T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA AKUT PSİKOTİK DÖNEMİN KANDA ÖLÇÜLEN FİZYOLOJİK DEĞERLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Güler Çelikel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA AKUT PSİKOTİK DÖNEMİN KANDA ÖLÇÜLEN FİZYOLOJİK DEĞERLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Güler Çelikel

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Nesrin Karamustafalıoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı çalışma ortamı nedeniyle hastanemiz Başhekimi Doç. Dr. Murat ERKIRAN'a,

Gösterdiği anne şefkati ve kapsayıcılığı ile serviste ev sıcaklığını hissettiren, adaleti, insan sevgisi, bilgisi ve mesleğine gösterdiği özveri ile her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Tezimin tüm aşamalarında ilgi ve desteğini esirgemeyen, akademik çalışmaları benim için 'yapılabilir' kılan Uzm. Dr. Tevfik KALELİOĞLU'na,

Birlikte çalışma şansını yakaladığım ve her birinden çok şey öğrendiğim uzmanlarım Doç. Dr. Evrim ERTEN, Doç. Dr. Özlem Devrim BALABAN, Uzm. Dr. Şakire EREK, Uzm. Dr. Şakir GICA ve Uzm. Dr. Ayşegül ERMİŞ'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uzm. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Doç. Dr. E. Cüneyt EVREN, Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Doç. Dr. Münevver HACIOĞLU YILDIRIM, Doç. Dr. Aysun SOYSAL, Doç. Dr. Gül KARAÇETİN, Doç. Dr. Caner MUTLU'ya,

16. Psikiyatrinin birbirinden değerli ve beraber çalışmaktan keyif aldığım asistanları Deniz, Görkem, Pelin, Elif, Alp, Cenk, Pınar, Bilge, Serdar, Aysu, Binnur ve Çisem'e,

Başta Neslihan olmak üzere 16. Psikiyatrinin yardımsever ve özveriyle çalışan tüm hemşire ve personellerine,

Sağladıkları güzel çalışma ortamı için Esenler TRSM ekibine,

Her daim yanımda olan canım dostum Bedia'ya,

Maddi manevi desteklerini esirgemeyen, olduğum yeri borçlu olduğum başta annem ve babam olmak üzere aileme,

Sevginin başka bir boyutunu tattığım biricik yeğenim Selim'e

Ve insan zihninin sınırsızlığını gösteren hastalarıma,

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Güler Çelikel

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER ve KISALTMALAR ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Şizofreni 4

2.1.1.Tanım 4

2.1.2.Etiyoloji 5

2.1.3.Şizofreni Tanısı 7

2.1.4.Klinik Özellikler 7

2.1.5.Gidiş ve Sonlanım 8

2.1.6.Şizofreni Tedavisi 9

2.1.6.1. Birinci Kuşak (Tipik) Antipsikotikler 9

2.1.6.2. İkinci Kuşak (Atipik) Antipsikotikler 10

2.1.7.Şizofreni ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri 11

2.2. Serum Osmolaritesi 14

2.3. Tam Kan Viskozitesi 24

3. GEREÇ VE YÖNTEM **29**

3.1. Örneklem ve Uygulama 29

3.1.1.Çalışma Evreni ve Örneklem 29
3.1.2.Araştırmaya Alınma Kriterleri 29
3.1.3.Araştırmadan Dışlama Kriterleri 30
3.1.4.Uygulanan İşlem 30
3.1.5.Araştırma Yöntemi ve Modeli 31
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler 32
3.2.1.Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 32
3.2.2.Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 32
3.2.3.Klinik Global İzlenim Ölçeği 32
4. BULGULAR 33
4.1. Sosyodemografik Veriler 33
4.2. Klinik Veriler 34
4.3. Serum Osmolaritesi ile İlgili Veriler 37
4.4. Tam Kan Viskozitesi ile İlgili Veriler 38
4.5. Serum Osmolarite ve Tam Kan Viskozite Değerleri ile Yaş, Hastalık Süresi ve Laboratuvar Tarihleri Arasındaki Süre gibi Klinik Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi 39
4.6. Depo Antipsikotik Kullanım Durumuna Göre Serum Osmolarite ve Tam Kan Viskozite Değerlerinin Karşılaştırılması 42
4.7. Kullanılan İlaç Türüne Göre Serum Osmolarite ve Tam Kan Viskozite Değerlerinin Karşılaştırılması 45
4.8. Diğer Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri ile İlgili Veriler 46
4.9. Diğer Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri ile Osmolarite ve Viskozite Değerleri Arasındaki Korelasyon Analizi 47
4.10.Sigara Kullanım Durumuna Göre Osmolarite ve Viskozite Değerlerinin Karşılaştırılması 51
5. TARTIŞMA 53
5.1. Sosyodemografik ve Klinik Verilerin Tartışılması 53
5.2. Osmolarite ve Viskozite Verilerinin Tartışılması 55
5.3. Kısıtlılıklar ve Zorluklar 68

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 70

7. KAYNAKLAR 72

8. ÖZGEÇMİŞ 84

9. EKLER 86

EK 1 - Etik Kurul Onayı 86

EK 2 - Bilgilendirilmiş Hasta ve Hasta Yakını Onam Formu 88

EK 3 - Hastalara Yönelik Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 89

EK 4 - Klinik Global İzlenim Ölçeği 92

EK 5 - Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 93

EK 6 - Şizofreni DSM-5 Tanı Ölçütleri 98

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE : Angiotensin Converting Enzyme

ACTH : Adrenocorticotropic Hormone

AKS : Akut Koroner Sendrom

ANP : Atrial Natriüretik Peptit

AP : Antipsikotik

AT1R : Anjiotensin-1 reseptörü

AT2R : Anjiotensin-2 reseptörü

AVP : Arginin Vazopressin

BNP : Brain Natriüretik Peptit

BUN : Blood Urea Nitrogen

CGI : Klinik Global İzlenim Ölçeği

COMT : Katekol-O-Metil-Transferaz

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

DA : Dopamin

DI : Diabetes Insipidus

DM : Diabetes Mellitus

DSM-IV : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 4. baskı

DSM-V : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 5.baskı

ECF : Extracellular Fluid

EPS : Ekstrapiramidal semptomlar

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HCT : Hematokrit

HDL : High Density Lipoprotein

HPA : Hipotalamo-pituiter-adrenal aks

HSR : High Shear Rates

HT : Hipertansiyon

ICF : Intracellular Fluid

JGA : Jukstaglomerüler Aparat

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Low Density Lipoprotein

LSR : Low Shear Rates

MACE : Major Adverse Cardiac Events

MAO-A : Monoamin oksidaz A

MS : Metabolik Sendrom

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

NE : Norepinefrin

NMDA : N-metil D-aspartat

NMS : Nöroleptik Malign Sendrom

Osm : Osmolarite

OVLT : Organum Vasculosum of the Lamina Terminalis

PANSS : Pozitif ve Negatif Semptomlar Ölçeği

RAAS : Renin Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

ROS : Reactive Oxygen Species

SMO : Standart mortalite oranını

STEMI : ST Elevasyonlu akut Miyokard İnfarktüsü

TGF : Tubuloglomerüler Geribildirim Mekanizması

TKV : Tam Kan Viskozitesi

TP : Toplam plazma Proteini

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

5HT2A : Serotonin-2A

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Çalışmaya katılan hastalara ait sosyodemografik verilerin dağılımı 33
Tablo 2: Çalışmaya katılan hastaların psikiyatrik özgeçmişlerine ait veriler 34
Tablo 3: Çalışmaya katılan hastalara ait klinik verilerin dağılımı 35
Tablo 4: Serum osmolarite ve parametrelerinin şizofreni akut ve remisyon dönemleri arasında karşılaştırılması 37
Tablo 5: Tam kan viskozitesi ve parametrelerinin şizofreni akut ve remisyon dönemleri arasında karşılaştırılması 38
Tablo 6: Serum osmolarite değerleri ile yaş, hastalık süresi, laboratuvar tarihleri arasındaki süre ve yatış sayısı arasındaki korelasyon analizi 39
Tablo 7: Tam kan viskozite değerleri ile yaş, hastalık süresi, laboratuvar tarihleri arasındaki süre ve yatış sayısı arasındaki korelasyon analizi 40
Tablo 8: Serum osmolarite ve tam kan viskozitesi yüzde değişimleri ile yatış sayısı arasındaki korelasyon analizi 42
Tablo 9: Depo AP Kullanım Durumuna Göre Osmolarite ve Viskozite Parametrelerinin Karşılaştırılması 42
Tablo 10: Depo AP Kullanım Durumuna Göre Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması 43
Tablo 11: Depo AP Kullanım Durumuna Göre Osmolarite ve Viskozite Parametrelerinin Karşılaştırılması (ANCOVA Sonuçları)* 45
Tablo 12: Kullanılan ilaç türüne göre osmolarite ve viskozite değerlerindeki yüzde değişimlerin karşılaştırması 45
Tablo 13: Kardiyovasküler risk faktörlerine ait veriler 46
Tablo 14: Serum osmolarite ile LDL, total kolesterol, HDL ve trigliserit değerleri arasındaki korelasyon analizi 48
Tablo 15: Tam kan viskozitesi ile LDL, total kolesterol, HDL ve trigliserit değerleri arasındaki korelasyon analizi 49

Tablo 16: Serum osmolarite ve tam kan viskozitedeki yüzde değişim ile LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit değerlerinin yüzde değişimi arasındaki korelasyon analizi 50
Tablo 17: Sigara kullanım durumuna göre serum osmolarite ve tam kan viskozite değerlerinin karşılaştırılması..... 52

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Birbirine paralel iki sıvı tabakası ve kayma hızı 25
Şekil 2: Depo AP Kullanım Durumuna Göre Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması.....44
Şekil 3: Kardiyovasküler risk faktörlerinin karşılaştırılması..... 47
Şekil 4: Hastaların sigara kullanım durumları 51

ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA AKUT PSİKOTİK DÖNEMİN, KANDA ÖLÇÜLEN FİZYOLOJİK DEĞERLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Güler ÇELİKEL

AMAÇ: Plazma osmolaritesinin kardiyovasküler hastalıklarda prognoz göstergesi ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Tam kan viskozitesi ise kardiyovasküler hastalıklarda bilinen diğer kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olarak rol oynamaktadır. Bu çalışmada şizofreni hastalarında akut dönemin tam kan viskozitesi ve plazma osmolaritesi gibi fizyolojik değerler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'ne başvuran DSM-5'e göre şizofreni tanısı doğrulanmış erkek hastalardan, çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 121 hasta alınmıştır. Remisyon döneminde olan hastaların takiplerinde istenen rutin kan tetkiklerine hastane kayıtlarından ulaşılarak, viskozite ve osmolarite hesaplamada kullanılacak olan laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. Bu hastaların, en son akut alevlenme sebebi ile hastane yatışlarındaki verilere hastane kayıtlarından ulaşılarak; akut dönem verileri olarak kullanılmıştır.

BULGULAR: Akut ve remisyon dönemleri arasında serum osmolarite değerleri arasında fark saptanmamıştır (p=0,360). Akut dönemde sodyum değerleri anlamlı olarak yüksek saptanırken, üre ve glukoz değerleri ise remisyon döneminde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Akut ve remisyon döneminde HSR (yüksek kayma oranları) ve LSR'de (düşük kayma oranları) tam kan viskozite değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,472 ve p=0,428). Ayrıca akut ve remisyon dönemleri arasında HCT (hematokrit) ve total protein değerleri gibi viskozite parametreleri arasında fark görülmemiştir. Remisyon döneminde LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kan lipit değerlerindeki değişimler ile tam kan viskozitesindeki değişim arasında korelasyon bulunmuştur. İlaç türü ve depo antipsikotik kullanımı ile osmolarite ve viskozite değerlerindeki değişim arasında ilişki bulunmamıştır.

SONUÇ: Şizofreni hastalarında remisyon döneminde osmolarite parametreleri ve viskozite ile ilişkili metabolik değerler akut döneme göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak şizofreni hastalarında akut ve remisyon dönemleri arasında plazma osmolaritesi ve tam kan viskozite değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Tedavi ile artan kardiyometabolik risk faktörlerine karşın hemodinaminin korunmuş olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Osmolarite, Viskozite

İletişim adresi: gulercelikel@gmail.com

ABSTRACT

THE EFFECT OF ACUTE PSYCHOTIC PERIOD ON PHYSIOLOGICAL VALUES MEASURED IN BLOOD IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Dr. Güler ÇELİKEL

OBJECTIVE: There is increasing evidence that plasma osmolarity is an independent risk factor for prognosis and mortality in cardiovascular diseases. Whole blood viscosity plays a role in relation to other known cardiometabolic risk factors in cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate the effects of acute period on physiological values such as whole blood viscosity and plasma osmolality in patients with schizophrenia.

MATERIALS AND METHODS: In our study, a total of 121 male patients with schizophrenia who were diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 and meet the inclusion criteria who were admitted to the community mental health centers of Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental and Neurological Diseases Hospital were included in the study. The routine blood tests required were obtained from the hospital records during the follow-up of the patients and the laboratory values used in the calculation of viscosity and osmolarity were recorded. The most recent acute exacerbation of these patients was obtained from hospital records and used as acute period data.

RESULTS: There was no difference between serum osmolarity values between acute and remission periods ($p = 0.360$). BUN (blood urea nitrogen) and glucose levels were significantly higher in the remission period and sodium levels were significantly higher in the acute period. There was no significant difference between whole blood viscosity values in HSR and LSR during acute and remission periods ($p = 0.472$ and $p = 0.428$). In addition, there were no differences in viscosity parameters such as HCT and total protein values between acute and remission periods. LDL, HDL, total cholesterol and triglyceride levels were significantly higher in the remission period. There was a correlation between changes in blood lipid values and changes in whole blood viscosity. There was no relationship between drug type and depot antipsychotic usage and changes in osmolarity and viscosity values.

CONCLUSION: In schizophrenia patients, osmolarity parameters and viscosity-related metabolic values were higher in the remission period compared to the acute period. However, there were no differences between plasma osmolarity and whole blood viscosity values between acute and remission periods in schizophrenia patients. It was seen that hemodynamics were preserved despite increased cardiometabolic risk factors.

Key Words: Schizophrenia, Osmolarity, Viscosity

Contact Info: gulercelikel@gmail.com

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; pozitif ve negatif semptomlar dahil olmak üzere bilişsel, davranışsal ve duygusal anormallikler ile karakterize, yetişkin popülasyonda prevalansı yaklaşık %1 ,ortalama insidansı %0.2 olan yaygın nöropsikiyatrik bir hastalıktır (1,2). Şizofreni hastalarında yaşam beklentisi genel popülasyona göre 15-20 yıl daha kısa saptanmıştır. Genel popülasyona benzer şekilde şizofreni hastalarındaki en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (3,4). Şizofrenide atipik antipsikotiklerin kullanımı ile hastalarda ilaçlara bağlı yan etkiler azalmaya başlamış ve yaşam kalitesi artmış olsa da kardiyometabolik yan etkiler artmıştır (5,6).

Litredeki çözünmüş partikül konsantrasyonuna osmolarite denir. Hastanın laboratuvar bilgileri kullanılarak hesaplanır. Özellikle sodyum (Na), glukoz ve üre oranlarına bağlı olan osmolarite; ekstraselüler ve intraselüler kompartmanlar arası sıvı dağılımında önemli rol oynar. Günümüzde kullanılan güncel formül sayesinde, normale oldukça yakın bir şekilde hesaplanabilir:

Osmolarite (mOsm/L H2O) = 2[Na+]+ Glukoz/18 + BUN/2.8

Serum osmolaritesi (Osm) 275–295 mOsm/L aralığındadır (7–9). Osmoregülasyonu sağlayan en önemli organlardan biri böbreklerdir ve osmolaritenin esas belirleyicisi olan sodyum metabolizmasında etkin rol oynar (10). Sodyum alımı veya idrarla su kaybındaki değişiklikler plazma osmolaritesini etkileyerek susuzluk ile regüle edilen Vazopressin'in (AVP) böbrek üzerinden etki etmesini sağlarlar. AVP, idrarla atılacak olan suyun geri emilimini sağlar ve idrar yoğunluğunu arttırır. Susama ve idrar osmolaritesinin arttırılmasıyla serum osmolaritesi normale döner (11–13). Sodyum homeostazında etkili olan diğer regülatuar sistemler renal dopaminerjik sistem ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemidir (RAAS) (14). RAAS'ın aktive olmasıyla natriürez azalır ve kan basıncı artar. Renal dopaminerjik sistemin aktive olması ise natriürezi arttırarak kan basıncını düşürür (15). Ayrıca

RAAS aktivasyonu ile meydana gelen reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimindeki artışın negatif düzenleyicilerinden biri renal dopaminerjik sistemdir (16,17). Renal dopamin, nöronal dopamin sentezinden bağımsız olarak intrarenal olarak gerçekleşir (18). Özellikle dopamin-1 (D1) benzeri reseptörler renal sodyum emiliminin düzenlenmesinde etkilidir. Dopamin; D1 benzeri reseptörler aracılığı ile anjiotensin-1 reseptörüne (AT1R) bağlı sodyum emilimini inhibe ederken, AT1R'ne antagonist etki göstererek Na / KATPaz'ı inhibe edip natriüretik etki gösteren anjiotensin-2 reseptörünü (AT2R) stimüle eder (15).

Hipernatremi ve dehidratasyon gibi osmolaritedeki bozukluklar, artmış kardiyovasküler, renal, respiratuar hastalık ve mortalite riski ile ilişkilidir (9). Yapılan çalışmalarda plazma osmolaritesi, uzun vadeli tüm nedenlere bağlı ölümlerin bir belirleyicisi olarak saptanmış ve miyokard infarktüsünde (MI) yüksek riskli hastaları belirlemede plazma osmolaritesinin kullanılabileceği öngörülmüştür (19).

Literatürde şizofreni hastalarında hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının (HPA) fonksiyonunun bozulduğu ve su-elektrolit dengesizliklerinin görüldüğü saptanmıştır. İlk epizot şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre plazma sodyum seviyeleri yüksek bulunmuş ancak serum osmolarite değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca bu hastalarda kontrollere göre beyin-omurilik sıvısının (BOS) düzenlenmesinin bozulduğu görülmüştür (20).

Viskozite kanın kaydırma kuvvetinin (shear stres) kayma hızına oranıdır. Kan gibi non- Newtonian sıvılarda viskozite kayma hızına bağlıdır ve kayma hızı azaldıkça kan hücreleri agrege olur ve eritrositlerin rulo oluşturmasına bağlı olarak viskozite artar (21). Viskozite, kan diyastol sırasında düşük bir hızda hareket ederken olduğu gibi düşük kayma oranlarında (LSR) nispeten yüksek saptanırken; sistolde olduğu gibi, yüksek kayma oranlarında (HSR), nispeten daha düşük saptanır (22,23). Viskoziteyi etkileyen diğer bir faktör fibrinojendir ve viskoziteyi arttırır. Viskozite özellikle düşük akış hızlarında olmak üzere hematokrite (HCT) bağımlılık gösterir (21,24). Simone formülüyle düşük ve yüksek kesilme hızlarında tam kan viskozitesi değerlendirilmektedir. Bu formüle göre; Tam kan viskozitesi (TKV), HCT ve toplam plazma proteini (TP) ile;

Düşük kesme oranında (LSR) TKV(0.5 sn-1) = (1.89 × HCT) + 3.76 (TP-78.42)

Yüksek kesme oranında (HSR) TKV(208 sec-1) = (0.12× HCT) + 0.17 (TP - 2.07) formüllerine göre hesaplanmaktadır (25).

Epidemiyolojik çalışmalarda sigara, yüksek tansiyon, yüksek serum kolesterol, trigliseritler ve insülin seviyeleri ile obezite kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu risk faktörleriyle bağlantılı olarak kan viskozitesinin de KVH ve mortalite ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (22,26).

Emosyonel veya fiziksel stres ile plazma volümünün kan dışında diğer sıvı bölümlerine kayması ile hücre volümü görece artar ve hematokrit değerlerinde artış görülür. Bu durum stres hemokonsantrasyon olarak adlandırılır ve kan viskozitesini artırır (27,28). Çalışmalarda akut şizofreni hastalarında hematokrit değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabilecek RBC, HGB, HCT, MCHC gibi hematolojik değerlerin, unipolar depresyon ve bipolar bozukluk tanılı hastalara göre şizofreni hastalarında ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu, eritrositlerin şekil değiştirebilirliğinin azaldığı ve agregasyonunun arttığı saptanmıştır (29).

Çalışmamızda şizofreni hastalarında akut dönemin tam kan viskozitesi ve plazma osmolaritesi gibi fizyolojik değerler üzerine etkilerinin araştırılması ve bu alanlarda mevcut literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışmamızın amacı şizofreni hastalarında renal dopaminin natriürez ve su-elektrolit dengesini etkilemesi öngörülerek; serum osmolaritesinde ve kardiyovasküler risk faktörlerinden olan tam kan viskozitesinde akut ve remisyon dönemlerinde meydana gelen değişimleri incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanım

Şizofreni, bilişsel, algısal, emosyonel ve davranışsal alanlarda bozukluklarla seyreden, yıkıcı ve süreğen seyirli, çoğunlukla erken erişkinlik döneminde başlayan bir ruhsal bozuktur (1). Hastalığın görünümü zaman içerisinde ve hastadan hastaya değişkenlik gösterir (30). Şizofreni; hastaların kliniğinin, tedavi cevabının ve seyrinin farklılık göstermesi nedeniyle tek bir hastalığı değil, heterojen etiyolojiye sahip bir grup bozukluğu kapsamaktadır (1).

Şizofreni ciddi oranda mortalite ve morbiditeye yol açan bir halk sağlığı sorunudur. 1990 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı ilk Global Hastalık Yükü çalışmasında en fazla yeti yitimi yapan on hastalık arasında yer alırken, 2010 yılında tekrarlanan aynı çalışmada birinci sırada bulunmuştur (31). Yakın zamanda yapılan çalışmada sıklığı 100 binde 24 olarak tespit edilmiştir (32). Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ABD'de 100 kişide 1, Türkiye'de ise 1000 kişide 8.9 bulunmuştur (33,34). Şizofreni tanımı daraltıldığında, hastalığın erkeklerde daha fazla ortaya çıktığı saptanmış; erkek-kadın oranı 1.4 bulunmuştur (32,35). Erkeklerde sıklıkla 25-35 yaşlarında ortaya çıkar, kadınlarda daha geç başlangıçlıdır, daha iyi gidişat gösterir ve 55-64 yaşlarında ikinci bir zirve görülür (36). Şizofreninin sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, şehirlerde yaşayanlarda ve kış ve bahar aylarının erken döneminde doğanlarda daha yüksek oranda olduğu bilinmektedir (37,38).

DSM-III ile şizofreni tanı ölçütleri belirlenmiş, DSM-IV ve DSM-IV-TR'de ise hastalık 'Şizofreni ve diğer Psikotik Bozukluklar' başlığı altında sınıflandırılmıştır. 2013 de yayımlanan DSM –V ile şizofreni alt tipleri kaldırılmış, ismi "Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar'' olarak değiştirilmiştir (39).

2.1.2. Etiyoloji

Hastalığın etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamış olsa da beynin gelişim bozukluğu olarak kabul edilmekte ve karmaşık genetik ve çevresel risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir (40).

Şizofreni etiyolojisinde genetik faktörler önemli rol oynar. Yapılan aile çalışmalarında hasta olan akraba sayısı ve akrabalık derecesi arttıkça hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir (1). Hastalığın ortaya çıkma riski ebeveyninden biri şizofreni hastası olan çocukta %13, her iki ebeveyni şizofreni hastası olan çocukta %35-40, şizofreni hastasının kardeşinde %8 olarak bulunmuştur (38,41). İkiz çalışmalarında ise tek yumurta ikizlerinde (%41-65), çift yumurta ikizlerinden (%0-28) daha yüksek eşhastalanma (konkordans) oranı bulunmuştur (42). Şizofreni hastalığının tek genli hastalık modelinden çok; çok genli bir geçiş modeli ile aktarılabileceği bildirilmekte, bu genlerin epigenetik ve çevresel etkenlerle birlikte hareket ederek hastalığı başlattığı düşünülmektedir (43). Genetik çalışmalarda 1q, 2q, 5q, 6q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q ve 22q kromozomlarında şizofreni aday bölgelerinin bulunduğuna dair kanıtlar elde edilmiş, özellikle nöroglin-1, disbindin, pirolin dehidrogenaz, D-amino asit oksidaz ve katekol-o-metiltransferaz (COMT) gen bölgelerinin hastalıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (44). 22. Kromozomun COMT geni ve 1/3'ünde şizofreni gelişen "velokardiyofasiyal sendrom"un yer aldığı lokus olması hastalığın etiyolojisinde yer aldığına dair görüşü güçlendirmektedir (38).

Yapılan araştırmalarda çok sayıda nörotransmitterin şizofreni belirtileri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Şizofreni fizyopatolojisinde en çok rol oynadığı düşünülen ve en çok çalışılan, kimyasal olarak adrenaline benzeyen, beyinde ödül mekanizması ve hareket denetimi gibi süreçlerde etkili olan dopamin nörotransmitteridir. Özellikle D2 reseptörünü bloke eden antipsikotik ajanların şizofreni tedavisinde etkili olması, dopaminerjik aktiviteyi arttıran amfetamin, kokain, L-Dopa ve metilfenidat gibi ilaçların şizofreniye benzer psikotik belirtilere yol açması ve post mortem çalışmalarda striatumda D1 ve D2 reseptörlerin yoğunluğunda artış olması dopamin varsayımının temelini oluşturmaktadır (45,46). Bu varsayımda temel olarak, subkortikal ve mezolimbik yapılarda dopamin nörotransmisyonunda hiperaktivasyon sonucu pozitif belirtiler; mezokortikal

yapılarda dopaminerjik aktivitenin hipoaktivasyonu ile negatif belirtiler ve bilişsel kayıplar ortaya çıkmaktadır (47,48).

Dopamin ve reseptörlerinin merkezi sinir sistemindeki (MSS) rolleri kapsamlı bir şekilde çalışılmış ancak periferdeki rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan son çalışmalarda göz, kardiyovasküler, endokrin ve renal sistem üzerinde etkileri olduğu anlaşılmıştır (49).

Serotoninin dopaminerjik sistem üzerinde inhibitör rolü olması ve serotonerjik halusinojenlerin algı bozuklukları, varsanılar, dikkatte azalma, duygudurum labilitesi ve formal düşünce bozukluğuna yol açması, serotoninin şizofreni patofizyolojisindeki rolüne dikkat çekmektedir (50). Dopamin ve serotonin reseptörlerini birlikte etkileyen ilaçların tedavi edici etkilerinin artmış olması ve daha az yan etkiye yol açmaları, serotonin antagonizması ve şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğu düşüncesi ile ilişkilendirilmiştir (38,51). Şizofreni hastalarında hipokampusta inhibitör etkili nörotransmitter olan GABAerjik nöronların azaldığı saptanmıştır (1). GABAerjik aktivitedeki bu azalma GABA'nın dopaminerjik ve glutamaterjik nöronlar üzerindeki düzenleyici etkisinin azalması ve subkortikal dopamin hiperaktivitesi sonucu dopamin artışı ve şizofreni belirtileri ile ilişkilendirilmektedir (51). Son zamanlarda şizofreni etyolojisinde en çok üzerinde çalışılan, merkezi sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteri olan glutamatın N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörünü bloke ederek etki gösteren fensiklidin ve ketamin benzeri ilaçların sağlıklı kişilerde şizofreni benzeri semptomları ortaya çıkarması şizofreni etiyolojisinde glutamaterjik sistemin etkili olabileceğini göstermiştir (52). Ayrıca NMDA reseptörlerinin; nöronların göçü, farklılaşması, plastisite, sinaptik çıkıntıların oluşması gibi süreçlerde rollerinin olması, şizofrenide bulunan yapısal ve işlevsel bozukluğun fizyopatolojisinde glutamatın önemli rol oynadığına işaret etmektedir (53).

Nörogelişimsel teoriye göre genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile hücre çoğalması, farklılaşması, hücre göçü, sinaptik budanma ve programlı hücre ölümü gibi beyin maturasyonu aşamaları olumsuz etkilenmekte, yapısal anormallikler ortaya çıkabilmektedir (33). Beynin nörogelişimsel sürecindeki defektlerin, belli bir

latent dönem sonrasında, ergenlik veya genç erişkinlikte aşırı nöronal budanmaya bağlı olarak psikozu ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir (54).

Yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında en sık bildirilen nöroanatomik bulgu lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme, ek olarak beyin hacminde ve kortikal gri maddede genel bir azalmadır (55). Bu değişikliklerin ilk psikoz atağından itibaren saptanabildiği gösterilmiştir. Yüksek risk gruplarında yapılan çalışmalarda hastalık tam ortaya çıkmadan da bazı yapısal anomalilerin bulunduğu ortaya konmuştur (37).

Hastaların önemli bir kısmında, özellikle hastalığın ilk beş yılında klinik olarak kötüleşme görülmesi, negatif belirtilerin kronik hastalarda ön planda ve daha ağır seyretmesi, tedavisiz geçen süre arttığında prognozun daha kötü olması şizofrenin nörodejeneratif hastalıklardan biri olduğunu düşündürmektedir (56).

Şizofreni tanılı hastalarda obstetrik komplikasyonların sağlıklı insanlara göre daha çok olduğu saptanmıştır (57,58). Bu komplikasyonların bebekte hipoksi riskini arttırması ve şizofrenide etkilenmiş olduğu düşünülen limbik sistem, serebral korteks ve bazal ganglionların hipoksiye en duyarlı beyin bölgeleri arasında yer almaları bu görüşü güçlendirmektedir (41,59).

2.1.3. Şizofreni Tanısı

Klinik pratikte en sık DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ve ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) sınıflama sistemleri kullanılmaktadır (37). DSM – 5'e göre tanı ölçütleri Ek-6'da gösterilmiştir (39).

2.1.4. Klinik Özellikler

Şizofrenide görülen belirti ve bulgular diğer psikiyatrik ya da nörolojik hastalıklarda da görülebildiği için hastalığın patognomonik bulgusu yoktur (60). Şizofrenide algı bozukluğu (varsanı), düşünce bozukluğu (sanrı), dezorganize belirtiler (düşünce ve davranışlarda) olarak tanımlanan pozitif beliritler; duygusal tepkilerde azalma veya küntlük, düşünce içeriğinde fakirleşme (alogia), istemli eylem ve istenç azlığı (avolition) ve zevk almama (anhedonia) olarak tanımlanan

negatif belirtiler dışında klinik olarak bilişsel işlevlerde ve işlevsellikte azalma, homisidal davranışlar ve affektif bulgular görülebilmektedir (37,61).

2.1.5. Gidiş ve Sonlanım

Şizofreni akut alevlenmeler ve remisyonların görüldüğü kronik bir hastalıktır. Hastaların prodromal dönem adı verilen hastalık öncesi dönemde, şizoid ya da şizotipal kişilik özellikleri gösterebildikleri; bu dönemde içe çekilme, ilgi ve istekte azalma, bilişsel değişiklikler ve işlevsellikte azalma gibi belirtilerin görülebildiği belirtilmiştir. Hastalık öncesi belirtiler aylar veya yıllar boyunca sürebilmektedir (62–64). Sinsi ve yavaş başlayan hastalıkta ani akut alevlenme görülebilir, bu dönem kendiliğinden veya tedavi ile düzeldikten sonra daha çok negatif belirtilerin görüldüğü rezidüel şizofreniye dönüşebilmektedir (37). Geçirilen her akut dönem sonrasında hastanın bilişselliğinde ve işlevselliğinde yıkım görülebilmekte, hastalığın kronikleşme olasılığı artmaktadır. İlk 5 yıldaki hastalık seyri hastalığın genel gidişini yordayabilmektedir (61,65).

Şizofrenide remisyon kavramını değerlendirmek amacıyla 2005 yılında 'Şizofreni Hastalarında Remisyon Çalışma Grubu' kurulmuş ve Pozitif ve Negatif Semptomlar Ölçeği (PANSS) ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği temel alınarak remisyon ölçütleri belirlenmiştir. Bu ölçütlere göre remisyon 'şizofreninin ana belirtilerinin, hastanın davranışlarını etkilemeyecek şekilde ve şizofreni tanısının konulmayacağı biçimde aşamalı ve kalıcı olarak en az altı ay süresince (puan<3) azaltılması' olarak tanımlanmıştır. Pozitif ve Negatif Semptomlar Ölçeği'nde belirtilen sekiz maddede eş zamanlı olarak 3 veya 3'ten daha düşük skorların olması eşik düzey olarak kabul edilmiştir.

Bu maddeler:

1. Hezeyanlar;
2. Olağandışı düşünce içeriği;
3. Varsanılı davranış;
4. Düşünce dağınıklığı;
5. Postür ve kişiye özgü hareketler;
6. Duygulanımda küntleşme;

7. Sosyal geri çekilme;

8. Spontanlıkta azalma olarak belirlenmiştir (66).

2.1.6. Şizofreni Tedavisi

Şizofreni tedavisinde her hasta ruhsal, biyolojik ve sosyal yönlerden değerlendirilmeli ve kişiye özgü tedavi planlanmalıdır (41). Tedavide amaç akut dönem belirtilerin yatıştırılması, yeni oluşacak atakların önlenmesi ve toplumsal uyumun en iyi düzeyde sağlanmasıdır. Şizofreni tedavisinde birincil yöntem farmakoterapidir ve antipsikotikler şizofreni tedavisinin temelini oluşturmaktadır (37). Etki mekanizması ve yan etki profillerine göre antipsikotik ilaçlar; tipik (konvansiyonel) ve atipik (yeni) antipsikotikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (67).

2.1.6.1. Birinci Kuşak (Tipik) Antipsikotikler

Tipik antipsikotikler (AP) dopamin-2 (D2) reseptör antagonizması yoluyla etki gösterirler. Şizofrenide tipik antipsikotikler mezolimbik dopaminerjik yolakta D2 reseptör blokajı ile dopamin hiperaktivitesini baskılar ve şizofreninin pozitif semptomları üzerinde etkili olurlar. Ancak mezolimbik bölgeye seçici olmayıp diğer dopamin yolaklarında da D2 blokajına neden olurlar. Ekstrapiramidal sinir sisteminin de bir parçası olan nigrostriatal dopamin yolağının D2 blokajı ile motor yan etkiler ortaya çıkar ve bu durum ekstrapiramidal semptomlar (EPS) olarak tanımlanır. Hiperkinetik bir hareket bozukluğu olan tardif diskinezi ise bu yolaktaki D2 reseptör blokajının kronik olarak devam ettirilirip, bu reseptörlerde aşırı duyarlılık gelişmesi ile meydana gelir. Diğer bir dopaminerjik yolak olan tuberoinfundibuler yolağın bloke edilmesi, dopamin ve prolaktin arasındaki dengenin bozulması sonrası galaktore, amenore, ve bazen infertilite ile sonuçlanan hiperprolaktinemiye yol açabilir. Tipik AP'ler, frontal korteksteki dopaminerjik nöronları inhibe etmelerine bağlı olarak, şizofreninin defisit belirtilerine benzeyen sekonder negatif belirtilerin oluşmasına sebep olabilirler (68). Tipik AP'ler, dopamin reseptörlerine ek olarak farklı derecelerde olmak üzere serotonerjik, muskarinik, histaminerjik, adrenerjik, GABAerjik ve glutamaterjik reseptörler gibi diğer nörotransmitter reseptörlerine de etki ederler. Muskarinik ve asetil kolin reseptörlerini bloke etmeleri uyuşukluk, bulanık görme, ağız kuruluğu gibi yan etkilere neden olabilir (5). Klorpromazin

eşdeğer dozlarına göre düşük ve yüksek güçlü olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Düşük güçlü AP'ler daha çok antikolinerjik yan etkiye ve nöbet eşiğine düşmeye sebep olurken, yüksek güçlü AP'lerin EPS ve nöroleptik malign sendroma (NMS) yol açma riskleri daha fazladır. Düşük güçlülere örnek olarak klorpromazin ve mezoridazin; yüksek güçlülere ise haloperidol, pimozid, zuklopentiksol ve trifluoperazin gösterilebilir (37).

2.1.6.2. İkinci Kuşak (Atipik) Antipsikotikler

Atipik antipsikotikler tipik antipsikotiklerden farklı olarak 5-HT2 reseptörlerine, D2 reseptörlerinden daha fazla affinite gösterirler. Atipik AP'ler, D2 reseptörlerine tipik antipsikotikler kadar sıkı bağlanmazlar ve reseptörlerden daha çabuk ayrılırlar. Ayrıca postsinaptik serotonin-2A (5HT2A) antagonizması özellikle prefrontal kortekste olmak üzere, beynin belli bölgelerinde dopamin salınmasını uyararak dopaminerjik etkinliği arttırırlar. Bunun sonucu olarak EPS ve tardif diskinezi gibi yan etkiler daha az görülür ve negatif semptomlar üzerine daha iyi etki gösterirler (5).

Atipik AP'ler; klozapin, olanzapin, ketiyapin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, aripiprazol, amisülpirid gibi ilaçlardır.

Atipik AP'lerin prototipi olarak kabul edilen, dibenzodiyazepin türevi olan klozapin tedaviye dirençli şizofrenide etkilidir. Hiperprolaktinemi ve EPS gibi yan etkilere daha az neden olurken; kilo alımı , sedasyon ve siyalore gibi yan etkiler sık görülür. Yüksek dozlarda ise epileptik nöbet riskini arttırabilir. Agranülositoz, klozapinin en ciddi ve ölümcül olabilen yan etkisidir ve hastaların % 0,5-2'sinde görülebilmektedir (5,69,70).

Atipik AP'ler yan etkilerinin daha düşük olması ve hastalarda yaşam kalitesini arttırması gibi avantajlarının yanında; kilo alımı, obezite, dislipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskinde artış gibi yan etkilere sebep olabilirler (5,6). Aripiprazol ise dopamin reseptörlerine parsiyel agonist olarak etki eder ve diğer atipik antipsikotiklerden farklı olarak kardiyometabolik yan etkileri daha azdır (37).

2.1.7. Şizofreni ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Belirli bir grupta gözlenen mortalitenin, beklenen mortaliteye oranı standart mortalite oranını (SMO) vermektedir ve yapılan çalışmalarda SMO şizofreni hastalarında 2,5-3 kat daha yüksek saptanmıştır (71). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında yaşam süresinin yaklaşık %10-20 oranında azaldığı bildirilmiştir (3). Doğal olmayan mortalitenin önemli sebeplerden biri intihardır ve %10 hastanın intihar sonucu öldüğü bildirilmektedir (72). Doğal nedenlere bağlı ölümler geçmiş yıllarda da genel popülasyona göre yüksek olmakla birlikte en sık sebepler; tüberküloz ve pnömoni idi (71). Son yıllarda ise şizofrenide en sık ölüm sebebi genel popülasyonla benzer şekilde kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) (73).

Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalık (KAH) riski şizofrenilerde sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuş ve akut koroner sendrom (AKS) sonrası ölüm riski yine sağlıklı kişilere göre daha yüksek saptanmıştır (74). Şizofreni hastalarında en sık KVH risk faktörleri sigara, diyabet (DM), hipertansiyon (HT), AP kullanımı, hiperlipidemi, sedanter yaşam şekli ve metabolik sendromdur (MS) (71,74). Ayrıca şizofreni hastalarının yardım arayışının daha az ve sağlık kuruluşlarına ulaşımlarının daha zor olması, kardiyovasküler hastalıkların erken teşhis edilememesine ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır. Şizofreni hastalarında ağrı duyarlılığında ve vücut iç dengesinin farkındalığında rol oynayan insulanın etkilenmesi sonucu ağrı farkındalığının ve ifadesinin azaldığı ifade edilmektedir. Bu nedenle ciddi tıbbi durumların teşhisinin geciktiği ve hastaların yeterli tedavi alamadıkları gözlenmiştir (71).

Şizofrenide KVH riskinin fazla olmasının bir başka nedeni ise KVH risk faktörleri ile şizofreninin ortak genlerinin olmasından kaynaklıyor olabilir. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden özellikle trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve şizofreni ile ilişkili 10 lokasyon tespit edilmiş ve ortak gen lokusları paylaştığı gösterilmiştir. Ayrıca şizofrenide genetik olarak abdominal yağlanmaya, kolesterol değerlerinde düzensizliğe ve kan şekerinde yükselmeye eğilimin olabileceği öne sürülmüş, yapılan bazı çalışmalarda yeni tanı konmuş ve henüz antipsikotik tedavi

başlanmamış şizofreni hastalarında insülin direnci saptanmış ve antipsikotik tedaviden bağımsız olarak şizofrenide artmış diyabet riskinin olduğu düşünülmüştür (75). Şizofreni etiyolojisinde rol oynayan dopamin, serotonin ve histamin gibi nörotransmitterlerin; pankreas β-hücreleri ve adipositler üzerinde kan glukoz seviyelerini, obeziteyi ve lipit seviyelerini düzenleyen çevresel etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Son olarak şizofrenide HPA aksının bozulduğu ve ilk epizot şizofrenilerde kortizol seviyesinin arttığı belirtilmektedir. Yüksek kortizol seviyesinin KVH mortalitesinin artışında rol oynayabileceği ifade edilmektedir (71).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP) raporuna göre KVH, metabolik sendromun primer klinik sonucu olarak tanımlanmıştır. Abdominal obezite, dislipidemi, insülin direnci, yüksek kan basıncı bileşenlerinden oluşan metabolik sendrom KVH için bir risk kümesi oluşturmaktadır (76). McEvoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında metabolik sendrom görülme riskinin genel popülasyona göre erkeklerde %85, kadınlarda %140 oranında daha fazla olduğu saptanmıştır (77). Şizofrenide metabolik sendrom oluşturabilecek risk faktörleri arasında KVH ile benzer şekilde sedanter yaşam, sigara kullanımının fazla olması, düzensiz beslenme alışkanlığı, obezite oranının yüksek olması, antipsikotik ilaç kullanımı ve sağlık sisteminden yardım almada yetersizlikler sayılabilir (78).

Sigara kullanımı şizofreni hastalarında 5 kat daha yüksektir ve KVH ile ilişkisi dünya sağlık örgütü tarafından belirtilmiştir. Erkeklerde sigara kullanımı daha sık görülmektedir ve sigara ile ilgili faktörlerin şizofreni hastalarında mortalitenin %53'ünde rol aldığı gösterilmiştir (71,76). Şizofrenide sigara kullanımındaki artış mezolimbik yolaktaki düzensizliğe bağlı ödül merkezinin işlevini arttırmakla ilgili olabilir (5).

Atipik AP'lerin EPS ve tardif diskinezi gibi yan etkilere daha az yol açmaları ve negatif belirtiler üzerine daha iyi etki göstermeleri nedeni ile son yıllarda şizofreni tedavisinde kullanımları artmıştır (5). Ancak atipik AP'ler; kilo alımı, hiperlipidemi, pankreatit, diyabet, glukoz toleransında bozulma gibi ciddi metabolik yan etkilere sebep olmakta ve KVH riski ve mortalitede artış görülmektedir (79,80). Dozla ilişkili olduğu belirtilen metabolik yan etkilere en sık yol açan ilaçların klozapin ve

olanzapin olduğu, en az yan etkiye sahip olanların ise aripiprazol ve ziprasidon olduğu belirtilmiştir (81–83). AP'ler dopaminerjik ödül sistemini baskılayarak, muskarinik, histamin 1 ve 5HT2C reseptörlerini antagonize ederek kilo alımına; hipotalamik dopamin antagonizması ile kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde bozukluğa sebep olarak metabolik yan etkilere sebep olurlar (84–86).

Kan kolesterol yüksekliği önlenebilir KVH nedenlerinden biridir ve şizofreni hastalarında genel popülasyona göre yüksek saptanmıştır. Atipik AP'ler ile dislipidemi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve ilaç naif hastalarda atipik AP başlanmasından kısa süre sonra LDL ve trigliserit düzeyinde artış, HDL'de azalma ile karakterize dislipidemi ortaya çıkabilir. AP kullanımı sonrası dislipidemi riski 2-3 kat artarken, özellikle olanzapin, klozapin ve ketiapin gibi -pin grubu atipik AP kullanımı riski 5 kat arttırabilir (4,87).

Şizofrenide başta KVH olmak üzere komorbid fiziksel hastalık yükü endişe verici derecede artmaktadır. Bu nedenle hastalık yükünü azaltmak, sağlık maliyetlerini düşürmek, yaşam kalitesini arttırmak ve bütünsel bakım sağlamak için şizofreni hastalarında KVH'ın erken saptanması ve önlenmesi önem kazanmaktadır. Bu amaçla birkaç rehber yayınlansa da hala ortak bir kılavuza ihtiyaç vardır. Şizofreni hastalarında KVH'ın erken teşhisi için bazı tarama parametreleri önerilmiştir. Bunlar; karotis intima ortam kalınlığı, ayak bileği brakiyal indeksi ve doppler ekokardiyografidir. Şizofrenide 10 yıllık KVH riskini tahmin etmek için tarama parametreleri ile subklinik ateroskleroz ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun erken saptanması iyi bir seçenek olabilir. Özellikle doppler ekokardiyografi asemptomatik dönemde bile diyastolik fonksiyon bozukluğunu saptamak, dolayısı ile KVH'ın erken teşhisi için yararlı olabilir. Bu parametrelerin invazif olmamaları avantaj sağlamakla birlikte, getirdiği ek maliyet ve işgücü nedeniyle kullanım alanları kısıtlanmaktadır (76). Bu nedenle şizofrenide KVH riskini yordayabilecek, uygun maliyetli ve kolay ulaşılabilir klinik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2. SERUM OSMOLARİTESİ

Yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte vücut ağırlığının %50-60'ı vücut sıvılarından oluşmaktadır. Total vücut sıvısının ise 2/3'ü intraselüler, 1/3'ü ekstraselüler kompartmanda bulunmaktadır. Ekstraselüler kompartmandaki sıvının 2/3'ü interstisyel sıvıyı, 1/3'ü ise plazmayı oluşturur. İntraselüler ve ekstraselüler alanda elektrolit içeriği farklıdır. İntraselüler alanda en fazla bulunan katyon potasyum (K^+), anyon ise organik fosfatlar ve proteinler iken; ekstraselüler alanda en fazla bulunan katyon sodyum (Na^+), anyon ise klorür (Cl^-) ve bikarbonattır. Ekstra ve intraselüler alanda sıvı değişimi osmozis ile sağlanır bu yüzden hücre içi sıvı (ICF) ile hücre dışı sıvı (ECF) osmolalitesi birbirine yakındır ve klinik olarak plazma osmolalitesi hücre içi osmolalitesinin bir göstergesi olarak kabul edilebilmektedir. İntravasküler ve interstisyel alandaki sıvı dengesi ise protein konsantrasyon farkı ile sağlanır. Plazma osmolalitesi plazmada bulunan solütler tarafından belirlenmektedir (88).

Osmolalite 1 kg çözücüde bulunan çözünmüş partikül konsantrasyonudur (miliosmol / kg (mOsm / kg)). Osmometre ile ölçülen klinik laboratuvar bulgusudur. Osmolarite ise 1 litre solüsyondaki çözünmüş partikül konsantrasyonudur (miliosmol / litre (mOsm / L)). Hastanın laboratuvar bilgileri kullanılarak hesaplanır (7,8). Hastaların ayırıcı tanı değerlendirmesinin bir parçası olarak kullanılan osmolar gap (osmolar boşluk) ise hesaplanan osmolarite ve ölçülen osmolalite arasındaki farktır. Çözücü içerisinde çözünen partikül konsantrasyonu düşükse osmolarite ve osmolalitenin eşdeğer olduğu kabul edilir (7). Plazma osmolalitesi osmometre ile ölçülür ve normalde 280-295 mOsm/kg H2O'dur. Osmolarite ise 30'dan fazla formül üzerinden hesap edilebilmesine rağmen aşağıdaki günümüzde kullanılan güncel formül sayesinde, normale oldukça yakın bir şekilde hesaplanabilir:

Osmolarite (mOsm/L H2O) = 2[Na+]+ Glukoz/18 + BUN/2.8

Hesaplamada sodyumun nerdeyse tamamı, potasyum, üre (BUN) ve glukozun daha az kısmı kullanılırken, osmotik basınçta önemli olmasına rağmen, plazma osmolaritesine etkileri ihmal edilecek kadar az olan plazma proteinleri kullanılmaz. Sodyumun birimi mmol/L (veya mEq/L)'dir. Glukoz ve BUN'un birimleri ise mg/dl'dir. Bu birimlerin, mmol/L'ye çevrilmesi için, sırası ile 18 ve 2.8'e bölünür (8,88,89).

Vücut sıvı dengesi, vücut sıvılarının (osmotik homeostaz) ve intravasküler kan hacminin (hacim homeostazı) osmolaritesinin korunmasıyla sağlanır. Osmolaritenin belirli aralık içinde tutulabilmesi ise susuzluk, AVP salgılanması ve AVP'ye böbrek yanıtının entegrasyonu ile gerçekleştirilir. Sodyum alımı veya idrarla su kaybındaki değişiklikler plazma osmolaritesini etkileyerek merkezi osmoreseptörleri aktive veya inhibe edebilir, böylece hipofizer AVP salgılanması düzenlenir (11,12). AVP böbrekte toplayıcı tübüllerdeki aktif kanal sayısını arttırarak normalde idrarla atılacak olan suyun geri emilimini sağlar ve idrar yoğunluğunu arttırır. Susama ve idrar osmolaritesinin arttırılmasıyla serum osmolaritesi normale döner (13).

AVP salgılayan nöronların aynı zamanda osmolar değişikliklere duyarlı osmoreseptörler olduğu saptanmıştır ancak bu nöronlar osmoreseptör özellik gösterseler de kan-beyin bariyeri içinde yer aldıkları için dolaşımdaki küçük değişikliklere hızlı yanıt veremezler (90). Daha sonraki çalışmalarda üçüncü ventrikülün anterior duvarına yakın bulunan hipotalamus bölgesi diğer adıyla lamina terminalisinin organum vaskülozumu (OVLT) kan-beyin bariyeri bulunmadığı için beyin osmoreseptörü olarak belirlenmiştir. Bu alanın lezyonlarında bazal şartlarda bile osmolar denge korunamaz, hiperosmolar durumlarda ise susama hissi ve AVP salgılanması görülmez (11,91,92). Supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde bulunan AVP nöronlarının yıkımının neden olduğu Diabetes Insipidus (DI)'da ise dehidratasyona bağlı AVP sekresyonu görülmez, ancak osmotik uyarılmaya bağlı susuzluk cevabı devam eder. Hepatik portal dolaşımda dahil olmak üzere birçok bölgede periferik osmoreseptör bulunur, ancak bu reseptörler primer OVLT osmoreseptör aktivitesini modüle edebilirler, OVLT lezyonlarında susuzluk ve AVP sekresyonunu sağlayamazlar (93).

Yapılan deneylerde, beslenme yolunun üst bölgelerinde ve bağırsaklardan emilen solütleri toplayan kan damarlarında özellikle; orofaringeal kavite, gastrointestinal sistem, splanknik mezenter, hepatik portal ven ve karaciğerde olmak üzere periferik osmoreseptörlerin olduğu gösterilmiştir. Periferik reseptörlerin hücresel ve moleküler yapısı henüz bilinmemektedir ancak bilgileri MSS'ye vagusun asendan lifleri içinde ulaştırdıkları saptanmıştır (94).

Periferik ve serebral osmoreseptörlerden elde edilen bilgiler, doğrudan veya dolaylı olarak, diğer visseral duyusal modaliteler ile entegrasyonu (kan hacmi, kan basıncı, ECF Na + konsantrasyonu ve vücut sıcaklığı gibi) sağlayan beyin bölgelerine iletilir ve genel homeostazı sağlayacak osmoregülatör yanıtların aktive veya inhibe olmasını koordine ederler (95).

AVP salgılanması ve susama cevabı tüm plazma solütlerine karşı aynı derecede hassas olmasına rağmen, plazma ozmotik basıncının % 95'ini sağlayan sodyum ve anyonlar AVP sekresyonunu ve susuzluğu uyaran en güçlü çözücülerdir. Mannitol ve sükroz gibi karbonhidratlar da intravenöz verildiklerinde aynı derecede etki edebilirler. Ancak insanlarda veya hayvanlarda, üre ve glukoz gibi çözünen maddelerin yapmış olduğu plazma ozmolalitesindeki artışlar, plazma AVP seviyelerinde çok az bir artışa veya hiç bir artışa neden olmazlar. Plazma çözeltilerine verilen yanıttaki bu farklılık, beyin osmoreseptörlerinin öncelikli olarak hücre volümünü korumaya yönelik işlev görmeleri nedeniyledir. Üre gibi çözünen maddeler, sodyumun aksine hücresel dehidratasyona yol açmadıkları için vücut homeostazını korumaya yönelik vücut sıvısını arttırma veya azaltma mekanizmalarını tetiklemezler (11,96,97).

Vazopressin (AVP) vücutta en az 3 reseptöre bağlanır. V1 reseptörü düz kaslarda bulunur ve vazokonstriksiyon, uterus kasılması şeklinde etkileri mevcuttur. V3 reseptörü anterior hipofizde lokalizedir ve ACTH, endorfin ve prolaktin salınımında etkilidir. V2 reseptörü ise vazopressinin osmolalite değişikliklerine böbrek üzerinden verdiği yanıta aracılık eder ve böbrekte distal nefronda bulunur (13).

Osmoregülasyonun sağlanması yeterli organ perfüzyonu, uygun termoregülasyon, toksik atıkların atılımı ve elektrolit dengesinin sağlanması için kritik bir öneme sahiptir (98). Osmoregülasyonu sağlayan en önemli organlardan biri böbreklerdir ve osmolaritenin esas belirleyicisi olan sodyum metabolizmasında etkin rol oynar (10). Sodyumu ve dolayısıyla volüm homeostazını düzenleyen renal mekanizmalar temel olarak üçe ayrılır;

Sempatik Regülasyon: Renal sempatik sistemin aktivasyonu, renal arteriyolleri konstrikte eder ve renal kan akışını ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) azaltarak sıvı tutulumunun artmasına neden olur (99).

Renal Otoregülasyon: Böbrek tarafından idrarla atılan sodyum miktarı, böbrekten filtre edilen sodyum miktarı ile orantılıdır. Filtre edilen sodyum miktarını ise GFR ve plazma sodyumu belirlemektedir. Bu nedenle GFR'nin sabit tutulması önemlidir. Renal otoregülasyon; arteryel basınç belirli bir aralıktayken (80-180 mmHg) renal kan akımı ve GFR'nin sabit tutulmasıdır. Afferent arteriol direncini değiştirerek, net glomerüler filtrasyon basıncını sabit tutan 3 intrarenal otoregülatuar mekanizma mevcuttur (100);

-Myojenik Mekanizma: Vasküler yapının duvarında meydana gelen perfüzyon basınç değişiklerine göre vasküler düz kas hücrelerinde kontraksiyon veya relaksasyon olmasıdır. Renal arter basıncında artış meydana geldiğinde afferent arteriol düz kas hücreleri gerilir ve afferent arteriolde kasılma olur böylece arteryel basınçtaki artışın glomerüler kapillere aktarılması önlenmiş olur. Diyabet gibi hastalıklarda afferent arterioldeki otoregülasyon mekanizmasının zayıflaması, hastalıkta görülen hiperfiltrasyonun nedenlerinden biridir (101,102).

-Tubuloglomerüler Geribildirim Mekanizması (TGF): Jukstaglomerüler aparat (JGA); makula densa hücreleri, ekstraglomerüler mezengial hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve afferent arteriyolün özelleşmiş renin sekrete eden jukstaglomerüler hücrelerinin bir araya gelmesiyle oluşan anatomik bir yapıdır. JGA'nın makula densadan gelen uyarıyı arteriollere ileterek renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını düzenlemesi, tübüloglomerüler geribildirim olarak isimlendirilir. Makula densaya ulaşan sıvının içeriği ve hızı bu geri bildirim sisteminin en önemli belirleyicisidir. Makula densa lümendeki NaCl değişikliklerini Na/2Cl/K kotransportu vasıtasıyla algılar. Renal arter basıncı arttığında tubuler solüt miktarı, dolayısıyla makula densaya gelen NaCl miktarında artış görülür. Bu artışın afferent arteriole iletilmesi ile vazokonstrüksiyon görülürken, jukstaglomerüler hücrelere iletilmesi ise renin salınımında azalma meydana getirir. TGF adenozin dışında; ATP, angiotensin II (ang II), atrial natriüretik faktör, nitrik oksid (NO) ve süperoksid (O_2^-) gibi başka faktörlerle de kontrol edilir. Li ve arkadaşlarının yaptığı

bir çalışmada ise aldosteronun NO üzerinden TGF kontrolünde etken olduğu gösterilmiştir (101).

-Metabolik Mekanizma: TGF modülasyonu ile etki eden diğer mekanizmalardan farklı olarak TGF'den bağımsız, ancak miyojenik yanıta kıyasla daha yavaş işleyen bir mekanizmadır. Kan akımının azaldığı organlarda vazodilatatör metabolitlerin biriktiği ve kan akımını yeniden düzenledikleri görülmüştür. ATP ve NO gibi metabolitlerin de dokularda metabolik gereksinimlere göre düzeylerinin değiştiği ve bu mekanizmadan sorumlu oldukları düşünülmektedir (101,103).

Humoral Regülasyon: Böbrek kan akımı ve GFR'ye etki eden çok sayıda hormon ve otakoid (böbreklerden salgılanan ve lokal olarak etki eden vazoaktif maddeler) vardır.

Atrial Natriüretik Peptit (ANP) ve Brain Natriüretik Peptid (BNP) : Kalbin; kan basıncı, kan hacmi ve elektrolit dengesi üzerinde etkili olmasını sağlayan endokrin bir fonksiyonu olduğu ANP'nin keşfi ile anlaşılmıştır (104). Kan basıncının artması atriyal gerilmeye ve atriyal myokardiyal hücrelerden ANP'nin salgılanmasına sebep olur (105). ANP hipotalamus, böbrek ve adrenal korteks üzerinden etki ederek kan hacmi, kan basıncı ve elektrolit dengesini düzenler. Hipotalamus üzerinden AVP salgılanmasını inhibe eder. Böbrek üzerinden afferent arteriolde vazodilatasyona sebep olarak GFR'yi arttırır ve renin salgılanmasını inhibe ederek angiotensin 2'yi dolayısı ile adrenal korteksten aldosteron salınımını inhibe eder, böylece toplayıcı kanallarda Na^+ emilimini azaltır (101). BNP, kalpte beyinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve ANP ile benzer mekanizmalar aracılığı ile etki eder (101,106).

Prostoglandinler : Böbreğin endokrin fonksiyonunun bir ürünü olan prostoglandinler, su ve sodyum metabolizmasının düzenlenmesinde etkin rol oynarlar. Renal perfüzyon basıncının veya maküla densaya NaCl sunumunun azalması prostoglandin sentezini arttırır. Artan prostoglandinler afferent arteriolde dilatasyona ve renin sentezinde artışa yol açarak GFR'yi ve Na^+ emilimini arttırırlar (101,107).

Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) : Renal perfüzyonun azalması veya sempatik sistemin aktivasyonu ile afferent arteriolün jukstaglomerüler hücrelerinden renin salgılanır. Renin karaciğer hücrelerinden salgılanan anjiotensinojeni anjiotensin I'e dönüştürür. Anjiotensin I, glomerül, endotel hücreleri ve akciğerden salgılanan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II, anjiyotensin tip 1 ve anjiyotensin tip 2 (AT1 ve AT2) reseptörleri üzerinde farklı etki gösterir. Anjiotensin II; AT1 reseptörü üzerinden düz kas hücrelerine etki ederek vazokonstriksiyona sebep olur, böbreklerde proksimal tübülde sodyum geri emilimini arttırır ve adrenal korteksten aldosteron salınımını uyararak aldosteronun distal tübüllerde sodyum geri emilimini arttırmasına neden olur. Özellikle doku hasarına karşı gelişen fizyolojik yanıtta etkili olan AT2 reseptörleri ise anjiotensin 2'nin bağlanması ile vasküler yatakta vazodilatasyon ve natriüreze neden olurlar. Anjiotensin II efferent arteriollerde daha fazla vazokonstriksiyona yol açtığı için RAAS intraglomerüler basınçta artışa yol açar (101,108).

Norepinefrin (NE) : Vazokonstriktör etkisi olan NE, proksimal tübülden sodyum emilimini arttırır (101).

Dopamin (DA): Nörobiyolojide biyokimyasal bir ara madde ve nörotransmitter olarak görev yapan katekolaminlerden biri olan dopamin, tirozin aminoasidinin L-Dopa'ya hidroksilasyonu ve sonrasında dopamine dekarboksilasyonu ile sentezlenir. Dopamin ve reseptörlerinin merkezi sinir sistemindeki rolü kapsamlı olarak çalışılmıştır ancak göz, kardiyovasküler sistem, pankreas ve renal sistem gibi periferik dokulardaki etkileri çalışmalarda henüz gösterilmeye başlanmıştır (49,109).

Dopamin endojen bir modülatör olarak sıvı elektrolit dengesi, kan basıncı düzenlenmesi ve renal redoks homeostazı gibi böbrek fonksiyonlarını düzenleyen lokal bir natriüretik sistem olarak işlev görür (110). Renal dopamin, nöronal dopamin sentezinden bağımsız olarak intrarenal olarak gerçekleşir (18). Glomerülden serbestçe filtre edilen L-Dopa'nın dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan proksimal tübüle alınışı, apikal membrandan sodyum bağımsız L-aminoasit taşıyıcı 2 ile gerçekleşir (16,111). Proksimal tübülde dopamine dekarboksile edilir (112).

Dekarboksilasyonu sağlayan enzim etkinliği yüksek tuz diyeti ile artarken, düşük tuz diyeti ile azalır (113). Böbrek sempatik sinir aktivitesi intrarenal dopamin sentezini önemli ölçüde etkilemez (16). Böbrekte COMT ve monoamin oksidaz A (MAO-A) ile katabolize edilir ve bazolateral yüzeyden hücre dışına çıkışı sodyum ve pH bağımlıdır (114–116). İdrar dopamini (U-DOPA) yalnızca intrarenal sentezlenen dopaminden oluştuğu için intrarenal dopamin sistemi aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (18,109,117).

Dopamin reseptörleri genel olarak G proteini ve adenil siklazı aktive eden D1 benzeri; G proteini ve adenil siklazı inhibe eden D2 benzeri olmak üzere 2 gruba ayrılır. D1 benzeri reseptör grubunda D1 ve D5, D2 benzeri reseptör grubunda ise D2, D3 ve D4 reseptörleri bulunmaktadır. D1R ve D2R reseptör grupları böbrekte postjunctional bölgede eksprese edilirler. D1 ve D5 reseptörleri, jukstaglomerular hücrelerin, renal arteriyollerin, proksimal tübüllerin ve kortikal toplama kanalının düz kas tabakasında; D3 reseptörü arteriyoller, glomerüller, proksimal tübüller, mTAL hücreleri ve kortikal toplama kanalında; D4 reseptörü ise kortikal toplama kanalında lokalizedir (16).

Sodyum homeostazını sağlayan majör regülatuar sistemler renal dopaminerjik sistem ve renin anjiotensin sistemidir (14). Natriüretik intrarenal dopamin sistemi ve anti-natriüretik RAAS kan basıncının düzenlenmesinde karşı düzenleyici yollar olarak işlev görürler (118). Düşük sodyum alımında anjiyotensin II (Ang II) üretmek için RAAS aktive olur; Ang II, AT1R reseptörlerini uyarır ve sodyumun yeniden emilimine yol açar. Yüksek sodyum alımında ise dopaminin lokal renal sentezi artar ve sodyum emilimi inhibe edilir (15). Özellikle D1 benzeri reseptörler renal sodyum emiliminin düzenlenmesinde etkilidir. İlk olarak selektif D1 benzeri reseptör agonisti fenoldopamın uygulandığı çalışmalarda dopaminin natriüretik etkisinin proksimal ve distal tübül sodyum emiliminin inhibisyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (109). Dopamin, D1 benzeri reseptörler aracılığı ile AT1 reseptörüne bağlı sodyum emilimini inhibe ederken; AT1R antagonist etki göstererek, Na / KATPaz'ı inhibe edip natriüretik etki gösteren AT2R'nü stimüle eder (15). Yapısal olarak aktif olan D5 reseptörünün D1 reseptörüne göre dopamine afinitesi daha fazladır (119,120). D1 benzeri reseptörler ile karşılaştırıldığında yeterince çalışma olmamasına rağmen D2

benzeri reseptörlerin renal fonksiyon ve kan basıncı üzerine etkili oldukları düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda D3 reseptör aktivasyonunun efferent arteriollerde vazkonstrikyon yapıp GFR'yi arttırdığı, D4 reseptörünün ise kortikal toplama kanalında dopaminin natriüretik etkisinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (109).

Kan basıncının kontrolü genel olarak böbrek ve böbrek dışı mekanizmalarla düzenlenir. Esansiyel hipertansiyon ve tuz duyarlı hipertansiyonda bozulmuş renal sodyum tutulumu, natriüretik ve antinatriüretik mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanıyor olabilir. Artan NaCl alımında sodyum atılımındaki artışın% 50'sinden sorumlu olan renal otokrin ve parakrin dopamin sistemi hipertansiyonun patogenezinde rol alan önemli bir natriüretik yoldur (121). DOPA'nın renal alımının veya dekarboksilasyonun azalmasıyla renal dopamin sentezinin azalması veya D1 benzeri reseptör-G proteini birleşmesinin kusurlu olması hipertansiyonda renal dopamin sistemindeki iki temel kusur olarak tanımlanmıştır (122,123).

İnsan esansiyel hipertansiyonunda veya genetik olarak hipertansif sıçanlarda D1 reseptörünün kodlama bölgesinde bir mutasyon bulunmasa da, yapılan hayvan çalışmalarında farelerde D1 reseptörünün bozulmasının hipertansiyonun gelişmesine yol açtığı saptanmıştır. D2 reseptörünün bozulmasının ise sodyum tutulumu ile ilişkili değil, noradrenerjik deşarjda artış ile hipertansiyona neden olduğu bulunmuştur. D3 reseptöründeki bozulmanın, renin bağımlı bir hipertansiyonu indüklediği ve bu farelerin sodyum yüklenmesinde atılımı sağlayamadıkları görülmüştür (109). Yapılan çalışmalarda farelerde D5R'nin bozulmasının, D1R'ü tarafından kompanse edilemediği; sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncında ve kalp ağırlıklarında artış ile sonuçlandığı ve tuz duyarlılığına sebep olduğu bildirilmiştir (124,125).

RAAS'ın stimülasyonu ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimindeki ve kan basıncındaki artışın, hipertansiyonun patogenezinde önemli olduğu bilinmektedir. ROS üretiminin negatif düzenleyicilerinden biri renal dopaminerjik sistemdir. İntrarenal dopamin, hipertansiyon ve anjiyotensin II aracılı böbrek hasarında oksidatif stresi; prooksidan enzimleri, örneğin NADPH oksidazı inhibe

ederek, antioksidan enzimleri, örneğin hücre dışı süperoksit dismutazı, heme-oksijenazı stimüle ederek önler (16,17). Ancak yüksek orandaki dopamin (>10 mm) ROS'un enzimatik veya otomatik oksidasyon yoluyla artışına sebep olabilir (126).

Shen ve ark. yaptığı bir çalışmada kardiyak, serebral, vasküler ve gastrointestinal hastalıkları olan hastalarda, 300 mmoL / L eşik değerin üzerinde, hiperosmolaritenin artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, solunum hastalığı olan hastalar için, anlamlı bir ilişki görülmemiştir (127).

ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü (STEMI) olan hastalarda plazma osmolaritesinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve olumsuz kardiyovasküler olaylarla (MACE) ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, plazma osmolaritesi hem hastanede hem de uzun vadeli tüm nedenlere bağlı ölümlerin bir belirleyicisi olarak bulunmuş, STEMI'da yüksek riskli hastaları tespit etmek için plazma osmolaritesinin kullanılabileceği öngörülmüştür (19). Ayrıca yapılan çalışmalarda osmolaritenin bir bileşeni olan sodyumun artması hem iskemik inme hem de subaraknoid kanama için kötü prognozun bir göstergesi olarak bulunmuş, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuran hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (19).

Arévalo-Lorido ve ark.'nın 2568 hastayı dahil ederek yaptıkları prospektif bir çalışmada dekompanse kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda yüksek serum osmolaritesi daha kötü bir gidişi öngörmüş ve daha yüksek komorbidite yükü ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kolay tespit edilen bir parametre olan osmolarite, kalp yetersizliğinde prognostik bir marker adayı olarak düşünülmüştür (9).

Çalışmalarda hiperosmolaritenin böbreklerde AVP salgılanmasını arttırarak kronik böbrek hastalığını alevlendirebileceği, lokal oksidatif stresi indükleyerek tübüler yaralanma ve fibrozise yol açabileceği saptanmıştır (128,129).

Yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalığında plazma osmolaritesi sağlıklı popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır. Yaşam boyu hayvansal protein alımı ve yaşlılık, vücuttaki su kaybına eşzamanlı olarak plazma osmolaritesinde artışa sebep olur. Santral sinir sisteminin nöronal hücreleri hiperosmolarite stresine maruz kaldıklarında, fosforlanmış tau, amiloid prekürsör protein ve patolojik beta amiloid protein peptidleri üretirler. Bu proteinlerin üretilmesi MSS nöronlarının stres

tipinden bağımsız olarak stres maruziyetini gösterir ve Alzheimer hastalığına özgü değildir. Proteinlerin ubikuitin proteazom proteolitik yolu tarafından parçalanmasıyla oluşan, merkezi sinir sistemi üzerindeki nörotoksik etkileri ise Alzheimer hastalığına yol açar (130,131).

Bu veriler ışığında şizofreni patogenezi ve tedavide kullanılan antipsikotiklerin etki mekanizmaları göz önüne alındığında dopaminin, şizofreni ve su-elektrolit homeostazı arasında bir bağlantı noktası olabileceği ve osmolaritenin şizofreni mortalitesinde yordayıcı bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Ancak literatürde osmolarite ve psikiyatrik hastalık ilişkisine yönelik yeterli veri bulunmamaktadır.

Plazma sodyum seviyesi ve osmolaritesinin beyin morfolojisi üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, sağlıklı gönüllülere göre plazma sodyum seviyeleri şizofreni hastalarında daha yüksek saptanmış; ancak plazma ozmolariteleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca sağlıklı kontrollerde plazma osmolaritesi ile ventrikül boyutları arasında ilişki saptanırken, şizofreni hastalarında bu fizyolojik bağlantının bozulduğu gösterilmiştir (20).

Beyin omurilik sıvısında kortikotropin salgılayan hormon (CRH) yüksekliği, deksametazona cevaben kortizolün plazma seviyelerinin baskılanamaması ve hipofiz-adrenal aksının aşırı aktivitesini gösteren yüksek istirahat kortizol ve kortikotropin (ACTH) seviyeleri şizofrenide stres aksının fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Şizofrenide su atma kapasitesinin azalması, yüksek polidipsi ve hiponatremi oranları ve AVP'nin daha fazla salınması; AVP'yi sentezleyen ve salgılayan veya üretimini düzenleyen beyin alanlarının şizofreni patogenezinde rol oynaması; şizofreni etiyolojisinde önemli nörokimyasal yolaklar olan dopamin ve serotoninin AVP salımınını düzenlemesi vazopressinerjik işlev bozukluğunun kanıtları olarak gösterilmiştir (132).

Paranoid şizofreni tanılı ilaç naif hastalarla yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre bazal kortizol ve ACTH seviyelerinin daha yüksek olduğu ve daha düşük AVP düzeylerine doğru bir eğilim olduğu gösterilmiştir (132).

Primer polidipsi kronik psikotik hastalarda en yaygın fizyolojik anormallik olarak saptanmış, epidemiyolojik çalışmalarda şizofreni hastalarının %10-20'sinin polidipsik olduğu (>3 l/gün) ancak % 2-5'inin semptomatik hiponatremi (su intoksikasyonu; deliryum, nöbetler, koma, letarji, ataksi) yaşadığı gösterilmiştir (133,134). Primer polidipsisi olan hastalarda psikotik alevlenme ile eşzamanlı olarak AVP düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur. AVP V-2 antagonistinin polidipsik ve hiponatremik hastalarda plazma sodyumunu ve ozmolalitesini normalleştirdiğini gösteren bir çalışma ile, hormonun hiponatremideki kritik rolü gösterilmiştir. Primer polidipsi, psikiyatrik bozukluklar arasında yaygın olarak bulunurken, su intoksikasyonu ve AVP yükselmelerinin psikotik hastalıkları olan kişilerle sınırlı olduğu görülmüştür (134–136).

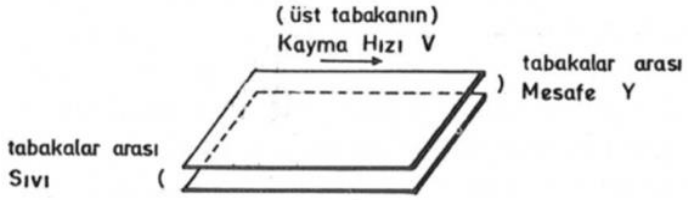
Şizofrenide su-elektrolit dengesizliğinin mekanizması ve psikiyatrik hastalıkla ilişkisinin araştırıldığı bir gözden geçirmede, psikolojik stres ya da akut psikoz sırasında HPA'nın ve AVP'nin osmostat ayarının bozulduğu, polidipsik hastalarda osmolarite düşmesine rağmen AVP'nin baskılanmadığı vurgulanmıştır (137). Yapılan bir çalışmada akut psikotik hastalarda %6.9 oranında dehidratasyon saptanmış, laboratuvar bulgularının; idrar çıkışı, vital bulgular ve fizik muayeneye göre dehidratasyonu saptamada daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (138). Ayrıca dehidratasyonun NMS ve rabdomyoliz riskini arttırdığı bulunmuştur (139).

Bipolar bozukluk manik ataktaki hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada manide serum osmolaritesinin azaldığı saptanmıştır (140).

2.3. TAM KAN VİSKOZİTESİ

Akış bilimi anlamına gelen reoloji, tüm maddelerin şekil değiştirme davranışını ve genel akışını inceler. Buna göre kanın reolojik davranışını belirleyen, önemli iki akış özelliği; kan viskozitesi fonksiyonu ve yield stres'tir. Yield stres duran kanı harekete geçiren minimal kuvvettir. Viskozite ise genel olarak bir sıvının ölçülen kıvamı ve koyuluğudur. Matematiksel olarak viskozite kanın kaydırma kuvvetinin (shear stres) kayma hızına (shear rate) oranıdır. Şekilde gösterilen iki sıvı tabakası arasında Y ile gösterilen bir mesafe bulunmaktadır. A yüzeyine sahip üstteki tabakanın V hızı ile

hareket edebilmesi için F kuvvetine gereksinim vardır. Kuvvet arttıkça tabakanın hızı artacaktır, kuvvet ile hız arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Tabakanın yüzey alanının artması daha fazla kuvveti gerektirecektir, kuvvet ile yüzey arasında ters bir orantı vardır. Kuvvetin yüzey alanına oranı, birim alana düşen kuvvet miktarını, yani kaydırma kuvveti olan 'shear stres'i gösterir. Tabakaların hızı ile aralarındaki mesafe arasında da bir oran vardır ve akış hızı olan 'shear rate'i verir. Bu iki değerin orantısı ise viskoziteyi göstermektedir (21,141).



Şekil 1: Birbirine paralel iki sıvı tabakası ve kayma hızı (21)

Newton'un tarif ettiği bu yüzden Newtonian sıvılar olarak tanımlanan su gibi sıvılarda viskozite kayma hızına (shear rate) bağlı olmayıp değişmezken, kan gibi çok sayıda formal element içeren non-Newtonian sıvılarda kayma hızı arttıkça viskozite azalır. Non-Newtonian sıvılardan olan kanda kayma hızı azaldıkça kan hücreleri agrege olmakta, eritrositler rulo oluşturmaktadır. Böylece kan daha kalın, daha viskoz olmaktadır (21).

Kan viskozitesine bağlı olarak total periferik direnç değişir. Yüksek viskozite, periferik vasküler direnci arttırarak kalbin pompalanma gereksinimini arttırır ve kan basıncını etkiler. Visközite ve kan basıncı arasında döngüsel bir ilişki vardır. Viskozite, kan diyastol sırasında düşük bir hızda hareket ederken olduğu gibi düşük kayma oranlarında (LSR) nispeten yüksek saptanırken; sistolde olduğu gibi, yüksek kayma oranlarında (HSR), nispeten daha düşük saptanır (22,23). Viskoziteyi etkileyen diğer faktör fibrinojendir ve viskoziteyi arttırır. Fibrinojen kanda bir ağ oluşturarak eritrositlerin bu ağa bağlanmalarını sağlamakta, böylece viskoziteyi arttırmaktadır (21). Kronik alkol ve sigara kullanımında karaciğerde fibrinojen sentezi ve salınımı artar ve bu durum hiperviskoziteye sebep olabilir (142). Viskozite özellikle düşük akış hızlarında olmak üzere HCT'e bağımlılık gösterir. Sıcaklık ile viskozitede azalma gözlenirken, hematokrit artışı ile viskozite artar (24). Tam kan

viskozitesinin ana belirleyicileri hematokrit, eritrositlerin şekil değiştirebilirliği (kuvvete karşı yapısal tepki) ve plazma viskozitesidir. Hematokrit en önemli etkiye sahiptir ve eritrositlerin deforme olabilirliğine bağlı olarak, hematokrit %10 arttığında viskozitede %20'ye yakın artış görülebilir. Premenopozal sağlıklı kadınlarda erkeklere göre daha fazla sayıda genç, yüksek oranda deforme olabilen kırmızı kan hücrelerinin olması ve hematokrit değerlerinin daha düşük olması, premenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin erkeklere göre daha düşük olmasının nedenleri arasında sayılmaktadır (22,143,144).

Newtonian sıvıların viskozitesinin ölçülmesi viskometrelerle kolayca yapılabilmektedir. Non- Newtonian olan kanın viskozite ölçümü ise kanın akış hızına bağımlılık gösterdiği için daha zordur. Klinik çalışmalarda bu nedenle farklı akış hızlarında ölçümlerin yapıldığı Wells - Brookfield mikroviskozimetresi kullanılmaktadır (21,145).

De Simone ve ark.'nın 1990'da yaptığı bir çalışma ile kullanılabilir laboratuar testleri olan hematokrit ve total plazma protein seviyelerinden tam kan viskozitesini tahmin etmek için basit regresyon denklemlerinin doğruluğu test edilmiş ve farklı kesme hızlarında viskoziteyi ölçen Simone formülü geliştirilmiştir. Kan viskozitesinin ölçümünde sadece konsantrasyon değil plazma proteinlerinin şekillerinin de önemli olması ve plazma proteinleri konsantrasyonlarının ve hematokrit değerlerinin belirli aralıkta olması bu formülün kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ancak doğrudan kan viskozite ölçümlerinin lojistik nedenlerle gerçekleştirilemediği büyük popülasyon örneklerinin kesitsel ve uzunlamasına çalışmalarında tam kan viskozitesinin hematokrit ve toplam plazma protein konsantrasyonlarından öngörülmesi, potansiyel olarak faydalı olacak kadar kesindir (25). Simone formülüyle düşük ve yüksek kesme hızlarında tam kan viskozitesi değerlendirilmektedir. Bu formüle göre; Tam kan viskozitesi, hematokrit (HCT) ve toplam plazma proteini (TP) ile;

Düşük kesme oranında (LSR) $TKV(0.5\ sn\text{-}1) = (1.89 \times HCT) + 3.76\ (TP\text{-}78.42)$

Yüksek kesme oranında (HSR) TKV(208 sec-1) = (0.12× HCT) + 0.17 (TP - 2.07) formüllerine göre hesaplanmaktadır (25,146,147).

Hipotiroidi, obezite, düşük hava sıcaklığı, LDL yüksekliği, DM gibi durumlar kan akış hızının azalmasına ve dolayısı ile viskozitede artışa sebep olabilirken; tirotoksikoz, egzersiz, anemi sıcak hava, HDL yüksekliği ise kan akış hızını arttırarak kan viskozitesini azaltabilirler (148).

Aterosklerozda yaygın görüş damar duvarına lipit sızmasının ardından intima hasarı oluşması ve sonrasında kan akışının bozularak tromboza yol açtığı şeklindedir. Bozulan kan akışının bir sonuç olduğu görüşüne karşı bozulmuş akışın aterosklerozun ilk lezyonu olduğunu öngören görüşler de mevcuttur (148). Kan lipitleri ile hücre zarındaki lipitler arasındaki dinamik denge nedeni ile kan lipit seviyesindeki artış, eritrosit sertliğinde bir artışa ve dolayısıyla kanın reolojik özelliklerinin değişmesine neden olur (149).

Hipertansiyon, diyabet, sigara, LDL kolesterol artışı ve yaş gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri tam kan viskozite artışı ile ilişkili saptanmış bu nedenle reolojik değişikliklerin iskemik vasküler hastalıkları öngörebileceği belirtilmiştir. Tam kan viskozitesinin aterosklerozun nedensel belirleyicisi olduğu yapılan klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır (22).

Peters ve ark. 3386 hastada prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada viskozitenin kardiyovasküler hastalık riski ve toplam mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

Ayrıca yapılan üç prospektif çalışmada viskozite ve viskozite belirleyicilerinin (hematokrit ve fibrinojen vs) artışı mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada olması ve artmış viskozitenin kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkili olması, viskozite artışının mortalite risk faktörlerinden olmasını anlaşılır kılmıştır (150–152). Koroner arter hastalığı veya diyabeti olan hastalarda simvastatin kullanımı ile kardiyovasküler olay ve mortalitede azalma saptanmış, kan lipoprotein seviyelerinin düşmesine bağlı olarak viskozitenin azalmasının ise bu etkinin oluşmasındaki mekanizmalardan biri olabileceği öngörülmüştür (150,151,153).

İnflamasyon belirteçlerinin ve reolojik faktörlerin bilişsel gerileme ile ilişkisinin incelendiği 5 yıllık bir izlem çalışmasında; işlem hızı ve zihinsel esneklik, yaşam boyu genel bilişsel yetenek, tahmini yaşam boyu bilişsel düşüş ve zihinsel esneklikte 5 yıllık düşüş bazal plazma viskozitesi ile ilişkili saptanmıştır. Bu çalışmada hematokrit ile bilişsel fonksiyonlar arasında bir ilişki gözlenmese de Elwood ve ark. yaptığı Caerphilly çalışmasında hematokrit ve plazma viskozitesi yaşlı erkeklerde bilişsel işlevlerin önemli bir belirleyicisi olarak bulunmuştur (154,155).

Şizofreni hastalarında yaşam süreleri genel popülasyona oranla daha düşüktür ve koroner arter hastalık riski daha fazladır. Tam kan viskozitesi ile kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite ilişkisi göz önüne alındığında, şizofreni hastalarında viskozitenin mortalite riskini belirlemede yordayıcı bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

Stres altında psikotik ve psikotik olmayan hastalarda viskozite değişiminin incelendiği bir çalışmada her iki grupta da anksiyete ile kan viskozitesinde artış olduğu saptanmıştır (156). Emosyonel veya fiziksel stres ile hematokrit değerlerinde artış görülür ve stres polisitemi olarak adlandırılır (157). Benitone ve Kling'in 1969'da yaptıkları çalışmada anksiyete, depresyon ve şizofreni gibi kronik emosyonel stresin arttığı hastalarda hematokrit ve hemoglobin normal popülasyona göre yüksek saptanmış ve hematolojik değişikliklerin ilerde psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışını predikte edebileceği şeklinde yorumlanmıştır (158). Ancak başka bir çalışmada psikiyatri hastalarında hemoglobin ve hematokrit değerleri normal popülasyondan farklı bulunmamış ve bu hastaların genel popülasyondan daha yüksek oranda stres polisitemi göstereceği hipotezini desteklememiştir (159).

Çalışmalarda akut şizofreni hastalarında hematokrit değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabilecek RBC, HGB, HCT, MCHC gibi hematolojik değerlerin, unipolar depresyon ve bipolar bozukluk tanılı hastalara göre ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu, eritrositlerin şekil değiştirebilirliğinin azaldığı ve agregasyonunun arttığı saptanmıştır (29).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden 02.04.2019 tarihinde 297 protokol no ile onay alınmıştır.

3.1. ÖRNEKLEM VE UYGULAMA

3.1.1. Çalışma Evreni ve Örneklem

Çalışma evreni; Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne bağlı Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'nde takip edilen, araştırma kriterlerini karşılayan ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış klinik remisyon halindeki erkek hastalardan oluşmaktadır. Kadınlara özgü hormonal değişikliklerin osmolarite ve viskozite üzerindeki olası etkilerini karıştırıcı faktör olmaktan çıkarmak amacıyla çalışma grubumuz sadece erkek hastalardan oluşturulmuştur.

Çalışma örneklemi; Nisan 2019- Temmuz 2019 tarihleri arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'ne başvuran ve DSM-5'e göre şizofreni tanısı gözden geçirilerek doğrulanan hastalardan, çalışmanın dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, son 6 ayda TRSM'deki poliklinik takiplerinde remisyonda olduğu gözlenen daha önce hastanemiz kliniklerinde akut yatışı bulunan, ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiş 121 klinik remisyon halindeki şizofreni tanılı hastadan oluşmaktır.

3.1.2. Araştırmaya Alınma Kriterleri

1. 18-65 yaş arası olmak
2. Erkek cinsiyetinden olmak
3. DSM-5'e göre Şizofreni tanısı almış olmak

4. Klinik remisyon halinde olmak (Klinik Global İzlenim Ölçeği-Hastalık Şiddeti alt ölçeğinden 4 ve altı puan almak, son 6 ay içinde yatarak tedavi görmemiş olmak)
5. Katılımcının çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve gönüllü olur formunu imzalamış olması

3.1.3. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

1. Değerlendirme sırasında DSM-5'e göre psikiyatrik ek tanısının olması
2. Ek nörolojik veya fiziksel hastalık tanısının olması
3. Şimdi ya da geçmişte alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu öyküsü olması
4. Lityum ve karbamazepin kullanıyor olması
5. Şimdi ya da geçmişte polidipsi ve hiponatremi öyküsü olması

3.1.4. Uygulanan İşlem

Çalışmamıza İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne bağlı Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'nde ayaktan takip ve tedavi edilmekte olan 1020 hasta ardışık olarak alınmıştır. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri gözetilerek; 195 hasta Bipolar Bozukluk, 6 hasta Hezeyanlı Bozukluk, 33 hasta Şizoaffektif Bozukluk, 6 hasta Organik Mental Bozukluk tanıları sebebiyle; 285 hasta akut yatış öyküleri olmadığı için; 75 hasta son 6 ay içerisinde yatışları olduğu için; 31 hastada ek psikiyatrik hastalık, 9 hastada alkol kullanım bozukluğu, 67 hastada madde kullanım bozukluğu bulunduğu için; 147 hasta ise ek fiziksel hastalık tanıları olduğu, 14 hastanın akut yatışına ait laboratuvar verilerine ulaşılamadığı için; 4 hasta hiponatremi, 10 hasta polidipsi öyküleri olduğu, 10 hasta da karbamazepin kullanımı olduğu, 7 hasta >65 yaş olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir. Kriterleri karşılayan 121 şizofreni hastası değerlendirmeye alınmıştır. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilip, bilgilendirilmiş onam formunu okuyarak doldurmaları istenmiş, sosyodemografik bilgileri içeren soruların olduğu form klinisyen tarafından doldurulmuştur. Şizofreni

tanılı hastaların remisyonda olup olmadığını değerlendirmek için Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) ve PANSS uygulanmış ve CGI-Hastalık Şiddeti <5 olması ile son 6 ayda hastane yatışı olmaması esas alınmıştır. Hastaların son 6 ayda olmamak üzere, en son hastanede yattıkları dönem akut atak olarak kabul edilmiş, yatış dosyaları incelenerek akut atakta oldukları teyit edilmiştir.

Ek fiziksel hastalıklar dışlanırken tanı ve tedavi kılavuzlarına göre değerlendirme yapılmış ve tedavi kriterlerini karşılayan laboratuvar değerlerinin altındaki değerler çalışmaya alınmıştır. Buna göre açlık kan şekeri ≤ 126 mg/dL diyabet tanısı için, LDL ≤ 190 mg/dL ve Tg ≤ 350 mg/dL ek kardiyovasküler hastalık riski olmayan hastalarda hiperlipidemi tedavileri için sınır olarak alınmıştır (160,161).

Katılımcıların polidipsi öyküleri ve alkol ve madde kullanımı ile ilgili bilgiler, hasta beyanlarından elde edilmiş olup; bilgilerin yetersiz olduğu durumlarda, yakınlarının beyanına ve geçmiş hastane kayıtlarına başvurulmuştur.

Hastaların takiplerinde istenen rutin kan tetkiklerine hastane kayıtlarından ulaşılarak, viskozite ve osmolarite hesaplamada kullanılacak olan laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. Remisyon döneminde olan hastaların hastanemizdeki akut alevlenme nedeniyle olan son yatışlarındaki verilere hastane kayıtlarından ulaşılmış ve bu laboratuvar değerleri akut dönem verileri olarak kullanılmıştır. Yatış döneminde kullanılan kan değerleri yatıştan itibaren ilk 3 gün içinde ve ortalama 8 saat açlık sonrası istenen kan tetkikleridir. Remisyon döneminde elde edilen kan değerleri de en az 8 saatlik açlıktan sonra bakılan değerlerdir.

3.1.5. Araştırma Yöntemi ve Modeli

İstatistik analizler IBM SPSS versiyon 21.0 (IBM Corp. Released 2012. Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük, en büyük, frekans, yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlere ait gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız gruplarda t testi, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile gerçekleştirildi. Grup içi karşılaştırmalarda bağımlı gruplarda t

testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Hastalara ait osmolarite ve viskozite ölçümlerindeki değişim karşılaştırılırken sonuca etki edebilecek yaş, hastalık süresi ve iki laboratuvar ölçümü arasında geçen sürenin etkisini düzeltmek için kovaryans analizi (ANCOVA) kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel önemlilik için $p<0,05$ değeri kabul edildi.

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmanın amacına yönelik olarak araştırmacılar tarafından hazırlanan, katılımcıların sosyodemografik özelliklerini saptamak amacıyla yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, medeni durum, klinik tanı süreci ve tedavisi ile ilgili ayrıntılı değerlendirmeler içeren formdur.

3.2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):

Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen, türkçe güvenilirlik geçerlilik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan, 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (162,163). 30 maddelik parametreden yedisi pozitif belirtiler alt ölçeğine, yedisi negatif belirtiler alt ölçeğine ve on altısı ise genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir.

3.2.3. Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global İmpression Scale=CGI)

Guy tarafından geliştirilen, ruhsal bozuklukların şiddetini veya belirtilerdeki iyileşmeyi değerlendirmek amacıyla gözlemci tarafından kullanılan bir ölçektir (164). Gözlemci tarafından hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddeti veya düzelmenin derecesi Hasta Değil=0 ve Çok Ağır Hasta=7 arasında derecelendirilir.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik verilerine ait bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya katılan hastalara ait sosyodemografik verilerin dağılımı

		Hasta (n=121)	**%**
Medeni durum	Bekar	93	76,9
	Evli	17	14
	Boşanmış	11	9,1
Eğitim düzeyi	İlkokul	35	28,9
	Ortaokul	25	20,7
	Lise	43	35,5
	Üniversite ve üstü	18	14,9
Çalışma Durumu	Öğrenci	2	1,7
	Çalışmıyor	33	27,3
	Düzensiz çalışıyor	11	9,1
	Çalışıyor	26	21,5
	Emekli/Engelli maaşı	49	40,5
Yaşadığı Kişiler	Yalnız	7	5,8
	Aile	113	93,4
	Sosyal Kurum	1	0,8
		Min-Maks (Ortanca)	**Ortalama ± SS**
Yaş		20-65 (36)	38,05±10,28

SS: Standart sapma

Araştırma örneklemi 121 erkek şizofreni hastasından oluşmaktadır. Hastaların akut ve remisyon dönemlerine ait laboratuvar verileri değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik verilerine bakıldığında; hastaların yaş ortalaması 38,05 ± 10,28 olarak bulunmuştur.

Araştırmaya katılan hastaların %76,9'unun (n=93) bekar, %14'ünün (n=17) evli, %9,1'inin (n=11) boşanmış olduğu belirlenmiştir. Hastaların eğitim durumları incelendiğinde; %28,9'unun (n=35) ilkokul, %20,7'sinin (n=25) ortaokul, %35,5'inin (n=43) lise, %14,9'unun (n=18) üniversite ve üstü düzeyinde eğitimlerinin olduğu görülmüştür.

Hastaların %21,5'i (n=26) çalıştığını, %27,3'ü (n=33) çalışmadığını, %9,1'i (n=11) düzensiz çalıştığını, %40,5'i (n=49) emekli veya engelli maaşı aldığını, %1,7'si (n=2) ise öğrenci olduklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca hastaların %10,7'si (n=13) daha önce hiç çalışmadıklarını, %89,3'ü (n=108) ise çalışma öykülerinin olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların %5,8'inin (n=7) yalnız, %93,4'ünün (n=113) ailesi ile, %0,8'inin (n=1) sosyal bir kurumda yaşadığı belirlenmiştir.

4.2. KLİNİK VERİLER

Çalışmaya katılan hastaların klinik verilerine ait bilgiler Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Çalışmaya katılan hastaların psikiyatrik özgeçmişlerine ait veriler

		Min-Maks	**Ort±SS (Ortanca)**
Hastalık süresi (yıl)		1-42	14,94 ± 8,74 (13)
Başlangıç yaşı		14-48	23,02 ± 6,72 (21)
Toplam yatış sayısı		1-20	3,58 ± 3,42 (2)
Ortalama yatış süresi (gün)		1-64	18,96 + 9,99 (17)
Laboratuvar tarihleri arasındaki süre (ay)		6,06-154,66	69,52± 49,31 (66,80)

SS: Standart sapma

Tablo 3: Çalışmaya katılan hastalara ait klinik verilerin dağılımı

		Hasta (n=121)	**%**
Sigara kullanımı	Yok	50	41,3
	1 paketten az	40	33,1
	1 paketten fazla	31	25,6
Alkol kullanımı	Yok	121	100,0
Madde kullanımı	Yok	121	100,0
Ek hastalık	Yok	121	100,0
Ailede ruhsal hastalık öyküsü	Yok	60	49,6
	Var	61	50,4
Düzenli tedavi kullanımı	var	121	100,0
İlaç türü	Tipik antipsikotik	5	4,1
	Atipik antipsikotik	45	37,2
	Klozapin	17	14,0
	Kombinasyon	54	44,6
Depo antipsikotik tedavi	Yok	72	59,5
	Var	49	40,5
Depo antipsikotik türü	Tipik antipsikotik	12	9,9
	Atipik antipsikotik	37	30,5
İntihar öyküsü	Yok	97	80,2
	Var	24	19,8
Homosidal davranış öyküsü	Yok	111	91,7
	Var	10	8,3

Çalışmaya katılan hastaların %41,3'ünün (n=50) sigara kullanmadığı, %33,1'inin (n=40) bir paketten daha az sigara kullandığı, %25,6'sının (n=31) ise bir paketten daha fazla sigara kullandığı saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde dahil etme kriterlerine uygun olarak geçmişte veya şu anda alkol ve madde kullanım bozukluğu

öyküsü bulunmamaktadır. Hastaların hiçbirinde dışlama kriterlerine uygun olarak fiziksel veya psikiyatrik ek hastalık bulunmamaktadır. Araştırmaya katılan hastaların %50,4'ünün (n=61) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Hastaların tümü TRSM'lerden düzenli takip edilmekte ve düzenli tedavi almaktadır. İlaç türlerine göre dağılımlar incelendiğinde; %4,1'inin (n=5) tipik antipsikotik, %37,2'sinin (n=45) atipik antipsikotik, %14'ünün (n=17) klozapin, %44,6'sının (n=54) kombine tedavi kullandığı belirlenmiştir. Hastaların %40,5'inin (n=49) depo antipsikotik kullandığı, bunların %9,9'unun (n=12) tipik, %30,5'inin ise atipik antipsikotik olduğu saptanmıştır. %19,8 (n=24) hastada intihar öyküsü, %8,3 (n=10) hastada ise homosidal davranış öyküsü tanımlanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların hastalık sürelerinin ortalaması 14,94 ± 8,74 yıl ve ilk tedavi yaşının ortalaması 23,02 ± 6,72 yıl bulunmuştur. Hastaların toplam hastaneye yatış sayısı ortalama 3,58 ± 3,42, hastanede yatış süresi ise 18,96 ± 9,99 gün olarak saptanmıştır. Akut ve remisyon dönemleri laboratuvar tetkikleri arasındaki süre ortalama 69,52 ± 49,31 ay olarak bulunmuştur.

4.3. SERUM OSMOLARİTESİ İLE İLGİLİ VERİLER

Çalışmaya katılan hastaların akut ve remisyon dönemleri osmolarite değerleri karşılaştırıldığında, akut dönemde serum osmolarite ortalaması 296,83 ± 6,15 mOsm/L, remisyon döneminde serum osmolarite ortalaması 296,13 ± 6,35 mOsm/L olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının akut ve remisyon dönemlerinde serum osmolarite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,360).

Serum osmolaritesi komponentlerine bakıldığında Kolmogorov-Smirnov testi sonucu Sig. Değerleri 0.05'den küçük olduğu için verilerin normal dağılmadığı belirlenmiş ve grup karşılaştırma testlerinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. Hastaların akut döneminde glukoz seviyesi ortancası 85 mg/dL (60-112 mg/dL), remisyon döneminde ise 95 mg/dL (72-125 mg/dL) olarak saptanmıştır (p<0.001). Hastaların Na^+ değerleri ortancası akut dönemde 142 mmol/L (133-146 mmol/L), remisyon döneminde 140,5 mmol/L (133-147 mmol/L) olarak bulunmuştur (p=0,005). Akut dönemde sodyum değerleri remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Hastalarda BUN değerleri ortancası ise akut dönemde 23,57 mg/dL (9-53 mg/dL), remisyon döneminde 25,43 mg/dL (10-50,52 mg/dL) olarak saptanmıştır (p=0,006). Hastaların remisyon döneminde osmolarite parametreleri olan glukoz ve BUN değerleri akut dönemden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4: Serum osmolarite ve parametrelerinin şizofreni akut ve remisyon dönemleri arasında karşılaştırılması

	Birim	**Akut (n=121) Ortalama ± SS**	**Remisyon (n=121) Ortalama ± SS**	**p**
Serum Osmolaritesi[α]	mOsm/L	296,83 ± 6,15	296,13 ± 6,35	0,360
		Min-Max (Ortanca)	**Min-Max (Ortanca)**	
Glukoz[β]	mg/dL	60-112 (85)	72-125 (95)	<0.001**
$Na^β$	mmol/L	133-146 (142)	133-147 (140,5)	0,005*
BUN[β]	mg/dL	9-53 (23,57)	10-50,52 (25,43)	0,006*

[α] Bağımlı gruplarda t testi [β]Wilcoxon T testi SS:Standart sapma *p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

4.4. TAM KAN VİSKOZİTESİ İLE İLGİLİ VERİLER

Çalışmaya katılan hastaların akut ve remisyon dönemleri tam kan viskozitesi değerleri karşılaştırıldığında, düşük kesme hızında (LSR) akut dönemde ortalama 53,80 ± 23,14, remisyon döneminde ortalama 51,88 ± 16,87 olarak bulunmuştur. Yüksek kesme hızında (HSR) ise akut dönemde ortalama 16,95 ± 1,13, remisyon döneminde ortalama 16,87 ± 0,79 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan şizofreni hastalarının akut ve remisyon dönemlerinde HSR ve LSR'de serum viskozite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (HSR'de p=0,472; LSR'de p=0,428).

Serum viskozite komponentlerine bakıldığında total protein akut dönem (7,03 ± 0,52 g/dL) ve remisyon dönemi (6,98 ± 0,42 g/dL) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,303). Hastaların akut dönem HCT ortancası % 45,3 (%30,8-53,9), remisyon dönem ortancası % 45,3 (%35,3-50,1) olarak bulunmuş ve iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,782). Ayrıca albümin değerleri incelendiğinde; akut dönem değerleri remisyon dönemine göre daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,101).

Tablo 5: Tam kan viskozitesi ve parametrelerinin şizofreni akut ve remisyon dönemleri arasında karşılaştırılması

	Birim	**Akut (n=121) Ortalama ± SS**	**Remisyon (n=121) Ortalama ± SS**	p
LSR'de tam kan viskozitesi[α]		53,80 ± 23,14	51,88 ± 16,87	0,428
HSR'de tam kan viskozitesi[α]		16,95 ± 1,13	16,87 ± 0,79	0,472
Total protein[α]	g/dL	7,03 ± 0,52	6,98 ± 0,42	0,303
		Min-Max (Ortanca)	**Min-Max (Ortanca)**	
Hematokrit[β]	%	30,8-53,9 (45,3)	35,3-50,1 (45,3)	0,782

[α] Bağımlı gruplarda t testi [β] Wilcoxon T testi SS:Standart sapma p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

4.5. SERUM OSMOLARİTE VE TAM KAN VİSKOZİTE DEĞERLERİ İLE YAŞ, HASTALIK SÜRESİ VE LABORATUVAR TARİHLERİ ARASINDAKİ SÜRE GİBİ KLİNİK DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ

Serum osmolarite ve tam kan viskozite değerleri ile yaş, hastalık süresi ve laboratuvar tarihleri arasındaki süre arasındaki ilişki aşağıda verilmiştir. Değerler normal dağılım göstermediği için Spearman Korelasyon Katsayısı hesaplanmıştır.

Korelasyon değerlerinin (r) yorumlanmasında aşağıdaki değerler kullanılmıştır.

$0.10 \leq r \leq 0.29$ veya $-0.29 \leq r \leq -0.10$	Zayıf İlişki
$0.30 \leq r \leq 0.49$ veya $-0.49 \leq r \leq -0.30$	Orta Derecede İlişki
$0.50 \leq r \leq 1.00$ veya $-1.00 \leq r \leq -0.50$	Kuvvetli İlişki

Tablo 6: Serum osmolarite değerleri ile yaş, hastalık süresi, laboratuvar tarihleri arasındaki süre ve yatış sayısı arasındaki korelasyon analizi

		Yaş	**Hastalık süresi**	**Laboratuvar tarihleri arasındaki süre**	**Yatış sayısı**
Osmolarite 1	Korelasyon Katsayısı (r_s)	0,153	0,012	-,124	0,056
	p	0,100	0,9	0,183	0,546
Osmolarite 2	Korelasyon Katsayısı (r_s)	0,260	0,137	0,072	0,232
	p	**0,004***	0,137	0,437	**0,011***

Spearman Korelasyon Analizi uygulanmıştır. *p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

Akut dönem osmolarite değeri ile yaş arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde bir doğrusal ilişki vardır (r_s= 0,153) ancak bulunan korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,100).

Akut dönem osmolarite değeri ile hastalık süresi arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (r_s=0,012). Laboratuvar tarihleri arasındaki süre ile arasında negatif yönlü, zayıf derecede bir doğrusal ilişki (r_s= -0,124) vardır ve korelasyon katsayısının değeri istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,183).

Remisyon dönemi serum osmolarite değerleri ile yaş ve hastalık süresi arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki saptanırken, laboratuvar tarihleri arasındaki süre ile doğrusal ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Remisyon dönemi serum osmolarite değerleri ile yaş arasında bulunan korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı (p=0,004) bulunurken diğerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Yatış sayısı ile akut dönem osmolarite değeri arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (r_s= 0,056). Remisyon dönemi osmolarite değeri ile yatış sayısı arasında pozitif yönlü, zayıf derecede bir doğrusal ilişki (r_s= 0,232) vardır ve bulunan korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,011).

Tablo 7: Tam kan viskozite değerleri ile yaş, hastalık süresi, laboratuvar tarihleri arasındaki süre ve yatış sayısı arasındaki korelasyon analizi

		Yaş	**Hastalık süresi**	**Laboratuvar tarihleri arasındaki süre**	**Yatış sayısı**
HSR1	Korelasyon Katsayısı (r_s)	-0,237	-0,171	-0,108	-0,077
	p	**0,012***	0,074	0,260	0,421
HSR2	Korelasyon Katsayısı (r_s)	-0,257	-0,190*	-0,071	-0,116
	p	**0,005***	0,039	0,444	0,212
LSR1	Korelasyon Katsayısı (r_s)	-0,237	-0,164	-0,097	-0,091
	p	**0,013***	0,860	0,314	0,346
LSR2	Korelasyon Katsayısı (r_s)	-0,235	-0,167	-0,047	-0,118
	p	**0,010***	0,070	0,612	0,201

Spearman Korelasyon Analizi uygulanmıştır. ***p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

Akut dönemde yüksek kesme hızında (HSR) tam kan viskozitesi ile yaş, hastalık süresi ve laboratuvar tarihleri arasındaki süre arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki saptanmış ancak sadece yaş için korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,012).

Remisyon döneminde HSR'de tam kan viskozitesi ile yaş ve hastalık süresi arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki bulunmuş ve korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,005, p=0,039). Laboratuvar tarihleri arasındaki süre ile aralarında istatiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (r_s= -0,071, p>0,05).

Düşük kesme hızında (LSR) akut dönemde tam kan viskozitesi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,013) ancak negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki saptanmıştır (r_s=-0,237). Hastalık süresi ile akut dönemde LSR'de tam kan viskozitesi arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki saptansa da bulunan korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,86). Laboratuvar tarihleri arasındaki süre ile akut dönem LSR'de tam kan viskozite değeri arasında istatiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Remisyon döneminde LSR'de tam kan viskozitesi ile yaş arasında negatif yönlü, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir doğrusal ilişki saptanmıştır (p=0,010). Remisyon döneminde LSR'de tam kan viskozitesi ile hastalık süresi arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki bulunmuştur fakat korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,070). Laboratuvar tarihleri arasındaki süre ile remisyon döneminde LSR'de tam kan viskozitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Yatış sayısı ile akut dönemde HSR ve LSR'de tam kan viskozitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). Remisyon döneminde HSR ve LSR'de tam kan viskozitesi ile arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki bulunmuştur fakat bulunan korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Osmolarite ve viskozite yüzde değişimleri ile yatış sayısı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 8: Serum osmolarite ve tam kan viskozitesi yüzde değişimleri ile yatış sayısı arasındaki korelasyon analizi

İki Ölçüm Arası Değişim (%)		Osmolarite	HSR	LSR
Yatış sayısı	Korelasyon Katsayısı (r_s)	0,096	0,023	0,023
	p	0,306	0,817	0,811

Spearman Korelasyon Analizi uygulanmıştır. *****p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

4.6. DEPO ANTİPSİKOTİK KULLANIM DURUMUNA GÖRE SERUM OSMOLARİTE VE TAM KAN VİSKOZİTE DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların ikinci ölçümlerinde saptanan laboratuvar sonuçlarının ilk ölçümlerinde saptanan sonuçlarından çıkarıldıktan sonra elde edilen değer (ölçümler arası fark) ilk ölçüm değerine bölünerek iki laboratuvar ölçümü arasındaki yüzde değişim hesaplanmıştır. Depo AP kullanan ve kullanmayan hastaların osmolarite ve viskozite değerlerindeki yüzde değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Depo AP kullanan ve kullanmayan hastalardaki osmolarite ölçümlerindeki yüzde değişim çok düşüktür. Depo AP kullananlardaki ortalama değişim onbinde 1 (%0,01) iken, depo AP kullanmayanlardaki ortalama değişim eksi binde 5 (% -0,5) düzeyindedir.

Tablo 9: Depo AP Kullanım Durumuna Göre Osmolarite ve Viskozite Parametrelerinin Karşılaştırılması

İki Ölçüm Arası Değişim (%)	Depo AP Kullanımı Yok (n=72)		Depo AP Kullanımı Var (n=49)		t / z	p
	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)		
Osmolarite[α]	0,01±2,9	-0,1 (-6,7-7,4)	-0,5±2,6	-0,7 (-4,6-4,5)	0,941	0,349
HSR[α]	-0,1±7,5	-0,3 (-13,0-21,8)	-0,2±6,9	0,3 (-13,6-23,6)	0,119	0,906
LSR[β]	31,7±167,9	-8,1 (-70,4-1219,2)	69,9±400,6	1,7 (-61,0-2652,7)	-0,126	0,900

[α] Bağımsız gruplarda t testi [β] Mann-Whitney testi SS= Standart Sapma *****p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

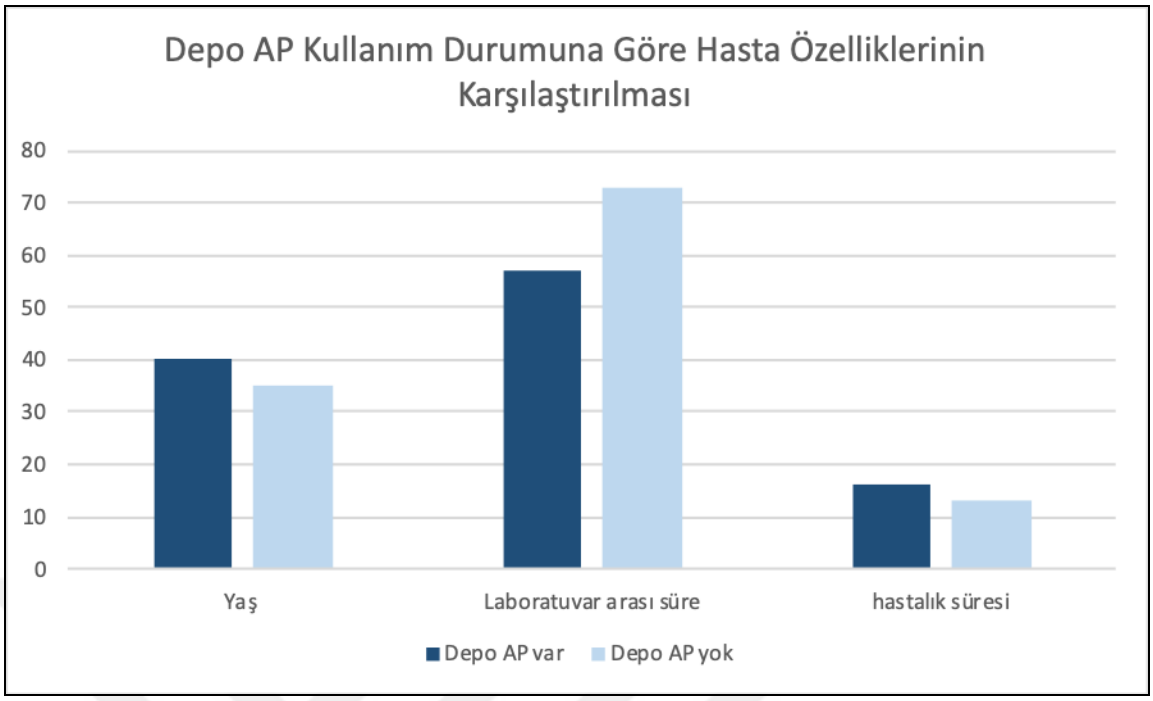
Depo AP kullanan ve kullanmayan hastalarda yaş, iki laboratuvar ölçümü arasında geçen süre ve hastalık süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). Depo AP kullananların, kullanmayan hastalara göre yaş ve hastalık süreleri daha yüksek iken, iki laboratuvar ölçümü arasında geçen süre daha düşüktür.

Depo AP kullanım durumuna göre hasta özelliklerinin karşılaştırıldığı değerler tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 10: Depo AP Kullanım Durumuna Göre Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellik	Depo AP Kullanımı Yok (n=72)		Depo AP Kullanımı Var (n=49)		z	p
	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)		
Yaş (yıl)	35,9±10,0	35 (20-67)	41,2±9,9	40 (21-65)	-2,888	**0,004***
Laboratuvar tarihleri arasındaki süre (ay)	76,7±51,7	73,1 (7,1-154,7)	58,9±44,0	57,3 (6,1-150,7)	-2,099	**0,036***
Hastalık Süresi (yıl)	13,4±8,7	13 (1-42)	17,2±8,4	16 (2-38)	-2,550	**0,011***

Mann Whitney U uygulanmıştır. SS= Standart Sapma *p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 2: Depo AP Kullanım Durumuna Göre Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastalara ait bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğundan, kovaryans analizi (ANCOVA) ile yaş, hastalık süresi ve iki laboratuvar ölçümü arasında geçen süre için düzeltme yapılarak iki gruba ait osmolarite ve viskozite ölçümlerindeki yüzde değişim karşılaştırması yeniden yapılmıştır. Yaş, hastalık süresi, iki laboratuvar ölçümü arasında geçen süre, LSR yüzde değişim ve NLR yüzde değişim ölçümleri normal dağılıma uymadığı için bu ölçümler için logaritmik dönüştürme yapıldıktan sonra kovaryans analizi gerçekleştirilmiştir. Kovaryans analizi sonuçlarına göre de iki grup arasında osmolarite ve viskozite ölçümlerindeki yüzde değişim karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Depo AP kullanım durumuna göre serum osmolarite ve tam kan viskozitesi ölçümlerindeki yüzde değişim karşılaştırılmasının kovaryans analiz ile düzeltildikten sonraki değerleri tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Depo AP Kullanım Durumuna Göre Osmolarite ve Viskozite Parametrelerinin Karşılaştırılması (ANCOVA Sonuçları)*

İki Ölçüm Arası Değişim (%)	Depo AP Kullanımı Yok (n=72)	Depo AP Kullanımı Var (n=49)	t	p
	Ortalama±Standart Hata	Ortalama±Standart Hata		
Osmolarite	0,09±0,35	-0,61±0,42	1,248	0,215
HSR	0,06±0,97	-0,38±1,15	0,282	0,779
LSR	1,5±0,1	1,6±0,1	-0,216	0,830

* Yaş, hastalık süresi, iki laboratuvar ölçümü arasında geçen süre, LSR ve NLR yüzde değişim ölçümleri için logaritmik dönüştürme yapılmıştır.

4.7. KULLANILAN İLAÇ TÜRÜNE GÖRE SERUM OSMOLARİTE VE TAM KAN VİSKOZİTE DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kullanılan ilaç türüne göre osmolarite ve viskozite değerlerindeki yüzde değişimlerin karşılaştırması yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan değerler için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Karşılaştırmaya ilişkin değerler tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 12: Kullanılan ilaç türüne göre osmolarite ve viskozite değerlerindeki yüzde değişimlerin karşılaştırması

İki Ölçüm Arası Değişim (%)	Tipik AP	Atipik AP	Klozapin	Kombinasyon	F/Ki kare	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
Osmolarite[α]	-,555 ± 1,53	-,219 ± 2,80	-,067 ± 3,40	-,189 ± 2,61	0,041	0,989
HSR[α]	-1,491 ± 4,04	0,922 ± 7,54	-1,73 ± 6,56	-,30 ± 7,50	0,572	0,635
	Min-Maks (Ortanca)	**Min-Maks (Ortanca)**	**Min-Maks (Ortanca)**	**Min-Maks (Ortanca)**		
LSR[β]	-47,4-37,9 (-10,440)	-60,2-2652,7 (7,43)	-56,4-110,8 (-16,95)	-70,4-1219,2 (-2,61)		0,794

[α] Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) uygulanmıştır. [β] Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. SS= Standart Sapma *p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

Kullanılan ilaç türüne göre hastaların serum osmolarite ve tam kan viskozite değerlerindeki yüzde değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

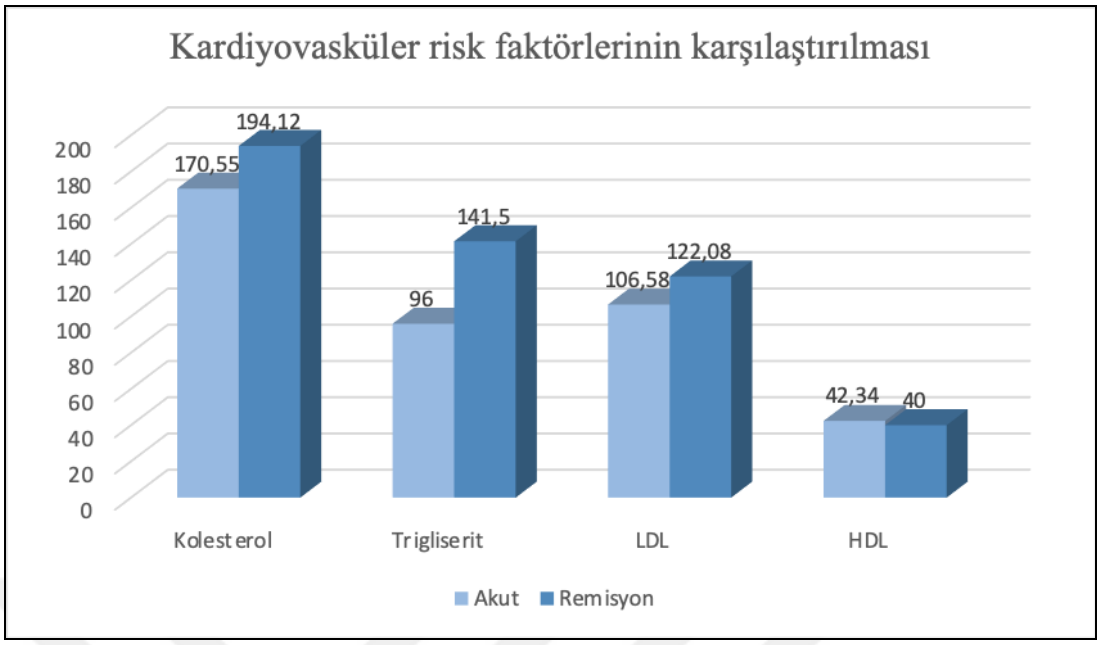
4.8. DİĞER KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLGİLİ VERİLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit gibi kardiyovasküler hastalık gelişiminde risk faktörü olan değerleri incelendiğinde; remisyon dönemi LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri akut dönem değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 13: Kardiyovasküler risk faktörlerine ait veriler

Test	**Birim**	**Akut (n=121)** **Ortalama ± SS**	**Remisyon (n=121)** **Ortalama ± SS**	**p**
LDL[α]	mg/dL	106,58 ± 30,13	122,08 ± 27,66	<0,001**
Total Kolesterol[α]	mg/dL	170,55 ± 36,81	194,12 ± 33,66	<0,001**
		Min-Maks (Medyan)	**Min-Maks (Medyan)**	
HDL[β]	mg/dL	25-82 (42,34)	23-65 (40)	0,001**
Trigliserit[β]	mg/dL	26-345 (96)	29-350 (141,5)	<0,001**

[α] Bağımlı gruplarda t testi [β] Wilcoxon T testi SS:Standart sapma *p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 3: Kardiyovasküler risk faktörlerinin karşılaştırılması

4.9. DİĞER KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ İLE OSMOLARİTE VE VİSKOZİTE DEĞERLERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ

Serum osmolarite ve tam kan viskozite değerleri ile total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit arasındaki ilişki aşağıda verilmiştir. Normal dağılım gösteren değerler için Pearson Korelasyon Katsayısı, göstermeyen değerler için Spearman Korelasyon Katsayısı hesaplanmıştır.

Tablo 14: Serum osmolarite ile LDL, total kolesterol, HDL ve trigliserit değerleri arasındaki korelasyon analizi

		Osmolarite 1	**Osmolarite 2**
LDL 1[α]	Korelasyon Katsayısı (r)	-,129	-,050
	p	0,222	0,635
LDL 2[α]	Korelasyon Katsayısı (r)	-,082	-,019
	p	0,389	0,844
Total Kolesterol 1[α]	Korelasyon Katsayısı (r)	0,011	-,010
	p	0,912	0,921
Total Kolesterol 2[α]	Korelasyon Katsayısı (r)	-,056	0,055
	p	0,556	0,558
HDL 1[β]	Korelasyon Katsayısı (r_s)	0,054	0,125
	p	0,595	0,210
HDL 2[α]	Korelasyon Katsayısı (r)	0,131	0,202
	p	0,167	**0,030***
Trigliserit 1[β]	Korelasyon Katsayısı (r_s)	0,173	0,038
	p	0,082	0,700
Trigliserit 2[β]	Korelasyon Katsayısı (r_s)	-,049	0,062
	p	0,610	0,509

[α] Pearson Korelasyon Analizi uygulanmıştır. [β] Spearman Korelasyon Analizi uygulanmıştır *****p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

Serum osmolarite değerleri ile kan lipit seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde; remisyon döneminde serum osmolaritesi ile remisyon döneminde HDL değeri arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki bulunmuş (r_s=0,202) ve korelasyon katsayısı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,030).

Serum osmolaritesi ile diğer kan lipit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,005).

Tablo 15: Tam kan viskozitesi ile LDL, total kolesterol, HDL ve trigliserit değerleri arasındaki korelasyon analizi

		HSR 1	**HSR 2**	**LSR 1**	**LSR 2**
LDL 1 [α]	Korelasyon Katsayısı (r)	0,060	-,100	0,052	-,112
	p	0,575	0,348	0,630	0,290
LDL 2 [α]	Korelasyon Katsayısı (r)	-,162	0,068	-,168	0,058
	p	0,099	0,470	0,086	0,540
Total Kolesterol 1 [α]	Korelasyon Katsayısı (r)	0,127	-,171	0,117	-,181
	p	0,209	0,086	0,247	0,068
Total Kolesterol 2 [α]	Korelasyon Katsayısı (r)	-,200	0,061	-,206	0,055
	p	**0,041***	0,514	**0,035***	0,558
HDL 1 [β]	Korelasyon Katsayısı (r_s)	0,157	-,155	0,165	-,133
	p	0,123	0,123	0,104	0,185
HDL 2 [α]	Korelasyon Katsayısı (r)	-,113	-,127	-,115	-,116
	p	0,250	0,175	0,241	0,213
Trigliserit 1 [β]	Korelasyon Katsayısı (r_s)	0,117	-,060	0,116	-,070
	p	0,248	0,548	0,254	0,486
Trigliserit 2 [β]	Korelasyon Katsayısı (r_s)	-,065	0,102	-,065	0,107
	p	0,508	0,277	0,512	0,256

[α] Pearson Korelasyon Analizi uygulanmıştır. [β] Spearman Korelasyon Analizi uygulanmıştır. *p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

Tam kan viskozite değeri ile kan lipit seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde; remisyon döneminde total kolesterol düzeyi ile akut dönemde HSR ve LSR'de tam kan viskozitesi arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki bulunmuş ve korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,041, p=0,035). Tam kan viskozitesi ile diğer kan lipit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 16: Serum osmolarite ve tam kan viskozitedeki yüzde değişim ile LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit değerlerinin yüzde değişimi arasındaki korelasyon analizi

İki Ölçüm Arası Değişim (%)		**LDL**	**Total Kolesterol**	**HDL**	**Trigliserit**
Osmolarite	**Korelasyon Katsayısı (r_s)**	0,097	0,134	-,028	0,196
	p	0,373	0,189	0,785	0,054
HSR	**Korelasyon Katsayısı (r_s)**	0,251	0,375	0,217	0,269
	p	**0,021***	**<0,001****	**0,037***	**0,009***
LSR	**Korelasyon Katsayısı (r_s)**	0,277	0,393	0,180	0,285
	p	**0,011***	**<0,001****	0,084	**0,005***

Spearman Korelasyon Analizi uygulanmıştır. *p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

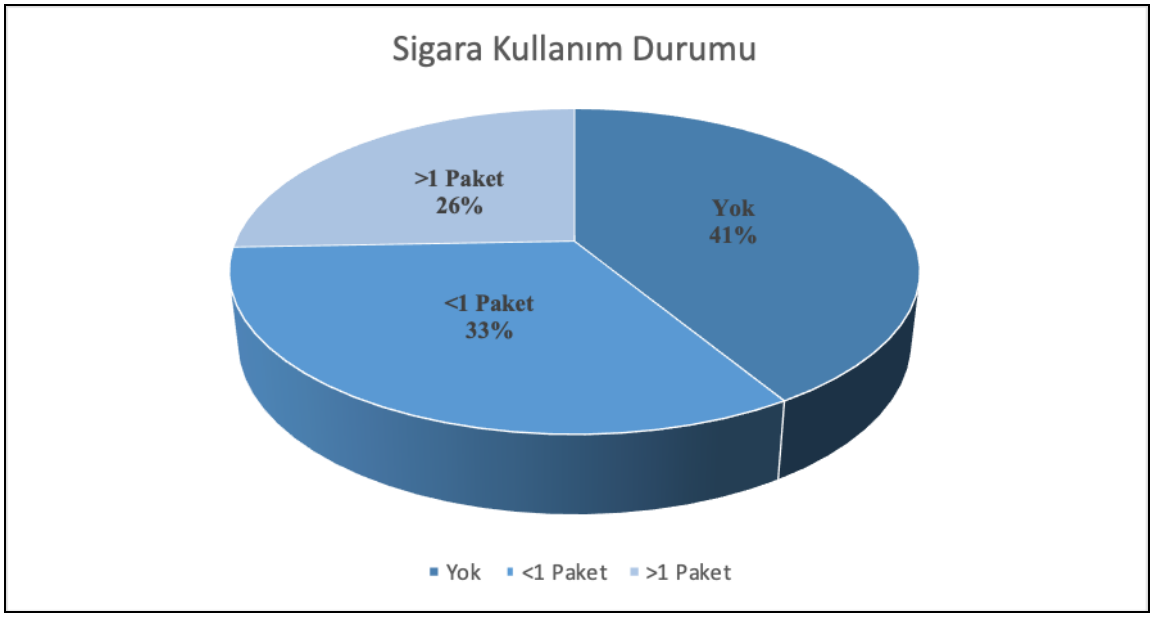
Serum osmolarite değerlerindeki yüzde değişim ile kan lipit değerlerinin yüzde değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Tam kan viskozite değerlerindeki yüzde değişim ile kan lipit değerlerinin yüzde değişimleri arasındaki doğrusal ilişki incelendiğinde; HSR'de tam kan viskozitesinin yüzde değişimi ile LDL, HDL ve trigliserit değerlerindeki yüzde değişimleri arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki bulunmuş ve

korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$). HSR'de tam kan viskozitesinin yüzde değişimi ile total kolesterol değerlerindeki yüzde değişim arasında ise pozitif yönlü, orta derecede doğrusal ilişki bulunmuş ve korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). LSR'de tam kan viskozitesinin yüzde değişimi ile LDL ve trigliserit değerlerindeki yüzde değişim arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal ilişki bulunmuş ve korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak HDL yüzde değişimi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). LSR'de tam kan viskozitesinin yüzde değişimi ile total kolesterol değerlerindeki yüzde değişim arasında ise pozitif yönlü, orta derecede doğrusal ilişki bulunmuş ve korelasyon katsayıları istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$).

4.10. SİGARA KULLANIM DURUMUNA GÖRE OSMOLARİTE VE VİSKOZİTE DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sigara kullanım durumuna göre akut ve remisyon döneminde osmolarite ve viskozite değerleri karşılaştırılmıştır. Hastaların sigara kullanım durumu şekil 4'de gösterilmiştir. Karşılaştırmaya ilişkin değerler tablo 18'de verilmiştir.



Şekil 4: Hastaların sigara kullanım durumları

Tablo 17: Sigara kullanım durumuna göre serum osmolarite ve tam kan viskozite değerlerinin karşılaştırılması

	Sigara yok Ortalama±SS	**<1 paket sigara Ortalama±SS**	**>1 Paket sigara Ortalama±SS**	**p**
Osmolarite 1	297,71 ± 5,65	295,44 ± 7,15	296,93 ± 5,26	0,231
Osmolarite 2	296,87 ± 5,26	296,12 ± 7,70	295,53 ± 5,99	0,643
HSR 1	16,89 ± 1,17	17,33 ± 1,02	16,67 ± 1,13	**0,048***
HSR 2	16,91 ± 0,94	16,97 ± 0,86	16,79 ± 0,73	0,682
LSR 1	52,95 ± 24,17	61,11 ± 21,13	47,81 ± 23,16	0,057
LSR 2	53,29 ± 19,41	53,50 ± 18,42	49,93 ± 15,59	0,662

SS:Standart sapma ***p<0.05 ve ** p<0.001 anlamlı kabul edilmiştir.

Sigara kullanım durumuna göre yapılan karşılaştırmada sadece HSR 1 ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. 1 paketten az sigara kullanımı olan grubun HSR 1 değerleri 1 paketten fazla kullanımı olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Sigara kullanımı açısından diğer osmolarite ve viskozite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Şizofreni hastalarında yaşam süresinin genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık % 10-20 oranında azaldığı bildirilmiştir. Şizofrenide mortalitenin en sık sebebi ise kardiyovasküler hastalıklardır (3,73). Atipik antipsikotikler ile hastalarda ilaçlara bağlı yan etkiler azalmaya başlamış ve yaşam kalitesi artmış olsa da kardiyometabolik yan etkiler artmıştır (5,6). Hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için tedavinin bireyselleştirilmesi ve risk faktörlerinin takip edilmesi önem kazanmıştır. Bu çalışmamızda şizofreni tanılı hastalarda akut ve remisyon dönemlerinde serum osmolarite ve tam kan viskozite değerleri karşılaştırılarak, hastalık dönemleri arasında fizyolojik açıdan fark olup olmadığı ve kardiyovasküler risk açısından ek bir yük oluşturup oluşturmayacağının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla çalışmamıza, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'ne bağlı Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'nde ayaktan takip ve tedavi edilmekte olan hastalardan, çalışmaya dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 121 şizofreni hastası alınmıştır.

Çalışmamızda serum osmolarite ve tam kan viskozite değerlerinde şizofreni akut ve remisyon dönemleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda osmolarite ve viskozite ile ilişkili olan LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit gibi diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörleri remisyon döneminde akut döneme kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİN TARTIŞILMASI

Araştırmamıza katılan hastaların yaşları 20-65 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 38,05 ± 10,28 bulunmuştur. Hastalığın başlangıç yaşı ise 14-48 yaş aralığında olup, ortalaması 23,02 ± 6,72 olarak saptanmıştır. Medeni durumları incelendiğinde; hastaların %76,9'u bekar, %14'ü evli, %9,1'i ise boşanmış olduğunu

bildirmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı göz önüne alındığında, hastaların uzun süreli ilişki kurmaları ve devam ettirmeleri hastalığın belirtileri ve tedavi süreci nedeni ile zorlaşmaktadır. Genel topluma göre şizofreni hastalarında bekar ve boşanmış olma oranları bu nedenle daha yüksek bulunmaktadır (165,166).

Ülkemizde şizofreni hastaları ile yapılan çok merkezli bir epidemiyoloji çalışmasında erkek hastaların yaş ortalamaları 34,3 ± 10,5, hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 23,4 ±7,1 olarak bulunmuştur. Ayrıca %68,2'sinin bekar, %9,4'ünün ise boşanmış olduğu bildirilmiştir (166). 463 şizofreni tanılı hasta ile yapılan bir başka çalışmada, erkek hastaların yaş ortalamaları 36,48 ± 10,15, hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 23,77 olarak bulunmuş; hastaların % 66,3'ünün bekar, %3,6'sının boşanmış olduğu bildirilmiştir (167). Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı çalışmalarla uyumlu bulunmuş; bekar olma ve boşanma oranları literatüre uygun olarak daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların %21,5'inin çalıştığı, %93,4'ünün ailesiyle birlikte yaşadığı (anne, baba, eş, kardeş), %49,6'sının ilköğretim düzeyinde eğitiminin olduğu saptanmıştır. Hastalığın başlangıç yaşının mesleki, eğitim ve sosyal işlevselliği olumsuz yönde etkilemesi nedeni ile hastaların bağımsız yaşama, çalışma ve eğitim düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha düşük saptanmaktadır (166,168). İş, kişilerarası ilişkiler veya kendine bakım gibi alanlarda işlevsellikte düşüş olması DSM-5 şizofreni tanı kriterleri arasında da yer almaktadır (39). Yıldız ve ark.'nın yaptığı çok merkezli çalışmada erkek hastaların %30,9'unun çalıştığı, %90,6'inin ailesiyle yaşadığı (anne, baba, eş, kardeş) bildirilmiştir (166). Ayrıca Ensari ve ark.'nın yaptığı izlem çalışmasında şizofreni hastalarının %96,7'sinin ailesi ile yaşadığı, %60'ının ilköğretim düzeyinde eğitiminin olduğu belirtilmiştir (169). Çalışmamızdaki çalışma oranı diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmıştır ancak sosyodemografik veriler genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmalarda erkek şizofreni hastalarının ortalama hastalık süresi ise 10,9 yıl ve ortalama hastaneye yatış sayısı 2,3 bulunmuştur (166). Çalışmamızdaki hasta grubunun ortalama hastalık süresi 14,94 yıl, hastaneye yatış sayısı ortalaması ise 3,58 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastaneye yatış sayısının literatür verilerinden daha yüksek saptanması, çalışmaya daha önce hastanemiz kliniklerinde akut yatışı

bulunan hastaların dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda, çalışma oranlarının daha düşük olması, hastalık süresinin ve hastane yatışlarının daha uzun olması, hastanemizin 3. basamak sağlık kuruluşu olması nedeniyle, hasta popülasyonunun genellikle tedaviye dirençli ve sık yatış gerektiren hastalardan oluşması ile açıklanabilir.

Çalışma grubumuzda intihar öyküsü %19,8 olarak bulunmuştur. Çalışmalarda şizofreni hastalarında intihar oranlarının %18-55 arasında değiştiği ve zaman içerisinde intihar oranlarının azaldığı belirtilmiştir (170). Hasta grubumuzun hastalık süresi göz önüne alındığında intihar oranları literatür ile uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda sigara kullanma oranı 58,7 olarak saptanmıştır. Şizofreni hastalarında sigara içme oranı genel popülasyona göre daha yüksektir. Şizofreni ve sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen dünya çapındaki çalışmaların bir meta-analizinde erkek hastalarda sigara içme oranı %71 saptanmıştır (171). Çalışmamızda sigara içme oranı genel popülasyona göre yüksek olsa da, diğer çalışmalardan düşük olmasının nedeni hastaların düzenli tedavi altında ve TRSM'den takipli olmaları ile açıklanabilir.

5.2. OSMOLARİTE VE VİSKOZİTE VERİLERİNİN TARTIŞILMASI

Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, şizofreni hastaları 2-3 kat daha fazla ölüm oranına sahiptir ve yaşam süreleri yaklaşık 10-25 yıl daha kısadır. Son 10 yılda şizofreni hastaları ile genel popülasyon arasında mortalite oranlarındaki farkın giderek arttığı saptanmıştır (71). Çalışmalarda erken ölüm sebepleri araştırılmış ve 4 ana neden olarak;

- Yüksek oranda sigara-alkol kullanımı, sağlıksız diyet ve düzensiz fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri,
- Antipsikotik ilaçların metabolik etkileri,
- Fiziksel hastalıklarının tanı ve tedavisindeki yetersizlikler,
- İntihar riskinin yüksek olması gösterilmiştir (172).

Ayrıca genel popülasyonda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranları %33 bulunurken, şizofreni hastalarında bu oran %50-75 civarında bulunmuştur. İngiltere'de şizofreni ve bipolar hastalığı olan 46 bin hasta ve 300 bin kontrolün olduğu bir çalışmada KVH mortalitesi, hasta grubunda kontrollere göre; 18-49 yaş grubunda 3 kat, 50-75 yaş grubunda ise 2 kat daha fazla saptanmıştır. İsveç'te 8300 şizofreni hastası ile yapılan prospektif bir çalışmada ise kardiyovasküler hastalıklara bağlı standart mortalite oranı kadınlarda 3,3; erkeklerde 2,2 bulunmuştur (71). Kardiyovasküler hastalıkların bilinen en sık sebepleri sigara, dislipidemi, obezite, hipertansiyon ve diyabettir (4). Yukarıdaki 4 ana nedene bakıldığında intihar harici diğer sebeplerin kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini oluşturduğu gözlenmektedir.

Şizofreni hastalarında yaşam kalitesini arttırmak, bakım verene olan bağımlılıklarını ve sağlık maliyetlerini azaltmak için şizofreni morbidite ve mortalitesindeki sebeplerin araştırılması, erken tanı konup uygun önlemler alınması önem kazanmıştır.

Vücut sıvı dengesinin bir göstergesi sayılan serum osmolaritesi sodyum, BUN ve glukoz değerleri ile hesaplanır ve osmoregülasyonun sağlanmasında susuzluk, AVP ve böbrekteki sodyum homeostazında yer alan mekanizmalar etkin rol oynamaktadır (8,10,12). Böbrek sodyum metabolizmasında RAAS ve renal dopaminerjik sistem iki temel mekanizmadır ve karşı düzenleyici yollar olarak işlev görürler (14,118). Son zamanlarda hipertansiyon patogenezinde renal dopaminin rolüne ilişkin çalışmalar giderek artmaktadır ve özellikle D1 benzeri reseptörlerin kan basıncını düzenlemede etkin olduğu kanıtlanmıştır (109,121–125). Yapılan çalışmalarda serum osmolaritesinin miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda yüksek riskli hastaları ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini belirlemede prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (9,19,173).

Bu doğrultuda çalışmamızda, şizofreni hastalarında akut dönemde serum osmolarite değerleri remisyon dönemi ile karşılaştırılarak, kardiyovasküler hastalık riski açısından serum osmolaritesinin değişimi incelenmiştir. Çalışmamızda şizofreni akut dönemde dopamin hiperaktivitesine bağlı olarak, renal dopaminin natriürez ve

su geçirgenliğini etkileyeceği ve dopamin antagonisti olan antipsikotikler ile tedavi sonrası remisyon döneminde, su elektrolit dengesinde değişikliklerin meydana geleceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdan elde edilen temel sonuçlardan biri şizofreni hastalarında akut ve remisyon dönemleri arasında serum osmolarite değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasıdır. Ancak serum osmolarite parametreleri olan glukoz ve BUN değerleri remisyon döneminde; sodyum değerleri ise akut dönemde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla şizofreninin akut ve remisyon dönemlerinde serum osmolarite değerlerinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır.

Gündüz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada şizofreni spektrum bozukluğu olan hastalarda, serum osmolarite değerleri ile beyin ventrikül boyutları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya mental retardasyon, nörolojik veya fiziksel hastalık dışlanarak 16 ilk epizot şizofreni spektrum bozukluğu hastası ve 28 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. 16 hastanın 12'sinin şizofreni, 3'ünün şizoaffektif bozukluk, 1 tanesinin ise şizofreniform bozukluk tanılarına sahip olduğu saptanmıştır ve hastaların hiçbirinde psikojenik polidipsi gözlenmemiştir. Hastaların 8'i ilaç kullanmazken; 8'i çalışmadan önce en az 6 gün, en fazla 6 ay olmak üzere risperidon veya olanzapin tedavisi almıştır. Çalışmada şizofreni hastalarının sodyum değerleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmış, plazma osmolaritesi ise hastalarda (293,5 mOsm/L) kontrollere göre (292,1 mOsm/L) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca sağlıklı kontrollerde osmolarite ve beyin ventrikül boyutları arasında ilişki saptanırken, bu fizyolojik ilişkinin şizofreni hastalarında olmadığı görülmüştür. Bu ilişkinin olmaması ilk epizot şizofreni hastalarında polidipsi gibi açık belirtiler olmadığında bile beyin sıvı düzenleme mekanizmasında bozukluklar olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (20). Gündüz ve ark.'nın yaptığı çalışmayla benzer olarak çalışmamızda fiziksel ve nörolojik hastalıklar ile polidipsi dışlanmıştır. Ancak çalışmamızda farklı olarak; ek psikiyatrik hastalıklar, lityum ve karbamazepin kullanımı ve alkol ve madde kullanımı gibi karıştırıcı faktörler, serum osmolarite değerlerini etkileyebilecekleri için dışlama kriteri olarak kabul edilmişlerdir. Ayrıca şizofreni spektrum bozukluğu kapsamında

sadece şizofreni tanısı olanlar çalışmaya dahil edilerek daha homojen bir örneklem sağlanmaya çalışılmış ve şizoaffektif bozuklukta olduğu gibi farklı affektif dönemlerin serum osmolaritesi üzerinde etkilerinin olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, şizofreni akut dönemde serum sodyum değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve akut ve remisyon dönemlerinde serum osmolarite değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Osmolaritenin diğer parametreleri olan glukoz ve BUN değerleri ise remisyon döneminde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda şizofreni akut dönemi, sağlıklı kontrol grubu yerine şizofreni remisyon dönemi ile karşılaştırılmasına rağmen bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmesi; tedavi ile glukoz artışı gibi kardiyometabolik risk faktörlerinde artış olsa da osmoregülasyonun sağlandığını ve hemodinaminin korunduğunu düşündürmektedir. Ayrıca polidipsi tedavisinde klozapin gibi antipsikotiklerin etkin bulunması, çalışmada belirtilen ve hastalıkla ilişkilendirilen sıvı düzenleme mekanizmasındaki bozuklukların tedavi ile geri döndürülebileceğini veya tedavinin sodyum metabolizmasındaki farklı mekanizmaları devreye sokarak bu bozukluğu kompanse edebileceğini düşündürmektedir (174).

Japonya'da acil ünitelerine başvuran 417 erkek ve 240 kadın hasta ile, psikiyatri polikliniklerine başvuran 397 erkek ve 475 kadın hastanın laboratuvar bulgularının karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya polikliniğe başvuran tüm hastalar dahil edilmiştir, acile başvuran hastaların ise 259'unun şizofreni hastası olduğu belirtilmiştir. Acile başvuran şizofreni hastalarında ek psikiyatrik hastalıklar dışlanmıştır ancak fiziksel hastalıklar, polidipsi, alkol ve madde kullanım öyküsü dışlanmamıştır. Acile başvuran şizofreni hastalarının yaklaşık %10'unda total protein, sodyum ve üre değerlerinin arttığı hafif dehidratasyon, %33 hastada ise lökositoz saptanmıştır. Bu değerler psikiyatri polikliniklerine başvuran hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 8 saatlik sıvı tedavisi sonrası anormal laboratuvar değerlerin normale döndüğü gözlenmiştir. Acilde kullanılan antipsikotik ve benzodiazepin türü ilaçların hızla dehidratasyona yol açabileceği ve dehidratasyonun, antipsikotiklerin aritmojenik etkilerini arttırabileceği belirtilmiştir (175).

Walsh ve ark.'ı ilk epizot ve ilaç kullanmamış erkek şizofreni hastalarında dopamin antagonisti olan metoklopramid ile indüklenmiş AVP sekresyonuna, kortizol ve ACTH yanıtını incelemişlerdir. Daha önce psikiyatrik tedavi görmemiş, ilaç naif 10 şizofreni hastası ve 10 sağlıklı kontrolde ek psikiyatrik ve fiziksel hastalıklar dışlanmıştır. Çalışmada ilk epizot şizofreni hastalarında bazal kortizol ve ACTH düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bazal AVP düzeylerinin ise hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha düşük olduğu gözlenmiştir. Metoklopramid sonrası AVP artışları arasında fark saptanmazken, ACTH ve kortizol artışları hasta grupta daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada bazal ACTH ve kortizol seviyelerinin yüksek saptanmasının, şizofrenide HPA aksında aşırı aktivitenin olduğu görüşünü desteklediği belirtilmiştir. Haloperidol gibi dopamin antagonistleri CRH salgılanmasını inhibe ederken, antipsikotik çekilmesi sonrası CRH artışı görülmektedir. Dopamin HPA aksı için uyarıcı roldedir ve CRH salgılanmasını stimüle etmektedir. Çalışmada ACTH ve kortizoldeki artışın şizofrenide dopamin hiperaktivitesi ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca kronik stres ile hipotalamusta AVP'ye duyarlılığının artması sonucu ACTH ve kortizolde artışın görülebileceği belirtilmiştir (132).

Aşırı sıvı alımı ve su intoksikasyonu ile karakterize olan psikojenik polidipsi (PP) en sık şizofrenide görülmekle birlikte, psikiyatrik hastalıklarda %6-20 oranında ortaya çıkmaktadır. PP; morbidite, hastanede kalış süresi ve mortalitede artışa yol açabilmektedir. Şizofrenide polidipsinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da çeşitli varsayımlar öne sürülmüştür. Pozitif bir semptom, kompulsif davranış veya tedavide kullanılan antikolinerjik ilaçların yan etkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer bir hipotez ise D2 reseptörlerine afinitesi yüksek olan antipsikotiklerin kronik kullanımı ile dopamin reseptörlerinde hipersensitive ortaya çıkması ve presinaptik dopamin salınımda artış olmasıyla, hipotalamustaki susama merkezinin dopaminle uyarılması sonucu polidipsinin ortaya çıkmasıdır. Polidipsinin daha çok antipsikotiklere uzun dönem maruziyet sonrası kronik dönemde ortaya çıkması ve D2 afiniteleri daha az olan klozapin gibi atipik antipsikotiklerin polidipsi tedavisinde kullanılabilmesi bu hipotezi desteklemektedir (174,176). Ayrıca AVP salgılanmasını düzenleyen beyin bölgelerinin şizofreni patogenezinde rol oynaması ve dopamin ve serotoninin AVP salınımını düzenlemesi de polidipsiye neden olan

mekanizmalardan biri olabilir. Dopamin AVP salınımını inhibe ederken, kronik şizofreni hastalarında uzun süre D2 antagonizmasına maruz kalmak AVP salınımında artışa sebep olabilir (132).

Walsh ve ark.'nın yaptığı çalışma ile benzer şekilde bizim çalışmamıza da kadınlara özgü hormonal değişiklikleri karıştırıcı faktör olmaktan çıkarmak için sadece erkek hastalar dahil edilmiş, ek psikiyatrik ve fiziksel hastalıklar ile polidipsi dışlanmıştır . Bu çalışmada serum osmolarite değerleri çalışılmamıştır ancak ilk epizot şizofreni hastalarında dopamin artışına bağlı olarak AVP değerlerinde düşme eğilimi olduğu gözlenmiştir. Yaptığımız çalışmada serum osmolarite değerlerinde şizofreni akut ve remisyon dönemleri arasında farklılık saptanmamıştır ve iki dönemde de osmolarite normal sınırlarda bulunmuştur. Bu bulgular ile şizofrenide akut dönemde görülen dopamin artışı ile AVP değerlerinde düşme ve renal dopamin aracılığı ile natriürezde artış sonucu osmoregülasyonun sağlanmış olabileceği düşünülebilir.

Kudoh ve ark.'ı abdominal cerrahi sırasında kronik şizofreni hastalarında cerrahi stresin plazma AVP, ANP ve aldosteron düzeylerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmaya şizofreni tanısı konmuş, en az 10 yıldır antipsikotik kullanımı olan 18 kişi ve kontrol grubu olarak 22 kişi dahil edilmiştir. Gruplara elektif şartlarda alt batın cerrahi planlanmış; anestezi öncesi ve sonrasında, batın insizyonu sırasında ve cerrahiden 24 saat sonra kan örnekleri alınmıştır. Çalışmada şizofreni hastalarında plazma osmolaritesi ve aldosteron seviyesi kontrollere göre düşük, AVP ve ANP değerleri ise kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Uzun süre antipsikotik kullanımının veya polidipsinin kronik şizofreni hastalarındaki su-elektrolit dengesizliğinde rolü olabileceği üzerinde durulmuştur ancak bu çalışmada hastalarda polidipsi olup olmadığı doğrulanmamıştır. Cerrahi öncesi normal seviyede olan plazma aldosteronun cerrahi sonrası baskılanmasının, kronik şizofreni hastalarında HPA aksındaki bozulmaya ve ANP düzeylerindeki artışa bağlı olabileceği belirtilmiştir. Renin-anjiotensin-aldoteron sistemi ve renal dopaminerjik sistem böbrekte sodyum homeostazını sağlamada karşı regülatuar sistemler olarak çalışırlar. Kronik şizofreni hastalarında uzun süre D2 antagonistinin kullanılmasının, plazma aldosteronun salgılanmasını stimüle ederek, cerrahi öncesi normal seviyede

kalmasını sağlamış olabileceği ifade edilmiştir (177). Bu çalışmada polidipsinin, ek psikiyatrik ve fiziksel hastalıkların, alkol ve madde kullanımının dışlanmamasının ve hastalara abdominal cerrahi yapılacak olmasının serum osmolarite değerlerini etkileyebileceği düşünülmüştür ve çalışmamız bu yönleri ile farklılık göstermektedir.

Literatürde şizofreni hastalarında ACTH, kortizol, AVP ve serum osmolarite seviyelerinde farklı sonuçların saptandığı çalışmalar mevcuttur. Bu farklılıkların sebebinin hasta seçiminden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Hastaların akut veya kronik dönemde olması, ilaç kullanım durumu ve ilaç türü gibi etkenler farklılıkların ortaya çıkmasında rol alabilir (132). Genel olarak ilaç kullanımının olmadığı, akut dönemde hipernatremi ve hiperosmolarite görülebilmekte ve dopamin artışına bağlı olarak AVP'de düşme eğilimi gözlenmektedir. İlaç kullanımının olduğu kronik dönemde ise bazı hastalarda polidipsi, hiponatremi ve AVP'de artış görülebileceği öne sürülebilir. Çalışmamızda ise akut ve remisyon dönemi karşılaştırılmış ve serum osmolarite değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda polidipsinin dışlanmış olması, osmoregülasyonu sağlayan mekanizmalar arasında dengenin henüz sağlanabildiğini ve hemodinaminin korunduğunu gösteriyor olabilir.

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde yapılmış olan, nöroleptik malign sendromlu hastalarda osmolarite ve viskozitenin değerlendirildiği bir çalışmada, aynı hasta grubunun NMS gelişen ve gelişmeyen hastane yatışlarına ait laboratuvar değerleri alınarak karşılaştırılmış ve NMS olan grupta serum osmolarite değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (178). Yapılan analizlerde serum osmolaritesindeki artışa rağmen, osmolaritenin hastalarda NMS gelişimini öngörmede yetersiz olduğu saptanmıştır. Otonomik instabilitenin tanı kriterlerinden biri olduğu göz önüne alındığında NMS gelişen grupta osmolaritenin artışı beklenen bir bulgu olabilir. Çalışmamızda benzer şekilde aynı hasta grubunun akut ve remisyon dönemindeki serum osmolariteleri karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda HPA aksındaki bozulmaya ve antipsikotik ilaç kullanımı ile kardiyometabolik risk faktörlerinde artışa rağmen osmoregülasyonun korunduğu ve remisyon döneminde serum osmolarite değerinin değişmediği öngörülmüştür.

Yukardaki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda şizofreninin akut ve remisyon döneminde serum osmolarite değerleri karşılaştırılmış ve farklılık saptanmamıştır. Kullanılan ilaç türü, depo antipsikotik kullanımı, sigara kullanımı, yaş, hastalık süresi ve yatış sayısı gibi diğer klinik değişkenlerin osmolarite değişimi üzerine etkisi saptanmamıştır. Renal dopaminin sodyum homeostazında etkili olması ve dopamin reseptör hasarının hipertansiyon patogenezinde rol aldığına dair verilerin olması, şizofreni tedavisinde kullanılan dopamin antagonistlerinin serum osmolaritesini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ancak serum osmolarite değerlerinin akut ve remisyon dönemleri arasında farklılık göstermemesinin; sodyum homeostazında daha çok D1 ve D3 reseptörlerinin rol oynamasına ve antipsikotiklerin etkilerini D2 antagonizması üzerinden göstermesine bağlı olabileceği düşünülebilir. Ayrıca çalışmalarda antipsikotiklerin D2 antagonizması ile aldosteron ve AVP salgılanmasını arttırabildikleri gösterilmiştir (132,177). Sonuç olarak sodyum ve su metabolizmasında birçok sistem birlikte rol almaktadır. Çalışmalarda ayrı ayrı değerlendirilen mekanizmalar üzerinden tüm osmoregülasyonun değerlendirilmesi güç olsa da; şizofreni akut ve remisyon döneminde bu mekanizmaların devreye girerek, hastalığın patogenezinden ve antipsikotiklerin etki ve yan etkilerinden kaynaklanan dengesizlikleri kompanse ettikleri ve hemodinaminin korunduğu öne sürülebilir.

Viskozite, akan kanın katmanları arasında gelişen sürtünmenin neden olduğu dirence karşılık gelmektedir ve temel olarak kanın akışkanlığı ve kalınlığı olarak bilinmektedir. Kalp diyastolde (LSR) iken nispeten yavaş hareket eden kanda viskozite artarken, sistolde (HSR) daha hızlı hareket ettiğinde ise viskozite daha düşük bulunmaktadır (22,179).

Tam kan viskozitesi; obezite, dislipidemi, HT ve DM gibi major kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile korele olarak kardiyovasküler hastalık riski ve toplam mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmalarda tam kan viskozitesinin aterosklerozun nedensel belirleyicisi olduğu kanıtlanmış ve reolojik değişikliklerin iskemik vasküler hastalıkları öngörmede kullanılabileceği belirtilmiştir (22,26).

Bu amaçla çalışmamızda, şizofreni hastalarında artan kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskini belirlemede tam kan viskozitesinin rolünü incelemek için

şizofreni akut ve remisyon dönemleri arasında tam kan viskozite değerleri karşılaştırılmıştır. Literatür taramalarından edinilen bilgilerimize göre çalışmamız, şizofreni hastalarında akut ve remisyon dönemlerinde tam kan viskozitesinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızın ana bulgularından biri tam kan viskozite değerinin ve parametrelerinin şizofreninin akut dönemi ile tedavi altında olduğu remisyon dönemi arasında değişiklik göstermemesidir. Ayrıca kullanılan ilaç türü, depo antipsikotik kullanımı, sigara ve yaş, hastalık süresi, yatış sayısı gibi diğer klinik değişkenlerin viskozite değişimi üzerine etkisi saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda emosyonel veya fiziksel stres ile hematokrit değerlerinde artış olduğu görülmüş ve stres polisitemi olarak adlandırılmıştır (157). Levine ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada stres altında, psikotik ve psikotik olmayan hastalarda viskozite değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya nöropsikiyatri servisinde yatan; anksiyete belirtileri göstermeyen 4 nevrotik hasta, belirgin anksiyete semptomları olan 5 nevrotik hasta ve hepsi EKT alan 6 psikotik hasta dahil edilmiştir. Tüm gruplarda ilk kan tetkiki hastaneye yatan tüm hastalarda olduğu gibi rutin olarak alınmıştır. İlk iki grupta ikinci kan örneği, ilk sonuçlarında sorun olduğu söylenip stres oluşturulduktan sonra alınmıştır. Üçüncü kan örneği ise saatler sonra hastalara kan tetkiki sonuçlarının normal olduğu söylendikten sonra alınmıştır. Psikozu olan hasta grubunda stres faktörü olarak EKT alınmış ve tedavi öncesi ve sonrasında kan örnekleri alınmıştır. Gruplar arasında bazal viskozite değerleri arasında çok az farklılık saptandığı belirtilmiştir. İlk grupta fizyolojik veya psikolojik tepki görülmemiş ve stres öncesi ve sonrasında viskozite değerleri arasında fark saptanmamıştır. İkinci grupta davranışsal ve psikolojik stresle uyumlu olarak viskozitede artış görülmüştür. Psikozu olan 3. gruptaki hastaların stres yoğunluğu diğer gruplardan daha yüksek bulunmuş ve viskozitedeki artışın daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Emosyonel stres ile kan viskozitesinde artışın olduğu gösterilmiş ve stres yoğunluğu ile viskozite artış hızı arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir (156).

Polonya'da yapılan naturalistik, retrospektif bir çalışmada akut dönemdeki şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon hastalarında kırmızı kan hücreleri parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu amaçla 2011-2016 yılları arasında yataklı tedavi

ünitelerinde tedavi gören erkek ve kadın hastaların verileri taranmış ve hastaneye yattıkları zaman, genellikle yatışın ertesi günü alınan ilk kan tetkikleri kaydedilmiştir. Hastaneye yatırılan hastaların ek fiziksel hastalıkları diğer branş hekimlerine yönlendirildiği için, verileri alınan hasta grubunun ek fiziksel hastalığı olmadığı varsayılmıştır. Çalışmada şizofreni hastalarında ortalama RBC, HGB, HCT, MCHC değerleri diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada şizofreni hastalarında anemi görülme sıklığı diğer hastalıklara göre daha düşük bulunmuştur. Şizofreni hastalarında eritrosit deformabilitesinde azalmanın ve agregasyonda artışın, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (29). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda eritrosit sayısını etkileyebilecek ek fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar ile ilaç kullanımı dışlanmıştır. Ayrıca sadece erkek hasta alınarak, erkek ve kadınlar arasındaki cinsiyete bağlı eritrosit ve hematokrit değerlerindeki değişikliklerin tam kan viskozitesini etkilemesi önlenmeye ve daha homojen bir örneklem elde edilmeye çalışılmıştır.

Şizofreni hastalarında hematokrit değerlerinin incelendiği bir çalışmada psikiyatri servislerinde yatan akut dönemdeki 91 hasta, fiziksel hastalıklar dışlanarak çalışmaya dahil edilmiştir. Erkek ve kadın hastaların dahil edildiği çalışmaya 91 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Çalışmada şizofreni hastalarında hematokrit değerleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hematokrit değerleri ile BPRS (kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği) parametreleri arasındaki korelasyona bakılmış, sadece şüphecilik ile negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca hastalık süresi ile HCT arasında da negatif korelasyon görülmüştür. Bu korelasyonların tesadüfi olduğu düşünülmüş ve anlamlı görülmemiştir (157). Çalışmamıza benzer şekilde fiziksel hastalıkların dışlandığı bu çalışmada, HCT ve hastalık süresi arasındaki korelasyonların zayıf olması, bu korelasyonun tesadüfi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Majör depresyon kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmekte ve miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, depresyon semptomlarının varlığının daha yüksek kardiyak komplikasyon riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden sayılabilecek stres

hemokonsantrasyonu depresyon tanılı hastalarda sistematik olarak inceleyen bir çalışmaya, ayaktan polikliniğe başvuran 146 depresyon hastası ve 46 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Ek psikiyatrik ve fiziksel hastalığı olan, son 6 ayda EKT alan, alkol ve madde kullanımı olan, desipramin veya fluoksetine daha önce yanıt vermeyen, desipramin veya fluoksetin haricinde antidepresan kullanımı olan, aktif intihar düşüncesi tarifleyen, psikoterapi alan, genel tıbbi duruma bağlı depresyon tanısı olan ve gebelik veya emzirme döneminde olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Son 2 haftadır antidepresan tedavi almayan hastalara; ilk hafta tek kör plasebo uygulanmış, ikinci haftadan itibaren ise çift kör bir şekilde rastgele desipramin veya fluoksetin başlanmıştır. Çalışmada depresyonu olan hastalarda tam kan viskozite değerleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, 8 haftalık antidepresan tedavi sonrası ise hemoreolojik değişiklerde düzelme görülmüş, viskozite değerleri kontrol grubu ile aynı seviyede saptanmıştır. Çalışmada emosyonel stres sonucu olarak tam kan viskozitesinde görülen artışın, koroner arterlerin dallanma bölgelerindeki basınçta azalmaya ve aterojenik maddelere maruz kalma süresinin artmasına neden olabileceği ve bu mekanizma ile kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Depresyon tedavisi ile depresyonla ilişkili miyokard infarktüsü riskinde azalma olduğu bilinmektedir ve çalışmada viskozitenin tedavi ile azalması bu bilgiyi desteklemektedir (180). Şizofreni hastalarında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden sayılan tam kan viskozitesinin değişimini incelediğimiz çalışmada, bu çalışmaya benzer şekilde dışlama kriterleri uygulanarak, tam kan viskozitesini etkileyebilecek faktörlerin etkileri azaltılmaya çalışılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda tedavi ile tam kan viskozitesi ve parametrelerinde değişiklik saptanmamıştır. Tam kan viskozitesi değerlerinde, hematokrit dışında eritrosit deformabilitesi ve akışkanlığının ve total proteinin de etkili olduğu bilinmektedir. Akut ve remisyon dönemleri arasında tam kan viskozite değerleri arasında fark görülmemesi, viskozitede etkili diğer faktörlerin değişimine bağlı olabilir.

Yao ve ark.'nın şizofreni hastalarında eritrosit membran dinamiğini inceledikleri çalışmaya 26 erkek şizofreni hastası ve 22 sağlıklı kontrol alınmıştır. Tüm hastalara, 5-20 mg/gün arası haloperidol ile stabilize edildikten sonra nüks olana kadar veya 1 yıl boyunca plasebo verilmiştir. 26 hastanın 16'sı haloperidol ve

plasebo fazını tamamlayabilmiş, 10 hastada ise nüks görülmüştür. Haloperidol kullanan hasta grubu ile ilaç kullanmayan hastalar ve kontrol grubu arasında, eritrosit membran akışkanlığı için fark bulunmamıştır. Ancak tedavinin kesilmesi ile nüks görülen hastalarda, eritrosit membran akışkanlığı ortalama değeri haloperidol tedavisi alan aynı hastaların ortalamasından anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Eritrosit membran akışkanlığındaki değişimin haloperidol tedavisinden, plazma kolesterol seviyesinden ve klinik değişkenlerden bağımsız olduğu bildirilmiş, akışkanlıktaki azalma psikoz ile ilişkilendirilmiştir (181).

Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda şizofreni akut ve remisyon dönemleri arasında tam kan viskozitesi değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tam kan viskozitesinin ana belirleyicileri hematokrit, eritrositlerin şekil değiştirebilirliği, total protein ve plazma viskozitesidir. Eritrosit şekil değiştirebilirliğinde akut dönemde görülen bu azalmanın, remisyon döneminde tam kan viskozitesinin diğer parametreleri tarafından kompanse edilerek hemodinamik dengenin sağlanmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da kullanılan ilaç türü, depo antipsikotik kullanımı ve klinik değişkenler ile tam kan viskozite değerleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda özellikle ikinci kuşak antipsikotik kullanımı ile kilo alımı, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi ile karakterize metabolik sendrom riskinin şizofreni hastalarında arttığı saptanmıştır. Metabolik sendrom ise kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle klozapin ve olanzapin ile görülen kilo artışı dislipidemiye sebep olabilir. Ketiapin gibi bazı antipsikotikler ise kilo alımından bağımsız olarak dislipidemiye yol açarlar. Ziprasidon ve aripiprazolün serum lipit seviyelerini arttırmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (77,182,183).

Çalışmaya alınan hasta grubumuzun remisyon döneminde LDL, total kolesterol, trigliserit değerleri akut döneme göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. HDL ise remisyon döneminde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ilaç türüne göre viskozitede anlamlı değişiklik görülmese de, atipik antipsikotik kullanan hastaların çoğunlukta olması, remisyon döneminde akut döneme kıyasla artan ve kardiyovasküler risk belirteci olan dislipidemiye katkı sağlamış olabilir. Çalışmaya

dahil olan hastaların çoğunluğunun atipik antipsikotik kullanımı ile remisyonda olması kan lipit seviyelerinde saptadığımız bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Kensey'in kardiyovasküler hastalık ve hemoreolojik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelediği derlemede; tam kan viskozitesinin aterosklerozun nedensel belirleyicisi olduğu ve artan viskozitenin diğer KVH risk faktörleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Viskozite gibi hemoreolojik değişkenlerin, dislipidemi ve HT gibi geleneksel KVH risk faktörleri kadar iskemik hastalıkları öngörebileceği vurgulanmıştır. Özellikle yaşlı hastalarda tam kan viskozitesinin LDL ve diyastolik kan basıncı kadar güçlü; sigaradan daha iyi bir belirteç olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. LDL, total kolesterol, HDL ve trigliserit gibi KVH risk faktörlerinin tam kan viskozitesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. LDL, total kolesterol ve trigliserit tam kan viskozitesi ile pozitif yönde ilişki gösterirken; HDL negatif yönde ilişki göstermektedir (22). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak LDL, HDL ve trigliserit değerleri ile tam kan viskozite değişimi arasında zayıf derecede ilişki saptanmış, total kolesterol ile orta derecede ilişkinin olduğu görülmüştür.

Literatürde kan lipitleri ile serum osmolarite değerlerinin incelendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda serum osmolarite değişimi ile kan lipitleri arasındaki ilişkiye bakılmış ve korelasyon saptanmamıştır.

İleri yaş kardiyovasküler risk faktörleri arasında sayılmaktadır ve viskozite ile ilişkilidir (22). Tam kan viskozitesinin yaş ile değişmediği, pozitif veya negatif yönde korelasyon gösterebildiği çalışmalar mevcuttur. Metabolik sendrom ile viskozite arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada yaş ile tam kan viskozitesi arasında zayıf derecede negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır (184). Yaşlanma ile tam kan viskozitesinin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise plazma fibrinojen konsantrasyonun yaşla beraber arttığı; ancak hemoglobin, eritrosit sayısı ve trombosit sayısının ise yaşla beraber anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır . Bu çalışmada erkeklerde HSR'de tam kan viskozitesinin yaş ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Yüksek kesme hızında fibrinojen konsantrasyonundan daha çok HCT değerinin tam kan viskozitesinde belirleyici olması ve erkeklerde yaş ile HCT değerinin düşmesi, yaşla beraber viskozitedeki azalmayı açıklamaktadır (185).

Ayrıca yaşlanmayla birlikte vücut su miktarının azalması ile serum osmolaritesinde artış görülebildiği çalışmalarda belirtilmektedir (131). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yaş ile, HSR ve LSR'de tam kan viskozite değerleri arasında zayıf derecede negatif yönlü; remisyon dönemi serum osmolarite değerleriyle de zayıf derecede pozitif yönlü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Majör kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden biri olan sigara kullanımı da diğer risk faktörleri gibi viskozite artışı ile ilişkili saptanmıştır. Tam kan viskozitesinin özellikle yaşlı popülasyonda kardiyovasküler hastalıkları öngörmede sigara kullanımından daha güçlü bir belirleyici olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (22). Ayrıca sigara kullanımı olan hastalarda HCT ve tam kan viskozitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (184). Ancak bizim çalışmamızda sigara kullanımına göre osmolarite ve viskozite değerlerinde, akut dönemde HSR'de tam kan viskozitesi dışında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Akut dönemde 1 paketten az sigara kullanan grubun HSR'de tam kan viskozitesi, 1 paketten fazla sigara kullanan gruptan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda HSR 1 ve HSR 2 arasındaki sınırda anlamlı farkın sebebi sigara dışında HCT ve total proteini etkileyen ve dışlayamadığımız faktörlerin etkisine bağlı olabilir.

5.3. KISITLILIKLAR VE ZORLUKLAR

Çalışmada hasta grubunun, menstrüel döngünün osmolarite ve viskozite üzerindeki etkisinin karıştırıcı faktör olmaması için sadece erkeklerden oluşması genel şizofreni popülasyonunu tam yansıtmıyor olabilir.

Çalışmaya sadece Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesine bağlı Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'nden hasta alınmış olması örneklemi sınırlandırmakta ve genel popülasyona genellenmesini zorlaştırmaktadır.

Osmolarite ve viskozitenin hesaplandığı formüllerin güvenilirliği çalışmalarda kanıtlanmıştır ancak osmolaritenin osmometre ve viskozitenin viskometre ile direkt yolla ölçülmesi, formüllerle indirekt hesaplanmasından daha hassas sonuçlar verecektir.

Hastalardan kan örnekleri 8 saat açlık sonrası alınmasına rağmen öncesinde diyet ve egzersiz alışkanlıklarının farklı olması kan değerlerini etkilemiş olabilir.

Hastaların akut dönem yatışlarında dehidratasyona yol açabilen fiziksel kısıtlamanın uygulanıp uygulanmadığı bilinmemektedir.

Polidipsi öyküsü hastanın kendisinden ve ailesinden alınmıştır, akut dönemde ise hastane kayıtlarından ulaşılmaya çalışılmıştır ancak öznel değerlendirme ve geriye dönük bilgiler olduğu için güvenilirliği araştırılmalıdır.

Hastaların kullandığı antipsikotik ilaç türlerinin farklı olması karıştırıcı faktör olabilir.

Çalışma örnekleminda hasta sayısının az olması istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkması için yeterli olmayabilir.

Son olarak çalışmanın retrospektif nitelikte olması ve sağlıklı kontrol grubunun olmaması diğer kısıtlılıkları oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız şizofreni hastalarında plazma osmolaritesi ve hemoreolojik değişiklikleri inceleyen çalışmalar içerisinde, akut ve remisyon döneminin karşılaştırılması ile farklılık göstermektedir. Çalışmamızda Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezleri'ne başvuran ve şizofreni tanısı ile takip edilen 121 hastanın akut ve remisyon döneminde sosyodemografik ve klinik özellikleri, serum osmolarite, tam kan viskozitesi ve kan lipit düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda;

- Remisyon döneminde osmolarite parametrelerinden glukoz ve BUN değerlerinde artma, sodyum değerlerinde ise azalma saptandığı ancak hemodinamik dengenin korunduğu ve serum osmolarite değerleri arasında anlamlı fark olmadığı;
- Akut ve remisyon dönemleri arasında hematokrit ve total protein gibi viskozite parametreleri ve tam kan viskozite değerleri arasında anlamlı fark saptanmadığı;
- Akut ve remisyon dönemleri arasında LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol değerlerindeki değişim ile tam kan viskozite değerlerindeki değişim arasında korelasyon olduğu ve bu korelasyonun en belirgin olarak total kolesterol değerlerinde görüldüğü;
- Remisyon döneminde akut döneme göre total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinde anlamlı olarak artış saptansa da bu artışın tam kan viskozitesi ve serum osmolaritesinde gözlenmediği,
- Depo antipsikotik kullanımı, ilaç türü, yatış sayısı, yaş, hastalık süresi ve laboratuvar değerleri arasındaki süre gibi klinik verilerin tam kan viskozitesi ve serum osmolaritesindeki değişime etkisinin olmadığı,

- Yaş ile tam kan viskozitesi arasında negatif bir korelasyonun olduğu sonucuna varılmıştır.
- Şizofreni hastalarında osmolarite ve viskozitenin hastalığın seyrindeki rolünü anlayabilmek için daha geniş örneklemle yapılan, kadın hastaların ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği, genel popülasyonu temsil edebilecek uzunlamasına çalışmalara gereksinim vardır.

Dopaminin merkezi sinir sistemi dışında periferik dokularda etkilerinin araştırıldığı çalışmaların, şizofrenide görülen komorbidite ve mortalitenin azaltılmasında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında dopaminin periferik etkilerinin incelendiği, geniş gruplu hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Sciences/Clinical Psychiatry [Internet]., (Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry), 356–359.

2. Eaton WW. Evidence for Universality and Uniformity of Schizophrenia around the World: Assessment and Implications. In Search for the Causes of Schizophrenia 1999,

3. American Psychiatric Association. (1997). Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry 154(4 Suppl.):1-63.

4. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am Heart J 2005; 150:1115–21.

5. Göktalay G. Uzbay T.İ. (Ed). Antipsikotik İlaçlar. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, Stephen M. Stahl 3.baskı. İstanbul medikal yayıncılık 2012; 327-451.

6. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. Schizophr Res 2000;43(2-3):135-45.

7. Erstad BL. Osmolality and osmolarity: Narrowing the terminology gap. Pharmacotherapy 2003; 23:1085–6.

8. Fazekas AS, Funk GC, Klobassa DS, Rüther H, Ziegler I, Zander R, Semmelrock HJ. Evaluation of 36 formulas for calculating plasma osmolality. Intensive Care Med 2013; 39:302–8.

9. Arévalo-Lorido JC, Gómez JC, Formiga F, Conde-Martel A, Carrera-Izquierdo M, Muela-Molinero A, Dávila-Ramos MF, Serrado-Iglesias A, Manzano-Espinosa L, Montero-Pérez-Barquero M. High serum osmolarity at admission determines a worse outcome in patients with heart failure: Is a new target emerging? Int J Cardiol [Internet] Elsevier B.V., 2016; 221:238–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.084

10. Zumrutdal A. Basic principles in liquid electrolyte treatment. Anadolu Kardiyol Dergisi/The Anatol J Cardiol 2012;171–7.

11. Verbalis JG. How does the brain sense osmolality? J Am Soc Nephrol 2007; 18:3056–9.

12. Bourque CW, Oliet SHR, Richard D. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. Front Neuroendocrinol 1994;15:231–74.

13. McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF. Hastalıkların Patofizyolojisi, Klinik Tıpla Bir Tanışma. Palme Yayıncılık 2006;539–40.

14. Gildea JJ, Xu P, Kemp BA, Carey RM, Jose PA, Felder RA. The Dopamine D 1 Receptor and Angiotensin II Type-2 Receptor are Required for Inhibition of Sodium Transport Through a Protein Phosphatase 2A Pathway. Hypertens (Dallas, Tex 1979) 2019;73:1258-65.

15. Gildea JJ. Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2009, p. 18(1): 28–32.

16. Armando I, Villar VAM, Jose PA. Dopamine and renal function and blood pressure regulation. Compr Physiol 2011; 1:1075–117.

17. Yao B, Harris RC, Zhang M-Z. Intrarenal dopamine attenuates deoxycorticosterone acetate/high salt-induced blood pressure elevation in part through activation of a medullary cyclooxygenase 2 pathway. Hypertens (Dallas, Tex 1979) [Internet] 2009 [cited 2019 Nov 4]; 54:1077–83. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137174

18. Lee MR. Dopamine and the kidney: 10 years on. Clin Sci. 1993;84: 357–375.

19. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, Uzman O, Borklu EB, Cinier G, Hayiroglu MI, Tatlisu K, Eren M. Can we use plasma hyperosmolality as a predictor of mortality for ST-segment elevation myocardial infarction? Coron Artery Dis 2017; 28:70–6.

20. Gunduz-Bruce H, Narr KL, Gueorguieva R, Toga AW, Szeszko PR, Ashtari M, Robinson DG, Sevy S, Kane JM, Bilder RM. CSF sub-compartments in relation to plasma osmolality in healthy controls and in patients with first episode schizophrenia. Psychiatry Res - Neuroimaging 2007; 155:57–66.

21. Gündogan Ü. Reoloji. Gazi Medical Journal. 1990,

22. Kensey KR. The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. Curr Med Res Opin 2003; 19:587–96.

23. Devereux RB, Case DB, Alderman MH, Pickering TG, Chien S, Laragh JH. Possible role of increased blood viscosity in the hemodynamics of systemic hypertension. Am J Cardiol 2000;85:1265-8.

24. Peter W. R, Eleanor L, Hamılton E H, Wıllıam H. A. Viscosity of normal human blood. J Appl Physiol 1963; 19:117–22.

25. De Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. Circulation 1990; 81:107–17.

26. Peters SAE, Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe HD, Lowe GDO. Plasma and blood viscosity in the prediction of cardiovascular disease and mortality in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. Eur J Prev Cardiol 2017; 24:161–7.

27. Lawrence JH, Berlın NI. Relative polycythemia; the polycythemia of stress. Yale J Biol Med 1952;21:498-505.

28. Lowe GDO. 1 Blood rheology in vitro and in vivo. Baillieres Clin Haematol 1987;

29. Szczepocka E, Wysokiński A. Red blood cells parameters in patients with acute schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. Psychiatr Danub 2018; 30:323–30.

30. Buchanan RW, Carpenter WT. Sizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA (editors). Kaplan & Sadock's Compherensive Textbook of Psychiatry, Volum II.

31. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N, Burstein R, Murray CJL, Vos T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2013; 382:1575–86.

32. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiologic Reviews. 2008, p. 67–76.

33. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (Ed.) (2007) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.

34. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Turkiye'de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Uzerine Sistematik Bir Gozden Gecirme. Turk Psikiyatri Dergisi 2011;22(1):40-52.

35. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. International Review of Psychiatry. 2010,

36. Saka MC AC. Şizofreni Epidemiyolojisi. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (editors) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar 2007;13–28.

37. Öztürk O. , Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti; 2015. Syf. 189-733.

38. Işık E. Güncel Şizofreni. 1. Baskı. Ankara: Format Matbaacılık, Ankara, 2006, 18-223.

39. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-V), Köroğlu E (çeviri ed.) 5. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.

40. Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. Dialogues in clinical neuroscience. 2010, p. 305–15.

41. Köroğlu, E. Güleç, C. (2007). Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

42. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. Am J Med Genet - Semin Med Genet 2000; 97:12–7.

43. Özer S, Yazıcı K. Şizofreni Genetiğinde Yöntemsel Sorunlar ve Genetik Belirleyiciler (Endofenotip) Yaklaşımı. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (editors) Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Ankara Türkiye Psikiyatr Derneği; 2007;72–106

44. Levinson DF. Molecular genetics of schizophrenia: A review of the recent literature. Curr Opin Psychiatry 2003; 16:157–70.

45. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. Arch Gen Psychiatry 2012;69:776–86.

46. Kaalund SS, Newburn EN, Ye T, Tao R, Li C, Deep-Soboslay A, Herman MM, Hyde TM, Weinberger DR, Lipska BK, Kleinman JE. Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. Mol Psychiatry 2014;19:1258–66.

47. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. Schizophrenia Bulletin. 2009, p. 35(3): 549-62.

48. Fiş NP, Berkem M. Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansimalari. Klin Psikofarmakol Bul 2009; 19:313–22.

49. Bucolo C, Leggio GM, Drago F, Salomone S. Dopamine outside the brain: The eye, cardiovascular system and endocrine pancreas. Pharmacol Ther 2019;[Epub ahead of print].

50. Mundo E, Altamura AC VS et al. MCP-1 gene (SCYA2) and schizophrenia: A case-control association study. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics. 2005, p. 132B(1):1-4.

51. Işık E, Coşkunol H, Evren C, Işık U. Şizofreni ve Alkol Madde Bağımlılığı. 1.baskı, İstanbul: Sigma Publishing, 2015.

52. Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. Schizophr Bull 2012; 38:958–66.

53. Aniline O, Pitts FN. Phencyclidine (PCP): A review and perspectives. Crit Rev Toxicol 1982; 10:145–77.

54. Haldun S, Alptekin K, Atbaşoğlu C, Hasan H, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007, 16;8.

55. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry 2000;157:16-25.

56. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biological Psychiatry. 1999, p. 46(6):729-39.

57. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stöber G, Willinger U, Murray RM. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: An individual patient data meta-analysis. Schizophr Bull 1999;25(3):413-23.

58. Bersani G, Taddei I, Manuali G, Ramieri L, Venturi P, Osborn J, Pancheri P. Severity of obstetric complications and risk of adult schizophrenia in male patients: A case-control study. J Matern Neonatal Med 2003; 14:35–8.

59. Dalman C, Thomas H V., David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia: Population-based case-control study. Br J Psychiatry 2001;2001;179(5):403-8.

60. Esen-Danacı, A., et al., Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 2018.

61. Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th edition)(Türkçe Baskı Güneş Kitabevi). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. syf. 1329-1550.

62. Conley RR, Kelly DL. Pharmacologic treatment of schizophrenia. Third ed. New York: Professional Communications Inc, 2007, 13-14.

63. Deveci A, DANACI AE. Şizofrenide erken uyarıcı belirtiler. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 2006;19(1):20-3.

64. Lieberman, J. A., Stroup, T. S., Perkins, D. O.(2006). Textbook of Schizophrenia (1st ed.) Washington: American Psychiatric Publishing.

65. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: A 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull 1998; 24:75–85.

66. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. American Journal of Psychiatry. 2005, p. 162(3):441-449.

67. Yağcıoğlu E.A. Şizofreni Tedavisi ve Antipsikotik İlaçlar. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005; 1: 49-57.

68. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni 1. Cilt, 4. baskı. Ceylan ME, Çetin M (editörler). İncekara Kağıt Mat San ve Dış Tic Ltd Şti. İstanbul 2009, 83-936.

69. Fitton A, Heel RC. Clozapine: A Review of its Pharmacological Properties, and Therapeutic Use in Schizophrenia. Drugs 1990;40(5):722-747.

70. Umbricht DSG, Pollack S, Kane JM. Clozapine and weight gain. In Journal of Clinical Psychiatry 1994, p. 157–60.

71. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB, Dieset I, Andreassen OA. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes and interventions. Front Psychiatry 2014; 5:1–12.

72. Kirkpatrick, B. and C. Tek, Schizophrenia: Clinical features and psychopathology concepts. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: p. 1416-1436.

73. Van Gaal LF. Long-term health considerations in schizophrenia: Metabolic effects and the role of abdominal adiposity. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16:142–8.

74. Shao M, Tian H, Wang L, Jiang D, Ji F, Zhuo C. Mortality risk following acute coronary syndrome among patients with schizophrenia: A meta-analysis. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet] Elsevier Inc, 2020; 96:109737. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109737

75. Remington G. Schizophrenia, antipsychotics, and the metabolic syndrome: is there a silver lining? Am J Psychiatry 2006; 163:1132-1134.

76. Azad MC, Shoesmith WD, Al Mamun M, Abdullah AF, Naing DKS, Phanindranath M, Turin TC. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia. Asian Journal of Psychiatry. 2016, p. 28–36.

77. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. Schizophr Res 2005; 80:19–32.

78. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında Metabolik Sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. Türk Psikiyatri Derg 2008; 19: 124-32.

79. Bakos CD, Berecz R, Degrell I. Effect of atypical antipsychotics on metabolism. Neuropsychopharmacol Hung 2004;6: 86-9.

80. McIntyre RS, Trakas K, Lin D, Balshaw R, Hwang P, Robinson K, Eggleston A. Risk of Weight Gain Associated with Antipsychotic Treatment: Results from the Canadian National Outcomes Measurement Study in Schizophrenia. Can J Psychiatry 2003;48:689-6.

81. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. Eur Neuropsychopharmacol 2006;16:149-55.

82. Lieberman JA, Scott Stroup T, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353:1209-23.

83. 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;69:472-9.

84. Elman I, Borsook D, Lukas SE. Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: Implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. Neuropsychopharmacology. 2006, p. 31:2091-120.

85. Goudie AJ, Halford JCG, Dovey TM, Cooper GD, Neill JC, Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL. H1-histamine Receptor Affinity Predicts Short-term Weight Gain for Typical and Atypical Antipsychotic Drugs [1]. Neuropsychopharmacology. 2003, p. 28: 2209.

86. Gianfrancesco F, White R, Wang R hua, Nasrallah HA. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: Evidence from a large health plan database. J Clin Psychopharmacol 2003;23: 328-329.

87. Kritharides L, Chow V, Lambert TJR. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. Med J Aust 2017; 206:91–5.

88. Ecder T., Vatansever S., Güler K. Sıvı-Elektrolit ve Asit-Baz Dengesi. Eylül 2007, 9. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi.kongre metinleri sayfa: 17-21.

89. Purssell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RB. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. Ann Emerg Med 2001;38 (6): 653–9.

90. Mason WT, Hatton GI, Kato M, Bicknell RJ. Signal transduction in the neurohypophyseal compartments. Prog Brain Res 1992; 92:267–76.

91. Johnson AK, Thunhorst RL. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: Visceral sensory signals and mechanisms of central integration. Front Neuroendocrinol 1997;18 : 292 –353.

92. Baylis PH, Thompson CJ. Osmoregulation of Vasopressin Secretion and Thirst in Health and Disease. Clinical Endocrinology. 1988, p. 29 : 549 –576.

93. Bourque CW, Ciura S, Trudel E, Stachniak TJE, Sharif-Naeini R. Neurophysiological characterization of mammalian osmosensitive neurones. In Experimental Physiology 2007, p. 92 : 499 –505.

94. Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. Nat Rev Neurosci 2008; 9:519–31.

95. Johnson AK. The sensory psychobiology of thirst and salt appetite. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2007, p. 39, 1388–1400.

96. Thrasher TN. Osmoreceptor mediation of thirst and vasopressin secretion in the dog. Fed Proc 1982;41: 2528 –2532.

97. Zerbe RL, Robertson GL. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: Effect of various solutes. Am J Physiol - Endocrinol Metab 1983;244: E607–E614.

98. Larsen EH, Deaton LE, Onken H, O'Donnell M, Grosell M, Dantzler WH, Weihrauch D. Osmoregulation and excretion. Compr Physiol 2014;405–573.

99. DiBona GF. Neural control of the kidney: Functionally specific renal sympathetic nerve fibers. In American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology 2000, p. 279(5):R1517-24.

100. Chen, Jiatong (Steven); Al Khalili Y. Physiology, Osmoregulation and Excretion. StatPearls Publ 2019;

101. Koçyiğit PDTADDÖG• DDİ. Böbrek Fizyopatolojisi [Internet]. 2017, 11–15 p. Available from: http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/bobrek-fizyopatolojisi-kitabi.pdf

102. Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: Dynamics and contributions. Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol 2007; 292

103. Welch WJ, Wilcox CS. Role of nitric oxide in tubuloglomerular feedback: Effects of dietary salt. In Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 1997, p. 24: 582-6.

104. Saito Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. Journal of Cardiology. 2010, p. 56: 262—270.

105. Wong PCY, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. Adv Physiol Educ 2017;Jun 01;41(2):179-185.

106. Demirtas S, Karaboğa ihsan, Karaca T. Natriüretik Peptitler. Int J Basic Clin Med [Internet] 2014; 7653:157–64. Available from: http://dergipark.gov.tr/download/article-file/209098

107. Acharya V, Olivero J. The Kidney as an Endocrine Organ. Methodist Debakey Cardiovasc J 2018; 14:305–7.

108. Ecder T. Renin inhibisyonu ve böbrek. Türk Kardiyol Dern Ars 2009;28–31.

109. Carey RM. Renal dopamine system: Paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure. Hypertension 2001; 38:297–302.

110. Choi MR. Renal dopaminergic system: Pathophysiological implications and clinical perspectives. World J Nephrol 2015; 4:196–212.

111. Banday AA, Diaz AD, Lokhandwala M. Kidney dopamine D1-like receptors and angiotensin 1-7 interaction inhibits renal Na+ transporters. Am J Physiol Renal Physiol 2019;F949–56.

112. Soares-da-Silva P, Fernandes MH, Pinto-do-OA PC. Cell inward transport of l-DOPA and 3-O-methyl-l-DOPA in rat renal tubules. Br J Pharmacol 1994; 112:611–5.

113. Seri I, Kone BC, Gullans SR, Aperia A, Brenner BM, Ballermann BJ. Influence of Na+ intake on dopamine-induced inhibition of renal cortical Na+-K+-ATPase. Am J Physiol - Ren Fluid Electrolyte Physiol 1990;258:F52–F60.

114. Eklöf AC, Holtbäck U, Sundelöf M, Chen S, Aperia A. Inhibition of COMT induces dopamine-dependent natriuresis and inhibition of proximal tubular Na+,K+-ATPase. Kidney Int 1997;52:742–747.

115. Tiago Guimarães J, Soares-da-Silva P. The activity of MAO A and B in rat renal cells and tubules. Life Sci 1998;62:727–737.

116. Soares-Da-Silva P, Serrão MP, Vieira-Coelho MA. Apical and basolateral uptake and intracellular fate of dopamine precursur L-dopa in LLC-PK1cells. Am J Physiol - Ren Physiol 1998;274:F243–F251.

117. Isobe-Sasaki Y, Fukuda M, Ogiyama Y, Sato R, Miura T, Fuwa D, Mizuno M, Matsuoka T, Shibata H, Ito H, Ono M, Abe-Dohmae S, Kiyono K, Yamamoto Y, Kobori H, Michikawa M, Hayano J, Ohte N. Sodium balance, circadian BP rhythm, heart rate variability, and intrarenal renin–angiotensin–aldosterone and dopaminergic systems in acute phase of ARB therapy. Physiol Rep 2017;5: pii: e13309.

118. Felder RA, Jose PA. Mechanisms of disease: The role of GRK4 in the etiology of essential hypertension and salt sensitivity. Nature Clinical Practice Nephrology. 2006, p. 2:637–650.

119. Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, Ng G, George SR, Torchia J, Van Tol HHM, Niznik HB. Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. Nature 1991; 350:614 – 661.

120. Tiberi M, Caron MG. High agonist-independent activity is a distinguishing feature of the dopamine D1B receptor subtype. J Biol Chem 1994;269: 27925–27931.

121. Armando I, Konkalmatt P, Felder RA, Jose PA. The renal dopaminergic system: Novel diagnostic and therapeutic approaches in hypertension and kidney disease. Translational Research. 2015, p. 165:505–511.

122. Brismar H, Asghar M, Carey RM, Greengard P, Aperia A. Dopamine-induced recruitment of dopamine D1 receptors to the plasma membrane. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:5573–5578.

123. Gill JR, Gullner HG, Lake CR, Lakatua DJ, Lan G. Plasma and urinary catecholamines in salt-sensitive idiopathic hypertension. Hypertension 1988;11:312–319.

124. Asico L, Zhang X, Jiang J, Cabrera D, Escano CS, Sibley DR, Wang X, Yang Y, Mannon R, Jones JE, Armando I, Jose PA. Lack of renal dopamine D5 receptors promotes hypertension. J Am Soc Nephrol 2011;22: 82–9.

125. Hollon TR, Bek MJ, Lachowicz JE, Ariano MA, Mezey E, Ramachandran R, Wersinger SR, Soares-da-Silva P, Liu ZF, Grinberg A, Drago J, Young WS, Westphal H, Jose PA, Sibley DR. Mice lacking D5 dopamine receptors have increased sympathetic tone and are hypertensive. J Neurosci 2002; 22:10801–10810, 2002.

126. Cuevas S, Villar VA, Jose PA, Armando I. Renal dopamine receptors, oxidative stress, and hypertension. International Journal of Molecular Sciences. 2013, p. 17553–72.

127. Shen Y, Cheng X, Ying M, Chang HT, Zhang W. Association between serum osmolarity and mortality in patients who are critically ill: A retrospective cohort study. BMJ Open 2017; 7:1–9.

128. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: A novel target for the prevention and retardation of kidney disease? Nature Reviews Nephrology. 2013, p. 9, 223–239.

129. Jimenez CAR, Ishimoto T, Lanaspa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, Cicerchi C, Inaba S, Le M, Miyazaki M, Glaser J, Correa-Rotter R, González MA, Aragón A, Wesseling C, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. Kidney Int 2014; 86:294–302.

130. Hahr JY. Physiology of the Alzheimer's disease. Med Hypotheses 2015; 85:944–6.

131. Hahr JY. Physiology of aging. Med Hypotheses [Internet] Elsevier, 2019; 123:83–5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.12.016

132. Walsh P, Spelman L, Sharifi N, Thakore JH. Male patients with paranoid schizophrenia have greater ACTH and cortisol secretion in response to metoclopramide-induced AVP release. Psychoneuroendocrinology 2005; 30:431–7.

133. Hoskins, R.G., Sleeper, F.H., 1933. Organic functions in schizophrenia. Arch. Neurol. Psychiatry 30, 123–140.

134. de Leon J, Verghese C, Tracy JI, Josiassen RC, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: A review of the epidemiological literature. Biological Psychiatry. 1994, p. 35, 408–419.

135. Raskind, M.A., Orenstein, H., Christopher, T.G., 1975. Acute psychosis, increased water ingestion, and inappropriate antidiuretic hormone secretion. Am. J. Psychiatry 132, 907–910.

136. Josiassen RC, Goldman M, Jessani M, Shaughnessy RA, Albazzaz A, Lee J, Ouyang J, Orlandi C, Czerwiec F. Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial of a Vasopressin V2-Receptor Antagonist in Patients with Schizophrenia and Hyponatremia. Biol Psychiatry 2008;64, 1097–1100.

137. Goldman MB. The mechanism of life-threatening water imbalance in schizophrenia and its relationship to the underlying psychiatric illness. Brain Res Rev [Internet] Elsevier B.V., 2009; 61:210–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.06.004

138. Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, Yamashiro H, Endo H, Fujii S, Fukami G, Masui K, Asukai N, Yonezawa Y. Abnormal physiological conditions in acute schizophrenic patients on emergency admission: Dehydration, hypokalemia, leukocytosis and elevated serum muscle enzymes. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1998;248:180–188.

139. Wedzicha JA, Hoffbrand BI. NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME AND HYPONATRAEMIA. Lancet [Internet] Elsevier, 1984 [cited 2019 Nov 16]; 323:963. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673684924218

140. Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Genc A, Kocabiyik M. Serum osmolarity in male patients with bipolar disorder manic episode. Exp Physiol 2017; 102:1264–8.

141. Clark C, Cotton LT. Blood-flow in deep veins of leg. Br J Surg 1968; 55:211–4.

142. Aslan R. Kan Viskozitesi ve Oksidan Stres. İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Derg, 2000; 3:135-141,.

143. Kameneva M V., Garrett KO, Watach MJ, Borovetz HS. Red blood cell aging and risk of cardiovascular diseases. Clin Hemorheol Microcirc 1998;18:67-74.

144. Kameneva M V., Watach MJ, Borovetz HS. Gender difference in rheologic properties of blood and risk of cardiovascular diseases. In Clinical Hemorheology and Microcirculation 1999, p. 21:357-63.

145. Gündogan NÜ, Oran A, Oto A, Müderrisoglu H: iskemik kalp hastalıklarında kan viskozitesindeki değişikliklerin mevsimlerle ilişkisinin incelenmesi. Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu Tıp Grubu Proje No:579 1989 ss 1-92.

146. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Welty TK. Association of blood pressure with blood viscosity in American Indians: The Strong Heart Study. Hypertension 2005; 45(4),:625–630.

147. Nwose EU. Cardiovasculer Risk Assessment and Support Techniques: Whole blood viscosity assessment issues I: Extrapolation chart and reference values. N Am J Med Sci 2010; 2(4),:165–169.

148. Fowler PBS. The thyroid, blood flow and atheroma. Qjm 2000; 93:477–85.

149. Banerjee R, Nageshwari K, Puniyani RR. The diagnostic relevance of red cell rigidity. Clin Hemorheol Microcirc 1998;16:203-10.

150. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO. Does sticky blood predict a sticky end? Associations of blood viscosity, haematocrit and fibrinogen with mortality in the West of Scotland. Br J Haematol 2003;122: 645–650.

151. Lowe G, Rumley A, Norrie J, Ford I, Shepherd J, Cobbe S. Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular diseasetle. West Scotl Coron Prev Study Thromb Haemost 2000;84, 553–558.

152. Koenig W, Sund M, Lowel H, et al. Association between plasma viscosity and all-cause mortality: results from the MONICA-Augsburg Cohort Study 1984–92. Br J Haematol 2000; 109:453– 458.

153. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 360, 7–22.

154. Marioni RE, Stewart MC, Murray GD, Deary IJ, Fowkes FGR, Lowe GDO, Rumley A, Price JF. Peripheral levels of fibrinogen, c-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia. Psychosom Med 2009; 71:901–6.

155. Ellwood PC, Pickering J, Gallacher JEJ. Cognitive function and blood rheology: Results from the Caerphilly cohort of older men. Age Ageing 2001; 30:135–9.

156. Levıne J, Luby E, Rauch A, Yesner R. Blood viscosity of psychotics and nonpsychotics under stress. Psychosom Med 1954; 16:398–403.

157. Mathew RJ, Wilson WH. Elevated hematocrit in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 1987; 22:907–10.

158. Benitone J. and Kling A. POLYCYTHEMIA OF HOSPITAL STRESS IN PSYCHIATRIC POPULATIONS * JERRY BENITONE and ARTHUR KLING (Received 27 May 1969) Summary--The admitting hemoglobin and hematocrit of 226 male patients in 3 Chicago hospitals was compared to the same values for 128 male. 1970; 14:105–8.

159. Schubert DSP, Rohira L. Polycythemia of stress in a psychiatric hospital population: Failure to replicate. J Psychosom Res 1981; 25:109–10.

160. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rahberi. 2019, 16 p.

161. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019,

162. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13: 261-275.

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

164. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised. ECDEU Assessment Manual. 1976, 534–537 p.

165. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and Labor Market Status in the Long Run in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2004;61(1): p. 28-33.

166. Yildiz M, Yazici A, Böke Ö. Demographic and clinical characteristi cs in schizophrenia: A multi center cross-sectional case record study. Turk Psikiyatr Derg 2010;21:1–12.

167. Belli H, Özçetin A, Ertem Ü ve ark. (2007) Şizofreni hastalarında bazı sosyodemografik özellikler ve tedavi ile ilişkili etkenler. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 8(2):102-12.

168. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet 2009; 374:635–45.

169. Ensari H, Gültekin BK, Karaman D, Koç A, Beşkardeş AF. Bolu Toplum Ruh Sağliği Merkezi hizmetlerinin şizofreni hastalarındaki yaşam kalitesi, yeti yitimi, genel ve sosyal işlevsellik üzerine etkisi: Bir yillik izleme sonuçlari. Anadolu Psikiyatr Derg 2013; 14:108–14.

170. Çetin Ö, Eker SS. Şizofreni ve özkıyım. Psikiyatride güncel yaklaşımlar. Current Approaches in Psychiatry. 2011;3:611–627.

171. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. Schizophr Res 2005; 76:135–57.

172. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 2012; 25:83–8.

173. Kaya H, Yücel O, Ege MR, Zorlu A, Yücel H, Günes H, Ekmekçi A, Yilmaz MB. Plasma osmolality predicts mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Kardiol Pol 2017; 75:316–22.

174. Kirino S, Sakuma M, Misawa F, Fujii Y, Uchida H, Mimura M, Takeuchi H. Relationship between polydipsia and antipsychotics: A systematic review of clinical studies and case reports. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet] Elsevier, 2020; 96:109756. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109756

175. Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, Yamashiro H, Matszaki I, Asukai N, Yonezawa Y. Laboratory findings in acute schizophrenia: Relevance to medical management on emergency admission. Gen Hosp Psychiatry 1999;1:220-7.

176. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: Etiology, differential, and treatment. Curr Psychiatry Rep 2007; 9:236–41.

177. Kudoh A, Kudo M, Ishihara H, Matsuki A. Increased plasma vasopressin and atrial natriuretic peptide in chronic schizophrenic patients during abdominal surgery. Neuropsychobiology 1998; 37:169–74.

178. Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Celikel G, Genc A, Emul M. Serum osmolarity and blood viscosity as a potential explanation for the pathophysiology of neuroleptic malignant syndrome. Int J Psychiatry Clin Pract [Internet] Taylor & Francis, 2019; 0:1–4. Available from: https://doi.org/10.1080/13651501.2019.1617884

179. Kalelioglu T, Kocabiyik M, Kok B, Unalan P, Sozen S, Yuksel O, Karamustafalioglu N. Does blood flow change according to mood? Blood rheology in bipolar disorder. Clin Psychopharmacol Neurosci 2018; 16:310–5.

180. Wong ML, Dong C, Esposito K, Thakur S, Liu W, Elashoff RM, Licinio J. Elevated stress-hemoconcentration in major depression is normalized by antidepressant treatment: Secondary analysis from a randomized, double-blind clinical trial and relevance to cardiovascular disease risk. PLoS One 2008; 3

181. Yao JK, van Kammen DP. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia I. membrane fluidity. Schizophr Res 1994; 11:209–16.

182. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. Am J Med 2005; 118 Suppl:15–22.

183. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2007, p. 882–90.

184. Irace C, Scavelli F, Carallo C, Serra R, Gnasso A. Plasma and blood viscosity in metabolic syndrome. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet] Elsevier Ltd, 2009; 19:476–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2008.11.005

185. Coppola L, Caserta F, De Lucia D, Guastafierro S, Grassia A, Coppola A, Marfella R, Varricchio M. Blood viscosity and aging. Arch Gerontol Geriatr 2000; 31:35–42.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Güler ÇELİKEL

Doğum yeri ve tarihi: Elazığ / 06.10.1990

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru);

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi 2008-2014

Elazığ Anadolu Lisesi 2004-2008

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

Pratisyen Hekim 2014- 2015

Asistan Hekim 2015-2020

IV- Mesleki Deneyimi:

Bingöl Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim, 2014

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Asistan Hekim, 2015-2020

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türkiye Psikiyatri Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Karamustafalioglu, N., Celikel, G., Kara, A., Celik, E., Kilic, C., Yalcin, S., ... & Kalelioglu, T. (2019). Comparison of systemic inflammation between psychotic and non-psychotic hospitalizations in acute episodes of bipolar disorder. European Neuropsychopharmacology, 29, S55-S56.

Celikel, G., Kalelioglu, T., Karamustafalioglu, N., Genc, A., Emul, M. (2019) Serum osmolarity and blood viscosity in neuroleptic malignant syndrome. ECNP

Kalelioglu, T., Karamustafalioglu, N., Celikel, G., Genc, A., Emul, M. Serum osmolarity and blood viscosity as a potential explanation for the pathophysiology of neuroleptic malignant syndrome. Int J Psychiatry Clin Pract. 2019 May 22:1-4

Karamustafalioglu, N., Kalelioglu, T., Celikel, G., Genc, A., Emul, M. Clinical utility of neutrophil–lymphocyte ratio in the diagnosis of neuroleptic malignant syndrome. Nord J Psychiatry. 2019 May - Jul;73(4-5):288-292.

KLOZAPİNE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİDE KOMBİNE ANTİPSİKOTİK KULLANIMI: BİR OLGU SUNUMU Güler Çelikel, Şakir Gıca, Serdar Salman, nesrin Karamustafalıoğlu; 4. Psikiyatri Zirvesi & 11. Ulusal Anksiyete Kongresi. (Poster bildirisi)

VII- Diğer Bilgiler

Bireysel psikoterapi: 2019-Halen

Destekleyici Psikoterapi Eğitimi: 2017-Halen

9. EKLER

EK 1 - Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 12/04/2019-E.12133

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-100
Konu : Dr.Güler ÇELİKEL'in Tez Konusu Onayı

İSTANBUL BAKIRKÖY PROF. DR. MAHZAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr.Güler ÇELİKEL'in tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Güven BEKTEMÜR
Dekan V.

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0 216 418 96 16 Faks0 216 418 96 20
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Zuhal YAZICI
Unvanı: Büro Personeli

T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
S.B.Ü. BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI
SUAM

02.04.2019

TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU KARARI

İlgi : Asist. Dr. Güler ÇELİKEL'in 25.03.2019 tarih ve 11531 sayılı dilekçesi

Hastanemizin Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Hastane Yönetici Başhekimi Doç. Dr. Murat ERKIRAN, Hastane Eğitim Koordinatörü Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU, üyeler Doç. Dr. Bekir TUĞCU, Doç. Dr. H. Dilek ATAKLI ve Doç. Dr. Gül KARAÇETİN'in katılımları ile 02.04.2019 tarihinde toplanmış;

Hastanemizin Psikiyatri Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi olarak görev ifa eden Asist. Dr. Güler ÇELİKEL'in, Program Yöneticisi tarafından belirlenen Tez Danışmanı Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU eşliğinde yürütülecek olan "Akut Psikotik Dönemin Fizyolojik Değerler Üzerine Etkisi" başlıklı tez protokolü ve ekleri 3359 Sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun Ek 9. Maddesine, 06.06.2016 tarih ve 29744 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarına ait Sağlık Tesisleri ve Üniversitelere ait İlgili Birimlerin Birlikte Kullanımı ve İşbirliği Usul ve Esasları Hakkında Yönetmeliği'ne, 26.04.2014 tarih ve 28983 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'ne, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 13.02.2014 tarihli Eğitim Planlama Kurulunun (EPK) Görevlerine Dair Yönergeye dayanarak hazırlanmış olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Yönergesine istinaden kurulumuzca 297 protokol no ile onaylanmıştır.

Ayrıca bilgileri ve ekleri verilen tez protokolü; gerekçesi, amaçları, yaklaşımı ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirildiğinde, çalışmanın belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinin, sonuçlarının yayın yapılmasının Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Murat ERKIRAN
Başkan

Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU
Eğitim Koordinatörü

Doç. Dr. Bekir TUĞCU
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
Üye

Doç. Dr. H. Dilek ATAKLI
Nöroloji Kliniği
Üye

Doç. Dr. Gül KARAÇETİN
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Üye

EK 2 - Bilgilendirilmiş Hasta ve Hasta Yakını Onam Formu

Sayın ……..

Bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Çalışmayı reddetme ve çalışmanın herhangi bir yerinde ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu durum herhangi bir cezai duruma veya tedaviniz için herhangi bir olumsuzluğa yol açmayacaktır. Çalışmaya katılmanız halinde hastalar için araştırmada 'sosyodemografik ve klinik özellikler veri formu, klinik izlem ölçeği, pozitif ve negatif semptomları değerlendirme ölçeği' uygulanacaktır. Sizlerden şizofreni hastalığının laboratuvar değerlerini araştırmak üzere bir tüp kan/ idrar örneği alınıp "Akut Psikotik Dönemin Fizyolojik Değerler Üzerine Etkisi" başlıklı çalışmamız için kullanılacaktır. Alınan kan/idrarda laboratuvar değerlendirmesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarında yapılacaktır.

Çalışmamız etik kuruldan izin alınarak gerçekleştirilmektedir. Bu olur formunun bir örneği size verildikten sonra çalışmaya başlanacaktır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar kimliğiniz bildirilmeden sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır. İstemediğiniz takdirde verdiğiniz bilgiler çalışmada kullanılmayacaktır. Çalışma Dr. Güler Çelikel ve Prof. Dr. Nesrin Karamustafalıoğlu tarafından yürütülecektir.

Bu formu okudum ve anladım. Bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Katılımcının

Adı-Soyadı: İmzası:

Adresi ve Telefonu :

Açıklamaları yapan araştırıcının;

Adı Soyadı: İmzası:

EK 3 - Hastalara Yönelik Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Tarih:

HASTANIN;

1. Adı Soyadı:
2. Yaş:
3. Cinsiyet:
   1. Kadın 2. Erkek
4. Medeni Durum:
   1.Bekar
   2.Evli
   3. Boşanmış
   4.Dul
5. Eğitim düzeyi:
   1. İlkokul
   2. Ortaokul
   3. Lise
   4. Üniversite ve üstü
6. Çalışma Durumu:
   1.Öğrenci
   2. Çalışmıyor
   3.Düzensiz çalışıyor
   4. Çalışıyor
   5. Emekli/Engelli maaşı alıyor

7.Daha önce çalışmış mı :

1. Hayır 2. Evet

8.Birlikte yaşadığı kişiler:

1. Yalnız
2. Aile
3. Arkadaş
4.Sosyal kurum

9.Nerede Yaşıyor:

1.İl

2.İlçe

3.Köy

10.Sigara Kullanımı:

1.Yok 2. <1 paket 3.>1 paket

11.Alkol Kullanımı:

1.Yok. 2.Var

12.Madde Kullanımı (son 6 ayda):

1. Yok 2.Var

13.Geçmiş Madde Kullanımı:

1. Yok 2. Var (varsa belirtiniz……)

14.Tıbbi Rahatsızlık:

1. Yok 2. Var ……

15.Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü:

1. Yok 2. Var……

16.Hastalık Süresi:

17.Başlangıç Yaşı:

18.Yatış Sayısı (toplam):

19.Ortalama Yatış Süresi:

20.Düzenli Tedavi Kullanma Durumu:

1. Hayır 2.Evet

21.İlaç Türü:

1.Tipik Antipsikotik

2.Atipik Antipsikotik

3.Klozapin

4.Kombinasyon

22.Halen depo antipsikotik tedavisi alıyor mu

1. Yok 2. Var ……..

23.Lityum kullanımı

1. Yok 2. Var

24.Karbamazepin kullanımı

1.Yok 2.Var

23.Polidipsi öyküsü

1.Yok. 2.Var

24.Hiponatremi öyküsü

1.Yok 2.Var ……..

25.Suicid öyküsü

1.Yok 2.Var ……..

26.Homisidal davranış öyküsü:

1. Yok 2. Var ……..

27.PANSS skoru

EK 4 - Klinik Global İzlenim Ölçeği

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

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

EK 5 - Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (P):

P1.SANRILAR:

Temeli olmayan, gerçekdışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiği düşüncelerin içeriği ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya ailenin aktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI:

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; ör: çevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuca bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel−sözel süreçtir.

P3. VARSANILAR

Dış uyaranlarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar içitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin veya ailenin bildirdiği davranışların yanı sıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir.

P4. TAŞKINLIK

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişmeler (oynaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır.

P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçekdışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkular nedeniyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçekdışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak

veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

P7. DÜŞMANCA TUTUM

İğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadelerdir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlarıdır

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N):

N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME:

Duygusal yanıttaki azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.

N2. DUYGUSAL İÇE ÇEKİLME:

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevsel ligiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK:

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmeciyle yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması çeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME:

Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. Bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.

N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ:

Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve problem çözmeye yönelik içlerde ben merkezcil ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçlüktür. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.

N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI:

Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözel etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyreder. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel−sözel süreçtir.

N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME

Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sığ düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel−sözel süreçtir.

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ (G):

G1. BEDENSEL KAYGI:

Bedensel yakınmalar veya bedensel bir hastalık veya işlev bozukluğu olduğuna dair inançlar vardır. Bu durum, müphem bir hastalık algısından ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrılara kadar değişen belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

G2. ANKSİYETE:

Şimdiki durum veya gelecekle ilgili aşırı kaygıdan panik duygusuna kadar değişen derecelerde sinirlilik, endişe, kaygıyla bekleme veya huzursuzluk gibi öznel bir yaşantıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında bu duyguların sözel olarak ifade edilmesi ve bunlarla ilgili olarak gözlenen fiziksel belirtilerdir.

G3. SUÇLULUK DUYGULARI:

Geçmişteki gerçek veya hayali hatalardan dolayı vicdan azabı veya kendini suçlama hissidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede suçluluk duygusunun ifade edilmesi ve bunun tavırlar ve düşünceler üzerindeki etkisidir.

G4. GERGİNLİK:

Vücudun sertleşmesi, tremor, belirgin terleme ve huzursuzlukla kendini gösteren korku, anksiyete ve ajitasyonun açık fiziksel belirtileridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede anksiyetenin sözel olarak ifadesi ve görüşme sırasında gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel belirtilerdir.

G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU:

Garip, tutuk, uyumsuz veya acayip görünümlü doğal olmayan hareketler veya vücut duruşudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme boyunca gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği fiziksel belirtilerdir.

G6. DEPRESYON:

Üzüntü, kendine güvenememe, çaresizlik ve kötümserlik duygularıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında çökkün duygu durumun gözlenmesi ve bunun tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere tavır ve davranışlardaki etkisidir.

G7. MOTOR YAVAŞLAMA:

Hareketlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve azalması, uyaranlara verilen yanıtta azalma ve beden kuvvetindeki azalmadan anlaşılabileceği üzere motor aktivitede azalma vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi ve ailenin bildirdiği belirtilerdir.

G8. İŞ BİRLİĞİ KURAMAMA:

Görüşmeci, hastane çalışanları veya hastanın ailesinin de dahil olduğu önemli kişilerle güvensizlik, savunuculuk, inatçılık, karşı gelme eğilimlileri, otoriteyi reddetme, düşmanca tutum veya kavgacılık gibi nedenlerden ötürü uyum sağlamayı aktif olarak reddetmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ:

Yabancı veya alışılmadık olan düşüncelerden çarpıtılmış, mantıkdışı ve saçma düşüncelere kadar değişen bir dağılım gösteren, garip, hayali veya acayip düşüncelerin olmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında aktarılan düşünce içeriğidir.

G10. YÖNELİM BOZUKLUĞU:

Kişinin kişi, zaman ve yer yöneliminin bozulması, çevresiyle olan ilişkisinin konfüzyon veya bir kesilme durumuna bağlı olarak farkında olmamasıdır.

Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında yönelimle ilgili sorulara verilen yanıtlardır.

G11. DİKKAT AZALMASI:

Dikkatin odaklanmasında bir azalma vardır ve bu durum kendini dikkati toplamada zayıflama, dikkatte iç ve dış uyaranlar nedeniyle dağılma ve dikkati bir durum üzerinde tutma, koruma veya yeni bir uyaran üzerinde toplamada güçlük ile belli eder. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme sırasında gözlenen belirtilerdir.

G12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ:

Kişinin kendi psikiyatrik rahatsızlığının ve içinde bulunduğu durumun farkında olması veya bunları anlamasındaki eksikliktir. Bu durum, geçmişteki veya şu andaki psikiyatrik hastalığı veya belirtileri kabul etmeme, hastaneye yatma veya tedavi görme ihtiyacını reddetme, sonuçlarının ne olacağını çok kestiremediği kararlar verme ve gerçekçi olmayan kısa ve uzun vadeli planlar yapma çeklinde gözlenir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

G13. İRADE BOZUKLUĞU:

Kişinin düşüncelerinin, davranışının, hareketlerinin ve konuşmasının iradi olarak başlatılması, sürdürülmesi ve kontrol edilmesindeki bozukluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme boyunca gözlenen düşçünce içeriği ve davranışlardır.

G14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ:

Davranışların düzenlenmesinin ve kontrolünün dürtülere bağlı olarak bozulması sonucunda gerilimin ve duyguların ani, ayarlanmamış, rastgele veya yanlış yönlendirilmiş bir biçimde, sonuçlar düşünülmeden ortaya çıkmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında gözlenen ve tedavi ekibi ve aile tarafından bildirilen davranışlardır.

G15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI:

Gerçeklerle olan bağlantının ve uyum sağlayıcı davranışların otistik yaşantılar ve içten gelen duygu ve düşünceler kendini kaptırma nedeniyle olumsuz yönde etkilenmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme boyunca, gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

G16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA:

Temelsiz korku, düşmanlık duygusu veya güvensizlik nedeniyle sosyal ilişkilerin azalmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal işlevsellik düzeyidir.

EK 6 - Şizofreni DSM-5 Tanı Ölçütleri

Şizofreni için DSM – 5'e göre tanı ölçütleri şu şekildedir:

A. Aşağıdaki belirtilerde ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin 1, 2 ya da 3 olması gerekir.

1) Sanrılar.

2) Varsanılar.

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

4) İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı.

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

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

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az 1 aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif bozukluk) ya da psikoz özellikleri gösteren depresif bozukluk ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada

duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

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

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