplam ağırlık aynı kalsa bile vücut yağ yüzdesi yaşla birlikte artmaktadır (102).

### 1.5.2. Bel Çevresi

Obezitenin diğer bir önemli sorunu da vücuttaki abdominal yağlanmadır. Abdominal yağlanmayı ve dolayısıyla obeziteyi değerlendirmek için kullanılabilecek diğer bir ölçüm yöntemi de bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi ölçümü ile intraabdominal yağlanma miktarı arasında iyi bir korelasyon vardır. Bel çevresi ölçümü superior iliak kristalar hizasından olacak şekilde ölçülmelidir (100).

### 1.5.3. Kalça Çevresi

Kalça çevresi kalçaların en geniş kısmından ölçülen bir antropometrik parametredir. Kalça çevresi ölçümü tek başına çok kullanılmamakla birlikte bel / kalça şeklinde abdominal obezitenin değerlendirilmesinde oldukça tercih edilmektedir (103).



**Şekil 6.** Bel çevresi ve kalça çevresi ideal ölçüm noktaları (103)

### 1.5.4. Diğer Ölçüm Yöntemleri

Obezite değerlendirilirken VKİ dışında farklı antropometrik ölçümler farklı çalışmalarda kullanılmış ve obezite değerlendirmede aralarındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır. Örneğin 2017 yılında Endonezyada gerçekleştirilen bir çalışmada VKİ, bel-boy oranı ve bel çevresi arasında vücut yağ oranını en iyi predikte eden antropometrik parametrelerin bel çevresi ve bel-boy oranı olduğu görülmüştür. Bel-boy oranının  $\geq 0,5$  olması abdominal yağlanma göstergesi olarak kabul edilmektedir. Başka bir çalışmada ise bel çevresi ve bel-boy oranının kardiyovasküler riski VKİ ve bel-kalça oranından daha iyi belirleyebileceği

belirlenmiştir. Boyun çevresi, deri kalınlığı ve özellikle el bileği çevresi ölçümleri ile obezite derecesinin korele olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. 2017 yılında Çin’de 1943 yetişkin birey ile yapılan bir çalışmada boyun çevresinin metabolik bozuklukları ve visseral yağ miktarını bel çevresi ile aynı üst seviyesinde tanımlayabileceği ortaya konmuştur. Fakat tüm bu ölçümlerde gözlemciler arasında farklılıklar çıkabilmekte ve belirli bir standardizasyonu sağlamada zorlanılmaktadır (100).

Son zamanlarda yayınlanan verilerde, klinik uygulamanın ayrıca beden adipozite indeksi (BAI), bel-boy oranı (BBO) ve viseral adipozite indeksi (VAI) gibi yeni indeksler içerilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Normal VAI değeri 1’dir (104).

Erkekler için;  $VAI = [BÇ/39.68 + (1.88 \times BKİ)] \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL)$

Bayanlar için ise;  $VAI = [BÇ/36.58 + (1.89 \times BKİ)] \times (TG/0.81) \times (1.52/HDL)$

Genel popülasyonda güvenilir veri sağlayan VAI, adipoz doku disfonksiyonunun bir göstergesi olduğu düşünülebilir. Akromegali, tip 2 diyabet, viral hepatit C, non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları ve polikistik over sendromu olan hastalarda güvenilir olduğuna dair veriler de bulunmaktadır (100).

$BBO = BÇ(cm)/boy(cm)$ . BBO için normal referans değerler 0,46-0,62 olarak belirlenmiştir.

$BKO = BÇ(cm)/KÇ(cm)$  ve erkekte  $BKO > 1$  ve kadında  $> 0,8$  saptanması genellikle abdominal yağ doku birikiminin arttığını gösterir (105).

$BAI(106) = [kalça\ çevresi(KÇ)(cm)/boy(m)1.5] - 18$

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Metodu

Psikiyatri polikliniğine başvuran psikotik ve duygudurum bozukluğu olan ve aktif tedavisi devam eden 60 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, 60 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu rutin check up amacıyla endokrinoloji polikliniğine başvuran ve tıbben herhangi bir hastalık tespit edilmeyen kişilerden seçilmiştir. Çalışmaya katılan her hasta bilgilendirilmiş, hastaların onamları alınmış ve kendi istekleri ile çalışmaya katılmaları sağlanmıştır. Psikotik ve duygudurum bozukluğu olan hasta grubu ve kontrol grubundaki hastalardan başvuru anında rutin tetkikler için istenen kana ilaveten 4 ml kan örneği alınmıştır. Bütün örnekler sabah aç iken 08<sup>00</sup>-09<sup>00</sup> saatleri arasında alınmıştır. Alınan numuneler aynı gün Fırat Üniversitesi biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır (İnsülin, c-peptit, kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, D vitamini, HbA1c, parathormon, prolaktin, TSH). Hastanın diğer laboratuvar verileri ve epidemiyolojik verileri dosya kayıtlarından sağlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların prospektif ve gözlemsel olarak demografik verileri (yaş, cins, kronik hastalık); boy-kilo-beden kitle indeksi (BMI), bel çevresi ölçümleri (arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından), boyun çevresi, kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri ile biyokimyasal tetkikleri (İnsülin, c-peptit, kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, D vitamini, HbA1c, parathormon, prolaktin, TSH, açlık kan şekeri (AKŞ), AST, ALT, sodyum, potasyum, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, LDH, klor, ürik asit, kreatin kinaz, hemogram) kaydedilmiştir.

#### **Araştırmaya dahil olma kriterleri:**

- 1) 18-70 yaş arasında olmak,
- 2) Nörolojik bir hastalık bulunmaması,
- 3) İleri düzeyde kardiovasküler, metabolik, böbrek ve karaciğer hastalığı olmaması,
- 4) Antipsikotik ilaç (lar)ı en az 6 aydır kullanıyor olmak,
- 5) Aktif diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi hastalığının olmaması,
- 6) Mental retardasyon veya okuma yazma bilmeyecek düzeyde eğitim eksikliğinin olmaması

### **Araştırma dışı bırakılma kriterleri:**

- 1) İleri düzeyde kardiovasküler, metabolik, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar,
- 2) Aktif diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi hastalığı olan ve tedavi almış olanlar,
- 3) Alkol ve madde kullanımı ve bağımlılığın varlığı,
- 4) Nörolojik bir hastalığın olması,
- 5) Mental retarde olanlar ve okuma yazma bilmeyenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **2.2. Biyokimyasal Analizler**

Serum kolesterol, trigliserid ve HDL düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışan kitlerle (COBAS 311, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ölçüldü, LDL Fridewald formülüne ( $LDL = Total\ kolesterol - (VLDL + HDL)$ ),  $VLDL = TG/5$ ) göre hesaplandı. HbA1c düzeyleri parçacık destekli immünoturbidometrik metot (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kullanan bir COBAS 311 analizleri ile ölçüldü. HbA1c sonuçları Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması/Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (DCCT/NGSP) protokolüne uygun olarak total Hb'nin yüzdesi olarak ifade edildi. İnsülin düzeyi bir elektrokemiluminesens immünoassay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ile otomatize Roche Cobas E 411 (Roche Diagnostics) ile ölçüldü. HOMA-IR indeksi açlık kan glukozu ve açlık serum insülin düzeyi kullanılarak  $HOMA-IR = Açlık\ Glukoz(mg/dL) \times Açlık\ İnsülin(uIU/mL) / 405$  formülü ile hesaplandı.

### **2.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri**

Bu bölümde bireylere ait vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi ve boyun çevresi gibi antropometrik ölçümler sorgulanmıştır. Bireylerin vücut ağırlığı ve boy uzunluğu tartı ve duvara dayanarak ölçüldü. Bel çevresi, kalça çevresi ve boyun çevresi ise bizzat araştırmacı tarafından ölçüm tekniğine uygun olarak alınmıştır.

## 2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon testinden, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

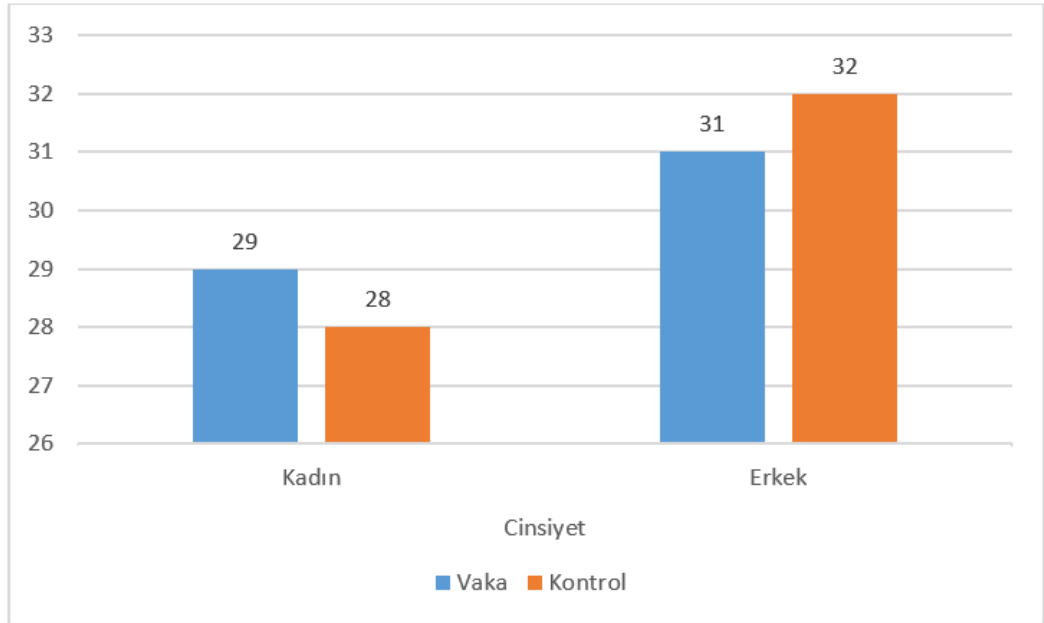
### 3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 vaka grubunun 29'u (%48,3) kadın, 31'i (%51,7) erkek olup yaş ortalaması  $39,6 \pm 11,8$  yıl olarak bulunmuştur. Aynı şekilde 60 kontrol grubunun 28'i (%46,7) kadın, 32'si (%53,3) erkek olup yaş ortalaması  $36,0 \pm 12,6$  yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 11, Şekil 7, 8).

**Tablo 11.** Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

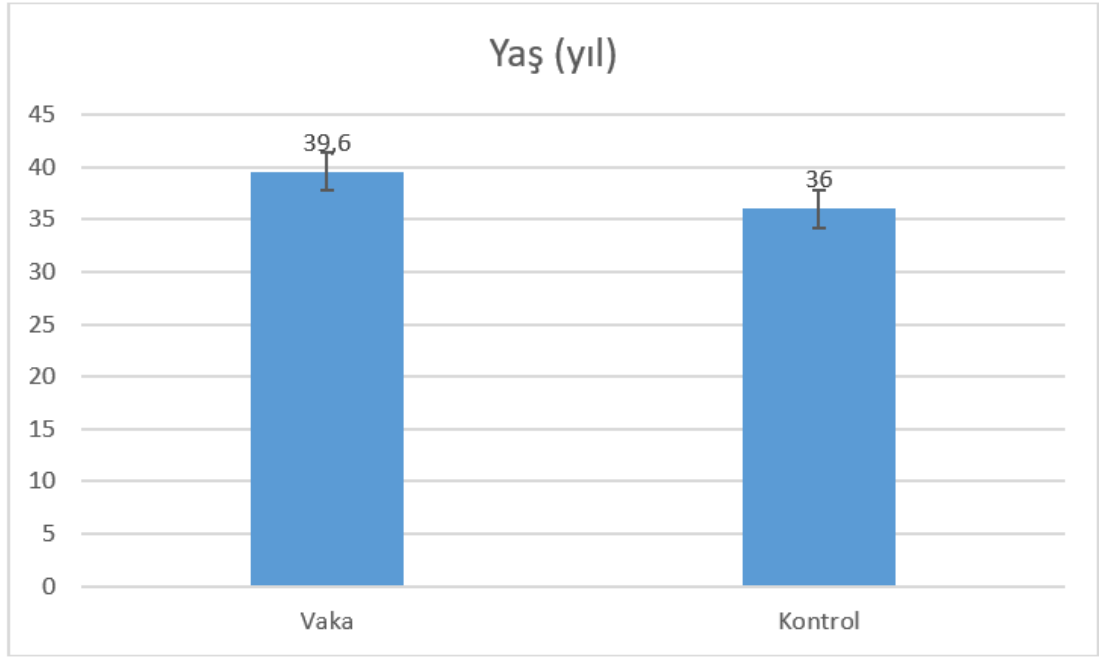
|                         |       | Vaka            |      | Kontrol         |      | p       |
|-------------------------|-------|-----------------|------|-----------------|------|---------|
|                         |       | Sayı            | %    | Sayı            | %    |         |
| Cinsiyet                | Kadın | 29              | 48,3 | 28              | 46,7 | 0,855*  |
|                         | Erkek | 31              | 51,7 | 32              | 53,3 |         |
| Yaş (yıl), Ort $\pm$ SS |       | 39,6 $\pm$ 11,8 |      | 36,0 $\pm$ 12,6 |      | 0,118** |

\*Ki kare analizi, \*\* student t testi yapılmıştır.



**Şekil 7.** Vaka ve kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması (n)





**Şekil 8.** Vaka ve kontrol grubunun yaşa göre karşılaştırılması

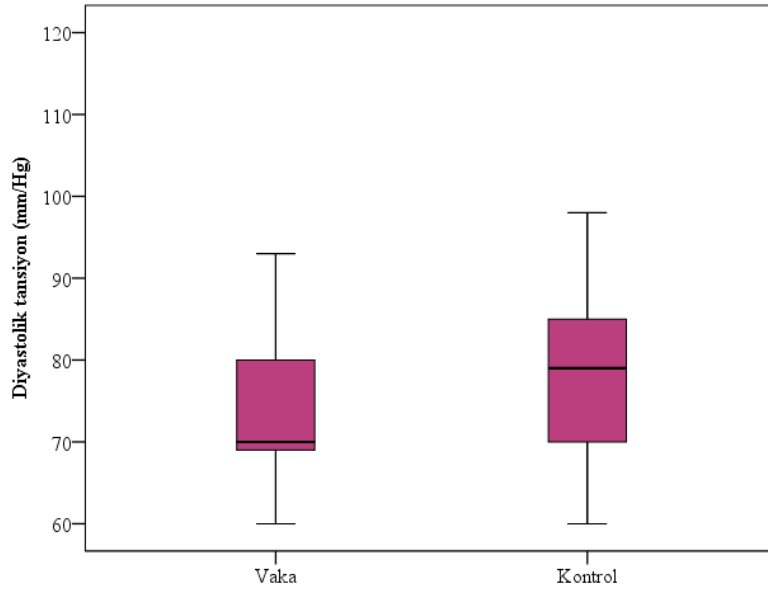
Vaka grubunda bulunan hastaların hastalık süresi ortancası 9 (4,5-10) yıl olarak, ilaç kullanım süresi ortancası ise 3 (1,5-7) yıl olarak bulunmuştur.

Vaka grubunun diyastolik tansiyonu kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük, nabızı ise anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Şekil 9, 10). Vaka ve kontrol grubu arasında sistolik tansiyon açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p = 0,063$ ) (Tablo 12).

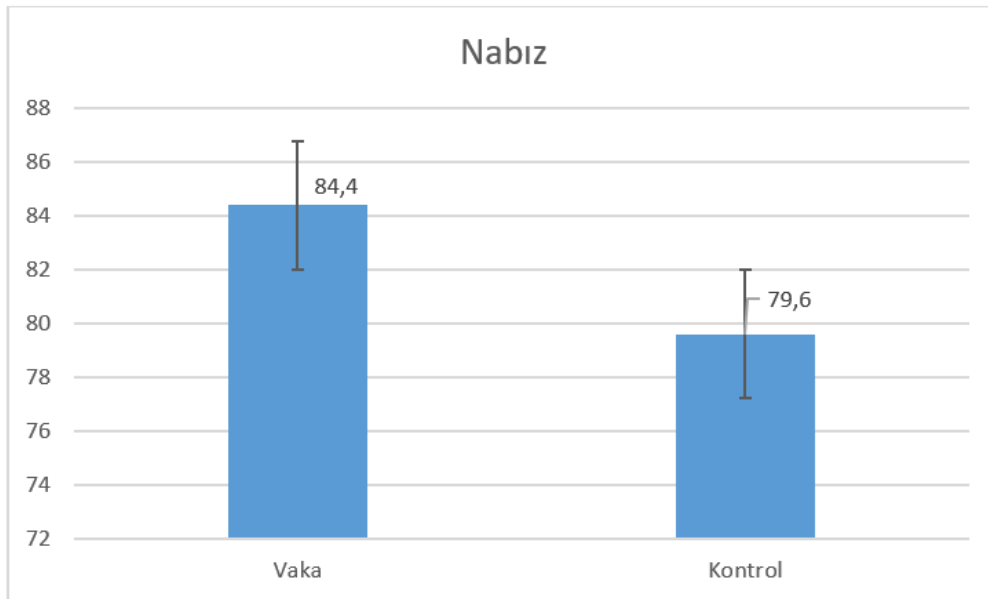
**Tablo 12.** Vaka ve kontrol grubunun tansiyon ve nabızlarının karşılaştırılması

|                                  | Vaka          | Kontrol       | p              |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------------|
|                                  | Median (IQR)  | Median (IQR)  |                |
| <b>Sistolik tansiyon, mmHg</b>   | 110 (100-123) | 115 (109-130) | 0,063*         |
| <b>Diyastolik tansiyon, mmHg</b> | 70 (69-80)    | 79 (70-85)    | <b>0,015*</b>  |
| <b>Nabız, Ort±SS</b>             | 84,4±12,7     | 79,6±8,5      | <b>0,016**</b> |

\*Mann Whitney U testi, \*\* student t testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



**Şekil 9.** Vaka ve kontrol grubunun diyastolik tansiyonlarının karşılaştırılması



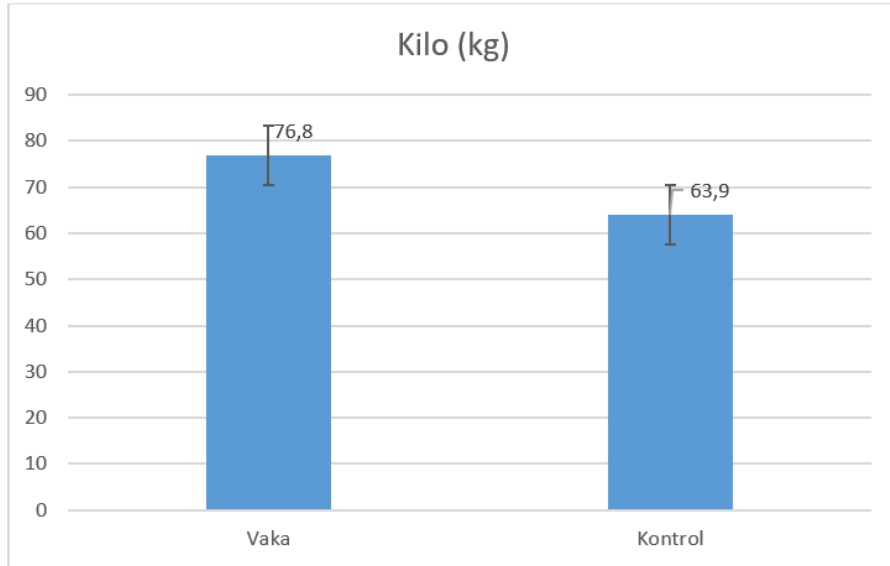
**Şekil 10.** Vaka ve kontrol grubunun nabızlarının karşılaştırılması

Vaka grubunun kilo, VKİ, bel çevresi, boyun çevresi, kalça çevresi, bel/boyun oranı ve bel/kalça oranı kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Şekil 11-17). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında boy açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p = 0,302$ ) (Tablo 13).

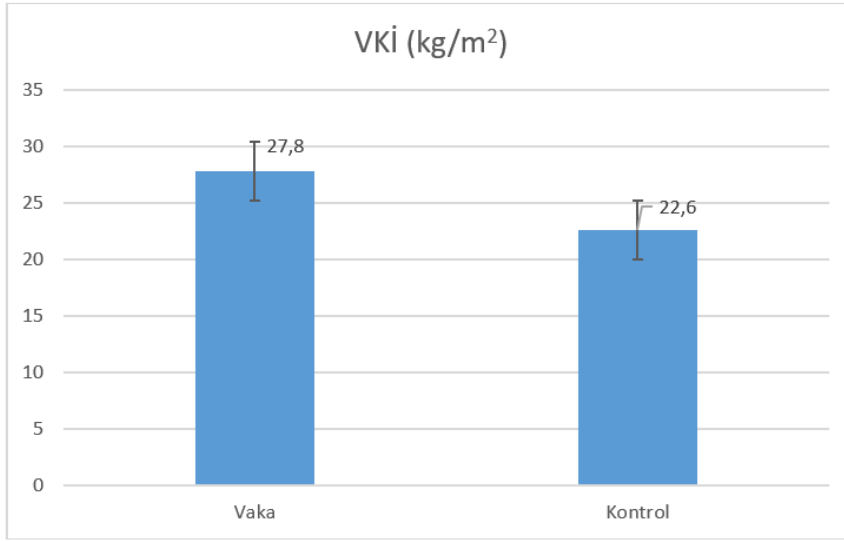
**Tablo 13.** Vaka ve kontrol grubunun antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

|                                         | <b>Vaka</b>         | <b>Kontrol</b>   | <b>p</b> |
|-----------------------------------------|---------------------|------------------|----------|
|                                         | <b>Ort±SS</b>       | <b>Ort±SS</b>    |          |
| <b>Boy (cm)</b>                         | 166,4±8,1           | 194,3±208,1      | 0,302*   |
| <b>Kilo (kg)</b>                        | 76,8±15,2           | 63,9±9,3         | <0,001*  |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>           | 27,8±5,5            | 22,6±2,2         | <0,001*  |
| <b>Bel çevresi (cm)</b>                 | 96,4±12,3           | 79,4±9,2         | <0,001*  |
| <b>Bel/boyun</b>                        | ,6±,1               | ,5±,1            | <0,001*  |
| <b>Bel/kalça</b>                        | ,9±,1               | ,8±,1            | <0,001*  |
| <b>Kalça çevresi (cm), median (IQR)</b> | 105,5 (100,5-111,5) | 94,5 (89,0-98,5) | <0,001** |
| <b>Boyun çevresi (cm), median (IQR)</b> | 38,0 (34,0-40,0)    | 36,0 (33,0-37,0) | 0,003**  |

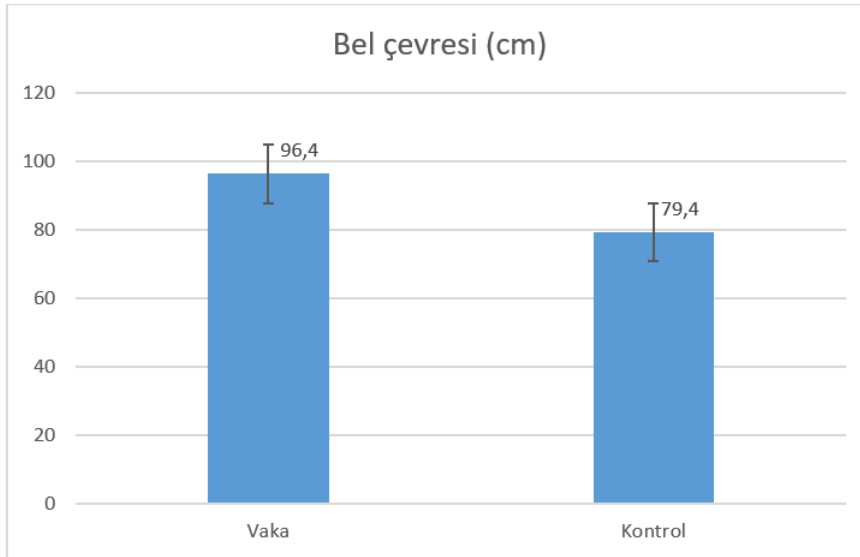
\* Student t testi, \*\* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



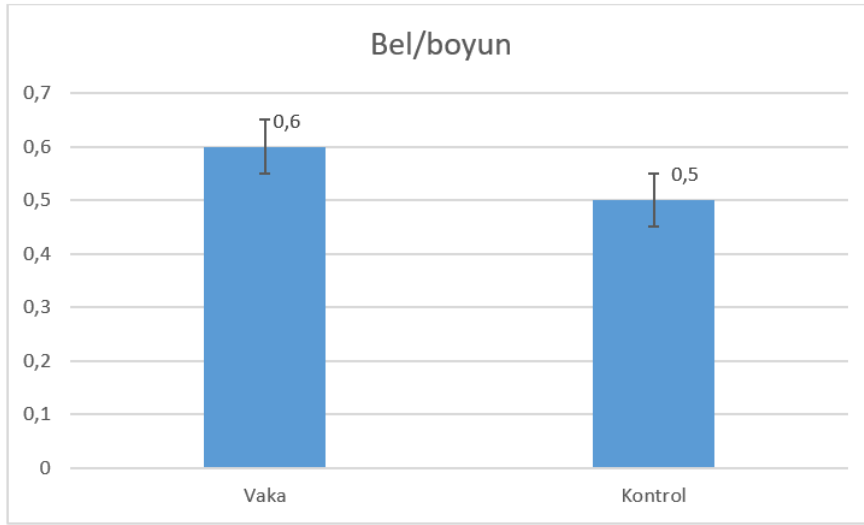
**Şekil 11.** Vaka ve kontrol grubunun kilolarının karşılaştırılması



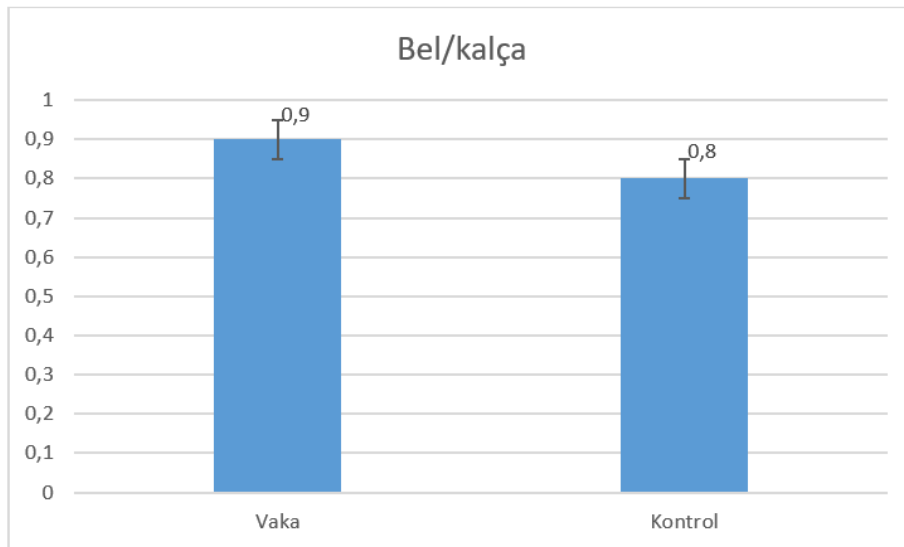
**Şekil 12.** Vaka ve kontrol grubunun VKİ'lerinin karşılaştırılması



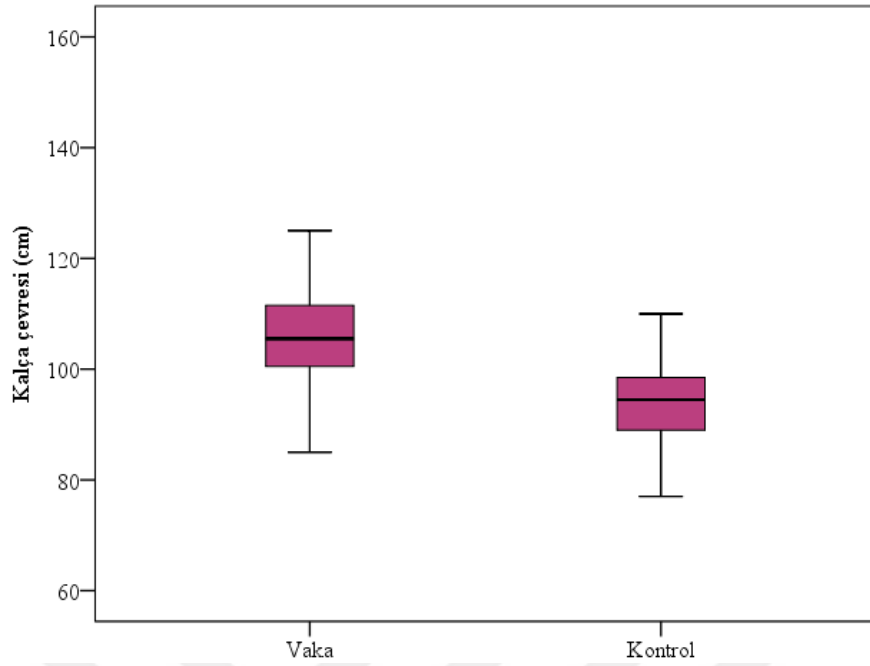
**Şekil 13.** Vaka ve kontrol grubunun bel çevrelerinin karşılaştırılması



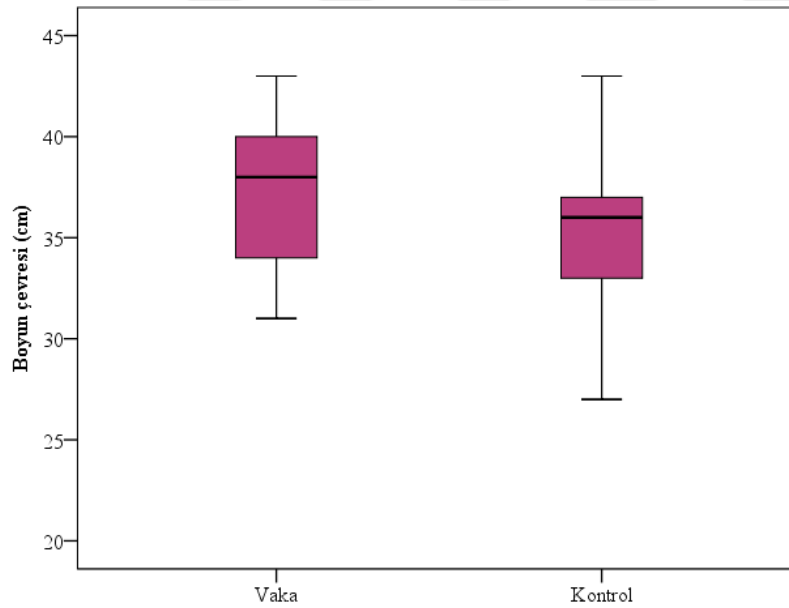
**Şekil 14.** Vaka ve kontrol grubunun bel/boyun oranlarının karşılaştırılması



**Şekil 15.** Vaka ve kontrol grubunun bel/kalça oranlarının karşılaştırılması



**Şekil 16.** Vaka ve kontrol grubunun kalça çevrelerinin karşılaştırılması



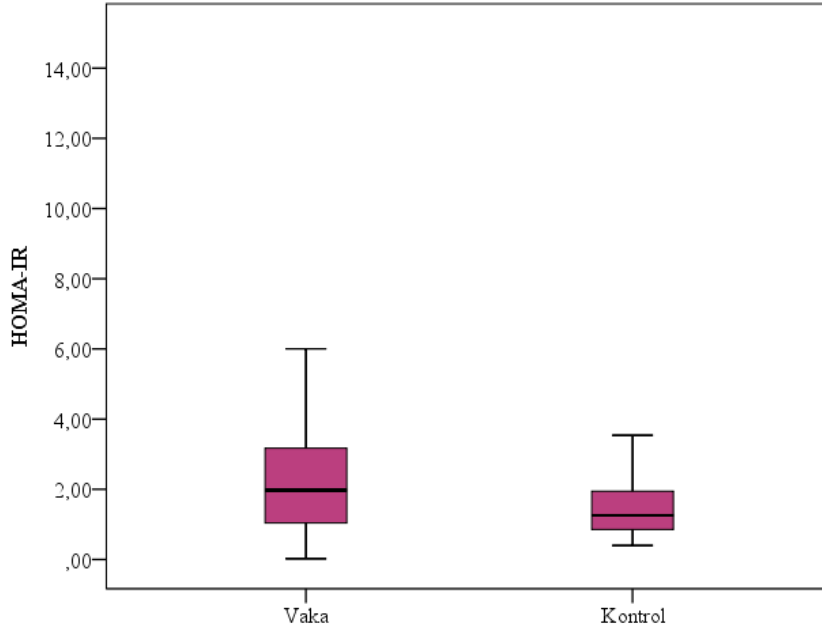
**Şekil 17.** Vaka ve kontrol grubunun boyun çevrelerinin karşılaştırılması

Vaka grubunun HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0,041$ )(Şekil 18). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında AKŞ, insülin, c-peptit ve HbA1c değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 14).

**Tablo 14.** Vaka ve kontrol grubunun AKŞ, insülin, c-peptit, HOMA-IR ve HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

|                          | Vaka              | Kontrol          | p*           |
|--------------------------|-------------------|------------------|--------------|
|                          | Median (IQR)      | Median (IQR)     |              |
| <b>AKŞ (mg/dl)</b>       | 91,5 (83,0-102,5) | 88,0 (83,0-94,0) | 0,122        |
| <b>İnsülin (µIU/ml)</b>  | 8,5 (4,8-13,0)    | 5,9 (4,2-8,8)    | 0,07         |
| <b>C-peptit (ng/mL)</b>  | 2,2 (1,7-3,1)     | 1,8 (1,5-2,7)    | 0,100        |
| <b>HOMA-IR</b>           | 2,0 (1,0-3,2)     | 1,3 (,9-1,9)     | <b>0,041</b> |
| <b>HbA1c (%), Ort±SS</b> | 5,4±0,8           | 6,4±7,8          | 0,361        |

\*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



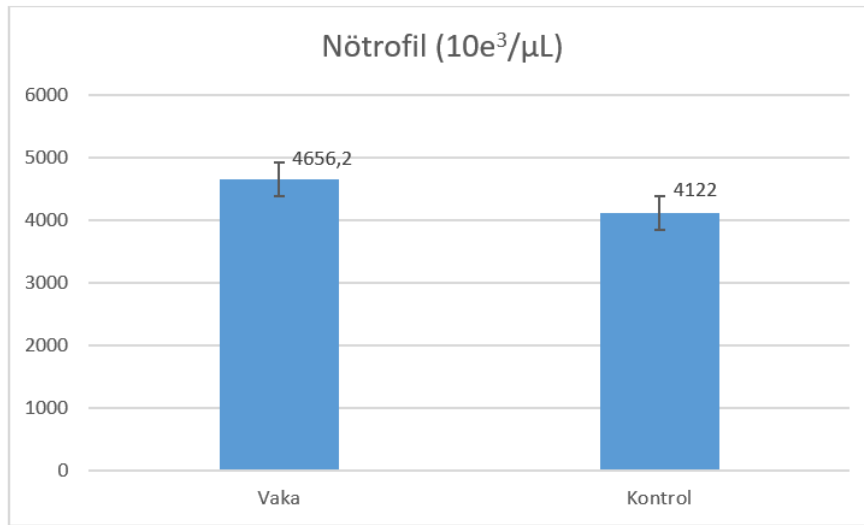
**Şekil 18.** Vaka ve kontrol grubunun HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

Vaka grubunun nötrofil, WBC ve lenfosit sayıları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ )(Şekil 19-21). Fakat vaka grubu ile kontrol grubu arasında Hb, Hct, Plt ve nötrofil/lenfosit açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 15).

**Tablo 15.** Vaka ve kontrol grubunun hemogram sonuçlarının karşılaştırılması

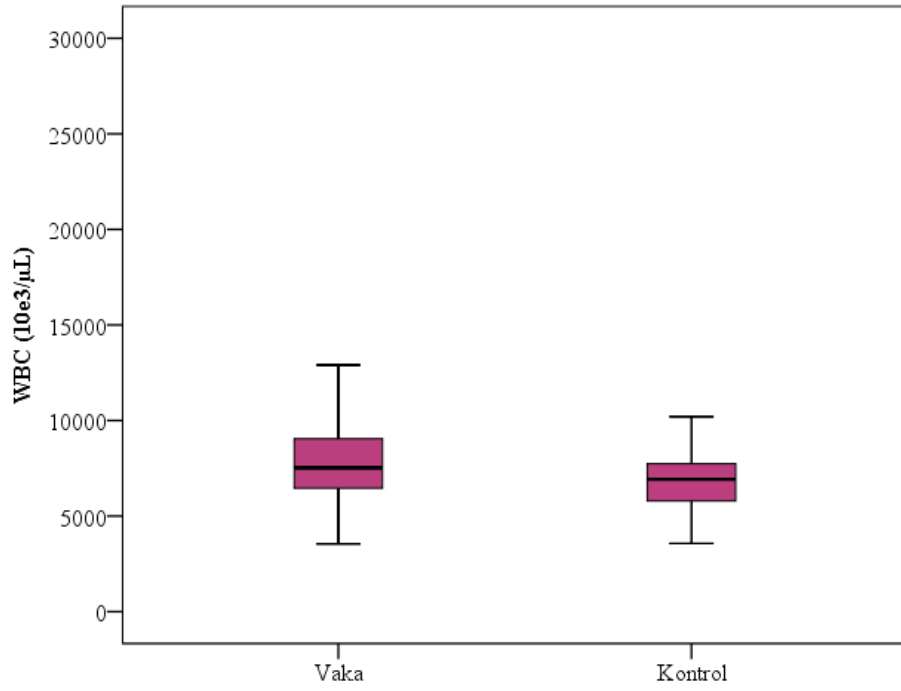
|                                                    | Vaka             | Kontrol          | p              |
|----------------------------------------------------|------------------|------------------|----------------|
|                                                    | Ort±SS           | Ort±SS           |                |
| <b>Hb (g/dL)</b>                                   | 14,2±1,8         | 14,3±1,6         | 0,659*         |
| <b>Hct (%)</b>                                     | 42,8±5,0         | 42,5±6,8         | 0,809*         |
| <b>Plt (10e<sup>3</sup>/μL)</b>                    | 260800±71586     | 250150±49411     | 0,345*         |
| <b>Nötrofil (10e<sup>3</sup>/μL)</b>               | 4656,2±1750,7    | 4122±1120        | <b>0,049*</b>  |
| <b>WBC (10e<sup>3</sup>/μL), median (IQR)</b>      | 7530 (6455-9045) | 6920 (5790-7735) | <b>0,005**</b> |
| <b>Lenfosit (10e<sup>3</sup>/μL), median (IQR)</b> | 2210 (1690-2545) | 1905 (1630-2290) | <b>0,022**</b> |
| <b>Nötrofil/lenfosit, median (IQR)</b>             | 2,1 (1,5-2,6)    | 2,0 (1,7-2,7)    | 0,729**        |

\* Student t testi, \*\* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range

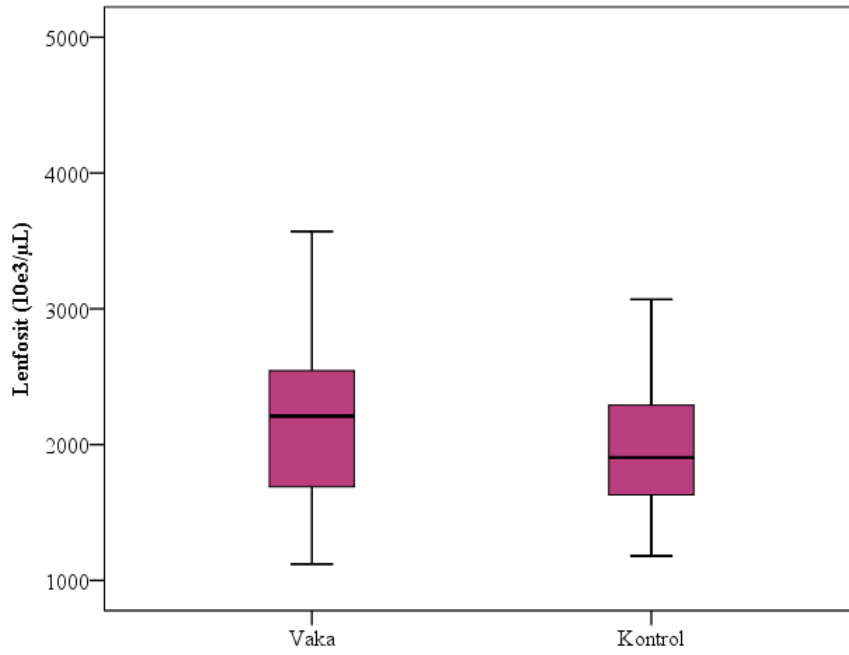


**Şekil 19.** Vaka ve kontrol grubunun nötrofil sayılarının karşılaştırılması





**Şekil 20.** Vaka ve kontrol grubunun WBC sayılarının karşılaştırılması



**Şekil 21.** Vaka ve kontrol grubunun lenfosit sayılarının karşılaştırılması

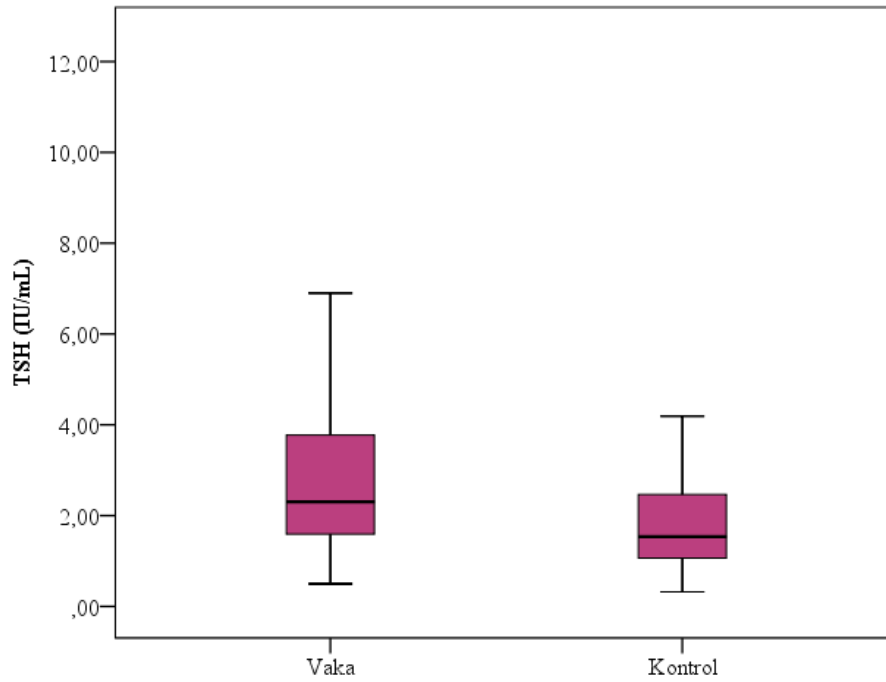
Vaka grubunun TSH ve prolaktin değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek, D vitamini sonuçları ise anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil

22-24). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında PTH açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

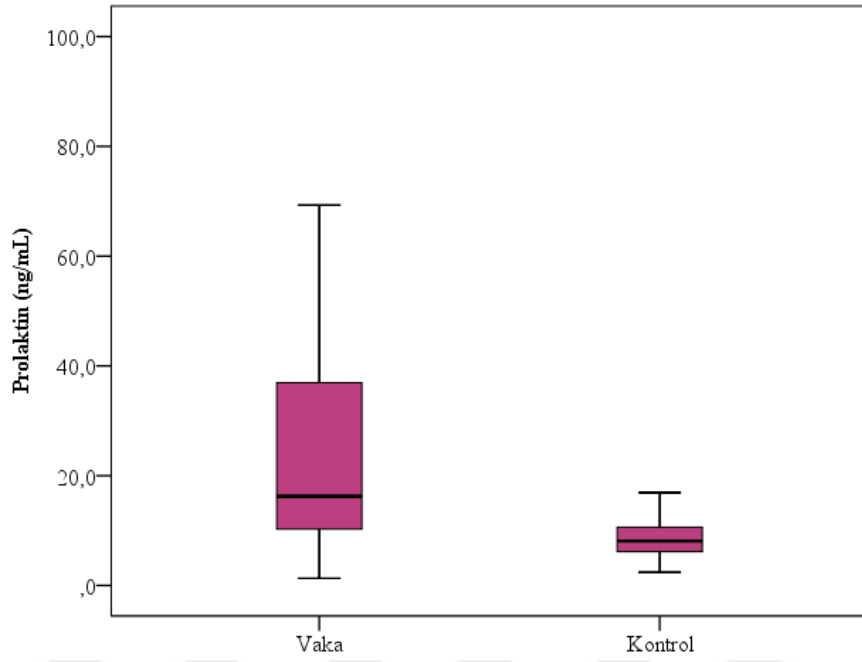
**Tablo 16.** Vaka ve kontrol grubunun hormonlarının karşılaştırılması

|                               | <b>Vaka</b>         | <b>Kontrol</b>      | <b>p*</b>        |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
|                               | <b>Median (IQR)</b> | <b>Median (IQR)</b> |                  |
| <b>TSH (IU/mL)</b>            | 2,3 (1,6-3,8)       | 1,5 (1,1-2,5)       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PTH (pg/mL)</b>            | 48,8 (37,8-64,2)    | 51,7 (34,0-74,2)    | 0,987            |
| <b>Prolaktin (ng/mL)</b>      | 16,3 (10,3-37,0)    | 8,1 (6,2-10,6)      | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>D vitamini (mikrogr/L)</b> | 15,3 (10,2-23,8)    | 22,8 (14,8-30,9)    | <b>&lt;0,001</b> |

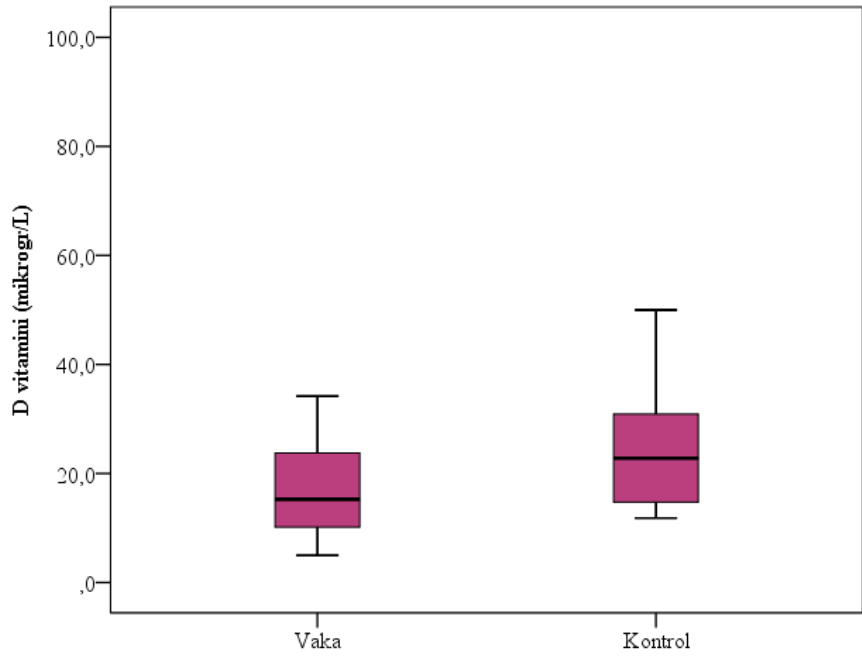
\* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



**Şekil 22.** Vaka ve kontrol grubunun TSH değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 23.** Vaka ve kontrol grubunun prolaktin değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 24.** Vaka ve kontrol grubunun D vitamini değerlerinin karşılaştırılması

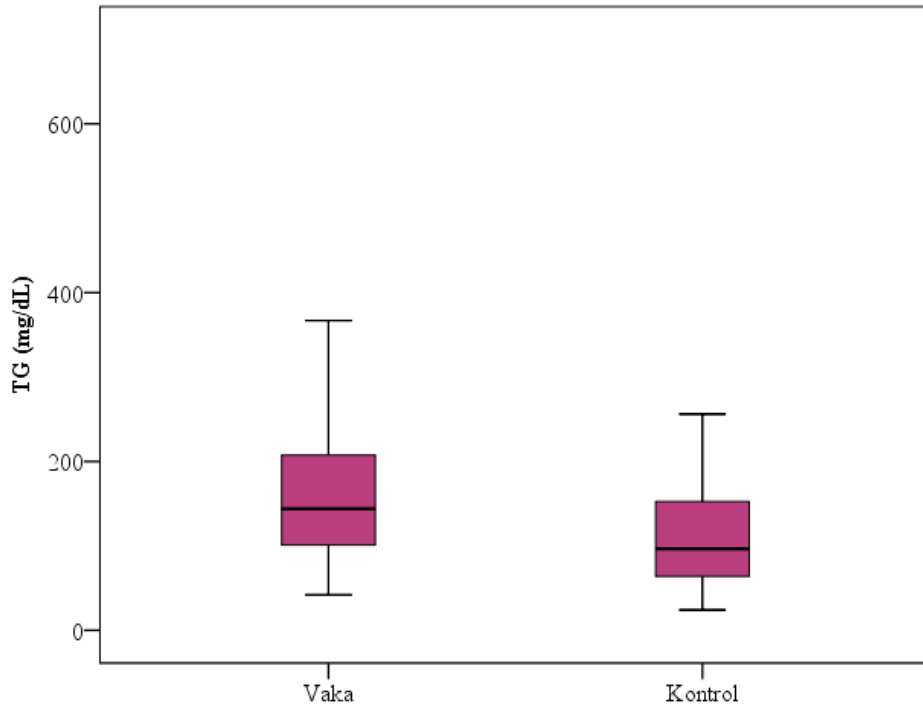
Vaka grubunun TG, VLDL, T. kolesterol ve LDL değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ )(Şekil 25-28). Fakat vaka ve

kontrol grubu arasında HDL açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 17).

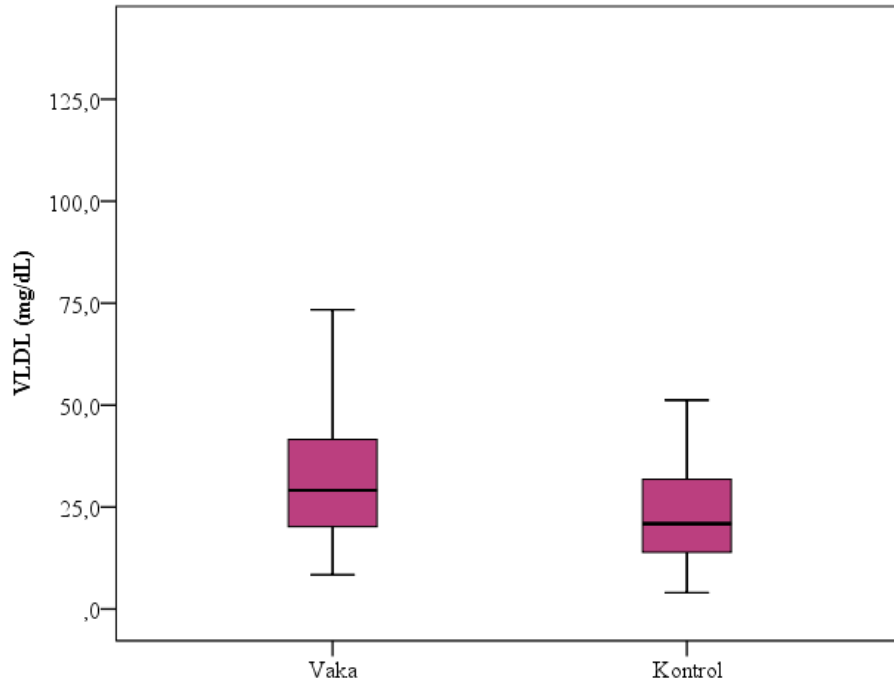
**Tablo 17.** Vaka ve kontrol grubunun lipit panellerinin karşılaştırılması

|                                      | Vaka             | Kontrol          | p                |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                      | Median (IQR)     | Median (IQR)     |                  |
| <b>HDL (mg/dL)</b>                   | 39,1 (33,3-48)   | 42,2 (35,6-52,8) | 0,110            |
| <b>TG (mg/dL)</b>                    | 144 (101-207,5)  | 96,5 (64-152,5)  | <b>0,001</b>     |
| <b>VLDL (mg/dL)</b>                  | 29,1 (20,2-41,6) | 20,9 (13,9-31,8) | <b>0,003</b>     |
| <b>T. Kolesterol (mg/dL), Ort±SS</b> | 191,5±42,9       | 166,9±28,5       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>LDL (mg/dL), Ort±SS</b>           | 126,0±41,9       | 110,1±32,5       | <b>0,023</b>     |

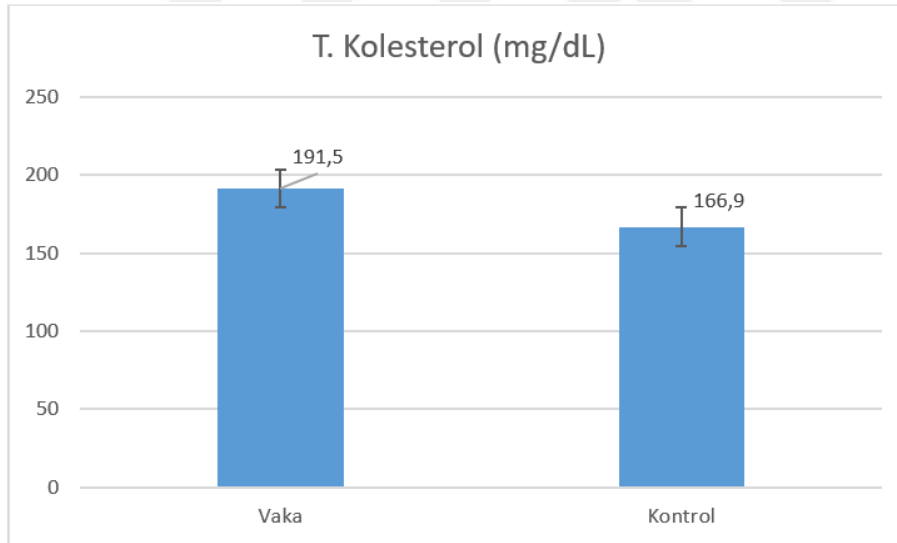
\* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



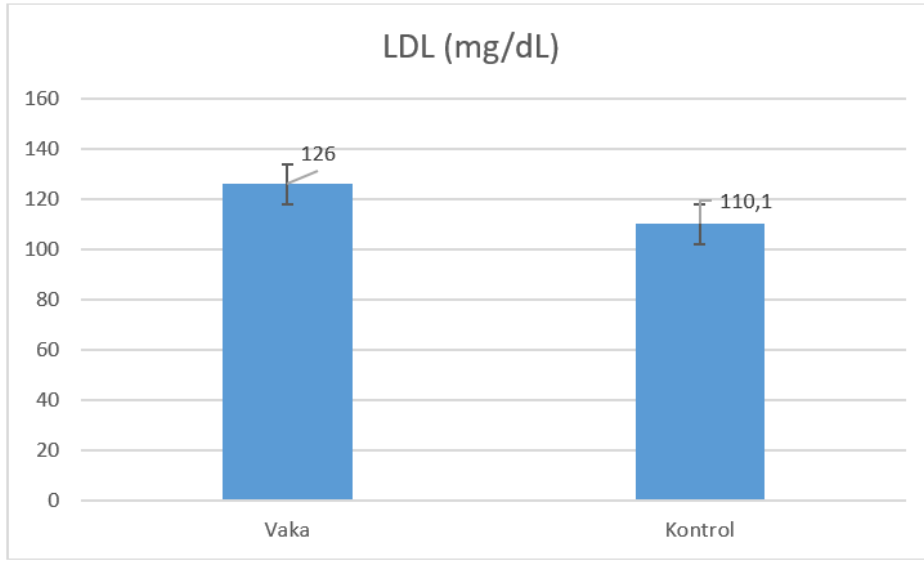
**Şekil 25.** Vaka ve kontrol grubunun TG değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 26.** Vaka ve kontrol grubunun VLDL değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 27.** Vaka ve kontrol grubunun total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması



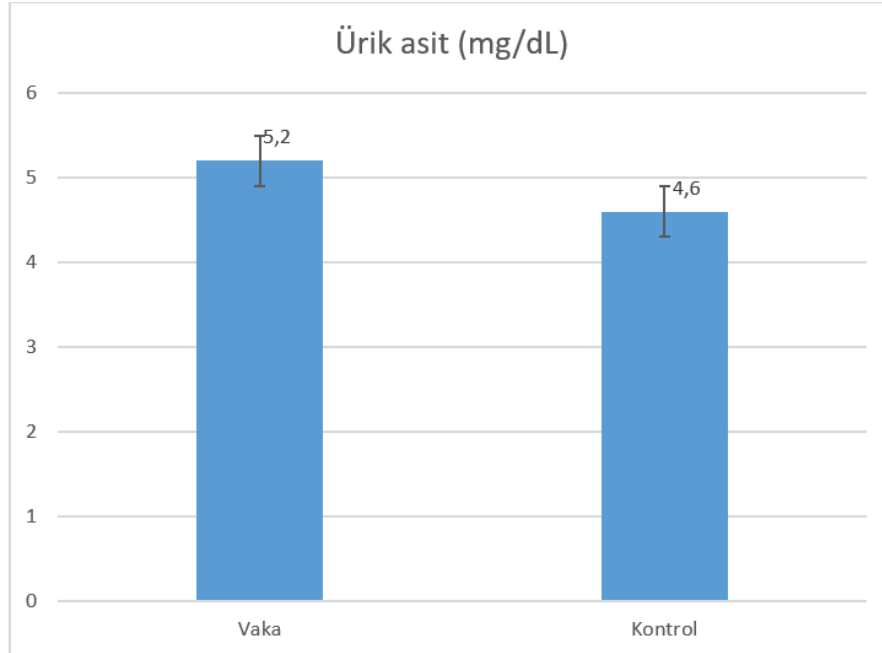
**Şekil 28.** Vaka ve kontrol grubunun LDL değerlerinin karşılaştırılması

Vaka grubunun ürik asit, P, Cl ve LDH değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek, Ca değerleri ise anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (Şekil 29-33). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında üre, kreatinin, K, AST, ALT, Na ve CK açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 18).

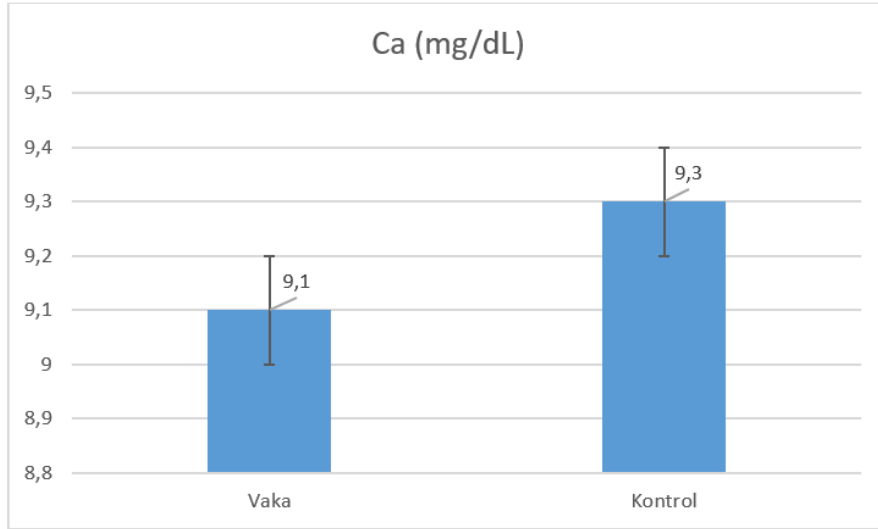
**Tablo 18.** Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

|                          | Vaka            | Kontrol           | p                 |
|--------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
|                          | Ort±SS          | Ort±SS            |                   |
| Üre (mg/dL)              | 27,2±8,3        | 28,3±7,5          | 0,422*            |
| Kreatinin (mg/dL)        | ,7±,2           | ,7±,1             | 0,845*            |
| Ürik asit (mg/dL)        | 5,2±1,3         | 4,6±1,1           | <b>0,002*</b>     |
| K (meq/L)                | 4,3±,3          | 4,4±,3            | 0,479*            |
| Ca(mg/dL)                | 9,1±,5          | 9,3±,5            | <b>0,006*</b>     |
| P(mg/dL)                 | 3,8±,5          | 3,2±,6            | <b>&lt;0,001*</b> |
| Cl (meq/L)               | 107,2±3,3       | 102,6±12,1        | <b>0,005*</b>     |
| AST (U/L), median (IQR)  | 19,5 (16-25,5)  | 19 (16-22,5)      | 0,369**           |
| ALT (U/L), median (IQR)  | 19 (14-31,5)    | 18 (13-25)        | 0,098**           |
| Na (meq/L), median (IQR) | 140 (138-141)   | 140 (139-143)     | 0,060**           |
| LDH (U/L), median (IQR)  | 205 (173,5-230) | 185,5 (170,5-206) | <b>0,018**</b>    |
| CK (U/L), median (IQR)   | 86 (61-131)     | 95,5 (63-150,5)   | 0,680**           |

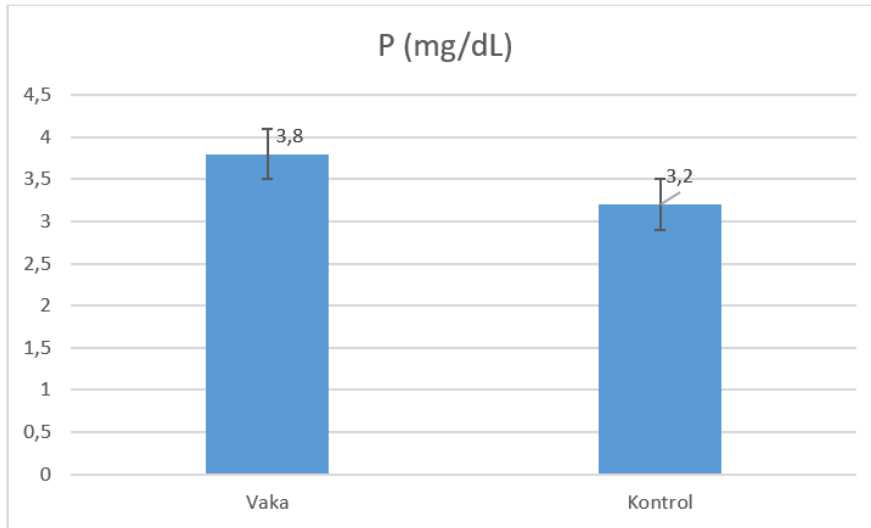
\* Student t testi, \*\* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR=interquartile range



**Şekil 29.** Vaka ve kontrol grubunun ürik asit değerlerinin karşılaştırılması

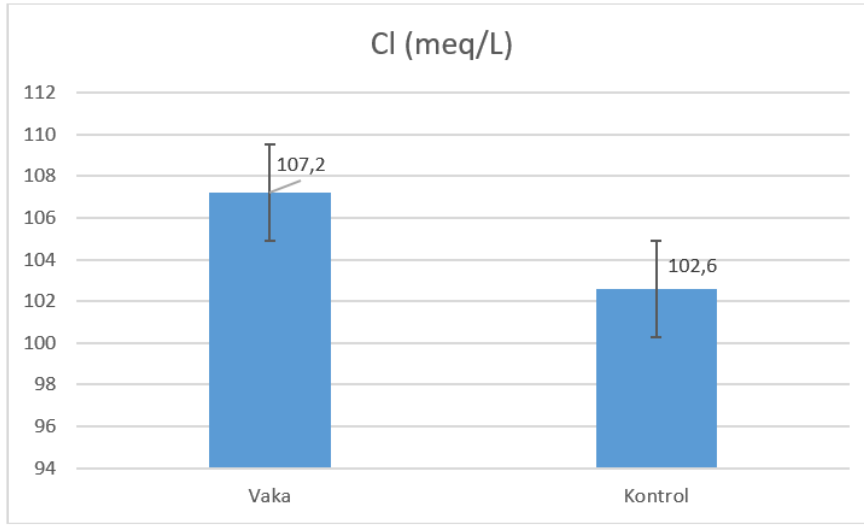


**Şekil 30.** Vaka ve kontrol grubunun Ca değerlerinin karşılaştırılması

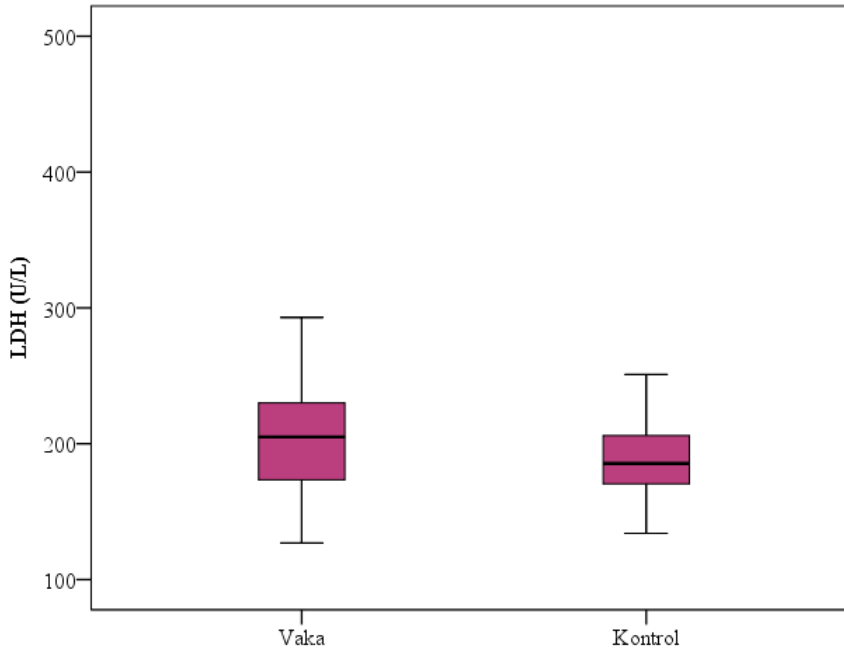


**Şekil 31.** Vaka ve kontrol grubunun P değerlerinin karşılaştırılması





**Şekil 32.** Vaka ve kontrol grubunun Cl değerlerinin karşılaştırılması



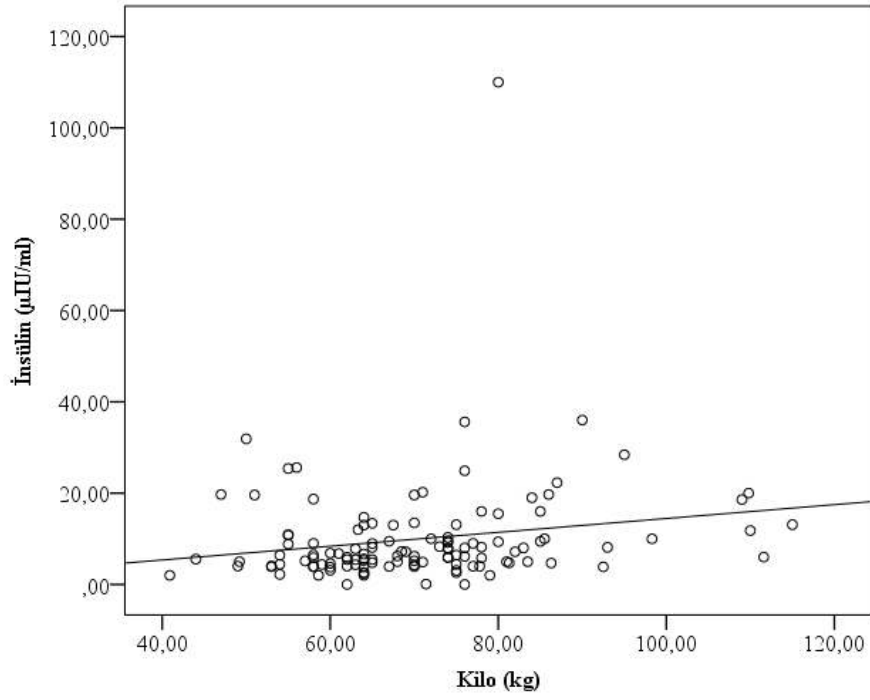
**Şekil 33.** Vaka ve kontrol grubunun LDH değerlerinin karşılaştırılması

Yapılan korelasyon analizinde kilo ile VKİ, bel çevresi, bel/boyun, bel/kalça, insülin ve c-peptit arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. VKİ ile bel çevresi, bel/boyun, bel/kalça ve insülin arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Bel çevresi ile bel/boyun ve bel/kalça arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Bel/boyun ile bel/ kalça ve insülin arasında pozitif

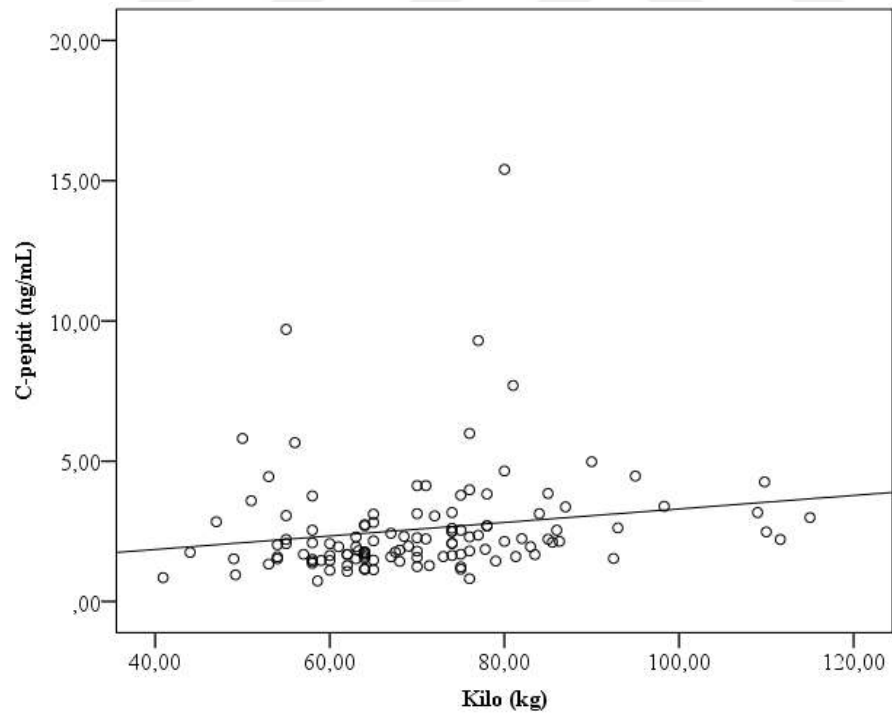
yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. İnsülin ile c-peptit arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 19, Şekil 34-36).

**Tablo 19.** Vaka grubunun çeşitli parametrelerinin korelasyonu

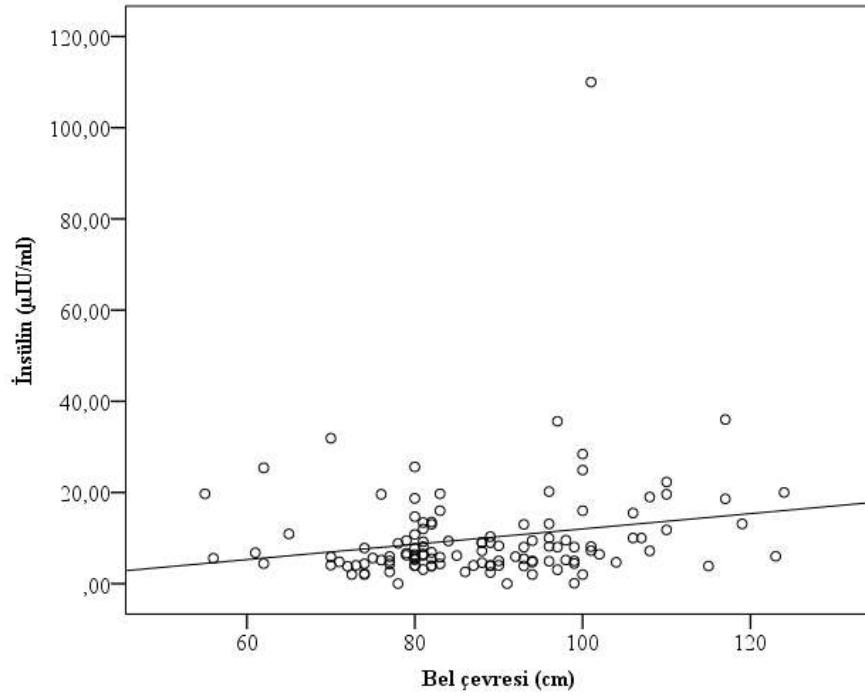
|                          |   | Kilo (kg) | VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | Bel çevresi (cm) | Bel/boyun | Bel/kalça | İnsülin (µIU/ml) | C-peptit (ng/mL) |
|--------------------------|---|-----------|--------------------------|------------------|-----------|-----------|------------------|------------------|
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | r | ,862      |                          |                  |           |           |                  |                  |
|                          | p | ,000      |                          |                  |           |           |                  |                  |
| Bel çevresi (cm)         | r | ,826      | ,825                     |                  |           |           |                  |                  |
|                          | p | ,000      | ,000                     |                  |           |           |                  |                  |
| Bel/boyun                | r | ,690      | ,857                     | ,946             |           |           |                  |                  |
|                          | p | ,000      | ,000                     | ,000             |           |           |                  |                  |
| Bel/kalça                | r | ,367      | ,343                     | ,666             | ,617      |           |                  |                  |
|                          | p | ,000      | ,000                     | ,000             | ,000      |           |                  |                  |
| İnsülin (µIU/ml)         | r | ,183      | ,171                     | ,198             | ,180      | ,121      |                  |                  |
|                          | p | ,045      | ,062                     | ,030             | ,049      | ,188      |                  |                  |
| C-peptit (ng/mL)         | r | ,179      | ,100                     | ,162             | ,112      | ,092      | ,805             |                  |
|                          | p | ,050      | ,278                     | ,078             | ,225      | ,318      | ,000             |                  |
| HbA1c (%)                | r | -,023     | -,057                    | -,092            | -,108     | -,159     | -,044            | -,075            |
|                          | p | ,803      | ,540                     | ,315             | ,239      | ,082      | ,635             | ,415             |



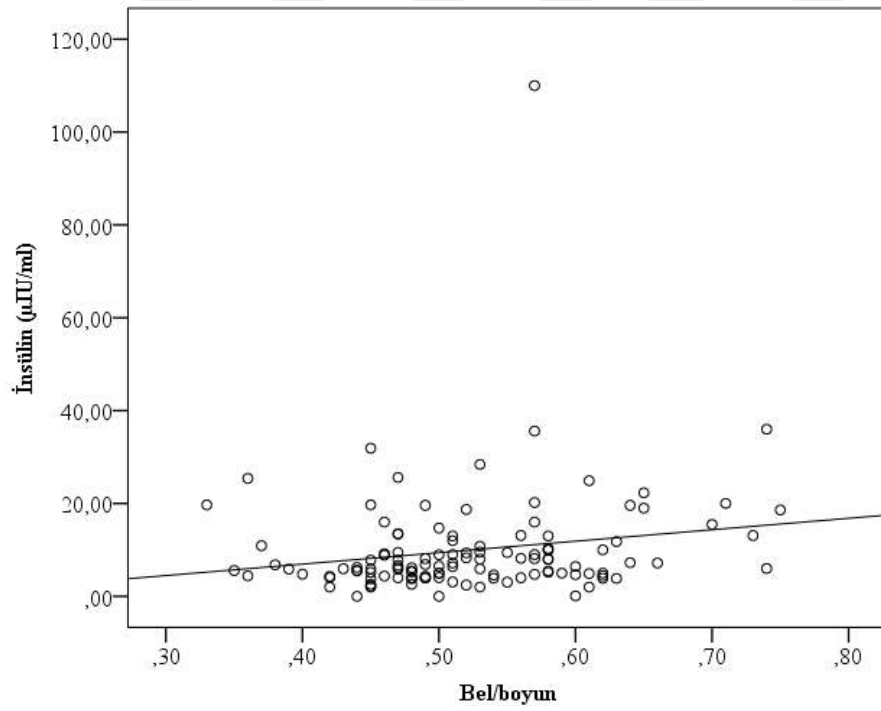
**Şekil 34.** İnsülin ile kilo arasındaki ilişki



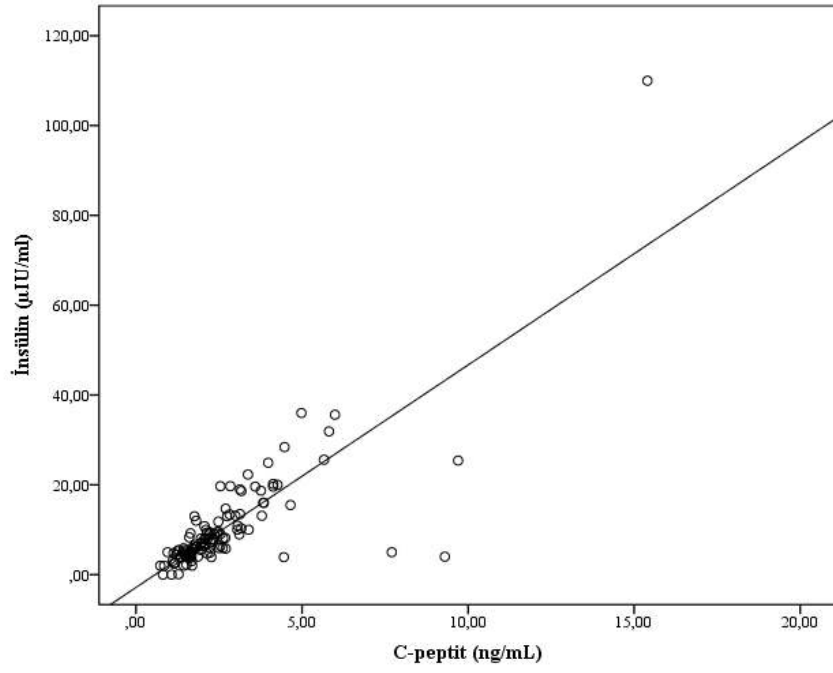
**Şekil 35.** C-peptit ile kilo arasındaki ilişki



**Şekil 36.** İnsülin ile bel çevresi arasındaki ilişki



**Şekil 37.** İnsülin ile bel/boyun arasındaki ilişki



**Şekil 38.** İnsülin ile c-peptit arasındaki ilişki

#### 4.TARTIŞMA

Giderek artan sayıda kanıt göstermektedir ki duygudurum bozuklukları ile bazı bedensel hastalıklar arasında çift yönlü bir bağlantı mevcuttur (107).

Çok faktörlü bir patogenezi olan metabolik sendromun psikiyatride yaygın olarak kullanılan atipik antipsikotik ilaçlar ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (108, 109). Atipik antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarında metabolik sendromun sağlıklı popülasyona göre iki-dört kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (110). Bununla beraber atipik antipsikotikler değişik derecelerde kilo alımı, diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkili bulunmaktadır (111).

Literatürde atipik antipsikotik ilaç kullanımı ile ortaya çıkabilen hipertansiyonun prevalansı ile ilgili sadece birkaç bildiri bulunmaktadır. Bu ilaçlardan özellikle klozapinin hipertansiyon gelişimi ile ilişkisi olduğu ve klozapin haricindeki antipsikotik ilaçların nadiren kan basıncını artırdığı bildirilmiştir (112). Çalışmalar atipik antipsikotik ilaç ya da plasebo kullanan şizofreni hastalarında hipertansiyon görülme sıklığının birbirine yakın olduğunu göstermiştir. Bu nedenle genellikle atipik antipsikotiklerin hipertansiyona neden olmadıkları kabul edilmiştir. Bununla beraber bazı duyarlı hastalarda özgül atipik antipsikotik tedaviler sonucu hipertansiyonun gelişebileceği bildirilmektedir (113). Bizim çalışmamızda ise vaka grubunun diyastolik tansiyonu kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük, nabızı ise anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 3, 4). Vaka ve kontrol grubu arasında sistolik tansiyon açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmalarda gösterilmiştir ki özellikle şizofreni veya bipolar bozukluğunun genel popülasyona göre metabolik sendrom geliştirme riski daha yüksektir ve şizofreni hastalarında genel popülasyona kıyasla iki kat daha yüksek olan tip 2 diyabet geliştirme riski vardır (114-116).

Şizofreni hastalarında obezite prevalansının yüksek olması nedeniyle antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda kilo alımının takibi önem arz etmektedir. Ayaktan tedavi gören 111 şizofreni hastasında BKİ (Beden Kitle İndeksi) temel alınarak yapılan bir çalışmada, kilo artışı düşük yaşam kalitesi ile pozitif yönde ilişkili bulunurken, başka bir çalışmada ise şizofreni hastalarında aşırı kilolu olmanın yarattığı damgılanma ve tedaviye uyumla ilgili sorunlara yol açabildiği belirtilmiştir

(117, 118). Bizim çalışmamızda da vaka grubunun kilo ve VKİ oranları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 5-11).

Şizofreni hastalarında obezite prevalansının yüksek olduğu ve atipik antipsikotik kullanımının belirgin kilo artışına neden olduğu bilinmektedir. Bununla beraber daha önce hiç antipsikotik ilaç kullanmamış ilk epizod şizofreni hastalarının da abdominal tip yağlanmaya yatkın oldukları gösterilmiştir (119). Antropometrik ve tomografik değerlendirmeler sonucu bu hastaların kontrollerle karşılaştırıldığında, bel/kalça oranlarının daha fazla ve visceral yağ dokusunun yaklaşık üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır (120). Bu sonuç şizofreni ve obezite arasında paylaşılmış genetik duyarlılık alanları olma ihtimalini akla getirmiştir (121). Bizim çalışmamızda da vaka grubunun kilo, VKİ ve bel/kalça oranları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ )(Şekil 6-12).

Yapılan çalışmalarda, antipsikotik tedavinin sonlandırılmasının ardından hastalarda gözlenen glikoz metabolizmasındaki bozuklukların gerilediğini göstermiştir. Örneğin, klozapin kullanan hastaların %46'sında ilaç kesildikten sonra glisemik kontrolde iyileşme olduğu, bu hastaların %62'sinin uzun süreli hipoglisemik ajanlara ihtiyaç duymadığı saptanmıştır (122). Bu veriler de antipsikotik ilaçların pankreas üzerinde doğrudan etkileri olduğunu desteklemektedir (123). Bununla beraber atipik antipsikotik kullanımı ile insülin direncinin ortaya çıkışı arasındaki nedensel ilişkinin henüz net olmadığını savunan görüşler de mevcuttur. Örneğin bir çalışmada olanzapin ve risperidon tedavileri sırasında pankreatik  $\beta$  hücre fonksiyonlarının değişmediği gösterilmiştir (124). Bununla beraber hiperglisemiye neden olan bütün antipsikotik ilaçların 5-HT reseptör antagonisti olmadığı, kilo alımının hiperglisemi ve diyabet gelişimi için ön koşul olmadığı bilinmelidir (125). Bizim çalışmamızda ise vaka grubunun HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0,041$ )(Şekil 13). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında AKŞ, insülin, C-peptit ve HbA1c değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 17). Bunu da bizler, özellikle tip 2 diyabetin erken aşamasının insülin direnci ile başladığını, aşikar diyabet ve pankreasın ileri düzeyde etkilenme durumunun yıllar geçtikçe olabileceğini, mevcut insülin direnci yüksekliğinin diyabet gelişimi ve metabolik sendrom açısından majör bir risk faktörü olduğu kanaatine vardık.

Başka çalışmalardan alınan verilerde vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi olanzapin tedavisi ile anlamlı olarak artmış olarak gözlenmiş olup bel-kalça oranındaki önemli oranda artış, vücut yağının merkezi birikimini düşündürdü. Aynı çalışmada açlık insülin seviyeleri, c-peptid ve açlık glikoz seviyeleri seviyelerinde önemli ölçüde artış kaydedilmiştir (126). Bizim çalışmamızın sonucunda ise vaka grubunun kilo, VKİ ve bel/kalça oranları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 6-12). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında AKŞ, insülin ve C-peptit değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 17). Bunun da hasta bazlı, psikoz öncesi kilo durumu, ailesel özelliği, eşlik eden hastalıklar, eğitim ve sosyoekonomik düzeylere bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği kanaatine vardık.

DM açısından risk grubu kabul edilmeyen insanlarda antipsikotik ilaçlar, periferik insülin direncine yol açarak ya da pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını baskılayarak hiperglisemi oluşturabilirler. Bazı görüşler atipik ilaçların insülin salınımını azalttığını savunurken bu ilaçların hiperinsülinemiye neden olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (127, 128). Bizim çalışmamızda ise vaka grubunun HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Muskarinik kolinerjik reseptörlerin pankreatik  $\beta$  hücrelerinde mevcut olduğu, parasempatik kolinerjik nöronların postsinaptik M3 reseptörleri üzerinden insülin salınımını düzenlediği bilinmektedir. Preklinik çalışmalar pankreatik  $\beta$  hücreleri üzerindeki M3 reseptör blokajının insülin salınımını azalttığını göstermiştir. Bu nedenle M3 antagonizmasına sahip olan olanzapin ve klozapin gibi atipik antipsikotiklerin, yatkın hastalarda insülin salınımını azaltabileceği bildirilmiştir (129). Ayrıca klozapin ve olanzapinin doğrudan  $\beta$  hücre fonksiyonlarını bozarak insülin salınımını azalttığı da belirtilmektedir (128).

Bununla beraber hiperglisemiye neden olan bütün antipsikotik ilaçların 5-HT reseptör antagonisti olmadığı, kilo alımının hiperglisemi ve diyabet gelişimi için ön koşul olmadığı bilinmelidir (128). Bizim çalışmamızda da vakalarda kilo alımı kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber AKŞ, insülin, c-peptit ve HbA1c değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Yapılan başka çalışmaların sonuçlarına göre hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla açlık glikoz seviyeleri benzer olarak bulunmuş (sırasıyla  $87.55 \pm 11.24$  mg / dl ve  $86.67 \pm 6.35$  mg / dl,  $p = ns$ ). HbA1c de iki grupta benzer tespit edilmiş. HOMA-IR açısından yüksek değerlerin olduğu, hastalar insüline daha dirençli olduğu görülmüş. Bir dizi başka çalışma, ilaç kullanmamış psikozlu hastalar ve sağlıklı kontroller arasında insülin seviyeleri veya insülin direnci açısından önemli bir fark bulamamıştır (130-132). Çalışmamızda ise vaka grubunun HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0,041$ )(Şekil 13). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında AKŞ ve insülin değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 17).

Atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı dislipidemi gelişiminden kilo alımı, glikoz intoleransı, çoklu ilaç kullanımı ve beslenme tarzının sorumlu olabileceğine dair görüşler öne sürülmüştür (133). Atipik ilaçlarla yapılan başka çalışmalarda da, dislipideminin bileşenlerinden sadece hipertrigliserideminin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile belirgin olarak ilişkisi olduğu bildirilmiştir (134). Bununla birlikte dislipidemi gelişimi kilo alımı ile ilişkili gibi görünmektedir. Klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, belirgin kilo artışı olan klozapin ve olanzapin kullanan grupta ortalama kolesterol seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (135). Bizim çalışmamızda ise vaka grubunun TG, VLDL, total kolesterol ve LDL değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ )(Şekil 20-23). Fakat vaka ve kontrol grubu arasında HDL açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )(Tablo 20). Fark bulunmayan bu parametre bir çalışmada lipid metabolizmasında rol oynadığı ve HDL düzeylerini düşürdüğü bilinen insülin direncine bağlanabilir olarak vurgulanmıştır (136).

Yapılan bir çalışmada prolaktin ve tiroid uyarıcı hormon seviyeleri de olanzapin tedavisi ile değişmediği görülmüştür. Prolaktin düzeylerinde önemli bir değişikliğin olmaması, olanzapinin, haloperidol ve risperidon ile karşılaştırıldığında prolaktin düzeyleri üzerinde minimal etkilerini bildiren diğer çalışmalarla tutarlıdır (126). Bizim çalışmamızda ise vaka grubunun prolaktin değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. TSH değerleri vaka grubunda daha yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızın tedavi başlanmadan önceki metabolik verilerinin olmaması ve her antipsikotik ajanın kendi içinde farklı olarak değerlendirilememesi, kısmen düşük sayıda vaka olması çalışmanın limitasyon kriterleri olarak görülebilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda; psikotik ve duygu durum bozukluğu olan, aktif tedavisi devam eden vakalarda, insülin direnci, vücut kitle indeksi, lipit profili, prolaktin düzeyleri başta olmak üzere çoğu metabolik belirteçte anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Özellikle risk faktörü yüksek vakaların obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, prediyabet ve diyabet açısından yakın takibinin yapılmasının faydalı olacağı ve daha geniş sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



## 5. KAYNAKLAR

1. Yeo CJ, Cameron JL. Acute pancreatitis. Sabiston DC, (ed). Textbook of Surgery 1997; 1156-1165.
2. Çimen A. Anatomi, 4. Baskı, Uludağ Üniversitesi, 1994; 413-416
3. Jurij D, Rupnik MS, Stozar A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. Islets 2015.
4. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Cerrahi Anatomi ve Teknik 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 123-228.
5. Bradley EL, Zeppa R, Warren WD. The pancreas. Sabiston DC Text Book of Surgery. Philadelphia: WB Saunders company Igaku-Shoin/Saunders 1986: 1170-1187.
6. Gray SW, Skandalakis LJ, Rowe JS. Skandalakis. Anatomy of pancreas. Mastery of Surgery 1993; 745-757.
7. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. İzmir: Güven Kitabevi, 2003: 97.
8. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. Cilt, 4. Baskı. Ankara: Türkiye, Güneş Kitabevi, 2006; 54-57.
9. Moore KL, Amr A. Temel Klinik Anatomi (Çev. Ed. Elhan A) 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006; 165-168.
10. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan embriyolojisi. Alfa Yayıncılık, 1992.
11. Sadler TW, Langsman's Medical Embryology, Sixth Edition, 1990: 232-234.
12. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. Textbook of endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders 1997: 549-555.
13. Alanentalo T, Asayesh A, Morrison H, Loren CE, Holmberg D, Sharpe J, Ahlgren U. Tomographic molecular imaging and 3D quantification within adult mouse organs. Nature Methods 2007; 4: 31-33.

14. Jansson LEIF, Hellerstrom C. Glucose-induced changes in pancreatic islet blood flow mediated by central nervous system. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism 1986; 251: 644-647.
15. Aytekin Y. Temel Histoloji. 8. Baskı, İstanbul: Barış Kitabevi, 1998.
16. Göpel S, Kanno T, Barg S, Galvanovskis J, Rorsman P. Voltage-gated and resting membrane currents recorded from B-cells in intact mouse pancreatic islets. The Journal of physiology 1999; 521: 717.
17. İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, Gürdal BŞ. Diabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem. İstanbul, Deomed Medikal Yayıncılık, 2009.
18. Grapin-Botton, A. Ductal cells of the pancreas. Int J Biochem & Cell Biol 2005; 37: 504-510.
19. WF G. Tıbbi Fizyoloji Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 20. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 323-483.
20. Guyton A, Hall J. Textbook of Medical Physiology 11th. Edt. Elsevier Saunders, 2006.
21. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Yenilenmiş 11. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
22. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8.Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2007.
23. Hirsch SR, Weinberger DR. Schizophrenia. 2. Baskı, 2003.
24. Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry (11th ed.). Wolters Kluwer, 2015; 300-307.
25. Pinault D. A neurophysiological perspective on a preventive treatment against schizophrenia using transcranial electric stimulation of the corticothalamic pathway. Brain Sciences 2017; 7: 34.
26. da Silva JA, Alves A, Talina M, Carreiro S, Guimaraes J, Xavier M. Arachnoid cyst in a patient with psychosis: Case Report. Ann General Psychiatry 2007; 6: 1-6.

27. Owen MJ, Sawa A. Schizophrenia. *Lancet* 2016; 388: 86–97.
28. Brüne M, Ebert A. From social neurons to social cognition: Implications for schizophrenia research. *J Psychiatr Neurol Sci* 2011; 24: 58.
29. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.
30. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5. Washington: American Psychiatric Publishing, 2013.
31. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arc General Psychiatry* 2011; 68: 241-251.
32. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı; (Çev. Koroğlu E). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013; 93-94.
33. Kaya B, Kaya M. 1960'lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi, tarihsel bir bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2007; 10: 3-10.
34. Hales RE, Yudofsky SC (eds). *Essentials of Clinical Psychiatry*. Sigma publishing Danışmanlık ve Organizasyon Dış Ticaret İstanbul, 250-284.
35. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Ann Rev Med* 2013; 64: 393-406.
36. Meisenzahl EM, Schmitt GJ, Scheuerecker J, Möller HJ. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiat* 2007; 19: 337-345.
37. Öncü F, Habib A, Ceylan ME, Ceylan N, Yazan B. Atipik Nöroleptikler. *Düşünen Adam* 1998; 11: 21-29.
38. Howland RD, Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Lippincott Williams & Wilkins, Farmakoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 150.
39. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, (eds.), 1990.

40. Seeman P. Schizophrenia as a brain disease: The dopamine receptor story. *Arch Neurol* 1993; 50: 1093-1095.
41. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1474-1486.
42. Gülseren L, Erol A. Şizofrenide ilaç sağaltımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10: 213-227.
43. Ohmori T. Pharmacology and clinical implication of typical antipsychotics. *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine* 2013; 71: 648.
44. Porter JH, Webster KA, Prus AJ. Translational value of drug discrimination with typical and atypical antipsychotic drugs. *Curr Top Behav Neurosci* 2018; 39: 193-212.
45. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry* 2005; 10: 79-104.
46. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Ann Rev Med* 2013; 64: 393-406.
47. Danilov DS. A current view on the history of atypical antipsychotics. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii Imeni SS Korsakova* 2017; 117: 85-93.
48. Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı 2. Baskı*, 2010: 650- 652.
49. Janicak PG, Beedle D. Medication induced movement disorders. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, BJ Sadock, VA Sadock, P Ruiz (Ed.), 9. Baskı, 2009: 2996-3003.
50. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurologic Clinics* 2004; 22: 389.
51. Berardi D, Amore M, Keck PE, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case control study. *Biological Psychiatry* 1998; 44: 748-754.
52. Bottoni TN. Neuroleptic malignant syndrome: a brief review. *Hospital Physician* 2002; 38: 58-63.

53. Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundörfer G, et al. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 54-64.
54. Stephens P. A review of clozapine: an antipsychotic for treatment-resistant schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 1990; 31: 315-326.
55. Lander M, Bastiampillai T. Neutropenia associated with quetiapine, olanzapine, and aripiprazole. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2011; 45: 89-89.
56. Clark N, Weissberg E, Noel J. Quetiapine and leukopenia. *Am J Psychiat* 2001; 158: 817-818.
57. Ruhe HG, Becker HE, Jessurun P, Marees CH, Heeringa M, Vermeulen HD. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001; 104: 311-314.
58. Qureshi SU, Rubin E. Risperidone-and aripiprazole-induced leukopenia: a case report. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 10: 482.
59. Meylan C, Bondolfi G, Aubert AC, Baumann P. Reversible neutropenia during a cold: possible involvement of risperidone? A case report. *European Neuropsychopharmacology* 1995; 5: 1-2.
60. Kim JN, Lee BC, Choi IG, Jon DI, Jung MH. Paliperidone-induced leukopenia and neutropenia: a case report. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011; 35: 284-285.
61. Montgomery, J. Ziprasidone-related agranulocytosis following olanzapine-induced neutropenia. *General hospital psychiatry* 2006; 1: 83-85.
62. Gaertner I, Altendorf K, Batra A, Gaertner HJ. Relevance of liver enzyme elevations with four different neuroleptics: a retrospective review of 7,263 treatment courses. *J Clin Psychopharmacology* 2001; 21: 215-222.
63. Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker W. W. Hepatotoxicity of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 314-317.

64. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1440-1443.
65. *Klinik Psikiyatri* 2006; 9(Ek 1): 5-16
66. Palik E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 68: 60-64.
67. Baptista T, Hernandez L, Hoebel BG. Systemic sulpiride increases dopamine metabolites in the lateral hypothalamus. *Pharmacol Biochem Behavior* 1990; 37: 227-229.
68. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotic. *Drug Safety* 2001; 24: 59-73.
69. Torrent C, Amann B, SanchezMoreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2008; 118: 4-18.
70. Serretti A, Ronchi DD, Lorenzi C, Berardi D. New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects. *Curr Med Chem* 2004; 11: 343-358.
71. Lévy E, Margolese HC, Annable L, Chouinard G. Diabetes, tardive dyskinesia, parkinsonism, and akathisia in schizophrenia: a retrospective study applying 1998 diabetes health care guidelines to antipsychotic use. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2004; 49: 398-402.
72. Hedenmalm K, Hägg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Safety* 2002; 25: 1107-1116.
73. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychosis. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 783-791.
74. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus. *CNS Drugs* 2002; 16: 77-89.



75. Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacol* 2003; 170: 157-166.
76. Griffiths J, Springuel P. Atypical antipsychotics and impaired glucose metabolism. *WHO Drug Information* 2001; 15: 152.
77. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1440-1443.
78. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-732.
79. Uvnäs-Moberg K, Ahlenius S, Alster P, Hillegaart V. Effects of selective serotonin and dopamine agonists on plasma levels of glucose, insulin and glucagon in the rat. *Neuroendocrinology* 1996; 63: 269-274.
80. Baudrie V, Chaouloff F. Repeated treatment with the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, ipsapirone, does not affect 8-OH-DPAT-and stress-induced increases in plasma adrenaline levels in the rat. *Eur J Pharmacol* 1991; 198: 129-135.
81. Wozniak KM, Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists. *Life Sciences* 1991; 49: 101-109.
82. Kannel WB. Risk stratification of dyslipidemia; insights from the Framingham Study. *Curr Med Chem -Cardiovascular & Hematolog Agents* 2005; 3: 187-193.
83. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids; a comprehensive review. *Schizophrenia Res* 2004; 70: 1-17.
84. Tandon R, Jibson MD. Safety and tolerability; How do second-generation atypical antipsychotics compare? *Curr Psychosis Therapeutics Reports* 2003; 1: 15-21.
85. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic- induced hyperprolactinaemia. *Drugs*, 2004; 64: 2291-2314.

86. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 143-164.
87. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Prolactin levels in male schizophrenic patients treated with risperidone and haloperidol; a double-blind and randomized study. *Psychopharmacol* 2005; 178: 35-40.
88. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G. Metabolik Sendrom Kılavuzu; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009.
89. Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Aslanhan H. Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. *J Clin Exp Invest* 2013; 4: 562-567.
90. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophrenia Bull* 2000; 26: 903-912.
91. Satman İ, Salman S, İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019.
92. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor; prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576.
93. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research; a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011; 58: 522-538.
94. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2019; 47: 535-546.
95. Aşık M, Aydoğdu A, Bayram F. Hipertansiyon Tanı Ve Tedavi Kılavuzu-2019. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2019.
96. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries; from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161: 161-172.
97. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 2011; 145: 341-355.

98. Altay M, Aslan İ, Aydoğdu A. TEMD Dislipidemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu-2019, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019.
99. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet* 2005; 365: 1415- 1428.
100. Sabuncu T, Bayram F, Kıyıcı S. Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu-2019, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019.
101. Pryzbek M, Liu J. Association between upper leg length and metabolic syndrome among US elderly participants results from the NHANES. *JGC* 2016; 13: 58.
102. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting, GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatrics* 1988; 132: 255-259.
103. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, Patel AV, McCullough ML, Campbell PT, et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Int Med* 2010; 170: 1293-1301.
104. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, vd. Visceral adiposity index; A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010; 33: 920-922.
105. Jablonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, Nowicka G. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiologia Polska* 2017; 75: 1185-1191.
106. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity* 2011; 19: 1083-1089.
107. Gautam S. Fourth revolution in psychiatry addressing comorbidity with chronic physical disorders. *Indian J Psychiat* 2010; 52: 213.
108. Newcomer JW, Flavin KS, Haupt DW. Atypical antipsychotic treatment effects on tissue specific insulin sensitivity. In Annual Society for Neuroscience Meeting in San Diego, CA. Soc Neurosci Abstr 2004.

109. Almeras N, Despres JP, Villeneuve J. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 557.
110. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575.
111. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics; new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Ann Rev Med* 2001; 52: 503-517.
112. Woo YS, Kim W, Chae JH, Yoon BH, Bahk WM. Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 420- 425.
113. de Leon J, Diaz FJ. Planning for the optimal design of studies to personalize antipsychotic prescriptions in the post-CATIE era; the clinical and pharmacoepidemiological data suggest that pursuing the pharmacogenetics of metabolic syndrome complications (hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia) may be a reasonable strategy. *Schizophr Res* 2007; 96: 185-197.
114. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophrenia Bull* 2013; 39: 295-305.
115. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder; a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015; 14: 339-347.
116. Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Mitchell AJ. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia; a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 144-157.
117. Corey-Lisle PK, Kolotkin RL, Crosby RD, Tuomari VV, Carson WH, Newcomer JW. Schizophrenia; relationship between body mass index and quality of life. Abstract presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Atlanta, GA, 2005.

118. Hofer A, Kemmler G, Eder U, Edlinger M, Hummer M, Fleischhacker WW. Quality of life in schizophrenia; the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 932-939.
119. Newcomer JW, Flavin KS, Haupt DW, Schweiger J, Maeda J, Patterson B, Klein S. Atypical antipsychotic treatment effects on tissue specific insulin sensitivity. In Annual Society for Neuroscience Meeting in San Diego, CA. Soc Neurosci Abstr 2004.
120. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med* 2007; 24: 481-485.
121. Gough SC, O'Donovan MC. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia; a genetic contribution? *J Psychopharmacol* 2005; 19: 47-55.
122. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001; 111: 716-723.
123. Van Winkel R, De Hert M, Wampers M, Van Eyck D, Hanssens L, Scheen A, Peuskens J. Major changes in glucose metabolism, including new-onset diabetes, within 3 months after initiation of or switch to atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 472.
124. Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Shankar S, Steinberg HO, Breier A, Dananberg J. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 2918-2923.
125. Chintoh AF, Mann SW, Lam L, Giacca A, Fletcher P, Nobrega J, Remington, G. Insulin resistance and secretion in vivo; effects of different antipsychotics in an animal model. *Schizophr Res* 2009; 108: 127-133.
126. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Therapeutics* 2000; 22: 1085-1096.

127. Colli A, Cocciolo M, Francobandiera G, Rogantin F, Cattalini N. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 176.
128. Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM, Schmidt AW, Lebel WS, Treadway JL, et al. Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets; role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* 2005; 54: 1552-1558.
129. Chintoh AF, Mann SW, Lam L, Giacca A, Fletcher P, Nobrega J, Remington, G. Insulin resistance and secretion in vivo; effects of different antipsychotics in an animal model. *Schizophrenia Research* 2009; 108: 127-133.
130. Saari K, Lindeman S, Koponen H, Jokelainen J, Isohanni M. Higher serum triglyceride levels in early-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 176-176.
131. Arranz B, Rosel P, Ramírez N, Dueñas R, Fernandez P, Sanchez JM, et al. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1335-1342.
132. Sengupta S, Parrilla-Escobar MA, Klink R, Fathalli F, Ng YK, Stip E, et al. Are metabolic indices different between drug-naïve first-episode psychosis patients and healthy controls? *Schizophrenia Research* 2008; 102: 329-336.
133. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids; a comprehensive review. *Schizophrenia Research* 2004; 70: 1-17.
134. Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology* 2003; 170: 157-166.
135. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160: 290-296.

- 136.** Wu X, Huang Z, Wu R, Zhong Z, Wei Q, Wang H, Zhang J. The comparison of glycometabolism parameters and lipid profiles between drug-naive, first-episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res* 2013; 150: 157-162.



## 6. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Diyarbakır Yenişehir İlköğretim Okulu'nda, liseyi TBMM Vakfı Bingöl Fen Lisesi'nde tamamladım. 2016'da Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Diyarbakır'ın Hazro ilçesinde toplum sağlığı merkezinde pratisyen hekim olarak yaklaşık 7 ay kadar çalıştım. 2017 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD'da ihtisas eğitimime başladım. Halen eğitimime burada devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce, evli ve bir çocuk babasıyım.

