



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ SPEKTRUM BOZUKLUĞU HASTALARINDA OBEZİTE
OLUŞUMUNU ETKİLEYEN BİYOLOJİK PARAMETRELERİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Şener MERCAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ SPEKTRUM BOZUKLUĞU HASTALARINDA OBEZİTE
OLUŞUMUNU ETKİLEYEN BİYOLOJİK PARAMETRELERİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Şener MERCAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç.Dr. Aslı SARANDÖL

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Türkçe Özet	iii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Obezite	6
Obezite ve Şizofreni	7
Leptin	10
Adiponektin	14
Rezistin	17
Gereç ve Yöntem	21
Bulgular	25
Tartışma ve Sonuç	35
Kaynaklar	44
Ekler	52
Ek-1	52
Ek-2	56
Ek-3	57
Teşekkür	58
Özgeçmiş	59

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, poliklinikten takip edilen obez ve obez olmayan gönüllü şizofreni hastaları ile endokrinoloji polikliniğine obezite nedeniyle başvuran hastalar ve sağlıklı gönüllülerin biyolojik parametrelerini karşılaştırarak şizofreni spektrum bozukluğu hastalarında obezite oluşum mekanizması ve ilişkili etmenleri ortaya çıkarmaktır.

Çalışmaya antipsikotik kullanan şizofreni spektrum bozukluğu olan 40 obez ve 40 obez olmayan toplam 80 hasta ve 40 obez ve 40 obez olmayan toplam 80 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Demografik bilgiler ve hastalık öyküsü alınmış, Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS), Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) uygulanmış ve obezite ile ilgili biyokimyasal ölçümleri (açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, leptin, adiponektin ve rezistin) yapılmıştır.

VKİ ile leptin düzeylerinin sadece obez olmayan hasta ve toplam hasta gruplarında pozitif korelasyon gösterdiği, obeziteden bağımsız olarak hasta gruplarında leptin düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğu, adiponektin ve rezistin düzeyleri ile leptin arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. HOMA-IR'nin her üç adipositokinle korelasyon göstermediği saptanmıştır.

Sonuç olarak şizofreni hasta gruplarındaki adipositokinlerde kontrol grubuyla karşılaştırmada saptanan anlamlı değişikliği obeziteden çok antipsikotik tedavi yada hastalık oluşumunda suçlanan nörotransmitter reseptör değişimleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, obezite, antipsikotik, adipositokin.

SUMMARY

Research of Biological Parameters in Schizophrenia Spectrum Disorder Patients Associated with Obesity

The aim of this study is to reveal the mechanism of obesity in patients with schizophrenia spectrum disorder and related factors by comparing the biological parameters of the obese and non-obese schizophrenic patients and the patients admitted to endocrinology clinic because of obesity with healthy volunteers.

The study included a total of 80 schizophrenia spectrum disorder patients with 40 obese and 40 nonobese and a group with 40 obese and 40 nonobese healthy controls. Demographic information and medical history taken, the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) is performed, and obesity-related biochemical measurements (fasting blood glucose, insulin, HbA1c, leptin, adiponectin, and resistin) were made.

BMI and leptin levels positively correlated only in non-obese patients and total patient groups. Independent of obesity, leptin levels was significantly high in patient groups. Adiponectin and resistin levels showed positive correlation with leptin. HOMA-IR was not correlated with all three adipocytokines.

As a result, significant changes in adipocytokine levels in schizophrenia patient groups compared with control group is thought to be associated with antipsychotic drug therapy or norotransmitter receptor changes accused in schizophrenia genesis more than obesity.

Key words: Schizophrenia, obesity, antipsychotic, adipocytokin.

GİRİŞ

Şizofreni, kronik gidiş gösteren, hezeyan, halüsinasyon, dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranışlar gibi pozitif belirtiler; afektif küntleşme, aloji, anhedoni gibi negatif belirtiler; sözel akıcılıkta, dikkatte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtiler; depresif ya da anksiyöz duygu durumu gibi afektif belirtiler ya da agresyon gibi davranışsal belirtilerle seyreden bir hastalık olarak tanımlanır (1, 2).

Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofrenik türde belirti gösteren ruh hastalıklarının tanımlandığı bildirilmektedir. 17. yüzyılda Willis'in, 18. yüzyılda Pinel'in bu hastalığı az çok tanıdıklarına ilişkin yazıları vardır. Morel "Dementia Praecox" (erken bunama) deyimini ilk olarak 1860'da kullanmıştır. Hecker 1871'de "hebefreni"yi ve Kahlbaum 1874'de "katatoni"yi tanımladıktan sonra, Kraepelin 1896'da bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, tümünü "dementia praecox" tanısı altında toplamıştır (3).

Şizofreni kavramını ilk olarak 1911 yılında Eugen Bleuler ortaya atmıştır. Bu hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (schisme) önem vererek "schizofrenia" yani zihin bölünmesi, yarılması adını önermiştir (4). Bleuler şizofrenide dört belirtinin temel semptom olduğunu belirtmiştir. Bunlar 4 A belirtisi olarak bilinen; autism, ambivalans, assosiasyon (çağırışım) bozukluğu ve afektif bozulmadır (5).

1930'larda Kurt Schneider şizofreni için patognomonik olarak kabul edilen birincil sıra belirtileri tanımlamıştır. Bunlar; tartışan, yorum yapan, emir veren işitsel halüsinasyonlar, somatik halüsinasyonlar, düşünce çekilmesi, düşünce yayılması, düşünce okunması, sanrılı algılama, duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu yaşantısıdır (6).

1970'lerde Strauss şizofreni semptomlarının; pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve ilişkilendirme bozuklukları olarak üç spesifik semptom kümesinde toplandığını bildirmiş, Carpenter ise bu üç semptom

alanını psikotik semptomlar, bilişsel semptomlar ve negatif semptomlar olarak sınıflamıştır (7).

Şizofreninin yıllık görülme sıklığının 1000 kişide 0,3-0,6, yaşam boyu yaygınlığının ise % 1-1,5 oranında olduğu ileri sürülmektedir. Şizofreninin tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda görüldüğü, görülme sıklığı ve yaygınlığının dünyanın her yerinde yaklaşık olarak birbirine eşit olduğu bildirilmiştir (3, 8). Yaygınlık açısından erkeklerle kadınlar arasında fark yokken; en sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır ve erkek şizofreni hastalarının yarısından çoğu, kadın şizofreni hastalarının ise üçte biri ilk kez 25 yaşından önce bir psikiyatri kliniğine yatırılmaktadır (4).

Sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bireylerde daha yüksek olduğu bildirilen yaygınlığın evlilerde, bekar ve dullardan daha düşük olduğu ileri sürülmektedir. Göç, viral enfeksiyonlar, doğum mevsimi, stres verici yaşam olayları da risk etkenleri arasında sayılmaktadır (9). Şizofreninin etyolojisinde genetik ve biyolojik yatkınlıktan, gebelikteki enfeksiyöz etkenlerden, hipoksi yada erken doğum gibi prenatal risk etkenlerinden, kannabis, kokain gibi madde kullanımı yada stresli yaşam olayları gibi çevresel etkenlerden ve son olarak özellikle dopamin disregülasyonu gibi nörotransmitter bozukluklarından söz edilmektedir (2).

Biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşiminin anlatımı olan stres-yatkınlık modeline göre, özel yatkınlığı bulunan bir kişi, stresli bir durumla karşılaştığında şizofreni belirtileri geliştirebilir. Bununla birlikte aile ve diğer bakım verenlerle etkileşimin de, şizofreni hastalarının stres düzeylerini ve baş etme yetilerini etkilediği ve hastalık seyrinde değişikliklere yol açtığı üzerine görüşler mevcuttur. Düşmanca tutum sergileyen, aşırı kontrol uygulayan ailelerin alevlenme oranlarında artışa neden olduğu belirlenmiştir (3, 10).

Şizofreni hastalığının etyolojisinde nörobiyolojik teoriler de öne sürülmüştür. Tek yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda şizofreni tanısı olan ikizlerde anatomik bozukluklar daha belirgin olarak bulunmuştur (11). Şizofrenide lateral ventriküllerin temporal boynuzlarının ve üçüncü

ventrikülün genişlemiş olduğu hastaların yaklaşık % 80'inde saptanan en yaygın bulgudur (12). Şizofreni hastalarıyla yapılan çok sayıdaki çalışmada limbik sistem, frontal korteks, serebellum ve bazal gangliyi içeren, beynin belirli bölgelerindeki patofizyoloji üzerinde durulmaktadır (3).

Genel olarak, şizofreni hastalarının gerektiğinde prefrontal kortekste bazı alanları etkinleştiremedikleri kabul edilmektedir. PET (Pozitron Emisyon Tomografi) ve işlevsel MRI (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ile bazı hastalarda bu durum gösterilmiştir. Şizofrenide görülen negatif belirtilerin dorsolateral prefrontal korteks lezyonlarında görülen klinik tabloya benzemesi, bu bölge işlevi olarak görülen çalışma belleğine ilişkin testlerin şizofreni hastalarında bozuk bulunması da bu veriyi desteklemektedir. Frontal loblarda glutamat, serotonin, dopamin, GABA (gamma-Aminobutyric acid) gibi nörotransmitterlerin reseptörleri ya da bunları içeren akson uçlarına ait bozukluklar olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (13). Prefrontal kortekse komşu olan ve limbik sistemin bir parçası sayılan singulat korteksin ön bölgesinin de şizofrenide işlevi bozulan ve özellikle motivasyonla ilgili negatif belirtilerin ortaya çıkmasına katkısı olan alanlardan biri olabileceği bildirilmiştir (14).

Şizofreninin beyinde yaşamın başlangıcından itibaren ortaya çıkan gelişim bozukluğunun bir sonucu olduğu da düşünülmektedir. Bu gelişim bozukluğu ya erişkinlikte yanlış nöronların sağ kalmasına yol açan seçim hatasından ya da sağ kalan nöronların beynin doğru bölgelerine göç edememelerinden, uygun bağlantıları kuramamalarından ve daha sonra, ergenliğin sonları ve erişkinlik döneminde kullanılmaya başladıklarında aksamasından kaynaklanabilir (10). Beyin görüntüleme çalışmalarında, şizofreni hastalarının beyinde fonksiyonel ve yapısal bozuklukların saptanması, hastalığın seyri sırasında nöron fonksiyonlarında progresif kayba yol açan bir nörodejeneratif sürecin devam ettiğini düşündürmüştür (15).

Şizofreni gelişiminde nörotransmitterlerle ilgili teoride üzerinde en çok durulan dopamin hipotezidir. Buna göre şizofreni aşırı dopaminerjik aktivitenin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu teori iki gözleme

dayanmaktadır. Birincisi birçok antipsikotik ilacın etkisi ve gücü, dopamin (D2) reseptörlerine antagonist etki edebilme yetenekleriyle paralellik göstermesi ve ikincisi de dopaminerjik bir madde olan amfetaminin paranoid özellikleri ön planda olan bir psikotik tabloya yol açabilmesidir (3, 15).

Serotonin (5-HT₂) reseptöründeki antagonizmanın psikotik belirtilerin azaltılmasında önemli olduğu ve D2 antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesine karşı hafifletici etkisinin bulunduğu vurgulanmıştır (5, 15). Halüsinojen bir madde olan LSD'nin (D-lysergic acid diethylamide) serotonin ile benzerliği bu nörotransmitterin de şizofreni patofizyolojisinde önemli olduğunu desteklemektedir. Serotoninin şizofreni ve tedavisindeki rolünün dopamin sisteminin etkinliğini düzenlemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (16).

Şizofreni heterojen bir bozukluk olduğundan, farklı nörotransmitterlerdeki anormalliklerin aynı sendroma yol açabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber bazı görüşler, şizofreni hastalarında özellikle GABA ve glutamat gibi nörotransmitterler ile nörotensin, kolesistokinin ve somatostatin gibi endojen opioid peptidlerle ilgili bazı değişikliklerin saptandığı, bunların da şizofreni etyopatogenezinde rol oynadığı ile ilgili bilgiler de bulunmaktadır (17).

Klinik olarak şizofreni hastalarının çoğunda belirgin vurdumduymazlık, ilgisizlik, donukluk ve çekingen görünüm vardır. Ses tonu tekdüze olabilir, hastanın düşünce içeriğindeki bozukluklar, sanrılar, acayıplikler konuşmasına yansır, olaylara duygusal tepkisi az ya da yoktur. Şizofrenide bilinç ve yönelim genellikle yerindedir, ancak soyutlama yetisinde zayıflamanın ve belirgin yıkımın görüldüğü bazı kronik hastalarda zekada eksilme ve gerilik izlenimi edinilebilir. Şizofrenide işitme, görme, dokunma, koku ve tat gibi varsanılar görülebilmekle birlikte en çok işitme varsanıları olur. Bunlar genellikle olumsuz sözler, küfürler, yön verici komutlar, kendi aralarında konuşarak hastadan üçüncü şahıs olarak söz eden sesler, kendi düşüncelerinin ses olarak kulağına gelmesi ve yaptığı eylemleri tanımlayıcı seslerdir. Şizofreni hastalarında düşüncenin süreci,

biçimi ve içeriğinde önemli bozukluklar ortaya çıkar, basınçlı ya da baskılı konuşabilir, düşünce içeriği fakirleşebilir, düşünceyi oluşturan sözcükler, simgeler arasındaki mantıksal zincir kopar ya da bozulur. Düşüncede blok, kayma, düşüncenin dağılması görülebilir. Ayrıca klang çağırışım, neolojizm ve sözcük salatası olarak da nitelendirilebilen enkoherans sıkça görülür (18).

Şizofreninin kabaca tanımlanmış 5 tipi bulunmaktadır:

1. Paranoid tip
2. Dezorganize tip
3. Katatonik tip
4. Farklılaşmamış tip
5. Rezidüel tip

Paranoid tip görece sık rastlanan, diğer tiplere göre bilişsel beceriler ve duygulanımın korunduğu genel işlevsellik ve prognozun daha iyi olduğu tiptir. Dezorganize tip erken ve sinsi başlayan, belirgin remisyonlar olmadan sürekli bir gidiş gösteren ve tedaviye nispeten yanıtız olan tiptir. Farklılaşmamış tip diğer tipler için tanı ölçütlerini karşılamayan klinik durumdur. Rezidüel tipte ise negatif belirtiler daha ön plandadır.

DSM IV TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision) de şizofreni için tanı kriterleri aşağıdaki gibidir:

A. Özgül belirtiler: bir aylık bir dönem boyunca aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması:

- 1) Sanrılar
- 2) Varsanılar
- 3) Dezorganize konuşma
- 4) Dezorganize ya da katatonik davranış
- 5) Negatif belirtiler

B. Kişinin bu belirtiler nedeniyle iş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarında bozulma görülmesi.

C. Belirtilerin en az altı ay süredir bulunması.

D. Belirtilerin şizoafektif bozukluk veya bir duygudurum bozukluğu ile daha iyi açıklanamaması. Belirtilerin madde kullanımı veya genel tıbbi bir durum sonucunda ortaya çıkmamış olması (19).

Hastalığın belirtilerinin getirdiği zorlukların yanında metabolik bozukluklara yatkınlığın artışı bu hastaların yaşam kalitesini oldukça olumsuz etkilemektedir. Şizofreni hastalarının yaşam süreleri genel toplumdan %20 daha kısadır (20). Yapılan araştırmalarda bu duruma en sık intihar ve kalp damar hastalıklarının (KDH) neden olduğu bulunmuştur (21). Yapılan uluslararası 18 metaanalize göre, şizofreni hastalarında ölümlerin %60'ı başta KDH olmak üzere fiziksel hastalıklara bağlanmıştır (22). Bu hastalarda KDH'den ölüm genel toplumun 2 katıdır (23). KDH risk faktörleri arasında yer alan obezite, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi ve hipertansiyon şizofreni hastalarında genel topluma oranla daha sık görülmektedir.

Bazı çalışmalar şizofreni hastalarının %80'inden fazlasında aynı zamanda bir tıbbi hastalık olduğunu, bunların yarısından fazlasına ise tanı konamadığını bulmuştur (24).

Obezite

Obezite yağ dokusunun yağsız vücut ağırlığına oranla aşırı derecede fazla oluşudur (25).

Aşırı kilo ve obezite; kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanan Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre sınıflandırılır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1998 yılında obezite spektrumunu altı sınıfa ayırmıştır. Buna göre:

1. $VKİ \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$ zayıflık
2. $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ normal ağırlık
3. $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ aşırı kilo
4. $30-34,9 \text{ kg/m}^2$ sınıf 1 obezite

5. 35-39,9 kg/m² sınıf 2 obezite
6. ≥ 40 kg/m² aşırı obezite

Dünya genelinde yaklaşık bir milyar aşırı kilolu ve üç yüz milyon obez insan bulunduğu tahmin edilmektedir (26). Amerikan toplumunun %20'sinin obez (VKİ>30), %50'sinin aşırı kilolu ya da obez (VKİ>25) olduğu bildirilmektedir (27). Türkiye'de sağlıklı erişkin nüfusta obezite sıklığının araştırıldığı üç geniş kapsamlı çalışmada obezite sıklığı %22,3 (n=24.788) , %19.2 (n=2646) ve %23.9 (n=5016) olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda kilolu ve obez grubun sıklığı ise sırasıyla %60.6 ve %60.3 olarak bildirilmiştir (28, 29, 30).

Obezitenin genetik ve duygusal etmenler, şişmanlatıcı çevre, enerjiden zengin yiyeceklerle beslenme ve sedanter yaşam ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Obezitenin diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, safra kesesi hastalıkları, uyku apne sendromu ve belli kanser türlerinin riskinde artışla toplum sağlığını tehdit eden, yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır (31).

Obezite hipertrofik yağ hücrelerinden aşırı miktarda serbest yağ asidi salınmasıyla, dolayısıyla serum serbest yağ asidi düzeylerinin artmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu durum kas ve karaciğerde insülin direncinin gelişimine, serum VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) artışına, endotelial ve pankreatik hücre hasarına neden olmaktadır (32).

Obezite ve Şizofreni

Şizofreni hastalarında obezite genel toplumdan daha sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erişkin nüfusun %20'si obez iken, şizofreni hastalarında bu oran %40 - %60 arasındadır (27). Kilo alımı özellikle tedavi altındaki bayan hastalarda erkeklerden daha sık görülmektedir (33).

Paranoid düşünce ve buna bağlı fiziksel aktivitenin kısıtlı kalması, apati, ilgi kaybı, sosyal ilişkilerden ve fiziksel etkinliklerden zevk alamama

gibi negatif semptomlar şizofreni hastalarının düzensiz beslenmelerine sebep olmakta, bu durum da kilo alımıyla sonuçlanmaktadır.

Obezitenin şizofreni hastalarının yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Şizofreni hastasında VKİ baz alınarak yapılan bir çalışmada, kilo artışı düşük yaşam kalitesi ile pozitif yönde ilişkili bulunurken, başka bir çalışmada ise şizofreni hastalarında aşırı kilolu olmanın damgalanma ve tedaviye uyumla ilgili sorunlara yol açabildiği belirtilmiştir (34, 35).

Atipik Antipsikotiklerin Kilo Alımıyla İlişkili Etki Mekanizmaları

Atipik antipsikotiklerin geliştirilmesi ile birlikte Ekstrapiramidal Sendrom (EPS) daha az gözlenirken, kilo alımı ve Metabolik Sendrom (MS) daha ciddi bir problem olarak klinisyenlerin karşısına çıkmaktadır. Atipik antipsikotiklerin, özellikle dibenzodiazepin türevi olan klozapin, olanzapin ve ketiapinin ciddi metabolik yan etkilere neden olduğu bilinmektedir (36).

Yapılan çalışmalarda antipsikotik ilaçlarla tedavi gören hastaların yaklaşık %80'inde ilk ağırlıklarına göre %7'den fazla kilo artışı olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda bu oran %20 olarak bulunmuştur (27, 37). Uzun süreli takip çalışmalarında da bu sonuçlar doğrulanmış, özellikle olanzapin, ketiyapin ve risperidon kullanan hastaların, tipik antipsikotikler ve ziprasidon kullanan hastalara göre daha fazla kilo aldıkları görülmüştür (38).

Yapılan çalışmalar, araştırma başlangıcında düşük kilolu olanların, tedaviye iyi yanıt verenlerin, beyaz ırk dışındaki ırklara mensup olanların ve özellikle daha önce antipsikotik kullanmamış genç yaştaki hastaların genel olarak atipik antipsikotiklerle daha fazla kilo aldıklarını göstermektedir (39, 40).

Atipik antipsikotik ilaç kullanımına ikincil gelişen kilo alımının doza bağımlı gibi görünmediği, daha düşük antipsikotik ilaç dozlarının daha az kilo artışına neden olduğu yönünde herhangi bir kanıt bulunmadığı

belirtmiştir (41). Atipik antipsikotik ilaç kullanımı süresince kilo artışının tedavinin 4-12 haftasında gözleendiği, kilo artış hızının zamanla azalarak tedaviden bir yıl sonra platoya ulaştığı bildirilirken, klozapin ve olanzapin kullanımı ile kilo artışının çok daha uzun süreler devam ettiği ifade edilmiştir (42).

Atipik antipsikotik ilaçların obeziteye neden olmaları hipotalamus üzerindeki etkilerine, antihistaminerjik özelliklerine, sedasyona neden olmalarına, fiziksel aktiviteyi azaltmalarına ve leptin üzerindeki etkilerine atfedilmektedir. Lateral hipotalamusun vücut ağırlığının regülasyonu için kritik anatomik bir bölge olduğu; dopaminin bu bölge üzerindeki besin alımını azaltıcı etkisinin antipsikotik ilaçlar tarafından bloke edilebildiği bilinmektedir. Hipotalamusun histamin tarafından uyarılmasının da kilo artışına karşıt bir etki oluşturduğu, bunun tam tersine histamin (H1) reseptör antagonizmasına sahip olan atipik antipsikotik ilaçların kilo artışını tetiklediği bildirilmiştir. Kilo artışı ve buna bağlı metabolik yan etkilere neden olmaları, atipik antipsikotik ilaçların heterojen reseptör bağlama özelliklerine atfedilmiştir. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda, açlık ve tokluk hissinin kullanılan ilaçların serotonin, noradrenalin, dopamin ve özellikle histamin reseptörlerine bağlanma afiniteleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (39). En fazla kilo artışına neden olan olanzapin ve klozapinin, atipik antipsikotik ilaçlar içerisinde histamin (H1) reseptörlerine en fazla bağlanan ilaçlar olmaları bu görüşü destekler niteliktedir. Ayrıca bu ilaçların GABA/glutamat dengesini bozarak da kilo artışına neden olduğu savunulmaktadır (43).

Serotonin sistemi yiyecek alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Serotoninin kendisi güçlü bir tokluk sinyalidir. 5HT1A ve 5HT2C reseptörleri yiyecek alımını zıt yönde etkiler; 5HT1A agonistleri yemeyi arttırırken, 5HT2C agonistleri yemeyi azaltır. En fazla kilo artışına neden olan klozapin ve olanzapin aynı zamanda güçlü birer 5HT2C antagonistleridirler. Yine bir 5HT2C antagonisti olan ziprasidonun kilo artışı yaratmaması ise 5HT1A reseptörlerine parsiyel agonist/antagonist etkisi ile açıklanmaktadır (44).

Dopamin reseptörlerinden D4'ün obeziteyle ilişkisinin gösterilmesi, bu reseptörde gözlenen genetik varyantların antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür (45). D4 ile antipsikotiklere bağlı kilo alımı ilişkisine bakılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Örneğin Lane ve ark. (46) risperidona bağlı kilo alımı ile dopaminerjik sistem arasında hiçbir ilişki bulamamıştır. Bunun dışında adrenerjik reseptörlerden β_1 , β_2 , β_3 ve α_2 , cAMP (siklik adenozin monofosfat) üzerinden lipolizi etkilediği ve metabolik sistem üzerinde düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Wang ve ark. (47) klozapin tedavisine bağlı kilo alımı ile α_2 reseptör genindeki 1291C>G polimorfizminin ilişkisini araştırmışlar ve GG genotipine sahip olanların daha fazla kilo aldıklarını göstermişlerdir.

Adipositokinler ve Obezite

Beyaz yağ dokusu uzun zamandır enerjinin depolandığı pasif bir bölge olarak nitelendiriliyordu. Son çalışmalar beyaz yağ dokusunun, geniş biyolojik etkinliği olan çok sayıda proteinin üretildiği bir endokrin organ olduğunu göstermiştir. Beyaz yağ dokusunun salgıladığı ürünlere genel olarak adipositokinler denmektedir (48). Bunlar arasında leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (İL-6), transforming growth factor beta (TGF- β), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), anjiyotensinojen, adipsin, adiponektin ve rezistin bulunmaktadır. Yağ dokusundan salınan proteinler insülin direnci, endotel disfonksiyonu, arteriyel hipertansiyon ve ateroskleroz gibi obeziteyle ilişkili komplikasyonların patofizyolojisinde yer almaktadır (49).

Leptin

Leptin, obezite geninin (ob) ürünü olan bir yağ doku hormonu olup, ilk kez 1994 yılında Rockefeller Üniversitesi'nde Friedman tarafından yağ

dokusundan klonlanmıştır (50). Aynı yıl, Zang farelerde ob genini ve onun insan homologunun yapısını tanımlamıştır. Bu ob geninin ürününe yunanca zayıf anlamına gelen “leptos” kelimesinden geliştirilmiş leptin adı verilmiştir. Leptin ilk kez erişkin hayvanlarda primer olarak beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusunda saptanmıştır (51).

Leptinin vücutta ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf olmak üzere altı ayrı reseptörü tanımlanmıştır. Vücutta yaygın olarak periferde; karaciğer, kalp, böbrekler, akciğerler, ince barsak, testisler, overler, dalak, pankreas ve yağ dokusunda bulunur. Beyinde ise, yoğun olarak hipotalamusta arcuat, ventromedial, dorsomedial, lateral hipotalamik, paraventriküler nükleuslarda ve amigdalada bulunmaktadır (52).

Leptin ve onun çözünebilir reseptörünün (sObR) beden ağırlığını düzenlemede önemli rolü olduğu ve leptinin hipotalamusta iştah inhibisyonu gibi santral fonksiyonlarının olduğu bildirilmiştir (53). Yağ hücreleri sayı ve boyut olarak büyüdükleri zaman ob geni leptin üretimine başlar. Leptin hipotalamusa ulaştığı zaman gıda alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Bunu hipotalamustaki ventromedial nükleus yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (54, 55). Aşırı yeme, obezite, insülin, glikokortikoidler, akut enfeksiyon, proinflamatör sitokinler (TNF- α , IL-1), adipoz dokudan leptin salınımını artırırken; açlık, soğuk, β -adrenerjik agonistler ve testosteron azaltır.

Leptinin hipotalamustaki bir diğer etkisi de nöropeptid-Y’yi (NPY) azaltmasıdır. Nöropeptid-Y hipotalamustaki arcuat ve paraventriküler nükleuslardan salınır ve en önemli iştah açıcı hormonlardandır. Leptin NPY sentezini veya NPY’ye duyarlılığı azaltarak yiyecek alımını kısıtlar. Leptinin hipotalamustaki diğer hedefleri, melanin stimüle edici hormon (MSH), orexin, kortikotropin salıverici hormon (CRH), proopiomelanocortin (POMC), kokain ve amfetamin düzenleyici hormon (CART) gibi nöropeptitlerdir (56, 57).

Leptin kilo alımıyla artmasına, kilo kaybıyla azalmasına karşın, bir antiobezite hormonu değildir. Serum leptin seviyesi (SLS) cinsiyetler arası farklılık gösterir, kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Bu durumun kadın

ve erkek yağ dokusunun farklı yapısı ve kadınlarda vücut yağ oranının daha yüksek olmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Bir diğer neden ise, androjenlerin leptin salınımını azaltmasıdır (58). Kadınlarda menstrüel döngünün luteal fazında SLS'nin yükselmesi ve postmenopozal dönemde azalması, leptin sekresyonunda cinsiyet hormonlarının önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (59).

SLS şizofreni hastalarında da araştırılmış olmakla birlikte, psikiyatride en yaygın olarak çalışıldığı alan antipsikotiklere bağlı kilo alımının leptin ile olan ilişkisidir. İnsülin duyarlılığı ile SLS arasında negatif yönde bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu nedenle obezitenin gelişiminde leptin direncinin etkili olabileceği düşünülmektedir (60). Bununla beraber atipik antipsikotik ilaçların kullanımı sonucu gelişebilen hiperleptineminin tedaviye ikincil olarak mı yoksa yağ dokusundaki artışın bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı netleşmemiştir (61). Kanıtlar antipsikotik ilaç kullanımı sonucunda ayrıca leptin direncinin de geliştiği, hastaların leptin düzeylerinde progresif artış olmasına rağmen yağ dokusundaki artışın devam ettiği yönündedir. Bu durum antipsikotik ilaçların muhtemelen 5-HT_{2C} reseptör antagonizması yoluyla leptinin hipotalamus üzerindeki etkisini baskılamasıyla açıklanmaktadır. Başka bir veri ise fazla miktarda yağ içeren diyetin 5-HT_{2C} reseptör geni yapımını azalttığı yönündedir (62). Leptin direncinin olası diğer mekanizmalarının; leptinin kan beyin bariyerinden geçişi aşamasında bozukluk, leptin reseptörünün işlevinde azalma ve leptin sinyal iletimindeki bozukluklar olduğu düşünülmektedir (63).

Şizofreni hastalarında SLS pek çok çalışma ile araştırılmış, depresyon hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hem şizofreni hastalarında hem de depresyon hastalarında SLS düşük bulunmakla birlikte şizofreni hastalarında SLS'nin depresyon hastalarından da düşük olduğu bulunmuştur (64).

Ülkemizde yapılan, atipik antipsikotik ilaçların leptin ve ghrelin üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, en az 1 yıldır tedavi almakta olan psikotik bozukluk spektrumundaki 112 hasta, sağlıklı gönüllü

kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Açlık SLS karşılaştırıldığında en yüksek ortalama değerlerin kontrol grubunda, en düşük değerlerin ise amisülpriid kullanan hasta grubunda olduğu bulunmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (65).

Herran ve ark. (66) şizofreni hastalarında uzun süreli antipsikotik tedavisinin SLS üzerine olan etkilerini araştırdığı bir çalışmada 59 ayaktan takipli kronik şizofreni hastası; yaş, cinsiyet ve VKİ' ne göre aynı sayıdaki sağlıklı kontrol grubu ile eşleştirilmiştir. Bu çalışmada tipik ve atipik antipsikotikler arasında istatistiksel fark bulunmamakla birlikte olanzapin ve klozapin kullanan gruplarda SLS'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Uzun süredir tedavi alan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, örneklemin tamamında VKİ ile SLS'nin güçlü bir korelasyon gösterdiği, VKİ'ne göre birebir eşleştirilmiş kadın ve erkek içeren örneklerde, hasta grubunda kontrollere göre SLS'nde hafif bir düşüklük olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada hasta erkekler-sağlıklı erkeklerle, hasta kadınlar-sağlıklı kadınlarla eşleştirildiğinde SLS'nde fark saptanamamıştır (67).

Akut ve kronik antipsikotik tedavisi süresince dolaşımdaki leptin ve ghrelin seviyelerinin ölçüldüğü çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede 27 prospektif ve çapraz kesitsel çalışma karşılaştırılmıştır. Bunlarda SLS, VKİ, kilo alımı, antipsikotik sınıfı ve kullanım süreleri incelenmiştir. Analiz edilen çalışmalarda daha çok klozapin ve olanzapinin etkileri üzerinde odaklanıldığı, risperidonun, olanzapin ve klozapine göre SLS' ye etkisinin olmadığı, atipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında tipik antipsikotiklerin SLS' de belirgin değişikliklere yol açmadığı, kullanılan ilaç dozunun leptin salınımına belirgin etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmalarda birçok metodolojik eksiklik olduğu ortaya konulmuş ve daha sonra planlanacak çalışmalarda adipozite, karın çevresi ve yeme alışkanlıkları gibi, sonuçları etkileyen faktörlerin de sistematik olarak ele alınması gereği vurgulanmıştır (68).

Adiponektin

Adiponektin 1996 yılında tanımlanmıştır. Adipositlerden sentezlenen 244 aminoasitten oluşan kollajen benzeri protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin geni AMP1 (lokalisasyonu 3q27) in yapımı adipoz dokuda olur. İki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır, Adipo R1 globüler yapıdaki adiponektin için olan reseptör formudur ve yapımının iskelet kasında olduğu tespit edilmiştir. Adipo R2 ise tam zincir adiponektin için olan reseptör formudur ve yapımı esas olarak karaciğerde olmaktadır. Adiponektin reseptörlerinin fizyolojik rolleri ve sinyal iletim yolları henüz tam olarak tanımlanamamıştır (69, 70).

Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glikoz üretimini azaltır, kan glikoz ve serbest yağ asidi düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta trigliserid (TG) üretimini azaltırken yağ oksidasyonunu ve enerji harcanmasını artırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır (71).

Normal adipositler adiponektin gibi insülin duyarlılığını arttıran hormon ve sitokinleri sekrete ederler. Yüksek yağ içeren diyetin indüklediği hipertrofiye olmuş adipositler insülin duyarlılığını arttıran hormonların sekresyonunu azaltırken, leptin, TNF- α , rezistin ve serbest yağ asitleri gibi insülin direncine neden olan hormon ve sitokinlerin sentezini arttırmaları. Adiponektin miktarının düzenlenmesi subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusuna belirlenir. Abdominal yağ dokusu artmış, obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (69). VKİ<30 kg/m² olan kadınlarda adiponektin düzeyleri erkeklerden %65 daha yüksek bulunmuştur (72).

Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri tip 2 DM, MS ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Adiponektin düzeyleri DM ortaya çıkmasından önce insülin duyarlılığındaki düşüklüğe paralel olarak seyretmektedir (70). Yapılan bir çalışmada sağlıklı orta yaş grubu kişilerde düşük adiponektin düzeyleri ile MS arasında ilişki bulunmuştur.

Çeşitli popülasyonlarda yapılan çalışmalarda MS grubunda düşük adiponektin düzeyleri tespit edilmiştir (73).

Adiponektin yapım ve/veya salınımı insülin like growth factor-1 (IGF-1) ile uyarılır, TNF- α , glukokortikoidler ve β adrenerjik agonistler ile azaltılır (74).

Yapılan çalışmalar adiponektinin insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını arttırdığını göstermiştir (75). Adiponektinin insülin duyarlılığı üzerine olan etkisi 4 farklı mekanizma ile açıklanmaktadır; 1-Lipid oksidasyonunda artış, 2-İnsülinin reseptör/postreseptör seviyede sinyalizasyonunda direkt düzelme, 3-Karaciğerde glukoneogenezin inhibisyonu, 4-Yağ dokuda TNF- α sinyalizasyonunu engelleme (76).

Adiponektinin serum konsantrasyonu VKİ, vücut yağ yüzdesi, bel-kalça oranı, açlık insülin konsantrasyonu, TG ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL kolesterol) düzeyleri ile negatif, plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol) konsantrasyonu ile pozitif koreledir (71). Konsantrasyonu insülin sensitivitesi ile koreledir ve insüline cevap olarak yükselir. Bu protein bir insülin uyarıcısı değildir, bununla birlikte iskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırarak insülin etkisinden koruma sağlar. Ek olarak adiponektin fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü baskılayabilmektedir. Ayrıca vasküler düz kaslarda depolanmıştır ve damar duvarını koruyarak KDH'ında azalma sağlar (77). Anitinflamatuvar ve antiaterosklerotik özellikleri vardır. Artmış serum CRP düzeylerinin adiponektin seviyesi ile ters orantılı olması, adiponektin ve koroner arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Adiponektinin endotelial hücrelere direkt etki göstererek antiaterojenik olarak rol oynadığı ileri sürülmüştür (78).

Yapılan prospektif bir çalışmada öncesinde kardiyovasküler bir hastalığı olmayan ve yüksek adiponektin düzeyleri olan bireylerin, düşük ve orta düzeyde adiponektine sahip olan bireylere göre daha az kalp krizi riski taşıdığı tespit edilmiştir. Bu ilişkinin geleneksel KDH risk

faktörlerinden bağımsız bir faktör olduğu, sadece kan lipid düzeyleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (70).

Adiponektinin serum konsantrasyonu düşük olan MS'lu kişilerde kilo kaybını takiben tekrar yükselmeye başladığı gösterilmiştir. Bu da adiponektinin yağ depolanması üzerinde negatif feedback etkisi olduğunu düşündürmektedir (79).

Atipik antipsikotiklerle MS ilişkisinin araştırıldığı yakın tarihli bir çalışmada tüm grupta MS oranı %23,8 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılanlar arasında en düşük adiponektin seviyeleri MS oranı en yüksek olarak bulunan klozapin grubunda bulunmuştur. Bu çalışmada da beklendiği gibi MS ile adiponektin seviyeleri negatif korelasyon göstermiştir (80).

Hosojima ve ark. (81) olanzapin kullanan şizofreni hastaları arasında yaptığı çalışmada, tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından 4 hafta sonra yapılan ölçümlerde leptin seviyelerinin arttığı, adiponektin ve insülin düzeylerinde değişme olmadığı ortaya çıkmıştır. Adiponektin seviyelerinde önceki bilgilere tezat oluşturan bu bulgunun örneklemin küçüklüğü ve antipsikotik tedavi süresinin kısalığına bağlı olabileceği vurgulanmıştır.

Atipik antipsikotik kullanan şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastaları arasında yapılan bir çalışmada, adiponektin düzeyleri VKİ ve kullandıkları ilaçlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Adiponektinin plazma seviyelerinin VKİ ile ters korelasyon gösterdiği ve obez, aşırı kilolu veya normal vücut ağırlığındaki hastalar arasında belirgin farklılıklar olduğu bulunmuştur. MS' un bileşenleri ve cinsiyetin sabit tutulduğu durumda, antipsikotik tedavinin adiponektin seviyelerini bağımsız olarak etkilediği ve en düşük ortalama değerlerin klozapin ve olanzapin kullanan hastalarda olduğu saptanmıştır (82).

İlaç tedavisi almayan şizofreni hastalarının, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, insülin duyarlılığı ve adiponektin seviyeleri karşılaştırılmıştır. İnsülin duyarlılığı hastalarda kontrollerden %42 daha düşük bulunmuş ve adiponektin seviyelerinin de azaldığı

saptanmıştır. Hastaların kontrollere göre diyetinde lifli gıda tüketimlerinin daha düşük, doymuş yağ içeriğinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgulardan şizofreni hastalarının antipsikotik tedavi kullanmamasına rağmen insülin direncinin yüksek oluşu, hastalığın kendisinin yaşam tarzı ve çevresel faktörler ile birlikte diyabet ve obeziteye yatkınlığı arttırdığı düşünülmüştür. Bu sebeple antipsikotik ilaçların artmış insülin direnci için şart olmadığı, ancak kullanıldıklarında bu sürece katkıda bulduklarına dikkat çekilmiştir (83).

Rezistin

Rezistin leptin ve adiponektine göre daha yeni keşfedilmiş bir adipositokindir. Bu sebeple literatürde rezistin ile ilgili çalışma sayısı azdır. Antidiyabetik bir ilaç olan ve özellikle yağ hücresinde belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artıran thiazolidinedionların (TZD) etki mekanizması araştırılırken bulunmuştur (84).

Rezistin 12,5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir polipeptiddir (85). mRNA'sı 20 aminoasitli bir sinyal dizisi içeren, 114 aminoasitlik bir polipeptid olarak sentezlenir. Resistin like molecules (RELM) denilen bir protein ailesine aittir. Bu ailenin karakteristik özelliği, C-terminal ucunda sisteinden zengin bir segment olmasıdır. Bu gruba ait 3 farklı protein RELM- α , RELM- β ve RELM- γ (rezistin) dir. RELM- α 'nın alerjik olaylarla, RELM- β 'nin ise özellikle kolon tümörlerinde tümör oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). Rezistin normal plazma seviyesi insanlarda ortalama 7,3- 21,3 ng/ml dir (87).

Rezistin yapısı, yapımı, doku dağılımı ve rol aldığı fizyopatolojik mekanizmalar kemirgenlerde daha yoğun araştırılmış ve daha net ve tutarlı sonuçlar ortaya çıkmış olmasına rağmen insanlardaki çalışma sayısı hem kısıtlı hem de çıkan sonuçlar birbirleri ile çelişkilidir. Farelerde rezistin yapımı, yağ dokusu miktarı ve adiposit farklılaşmasına bağlı olarak primer

beyaz yağ dokusundadır. İnsanda adipoz dokuda tanımlanan çok düşük miktarlardaki rezistin mRNA'sının, olgun yağ hücrelerinden ziyade adipoz dokunun stromal vasküler bölümünde yapıldığı ve salgılandığı immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir. Bu bölgede farklılaşmamış preadipositler, vasküler endotel düz kas hücreleri ve bazı olgularda monosit-makrofaj gibi immün sistem hücrelerinin bulunduğu bilinmektedir.

Zayıf olgularda beyaz yağ dokusunda rezistin mRNA'sı saptanamamıştır, obez bireylerin beyaz yağ dokusunda rezistin mRNA transkripsiyonu bulunmasına rağmen bunun vücut ağırlığı, adipozite ve insülin direnci ile korelasyonunun olmadığı bulunmuştur (88).

Patel ve ark.'na (89) göre rezistinin yapımı ve salınımı adipositlerden çok immün sistem kökenli hücrelerde olmaktadır. Bunu destekler nitelikte periferik mononükleer hücrelerde rezistin mRNA'sının yapımı ve bu yapımın hücreler makrofaja farklılaştıkça arttığı kanıtlanmıştır. Buna ek olarak aterosklerotik damarlarda rezistinin bir monosit/makrofaj belirteci olan CD68 ile birlikte bulunması rezistinin insanlardaki temel kaynağının makrofajlar olduğu bilgisini pekiştirmektedir. Rezistinin adipoz doku da dahil olmak üzere diğer dokulardaki yapımı, o dokulara makrofaj infiltrasyonu sonucu oluşuyor gibi görünmektedir (90).

McTernan ve ark. (91) rezistin mRNA'sı ve salgılanmış rezistin içeren izole adipositlerde monosit kontaminasyonunu göstermişlerdir. Bu dokulara ek olarak, akciğer, karaciğer, plasenta ve pankreasın β hücrelerinde de düşük seviyelerde yapımının olduğu bulunmuştur (89).

Hipergliseminin rezistin yapımını uyarıcı etkisi olduğu ve insülinin adipositlerde rezistin gen yapımını baskıladığı görülmüştür (92). IGF'nin adipogenezisi uyardığı ve rezistin gen yapımını azalttığı bilinmektedir (93).

Diyetin de rezistin yapımı üzerine etkileri gösterilmiştir. Birçok çalışmada aç kemirgenlerin yağ dokusunda rezistin mRNA'sının azaldığı ve beslendikten sonra bu seviyelerin yükseldiği bildirilmiştir. Benzer sonuçlar hücre içi rezistin protein düzeylerinde de gözlenmiştir. Aç kalmış farelerin hipofizinde de rezistin mRNA'sının azaldığı ve beslenme

sonrasında hem mRNA hem de hücre içi rezistin protein düzeylerinin tok farelerdeki seviyelerin üzerine çıkacak şekilde arttığı saptanmıştır. Aç farelerde rezistinin serum düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. Diyetin içeriği de aynı zamanda rezistin yapımını etkilemektedir. Dört hafta süreyle yüksek yağ içeren diyetle beslenen farelerde artmış serum rezistin seviyeleri bulunmuştur (94).

Yapımını inflamatuvar süreçler, glikokortokoidler ve lipopolisakkaritler arttırırken, TNF- α , β adrenerjik uyarı ve peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- γ) ise azaltmaktadır. PPAR- γ insülin duyarlılığı ve yağ asidi metabolizmasında yer alan ve adiposit farklılaşması ve gen yapımının düzenlenmesinde temel faktördür (86). Rezistin hayvan modellerinde proinflamatuvar sitokinleri upregüle etmesi ve inflamasyonu uyarması nedeniyle ateroskleroz patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (95).

Rezistin *in vivo* koşullarda glikoz toleransını bozmaktadır. Obez farelerde antirezistin antikorlarla rezistin nötralize edildiğinde glikoz toleransının ve insülin duyarlılığının arttığı, normal farelerde ise rezistin enjeksiyonunun glikoz intoleransını uyardığı ve hiperinsülinemiye neden olduğu görülmüştür. Bu bulgu rezistinin, obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkide potansiyel bir rol oynadığını düşündürmüştür (96). Ancak insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda insülin direnciyle ilişkisi bulunamamıştır (86).

Kemirgenlerin aksine, insanlarda son zamanlarda yapılan gözlemlerde, preadiposit kültürlerinde rezistin yapımının yüksek oranda olduğu, ancak olgun yağ hücrelerinde net olarak saptanabilir hale geldiği bulunmuştur. Çocuklarda da rezistin seviyeleri pubertal gelişimle korelasyon gösterirken, diğer metabolik parametrelerle korelasyon göstermemektedir (97).

Obezitenin rezistin yapımı üzerine olan etkilerini inceleyen bir çalışmada, morbid obez bireylerde adipoz dokudaki rezistin mRNA'sının daha yüksek olduğu ve VKİ ile serum rezistini arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir (88). Ancak zayıf ve obez bireyler arasında rezistin

yapımında fark olmadığı ve serum rezistininin vücut yağ doku oranı ile korele olmadığını bildiren çok sayıda çalışma da mevcuttur. Hatta bir çalışmada, düşük yağ ve düşük karbonhidrat diyeti ile 6 ay takip ettikleri hastalarda belirgin kilo kaybı olmasına rağmen serum rezistin seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle insanlarda obezitenin rezistin yapımı üzerine olan etkileri hala net değildir (98).

Yapılan literatür araştırmalarında şizofreninin rezistin üzerine direkt etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Antipsikotik tedavi ile kilo alımı ve rezistin düzeyi değişiklikleri arasındaki etkileşimi değerlendiren bir çalışmada daha önce tedavi almamış, 70 ilk epizod psikoz hastası bir yıllık tedavi sonrasında değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda anlamlı düzeyde kilo artışı ortaya çıkmasına rağmen rezistin düzeylerinde değişiklik tespit edilmemiştir. Önceki çalışmalara tezat oluşturan bu sonuçlar, diğer araştırmacıların da belirttiği gibi, rezistin ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (99).

Bu güne kadar şizofreni hastalarında obezite ile adipositokinlerin ilişkisinin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda obez şizofreni hastaları obez olmayan hastalarla veya sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada amaç, leptin, adiponektin ve rezistin gibi adipositokinleri içeren biyolojik parametreleri ölçerek obez şizofreni hastalarını hem obez olmayan şizofreni hastaları hem de obez ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırarak obezite oluşum mekanizması ve ilişkili etmenleri araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Gereç

Bu çalışma için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (U.Ü.T.F.) Sağlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi (S.U.A.M.) Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde takip ve tedavileri süren, DSM-IV-TR tanı ölçütlerini karşılayan ve en az 6 aydır antipsikotik tedavi kullanan 18-65 yaş arasında, $VKİ \geq 30$ kg/m² olan 40 obez ve $VKİ \leq 30$ kg/m² olan 40 obez olmayan şizofreni spektrum bozukluğu hastası ile kontrol grubu oluşturmak amacıyla İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD polikliniğine ve farklı tıbbi nedenlerle nedenlerle polikliniklere başvuran, 18-65 yaş arasında, $VKİ \geq 30$ kg/m² olan 40 obez ile $VKİ \leq 30$ kg/m² olan 40 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28/09/2010 tarih ve 2010-9/2 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan toplam 160 gönüllü üzerinden istatistiksel analizler yapılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden her hasta veya vasisi araştırmanın amacıyla ilgili hem sözel olarak bilgilendirilmiş hem de U.Ü.T.F. Etik Kurulu'nca onaylanmış olan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalandıktan sonra çalışmada yapılan testler ve laboratuvar tetkikleri için kan alınarak uygulama yapılmıştır. Sağlıklı kontrol grubu olmayı kabul eden her gönüllü de çalışmanın amacıyla ilgili sözel olarak bilgilendirilmiş ve U.Ü.T.F. Etik Kurulu'nca onaylanmış olan "Sağlıklı Kontrol Grubu için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalandıktan sonra uygulama yapılmıştır.

1.1. Hasta Grubu için Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılamayan, hamile veya emzirme döneminde olan, bilinen DM hastalığı, kanser hastalığı, tiroid bezi işlev bozukluğu, madde bağımlılığı ve Glikokortikoid, Nikotinik asit ve Beta

bloker gibi insülin direncini etkileyecek ilaç tedavisi alanlar çalışmaya alınmamıştır.

1.2. Kontrol Grubu için Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılamayan, birinci derece yakınlarında şizofreni spektrumu hastalığı tanısı almış hasta olan, hamile veya emzirme döneminde, bilinen DM hastalığı, kanser hastalığı, tiroid bezi işlev bozukluğu, madde bağımlılığı ve Glukokortikoid, Nikotik asit ve Beta bloker gibi insülin direncini etkileyecek ilaç tedavisi alanlar çalışmaya alınmamıştır.

2. Yöntem

Yapılan görüşmelerde çalışmaya alma ölçütlerini karşılayan ve onam alınan hastalar için U.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Şizofreni Polikliniği Hasta Değerlendirme Formu (Ek-1), Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) (Ek-2) ve ilaç yan etkilerini değerlendirmek için Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) (EK-3) aynı hekim tarafından uygulanmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubundan yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi sosyodemografik veriler, boy, kilo, bel, kalça ve boyun çevreleri gibi antropometrik ölçümleri ve kan basıncı, nabız gibi vital bulgular poliklinikte hizmet veren aynı hemşire tarafından ölçülmüştür. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden metabolik parametrelerinin tespiti için 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00–10:00 arasında antekübital venden bir defaya mahsus olmak üzere kan örneği alınmıştır.

2.1. Şizofreni Polikliniği Hasta Değerlendirme Formu (Ek-1)

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

2.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (The Positive and Negative Syndrome Scale–PANSS) (Ek–2)

Kay ve ark. (100) tarafından geliştirilen 30 maddelik ve 7 puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Otuz psikiyatrik parametreden 7'si pozitif belirtiler alt ölçeğine, 7'si negatif belirtiler alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Kostakoğlu ve ark. (101) tarafından yapılmıştır.

2.3. Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) (EK–3)

Chouinard ve ark. (102) tarafından geliştirilen, toplam 4 bölümde 22 sorudan oluşan ve 0-3 arasında puanlama yapılan, nöroleptik kullananlarda ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesi ve ölçülmesi amacıyla uygulanan bir ölçektir.

2.4. Laboratuvar Parametreleri

Bütün hastalarda tam kan sayımı, glikoz, total protein, albumin, total bilirubin, ürik asit, lipid profili (TG, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol), tiroid hormonları (TSH ve sT4), HbA1C, insülin, leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri değerlendirildi.

Alınan kanların bir kısmı aynı gün çalışılırken (Tam kan sayımı, glikoz, total protein, albumin, total bilirubin, ürik asit, TG, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TSH, sT4, HbA1c, insülin), diğer kısmı eppendorf tüplerine paylaştırıldıktan sonra çalışma tarihine kadar -80°C'de (leptin, adiponektin ve rezistin) muhafaza edildi.

Tam kan sayımı Cell-Dyn 3700 ve Cell-Dyn Sapphire Kan Sayım Cihazında (Abbott) MAPSS laser ölçüm ve LED Flow Cell teknolojisi ile yapılmıştır. Glikoz, total protein, albumin, total bilirubin, ürik asit, TG, total kolesterol, HDL kolesterol ARCHITECT c16000 cihazında (Abbott) enzimatik-fotometrik yöntem ile, TSH ve sT4 ise Architect İ 2000 (Abbott) cihazında kemiluminesans mikropartikül immün assay-CMIA yöntemi ile ölçülmüştür. LDL kolesterol ise Friedewald formülü ile hesaplanmıştır. Trigliserid > 400 mg/dL olduğu durumlarda direkt LDL kolesterol

ARCHITECT c16000 cihazında fotometrik olarak ölçülmüştür. HbA1c, Adams A1C HA-8160 (BIODPC) HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) yöntemiyle çalışan tam otomatik HbA1c analizöründe ölçülmüştür. İnsülin düzeyleri ise Cobas e 411 (Roche) cihazında elektrokemilüminesans immunassay (ECLIA) yöntemi ile çalışılmıştır. Adiponektin, leptin ve rezistin düzeyleri ise BOSTER Immunoleader Human ELISA Kitleri (BOSTER Biological Technology Co.,LTD.) ile ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 13.0 paket programında analiz edilmiştir. Tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve yüzde değerleri hesaplandı (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerler). Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı sağlayıp sağlayamadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda grup sayısı üçten büyük olduğu durumlarda varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanılırken, grup sayısı üçten küçük olduğunda, bağımsız örneklem t testi veya Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin derecesi ve yönünü saptamak için Pearson korelasyon testi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Pearson ki kare testi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının genel klinik, antropometrik ve biyokimyasal değerleri tablo-1'de gösterilmiştir. Çalışmaya 19 ile 63 yaşları arasında 40 obez şizofreni hastası (OH) (21 erkek, 19 kadın), 40 obez olmayan şizofreni hastası (OOH) (27 erkek, 13 kadın) ve 40 obez kontrol (OK) (22 erkek, 18 kadın) ile 40 obez olmayan kontrol (OOK) (23 erkek, 17 kadın) olgu alındı. Tüm gruplar cinsiyet, yaş, VKİ, bel, çevresi, sistolik KB, diastolik KB, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, HbA1c, HDL, LDL, leptin, adiponektin ve rezistin değerlerine göre karşılaştırıldı.

Her iki hasta grubunda hastalık süreleri 1-40 yıl arasında ortalama 14,5 yıl iken, OH grubunda hastalık süresi 2-30 yıl arasında, ortalama 14,5 yıldır. OOH grubunda hastalık süresi 1-40 yıl arasında, ortalama 14,6 yıldır. Her iki hasta grubunda, hastalık süreleriyle VKİ, leptin, adiponektin ve rezistin değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

OH'de ortalama PANSS değerleri, Pozitif 19, Negatif 22 ve toplam 65 puan iken, OOH'de Pozitif 20, Negatif 25 ve toplam 68 puandı. Gruplar arasında PANSS değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Hastalık süreleri ile PANSS değerleri karşılaştırıldığında, aralarında bir korelasyon saptanamamıştır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

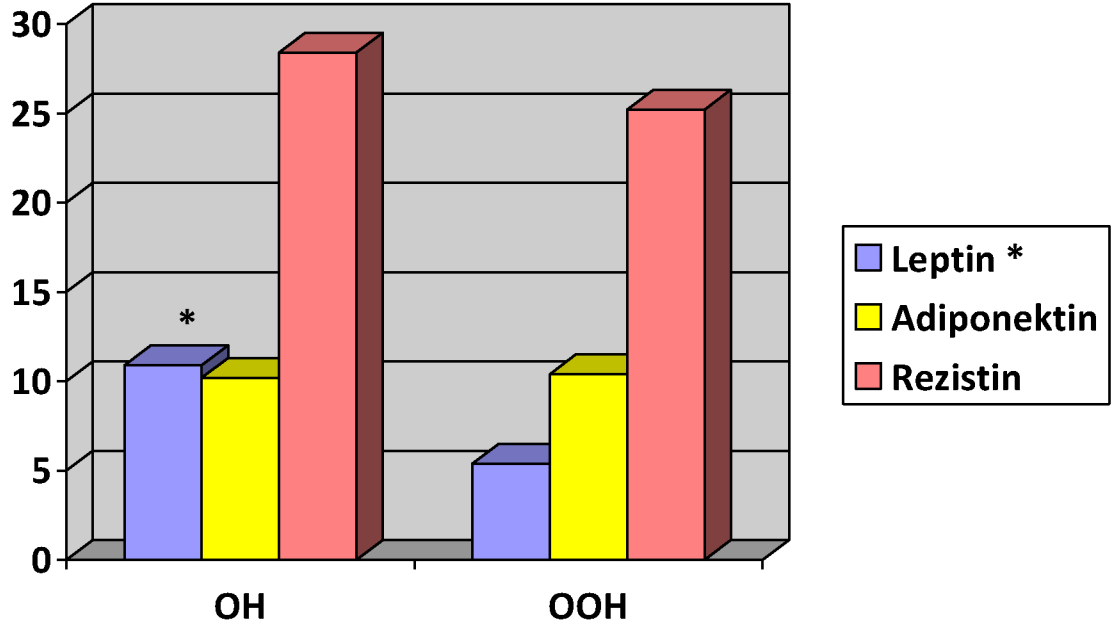
Tablo-1: Olguların genel klinik, antropometrik ve biyokimyasal değerleri.

		OH	OOH	OK	OOK
Cinsiyet %	Erkek	52	67	55	57
	Kadın	48	33	45	43
Yaş (yıl)		38 ± 9,19	36 ± 11,2	39 ± 9,9	36 ± 10,2
VKİ (kg/m ²)		34 ± 3,8	24 ± 3,2	34 ± 3,8	25 ± 3,5
Bel çevresi (cm)		114 ± 8,8	92 ± 9,4	108 ± 11,8	90 ± 13,4
Sistolik KB (mmHg)		122 ± 16,5	116 ± 24,5	130 ± 14,5	116 ± 21,1
Diyastolik KB (mmHg)		74 ± 12,6	72 ± 12,7	80 ± 10	71 ± 8,6
Açlık kan şekeri (mg/dL)		97 ± 15	90 ± 14	94 ± 16	87 ± 10,3
İnsülin (µU/mL)		17 ± 9,6	11 ± 10,6	22 ± 20	13 ± 9,9
HOMA-IR		4 ± 2,6	2 ± 2,4	5 ± 5,2	2 ± 2,4
HbA1c (%)		7 ± 11	5 ± 0,4	5 ± 0,8	5 ± 0,8
HDL (mg/dL)		46 ± 17,9	44 ± 9,9	40 ± 8,4	44 ± 11,6
LDL (mg/dL)		122 ± 38,8	118 ± 56,7	126 ± 37,5	112 ± 34,4
Leptin (ng/mL)		11 ± 5,6	5 ± 5,3	1,04 ± 1,35	1,21 ± 1,44
Adiponektin (ng/mL)		10 ± 4,6	10 ± 4	0,09 ± 0,08	0,15 ± 0,13
Rezistin (ng/mL)		28 ± 15,6	25 ± 13,1	10,94 ± 2,27	11,55 ± 2,24

Tablodaki değerler ortalama ± standart sapma, cinsiyet dağılımı yüzde olarak verilmiştir. VKİ: vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı, HbA1c: hemoglobin A1c, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein. OH: Obez hasta grubu, OOH: Obez olmayan hasta grubu, OK: Obez kontrol grubu, OOK: Obez olmayan kontrol grubu.

OH grubu ile OOH grubu karşılaştırıldığında, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, HbA1c ve leptin düzeyleri OH grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). OH'de, VKİ ile leptin, adiponektin ve rezistin arasında korelasyon yoktur, adiponektin rezistin ile negatif korelasyon göstermiştir ($p < 0,05$ $r = -0,48$). OOH

OH grubu ile OOH grubu karşılaştırıldığında, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, HbA1c ve leptin düzeyleri OH grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). OH'de, VKİ ile leptin, adiponektin ve rezistin arasında korelasyon yoktur, adiponektin rezistin ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$ $r=-0,48$). OOH grubunda, VKİ ile leptin düzeyleri pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$ $r=0,55$), VKİ ile adiponektin ve rezistin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamaktadır. Adiponektin ise rezistin ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$, $r=-0,48$). Şekil-1'de OH ve OOH grubunun leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri grafik olarak verilmektedir.

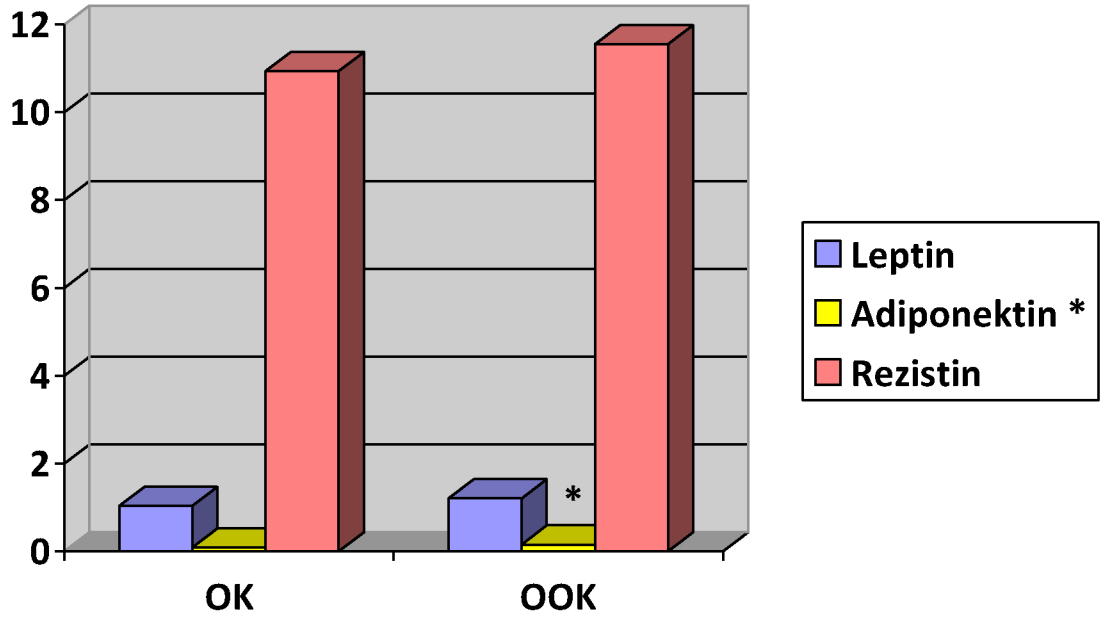


Şekil-1: OH ve OOH gruplarının, leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri. OH: Obez hasta, OOH: Obez olmayan hasta, * ($p<0,05$),

Her iki hasta grubu birlikte ele alındığında, VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanırken ($p<0,05$ $r=0,18$), VKİ ile adiponektin ve rezistin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bu üç adipositokinin birbirleri ile olan korelasyon analizinde leptin hem adiponektin hem de rezistin düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermekte,

yine adiponektin ve rezistin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$, $r=0,32$).

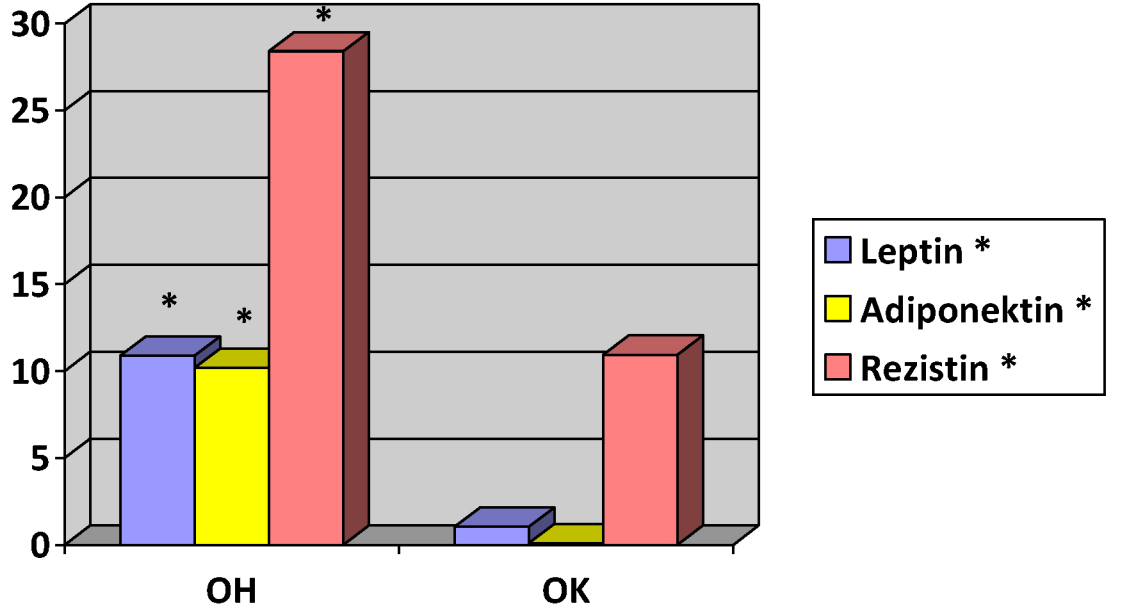
OK grubu ile OOK grubu karşılaştırıldığında, leptin ve rezistin değerleri açısından anlamlı fark bulunmazken, adiponektin değerleri arasında OOK lehinde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). OK'de, VKİ ile leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. OOK'de de VKİ ile leptin ve rezistin düzeyleri arasında korelasyon yokken, VKİ adiponektin ile negatif korelasyon göstermiştir ($r=-0,45$). Aynı grupta adiponektin rezistin ile negatif korele bulunmuştur ($r=-0,33$). Şekil-2'de kontrol grupları arasındaki leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri grafik olarak gösterilmektedir.



Şekil-2: OK ve OOK gruplarının, leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri. OK: Obez kontrol, OOK: Obez olmayan kontrol, * ($p<0,05$).

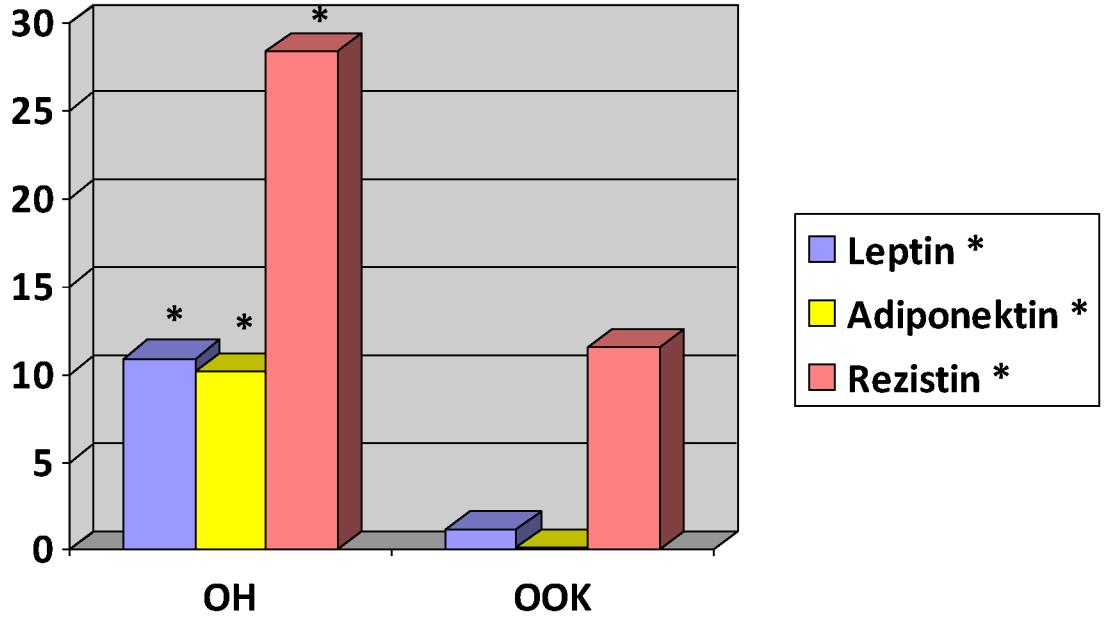
OH grubu ile OK grubu karşılaştırıldığında, VKİ, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR ve HbA1c, arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sistolik KB, diastolik KB, leptin, adiponektin ve rezistin değerleri OH grubunda yüksek iken, bel çevresi OK grubunda daha yüksek ve gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Şekil-3'te

OH ve OK gruplarının leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri grafik olarak gösterilmektedir.



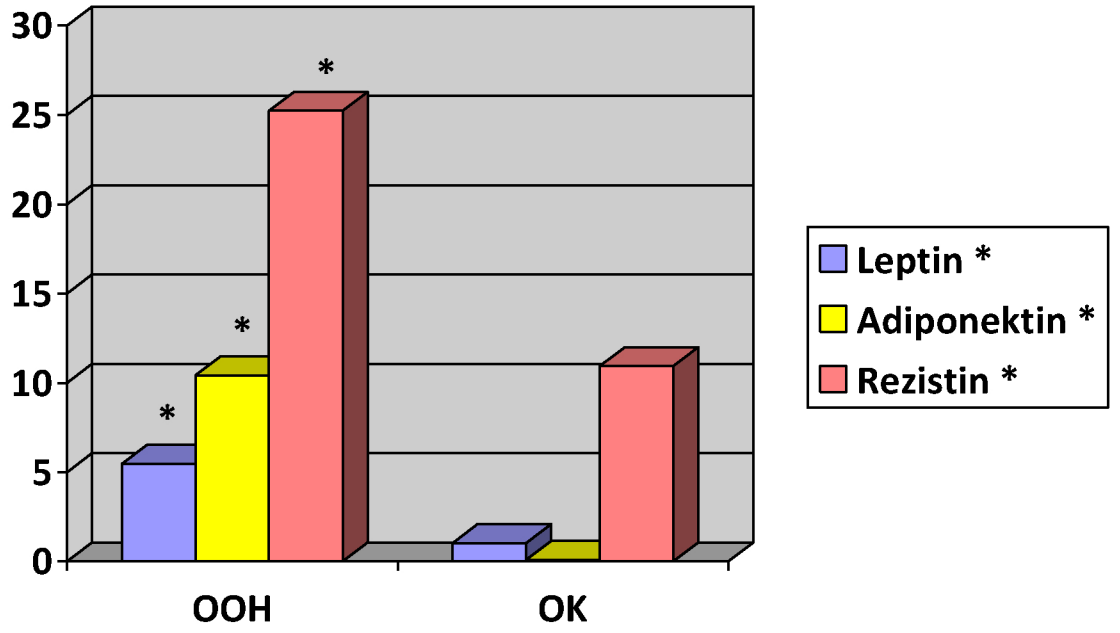
Şekil-3: OH ve OK gruplarının, leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri. OH: Obez hasta, OK: Obez kontrol, *($p < 0,05$).

OH grubu ile OOK grubu karşılaştırıldığında, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, HbA1c, leptin, adiponektin ve rezistin değerleri OH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Şekil-4'te OH grubu ile OOK gruplarının leptin adiponektin ve rezistin düzeyleri grafik olarak gösterilmektedir.



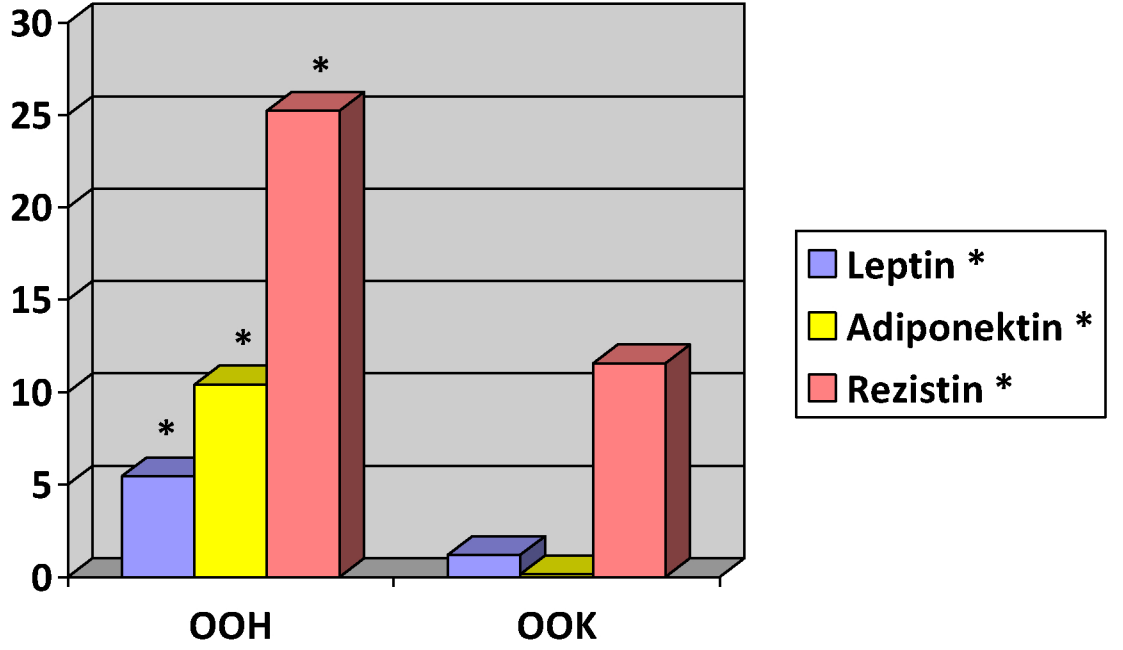
Şekil-4: OH ve OOK gruplarının, leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri. OH: Obez hasta, OOH: obez olmayan hasta, * ($p < 0,05$).

OOH grubu ile OK grubu karşılaştırıldığında, insülin, HOMA-IR, HbA1c OK'nda yüksek iken, leptin, adiponektin ve rezistin OOH grubunda belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). Şekil-5'te iki grup arasındaki leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri gösterilmektedir.



Şekil-5: OOH ve OK gruplarının, leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri. OOH: obez olmayan hasta, OK: obez kontrol, * ($p < 0,05$).

OOH grubu OK grubuyla karşılaştırıldığında, leptin, adiponektin ve rezistin değerleri OOH'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Şekil-6'da iki grup arasındaki leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri gösterilmektedir.



Şekil-6: Obez olmayan hasta ve obez olmayan kontrol grubunun, leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri. OOH: obez olmayan hasta, OOK: obez olmayan kontrol, * ($p < 0,05$).

Tüm hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun sonuçları; ortalama leptin $7,9 \pm 6,1$ ng/mL, adiponektin $10,3 \pm 4,3$ ng/mL ve rezistin $26,8 \pm 14,4$ ng/mL iken, kontrol gruplarında bu oranlar leptin için $1,1 \pm 1,4$ ng/mL, adiponektin için $0,1 \pm 0,1$ ng/mL ve rezistin için $11,2 \pm 2,3$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Her iki grup karşılaştırıldığında üç parametre açısından da hasta grubunun değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Gruplardaki leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde OH grubunda kadın hastaların leptin düzeyleri, aynı gruptaki erkek hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. OOH grubunda da benzer şekilde leptin düzeyleri kadın hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). İki grubun adiponektin ve rezistin düzeyleri cinsiyetler arası değişiklik göstermemektedir.

OOK grubu olgularında kadınların adiponektin düzeyleri erkeklerinkinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşken, leptin ve

OOK grubu olgularında kadınların adiponektin düzeyleri erkeklerinkinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşken, leptin ve rezistin arasında fark bulunmamıştır. OK grubu kadınlarının her üç parametresinin düzeyleri de erkeklerin grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tablo-2’de cinsiyetlere göre leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri gösterilmektedir.

Tablo-2: Cinsiyetlere göre leptin, adiponektin ve rezistin değerleri.

		Leptin (ng/mL)	Adiponektin (ng/mL)	Rezistin (ng/mL)
OH	Kadın	14,6 ± 5,5*	9,8 ± 4,9	26,8 ± 15,3
	Erkek	9,2 ± 5	10,6 ± 4,4	29,7 ± 16,1
OOH	Kadın	9,6 ± 6,4*	10,39 ± 4,2	26,8 ± 14,9
	Erkek	3,8 ± 3,7	10,4 ± 4	24,5 ± 12,3
OK	Kadın	1,7 ± 1,6*	0,1 ± 0,1*	10,3 ± 2,3*
	Erkek	0,5 ± 0,7	0,1 ± 0,1	11,5 ± 2,2
OOK	Kadın	1,2 ± 1,3	0,2 ± 0,1*	10,9 ± 1,9
	Erkek	1,2 ± 1,6	0,1 ± 0,1	12 ± 2,3

OH: Obez hasta, OOH: Obez olmayan hasta, OK: Obez kontrol, OOK: Obez olmayan kontrol, * $p<0,05$.

Çalışmaya katılan tüm hastalar, en az altı aydır etkin dozlarda tekli veya çoklu şekilde, klozapin, olanzapin, risperidon, ketiyapin, paliperidon, amisülpirid, ziprasidon, aripiprazol, klorpromazin, haloperidol, züklopentiksol, flupentiksol ve pimozid gibi antipsikotik tedavi almaktaydı.

Hastalar kullandıkları ilaç gruplarına göre sınıflandırıldıklarında, tek atipik antipsikotik kullanan (TAAH) hastalar (n=28), çoklu atipik antipsikotik kullanan (ÇAAH) hastalar (n=28) ve tipik antipsikotiklerle atipik antipsikotikleri birlikte (T+AAH) kullanan hastalar (n=24) olarak ayrıldı. Bu grupların, leptin, adiponektin ve rezistin değerleri tablo-3’de gösterilmiştir.

Tablo-3: Kullandıkları ilaç gruplarına göre sınıflandırılmış hastaların leptin, adiponektin ve rezistin değerleri.

	n	Leptin (ng/mL)	Adiponektin (ng/mL)	Rezistin (ng/mL)
TAOH	14	12 ± 5,5	9 ± 2,9	28 ± 16,7
TAOOH	14	5 ± 6,1	9 ± 3,8	26 ± 14,9
ÇAOH	12	12 ± 5,5	11 ± 5,6	29 ± 16,6
ÇAOOH	16	7 ± 5,7	13 ± 3,7	24 ± 10,3
T+AOH	10	8 ± 6,2	10 ± 5	29 ± 13,8
T+AOOH	14	5 ± 4,1	10 ± 3,7	26 ± 13,9

Tablodaki değerler ortalama ± standart sapma, tek atipik antipsikotik kullanan obez hastaların grubu (TAOH), tek atipik antipsikotik kullanan obez olmayan hastaların grubu (TAOOH), çoklu atipik antipsikotik kullanan obez hastaların grubu (ÇAOH), çoklu atipik antipsikotikleri kullanan obez olmayan hastaların grubu (ÇAOOH), tipiklerle birlikte atipik antipsikotikleri kullanan obez hastaların grubu (T+AOH), tipiklerle birlikte atipik antipsikotikleri kullanan obez olmayan hastaların grubu (T+AOOH).

OH'lar kullandıkları ilaç grubu ile leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmamıştır.

OOH'lar kullandıkları ilaç gruplarına göre karşılaştırıldıklarında; çoklu atipik antipsikotik kullanan obez hasta (ÇAOOH) grubunun adiponektin düzeyleri hem tek atipik antipsikotik kullanan obez olmayan hasta (TAOOH) grubundan hem de tipiklerle birlikte atipik antipsikotikleri kullanan obez hastaların (T+AOH) grubundan istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). TAOOH grubu ile T+AOOH grubu karşılaştırıldığında her üç parametrede de fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Şizofreni hastalarında, belirtilerin getirdiği zorlukların yanında metabolik bozukluklara yatkınlığın artışı bu hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Özellikle obezite, toplumun bütün kesimlerini ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu gibi, şizofreni hastalarında da giderek daha sık tartışılır bir durum haline gelmiştir.

Şizofreni hastalarında obezite oluşumu, hastaların yaşam ve tedavi koşullarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hastaneye yatış, fiziksel etkinliği azaltarak enerji harcanmasını kısıtlayabilir. Apati ya da anhedoni gibi durumlar nedeniyle yeme davranışı üzerindeki kontrol azalabilir, ya da ekonomik yetersizlik nedeniyle karbonhidrattan zengin bir yeme alışkanlığı zorunlu bir hal alabilir. Geniş toplum tabanlı bir çalışmada şizofreni hastaları arasında toplumun geneline kıyasla obezite ve aşırı kilolu olma oranı daha fazla saptanmıştır (103).

Olanzapin, risperidon, ketiyapin ve ziprasidon gibi atipik antipsikotik ilaçların şizofreninin pozitif belirtileri yanında kısmen negatif belirtilerine de etkili olduğu ve tipik antipsikotiklere göre daha az EPS yan etkilerinin olması nedeniyle şizofrenide gittikçe artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, atipik antipsikotik ilaçların bu avantajlarının yanında kilo artışı, metabolik parametrelerde düzensizlikler, DM ve KDH'na yatkınlık gibi olumsuz etkilerinin de bulunduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca ilaca bağlı kilo alımı tedaviye uyumsuzluğun önemli nedenlerinden biri haline gelmiştir. Atipik antipsikotiklerin oluşturduğu kilo artışının altında yatan mekanizma nörotransmitterler aracılığı ile açıklanmaya çalışılmış ve önceleri serotonerjik etki ile olduğu düşünülmüşse de, sonraki çalışmalarda antipsikotiklerin histamin H1 reseptör afiniteleri ile kilo aldırıcı özellikleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (104).

Obezitenin moleküler nedenleri araştırılırken, 1994 yılında yağ dokusundan salınan ve vücut yağ oranı artışı ile serum düzeyleri de artan,

hipotalamus aracılığı ile iştahı azaltıp enerji harcamasını arttıran bir protein olan leptin keşfedilmiştir. Leptinin keşfi ile yağ dokusu daha büyük ilgi odağı olmuş ve adipositokin adı verilen adiponektin, rezistin, visfatin, chemerin gibi bir grup proteinin yapıldığı endokrin bir organ olduğu anlaşılmıştır (48). Bu adipositokinler özellikle obezite başta olmak üzere endokrin ve metabolizma alanında çalışılmış, çok geçmeden psikiyatrik bozuklukların altında yatan biyolojik süreçlere olan ilgiyle birlikte psikiyatride de bu konu ile ilgili araştırmalar başlamıştır. Öncelikle depresyon, daha sonraları antidepresanlar ve antipsikotiklerle leptin ilişkisini araştıran çalışmalara, intihar, bipolar bozukluk, yeme bozukluğu, kronik yorgunluk sendromu son zamanlarda da alkol ve madde kullanım bozuklukları gibi alanlar da eklenmiştir (64).

Antipsikotiklere bağlı kilo alımı, antipsikotik kullanan hastaların yaklaşık olarak %50'sinde görülmektedir (105). Karmaşık bir durum olan ve sebebi hala bilinmeyen antipsikotiklere bağlı kilo alımında son zamanlarda çalışmalar adipositokinler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Hala sebep-sonuç ilişkisi açısından netlik bulunmadığından bu alanda planlanmış prospektif ve geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Şizofreni hastalarında obezitenin oluşum mekanizmasına yönelik özellikle obez şizofreni ve obez olmayan şizofreni olguları veya sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmaların olmaması nedeniyle, bu çalışmada OH, OOH, OK ve OOK olgularından oluşan dört farklı grupta, cinsiyet, yaş, VKİ, bel çevresi, sistolik KB, diastolik KB, açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, HbA1c, HDL, LDL, leptin, adiponektin ve rezistin değerlerine göre karşılaştırma yapılmıştır.

Leptin

Özellikle antipsikotiklere bağılı kilo artış düzenekleri içinde leptin artışının önemli rol aldığı yönünde çok sayıda çalışma vardır. Başlangıçta olanzapin ve klozapinle ortaya çıkan VKİ artışının leptin düzeylerindeki artışla ilgili olduğu bildirilmiş, bunu ketiyapin, olanzapin ve haloperidolün karşılaştırıldığı çalışmalar izlemiş ve bu çalışmalarda olanzapinin diğer atipik antipsikotiklere göre leptin düzeylerini daha fazla arttırdığı gözlenmiştir (106).

Leptin düzeylerinin antipsikotik kullanan obez şizofreni hastalarında genel topluma göre yüksek olduğu bilinmektedir (107,108). Caro ve ark.'nın (58) yaptığı, 8 obez (2 erkek, 6 kadın) ve 23 obez olmayan olguyu (13 kadın, 10 erkek) karşılaştırdığı çalışmada kadın olgularda erkeklere göre SLS'nin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, hem OH hem de OOH grubunda leptin düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Kontrol grubunda da obez kadınlarda daha yüksek bulunmuşken, obez olmayan kadın kontrollerde erkeklere göre istatistiksel olarak fark olmadığı bulunmuştur. Bu durum kadınlardaki yağ doku oranının yüksek, dağılımının değişik olmasıyla birlikte leptin düzeyini azalttığı bilinen androjenlerin kadınlarda düşük olması ile açıklanabilir.

Tüm hasta grubunun tüm kontrol gruplarından, OH grubunun OK grubundan, OOH grubunun da OOK grubundan anlamlı olarak daha yüksek SLS'ye sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Obezitenin SLS üzerine olan etkisini bulmayı amaçladığımız, OH ve OOH ile OK ve OOK gruplarının karşılaştırılmasından; OH grubunda SLS'nin yüksek ($p<0,05$), OK ise OOK grubuna göre anlamlı bir farkı olmadığı bulunmuştur. OH grubundaki yükseklik genel beklentilerle uyum göstermektedir (107,108). Bromel ve ark. (116) tarafından yapılan 12 şizofreni hastasında klozapin tedavisinin başlangıcında ve 10 hafta sonrasında SLS'nin incelendiği çalışmanın sonunda, 2. haftasında 8 hastada serum leptin düzeyi 2 kat artmış, 10. haftanın sonunda bütün hastalarda ortalama vücut ağırlığı, VKİ ve SLS artmış olarak bulunmuştur. Bunun tersini gösteren çalışmalar da

vardır, Kıvırcık ve ark. (110) 10 hafta süreyle klozapin tedavisi verdikleri 19 şizofreni hastasının vücut ağırlıklarında ortalama %5 oranında artış olduğunu bulmalarına ve anlamlı VKİ artışına rağmen SLS'nin bu değerlerle korele olmadığını, anlamlı artış göstermediğini bulmuşlardır. OH, OK ve OOK gruplarında ise VKİ ile SLS arasında bir korelasyon olmaması bu bulgularla uyumludur. Bu bulgular, leptin artışının sadece obezite ile değil çevresel, genetik, coğrafi nedenle veya hastalığın doğası ve/veya antipsikotik tedavinin kendisi ile ilişkisinin olabileceğini akla getirmektedir.

Toplam hasta grubunu toplam kontrollerle, OH'leri OK'lerle ve OOH'leri OOK'lerle karşılaştırdığımızda hastalık ve veya ilacın obeziteden bağımsız olarak leptin düzeyleri üzerine olan etkilerini anlamayı amaçladık. SLS'nin hastalarda kontrollerden, OH'lerde OK'lerden ve OOH'lerde OOK'lerden anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk ($p<0,05$). Hastalık ve ilacın SLS üzerine etkisine bir örnek de OOH ve OK'lerin karşılaştırması idi. Çalışmamızda SLS OOH grubunda OK'lere göre beklenenin aksine anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Hagg ve ark. (61) da 41 klozapin ve 62 tipik antipsikotik kullanan hastalarla 189 sağlıklı kontrol olguları karşılaştırdığı çalışmada her iki hasta grubunun SLS'sini kontrollerden daha yüksek bulmuştur. Aynı çalışmada atipik antipsikotik kullanıp kilo alan hastalarda ortaya çıkan hiperleptineminin ilacın direkt etkisi mi yoksa ilaca bağlı alınan kiloya ikincil olarak ortaya çıkan bir durum mu olduğunun net olmadığını bildirmişlerdir. Baptista ve ark. (111) önceki çalışmaları gözden geçirdikleri derlemede birçok çalışmacının antipsikotiklere bağlı kilo alımıyla ilgili olarak leptin miktarında artış gözlediklerini, fakat bunun obezitenin ve kilo alımının nedeninden çok sonucu şeklinde yorumlanabileceğini belirtmişlerdir. Kıvırcık ve ark. (110) atipik antipsikotiklerce tetiklenen kilo alımında leptinin bir sebep değil, sonuç olabileceğini belirten Baptista ve ark.'dan (111) farklı olarak, leptinin düzenleyici bir mekanizma olabileceğini düşünmüştür.

Kraus ve ark. (64) 42 şizofreni, 62 depresyon hastası ve 64 sağlıklı kontrol olgu arasında SLS'ye baktıkları çalışmada şizofrenide leptin düzeylerinin düşük, depresyonda ılımlı düşük, kontrol gruplarında ise bu iki gruptan da yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada sadece OH grubunda değil, OOH grubunda da leptin düzeylerinin yüksek olması; leptinin şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıkların ortak paydası olan serotonin, histaminerjik ve dopaminerjik reseptörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hastalık belirtilerini ortaya çıkaran reseptör etki veya değişikliklerini adipoz doku üzerinde direkt veya dolaylı olarak leptini (dopaminin prolaktini baskılaması örneğinde olduğu gibi) baskıladığı ve antipsikotik tedavi ile birlikte bu reseptörlerin blokajı sonucu leptin üzerindeki baskının ortadan kalkarak psikiyatrik hastalıklarda antipsikotik kullanımının leptini artırıcı etkisi olabileceği düşünülebilir.

Atipik antipsikotiklerin SLS'yi tipik antipsikotiklerden daha çok arttırdığı bilinmektedir (61, 68). SLS'deki bu fark reseptör bağlanma özellikleri ve etkiledikleri reseptör sayılarının çokluğu nedeniyle ortaya çıkıyor olabilir. Bu görüşü destekler nitelikte serotoninin özellikle 5-HT_{2C}, histaminin de H₁ reseptörü üzerinden yeme davranışı ve leptin salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (112, 113). Atipik antipsikotiklerin tedavi edici etkilerini de bu reseptörler aracılığı ile gösterdikleri düşünülmektedir. Kilo alımı ve leptin düzeyini en çok arttıran antipsikotikler olan klozapin ve olanzapinin aynı zamanda bu reseptörlere en yüksek oranda bağlanan etkin antipsikotikler oldukları bilinmektedir (42, 114).

Tedaviye iyi yanıt veren şizofreni hastalarının tedavi süresince daha çok kilo aldıkları bilinmektedir (39, 40). Tedaviye yanıtın etkinlik, antipsikotik tedavide etkinliğin ise dopamin D₂ blokajı olduğu kabulünden yola çıkılarak leptin düzeylerinin artmasında dopaminerjik sistemin de rolü olduğu düşünülebilir. Aynı zamanda çok kilo alan hastalarda leptinin arttığı (58) da dikkate alındığında leptin düzeylerinin tedaviye yanıtın bir belirteci olabileceğini düşünmek yanlış olmaz. Bizim çalışmamızda da OH'lerin leptin seviyelerinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında yüksek seviyelerde

olduğu bulunmuştur ($p < 0,01$). Antipsikotiklerin ilk 4-12 haftada hızlı kilo alımına neden olduktan kilo alımının giderek plato çizdiği bilinmektedir (42). Yapılan alışmalar bu hızlı kilo alma dönemine leptin düzeylerinde hızlı yükselişin de eşlik ettiğini göstermektedir (116).

Çalışmamızda hastalar kullandıkları ilaç gruplarına göre sınıflandırıldıklarında TAAH, AAH ve T+AAH gruplarının hiçbirinde leptin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kraus ve ark. (119) yaptıkları bir çalışmada, 11'i klozapin, 8'i olanzapin, 13'ü haloperidol kullanan hastalarla, antipsikotik kullanmayan 12 şizofreni dışında psikiyatrik hastalıkları bulunan ilaçsız gönüllüleri karşılaştırmışlar. Tedavi öncesi ve başlandıktan 4 hafta sonraki incelemelerinde; klozapin ve olanzapin alan grupta belirgin VKİ ve SLS artışı saptarken, ilaçsız ve haloperidol kullanan grupta anlamlı artış bulmamışlardır. Eder ve ark.'nın (116) olanzapin kullanan hastalar arasında yaptıkları bir çalışmada tedavi başladıkları ve 8 hafta izledikleri olgularda VKİ artışı ve buna paralel olarak da SLS'de artış bulmuşlardır. Atmaca ve ark. (117) 14 ketiyapin, 14 risperidon, 14 olanzapin, 14 klozapin alan hasta ile 11 kişilik sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları araştırma sonunda olanzapin ve klozapin alan grupta vücut ağrılığında ve SLS düzeylerinde belirgin artış saptamışlar; ketiyapinin ılımlı, risperidonun ise minimal etkilediğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmaya katılan hasta grubunun kullandıkları antipsikotik ilaç tedavilerinin çeşitliliği, ekleme tedavilerinin çokluğu ve tekli ilaç kullanan hasta sayısının istatistiksel değerlendirme için az olması nedeniyle ilaçların tek başına SLS üzerine olan etkilerini araştırmamızı engellemiştir.

Adiponektin ve Rezistin

Leptin gibi yağ dokusundan salınan bir diğer adipositokin de adiponektindir. Normal adipositler adiponektin gibi insülin duyarlılığını arttıran hormon ve sitokinlerin salınımını yaparlar, böylece KDH risk faktörlerinin azalmasını sağlarlar. Abdominal yağ dokusu artmış, obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür.

Adiponektin seviyelerinin düzenlenmesi cilt altı yağ dokusundan çok omental yağ dokusuna yapılıdır. Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glikoz üretimini azaltır, kan glikoz ve serbest yağ asidi düzeylerinin düşmesine neden olur (71). Adiponektinin şizofreni hastalarında da VKİ artışı ve insülin direnci ile ters bir ilişkisi olduğu bilinmektedir (82).

Daha yeni bir adipositokin olan rezistin üzerine de çalışmalar yapılmıştır. Rezistin de yağ dokudan salınan bir proteindir ve temel olarak yağ dokusundaki stromal vasküler bölümde yapıldığı bilinmektedir. Özellikle aterosklerotik damarlarda yapım ve salınımının olması nedeniyle ateroskleroz patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. İnsanlardaki çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte rezistin düzeylerinin obezite ile arttığı yönünde bilgiler vardır (88).

Yapılan bu çalışmada obezitenin adiponektin düzeylerine etkisini değerlendirmek için; OH ile OOH grubu, OK ile OOK grupları karşılaştırıldı. Daha önceki verilere göre, zayıf hastalarda yüksek çıkması beklenen adiponektin seviyesinin OH grubuyla karşılaştırıldığında fark olmadığı dikkati çekmiştir. Fain ve ark. (118) 2008 yılında yaptıkları çalışmada obezitenin adiponektin düzeylerini azalttığını saptamışlardır. Nakamura ve ark. (71) da, 661 kişi arasında adiponektin düzeyleri ve VKİ arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada, VKİ ile adiponektin arasında negatif korelasyon olduğunu belirtmiştir. Modan ve ark.'nın (119, 120) yatmakta olan 38 anoreksiya nevroza hastaları ile 13 sağlıklı kontrolü karşılaştırdığı bir çalışmada adiponektin düzeylerinin hem VKİ hem de leptin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuştur. Bizim çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizlerinde ise VKİ ile adiponektinin sadece OOK grubunda negatif korelasyon gösterdiği ($p < 0,05$ $r = -0,447$), diğer tüm gruplarda ise VKİ ile bir korelasyonunun olmadığı bulunmuştur.

Savage ve ark.'nın (88) 6 morbit obez ve 6 sağlıklı kontrolle yaptığı çalışmada, obez bireylerde rezistin düzeylerinin daha yüksek ve VKİ ile rezistin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Iqbal ve ark. (98) ise bu bulgunun tersi olarak kilo kaybeden kişilerde dahi rezistin düzeylerinin artmaya devam ettiği şeklinde bir bulgu elde etmiştir.

Yapılan bu çalışmada, OH grubu ile OOH grubu ve OK grubuyla OOK grupları arasında rezistin seviyelerinde anlamlı bir farklılık olmadığı ve VKİ ile herhangi bir korelasyonunun da bulunmadığı gösterilmiştir.

Buna ek olarak OH grubu OK grubuyla, OOH grubu OOK grubuyla karşılaştırıldığında, hasta gruplarında rezistin değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Rezistin ile ilgili genel bilgilerin aksine OOH grubu OK grubuyla karşılaştırıldığında OOH grubunda rezistin belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Rezistin leptinle ilişkisini değerlendirmek için yaptığımız korelasyon analizinde sadece toplam hasta grubunda leptinle pozitif korelasyonunun olduğu, diğer gruplarda bir korelasyonunun olmadığı bulunmuştur.

Fasshauer ve ark.'nın (92) yaptığı çalışmada hipergliseminin rezistin yapımını uyarıcı etkisi olduğu ve insülinin adipositlerde rezistin gen yapımını baskıladığı görülmüştür. Rea ve ark. (96) da rezistin insülin direnci ile arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Ancak insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda insülin direnciyle ilişkisinin bulunmadığını gösteren çalışmalar da vardır (86). Bu çalışmada da insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR ile rezistin korele olmadığı bulunmuştur. Ayrıca HOMA-IR ile leptin ve adiponektin düzeyleri arasında da herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgu da insülin direnci ile leptin seviyeleri ve leptin direnci birlikteliğini savunan genel literatürden farklı bir bulgu olarak leptin direnci kavramının hala tartışmaya açık bir konu olduğunu düşündürmektedir.

İlaç kullanmakta olan hasta gruplarında hem adiponektin hem de rezistin seviyelerinin obeziteden bağımsız olarak kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek bulunması, şizofreni hastalarında leptin için düşündüğümüz reseptör etkileşimi ve baskılanma fikrinin bu üç adipositokine de uyarlanabileceği ve adipoz dokunun adipositokin yapımı veya salınımı üzerinde genel bir baskı olduğu ve antipsikotik tedavi ile bu baskının ortadan kalkmasıyla adipositokinlerin arttığı görüşümüzü desteklemektedir.

Bu bulgular ışığında, şizofrenide obezite kavramı, antipsikotik tedavinin etkisi ve adipositokinler ile ilişkileri tartışmaya hala açık bir konu olduğu söylenebilir. Bu çalışmadaki hasta gruplarının kullandıkları antipsikotik ilaç gruplarının çeşitliliği, ilacın adipositokinler üzerine etkisini karşılaştırmamızı kısıtlamıştır. Ancak gerek OH, gerekse tüm hasta grubundaki leptin düzeylerinin yüksekliği akla adipositokinler üzerine obezite dışında şizofrenik bozukluğun ya da antipsikotik tedavinin etkisinin de olduğunu düşündürmektedir.

Bu alanda daha fazla hasta sayısı ve daha homojen grupların karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kültür S, Mete L, Erol A. Şizofreni. Köroğlu E, Güleç C, Őenol S (editörler). Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007: 184–204.
2. IŐık E, Uzbay T (editörler). Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Ankara: Golden Medya; 2008.
3. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 9.th edition. Hamdullah Aydın (eviri editörü). 2. baskı. İstanbul: GüneŐ Kitabevi; 2005; 134-54.
4. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO (eds). Textbook of Schizophrenia. 1st edition. Washington: American Psychiatric Publishing; 2006.
5. Ceylan ME, etin M(editörler). Genel Bilgiler. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni. Cilt 1, 4. baskı, İstanbul, 2009; 83-224.
6. Herbert Y, Heltzer M.D, Hatemi H. Şizofreni. Birsz S, Karaman T (eviri editörleri). Crent Psikiyatri Tanı ve Tedavi. Ankara: GüneŐ kitabevi; 2003; 260-77.
7. Öztürk M.O, UluŐahin A (editörler). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları I. YenilenmiŐ 11. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008.
8. Hinterhuber H, Liensberger D. Epidemiology of schizophrenic disorders. Wien Med Wochenschr, 1998; 148: 253-8.
9. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Diabet Med, 2004; 21: 52-8.
10. IŐık E (editör). Güncel Şizofreni. 1. Baskı. Ankara: Format matbaacılık; 2006.
11. Suddath RL, Christison GW, Torrey F. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. N Engl J Med, 1990; 322: 789-94.
12. Shelton RC, Weinberger DR. X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: a review and synthesis. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (Eds). Handbook of Schizophrenia. Vol 1, Amsterdam: Elsevier, 1986; 207-50.
13. Godman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. Schizophrenia Bull, 1997; 23: 437-58.
14. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Luu C. Decreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in Schizophrenia. Am J Psychiatry, 1997; 154: 682-4.
15. Stahl SM (ed). Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Application. 2.nd Edition. Cambridge: Cambridge University Pres; 2004; 401-59.
16. Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghaljanian HKI. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. J Neuropsych Clin Neurosci, 1997; 9: 1-7.

17. Reynolds GP. Neurotransmitter systems in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*, 1995; 38: 305-39.
18. Uçok A, Soygur H (editörler). Şizofreni Tedavi Klavuzu. 2. Baskı. Ankara: Tuna Matbaası; 2010.
19. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Köroğlu E (çeviri editörü). 4. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.
20. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D. Schizophrenia and increased risk of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 2005; 150: 1115–21.
21. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68: 4–7.
22. Brown S. Excess mortality of schizophrenia; a meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 1997; 171: 502–507.
23. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*, 2005; 118: 15–22.
24. Doğan O. Psikiyatrik Epidemiyoloji. *Ege Psikiyatri Yayınları*; 2002: 15-28.
25. Pi-Sunyer FX. Obesity education initiative expert panel of the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. *Obes Res*, 1998; 6: 51-209.
26. Wofford MR, Hall JE. Pathophysiology and treatment of obesity and hypertension. *Curr Pharm Des*, 2004; 10: 3621-37.
27. Green AI, Patel JK, Goismann RM, Allison DB, Blackburn G. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry*, 2000; 22: 224-35.
28. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Baştar I, Tütüncü Y, Sargın M, Dinççağ N, Karlıdağ K, Kalaca S, Özcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 2002; 25: 1551-6.
29. Erem C, Yıldız R, Kavgacı H, Karahan C, Değer O, Can G, Telatar M. Prevalence of diabetes, obesity and hypertension in a Turkish population (Trabzon city). *Diabetes Res Clin Prac*, 2001; 54: 203-8.
30. Erem C, Arslan C, Hacıhasanoğlu A, Değer O, Topbaş M, Ukinç K, Ersöz HO, Telatar M. Prevalance of obesity and associated risk factors in a Turkish population (Trabzon City, Turkey). *Obes Res*, 2004; 12: 1117-27.
31. Annagür BB. Obezitede çeşitli risk faktörleri ve dürtüsellik. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2010; 2: 572-82.
32. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*, 2007; 120: 12-8.
33. Homel P, Casey D, Allison DB. Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia. *Schizophr Res*, 2002; 55: 277-84.

34. Corey-Lisle PK, Kolotkin RL, Crosby RD. Schizophrenia: relationship between body mass index and quality of life. Abstract presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Atlanta; 2005.
35. Hofer A, Kemmler G, Eder U. Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J Clin Psychiatry*, 2004; 65: 932-9.
36. Robinson DG, Woermer MG, Alvir JM. Predictors of medication discontinuation by patients with first episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*, 2002; 57: 209-19.
37. Mario AJ, Cesar GB, Jose VB, Rocio PI, Obdulia MG, Teresa PP. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naive first-episode psychosis patients: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67: 1253-60.
38. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1209-23.
39. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60: 358-63.
40. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59: 294-9.
41. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62: 231-8.
42. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf*, 2001; 24: 59-73.
43. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychoph*, 2003; 28: 519-26.
44. Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic induced weight gain mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol*, 2006;4: 15-8.
45. Levitan RD, Masellis M, Lam RW, Kaplan AS, Davis C, Tharmalingam S. A birth season/ DRD4 gene interaction predicts weight gain and obesity in women with seasonal affective disorder: A seasonal thrifty phenotype hypothesis. *Neuropsychoph*, 2006; 31: 2498-503.
46. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Lu CT, Chang WH. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol*, 2006; 26: 128-34.
47. Wang YC, Bai YM, Chen JY, Lin CC, Lai IC, Liou YJ. Polymorphism of the adrenergic receptor alpha 2a -1291C>G

- genetic variation and clozapine induced weight gain. *J Neural Transm*, 2005; 112: 1463-8.
48. Beltowski J. Adiponectin and resistin—new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit*, 2003; 9: 55-61.
 49. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*, 2001; 60: 329-39.
 50. Kalra SP. Circumventing leptin resistance for weight control. *Proc Natl Acad Sci*, 2001; 98: 4279-81.
 51. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res*, 2001; 50: 443-59.
 52. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obesity*, 2002; 26: 1407-33.
 53. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest*, 1996; 98: 1277-82.
 54. Klein S, Coppack SW, Mohamed–Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes*, 1996; 45: 984-7.
 55. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994; 372: 425-32.
 56. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*, 1995; 37: 530-2.
 57. Smith FJ, Campfield LA, Moschera JA, Bailon PS, Burn P. Feeding inhibition by neuropeptide Y. *Nature*, 1996; 382: 307.
 58. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohennesian JP, Opentanova I, Goldman WH. Decreased cerebrospinal- fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 1996; 348: 159-61.
 59. Thomas T, Burbuera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism*, 2002; 49: 1278-84.
 60. Engl J, Hanusch-Enserer U, Prager R. The metabolic syndrome: effects of a pronounced weight loss induced by bariatric surgery. *Wien Klin Wochenschr*, 2005; 117: 243-54.
 61. Hagg S, Soderberg S, Ahren B, Olsson T, Mjorndal T. Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62: 843-8.
 62. Schaffhauser AO, Madiehe AM, Braymer HD, Bray GA, York DA. Effects of a high-fat diet and strain on hypothalamic gene expression in rats. *Obes Res*, 2002; 10: 1188-96.

63. Münzberg H, Myers GM. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neuroscience*, 2005, 8; 5: 566–70.
64. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Polmacher T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinol*, 2001; 73: 243-7.
65. Danacı AE, Sarandöl A, Taneli F, Yurtsever F, Özlen N. Effects of second generation antipsychotics on leptin and ghrelin. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2008; 32: 1434–8.
66. Herran A, Unzueta MTG, Amado JA, Maza MT. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *The British Journal of Psychiatry*, 2001; 179: 59-62.
67. Dan W, Haupt DW, Lubner A, Maeda J, Melson AK, Schweiger JA, Newcomer JW. Plasma leptin and adiposity during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neuropsychoph*, 2005; 30: 184–191.
68. Sentissi O, Epelbaum J, Olie JP, Poirier MF, Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 2008; 34; 6: 1189–99.
69. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin, and resistin. *Clin Chem*, 2004; 50(9): 1511-29.
70. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements*, 2005; 67–74.
71. Ryo M, Nakamura T, Kihara S. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*, 2004; 68: 975–81.
72. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in health men: Comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor and cortisol patterns. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2003; 88: 2838-43.
73. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006; 116: 1784-92.
74. Stephan N, Stumvoll M. Adiponectin. its role in metabolism and beyond. *Hormone and metabolic research*, 2002; 9: 469-74.
75. Kim SM, Cho KH, Park HS. Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among Korean people. *Endocrine Journal*, 2006; 53: 247-54.
76. Combs TP, Berg AH, Obici S. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein. *J Clin Invest*, 2001; 198: 1875-81.
77. Burring KF. The endothelium of advanced arteriosclerosis plaques in humans. *Arterioscler Thromb*, 1991; 11: 1678-89.


78. Putz DM, Goldner WS, Bar RS. Adiponectin and C-reactive protein in obesity, type 2 diabetes and monodrug therapy. *Metabolism*, 2004; 53: 1454-61.
79. Behre CJ, Gummesson A, Jernas M. Dissociation between adipose tissue expression and serum levels of adiponectin during and after diet-induced weight loss in obese subjects with and without the metabolic syndrome. *Metabolism*, 2007; 56: 1022-8.
80. Bai YM. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2009; 111: 1–8.
81. Hosojima H. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J. Psychopharmacol*, 2006; 20: 75.
82. Hanses L. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 2008; 106: 308–14.
83. Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever T. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: a preliminary report. *Can J Psychiatry*, 2006; 51: 6.
84. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ*, 2001; 322: 193.
85. Stepan CM, Brown EJ, Wright CM. Family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci, USA* 2001; 98: 502-6.
86. Vale A, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr*, 2007; 83: 192-203.
87. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res*, 2003; 11: 997-1001.
88. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator activated receptor gamma action in humans. *Diabetes*, 2001; 50: 2199-202.
89. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 300: 472-6.
90. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, Kim SJ, Kim SY, Lee HK, Park KS. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2006; 69: 76-85.
91. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan Clark PMS, Smith SA, Barnett AH, Kumar S. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88: 6098–106.
92. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*, 2003; 46: 1594-603.

93. Chen YH, Hung PF, Kao YH. IGF-1 down-regulates resistin gene expression and protein secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005; 288: 1019-27.
94. Barnes KM, Miner JL. Role of resistin in Insulin sensitivity in rodents and humans. *Current Protein and Peptide Science*, 2009; 10: 96-107.
95. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L. Resistin; an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 2005; 174: 5789-95.
96. Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab*, 2004; 6: 163-70.
97. Gerber M, Böttner A, Seidel B. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 4503-9.
98. Iqbal N, Seshadri P, Loh J, Kundu S, Jafar T, Samaha FF. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2005; 9: 161-5.
99. Iglesias RP, Barquero JLV, Amado JA, Berja A, Unzueta MTG, Facorro BC. Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naive psychotic patients after 1 year of treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 2008; 28: 289–95.
100. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1987; 13: 261–75.
101. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *TPD*, 1999; 14: 23–32.
102. Chouinard G, Ross-Chouinard A. Extrapiramidal symptom rating scale (ESRS). Montreal, the Authors, 1984.
103. Allison DB, FontaineKR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri C, Chandler LP et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 215-20.
104. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2004; 14: 168-77.
105. Allison D, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MCI: Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-96.
106. Şengül BC, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Leptin ve psikiyatrik bozukluklar. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2004; 5: 37-44.
107. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med*, 1995; 334: 292-5.
108. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM.

- Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight reduced subjects. *Nat Med*, 1995; 1: 1155-61.
109. Bromel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C ve ark: Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 76-80.
 110. Kivircik BB, Alptekin K, Caliskan S, et al. Effect of clozapine on serum leptin, insulin levels, and body weight and composition in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 795–9.
 111. Baptista T, Beaulieu S: Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs? *Can J Psychiatry* 2002; 47: 742-9.
 112. Yamada J, Sugimoto Y, Ukinawa M. The serotonin precursor 5-hydroxytryptophan elevates serum leptin levels in mice. *Eur J Pharmacol*, 1999; 383: 49-51.
 113. Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI, Yanai K, Watanabe T, Watanabe T et al. Involvement of the histaminergic system in leptin induced supres-sion of food intake. *Physiol Behav*, 1999; 67: 679-83.
 114. Wirsing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62: 7-10.
 115. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kuhm M, Uhrm ve ark: Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 312-4.
 116. Eder U, Mangweth B, Ebenbichlerb C, Olsson T, Mjornodal T: Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1719-22.
 117. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B: Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 598-604.
 118. Fain JN, Buehrer B, Tichansky DS, Madan AK, Regulation of Adiponectin Release end Demonstration of Adiponectin mRNA as well as Release by the Nonfat cells of Human omental Adipose Tissue. *İnt J Obes Lond*, 2008; 32: 429-35.
 119. Modan-Moses D, Stein D, Pariente C, Yaroslavsky A, Ram A, Faigin M, Loewenthal R, Yissachar E, Hemi R, Kanety H. Modulation of adiponectin and leptin during refeeding of female anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 1843–7.
 120. Stringer DM, Sellers EA, Burr LL, Taylor CG. Altered plasma adipokines and markers of oxidative stress suggest increased risk of cardiovascular disease in First Nation youth with obesity or type 2 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*, 2009; 10: 269-77.

EKLER

EK-1: Şizofreni Polikliniği Hasta Değerlendirme Formu

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

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

EL DOMİNANSI :	(1) sağ	(2) sol	(3) mikst
CİNSİYET :	(1) Erkek	(2) Kadın	
MEDENİ DURUM:	(1) Hiç evlenmemiş	(2) Evli	(3) Eşi ölmüş (4) Boşanmış/Ayrı yaşıyor
DOĞUM YERİ :			
DOĞUM TARİHİ :			
EĞİTİM:	(1) Okur-yazar değil	(2) Okur-yazar	(3) İlkokul
	(4) Ortaokul	(5) Lise	(6) Yüksekokul
AİLE TİPİ :	(1) Çekirdek	(2) Geniş	(3) Diğer.....

KARDEŞ SAYISI/SIRASI :		
SOSYOEKONOMİK KÜLTÜREL DÜZEY: (1) Üst	(2) Orta	(3) Alt
MESLEK: (1) Ev Kadını	(2) Memur/Asker	(3) İşçi
	(4) Emekli	(5) İşsiz
	(6) Serbest	(7) Çiftçi
	(8) Öğrenci	(9) Diğer

HASTALIK ÖNCESİ İŞ YAŞAMI :	(1) Hiç çalışmamış	(2) Çalışmış
ŞİMDİKİ İŞ YAŞAMI :	(1) Çalışıyor	(2) Çalışmıyor
YETİŞTİĞİ YER:	(1) Köy/Kasaba	(2) İlçe merkezi
	(3) İl merkezi	(4) Yurt dışı
YAŞADIĞI YER:	(1) Köy/Kasaba	(2) İlçe merkezi
	(3) İl merkezi	(4) Yurt dışı

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

KİMLERLE YAŞIYOR: (1) Ailesiyle (anne-baba-kardeş)	(2) Eşi-çocukları ile	(3) Akraları
(4) Yalnız yaşıyor	(5) Arkadaşları ile	(6) Diğer
OBSTETRİK KOMPLİKASYON :	(1) Yok	(2) Var

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

HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ YAŞI :
HASTALIĞIN BAŞLANGICINDAN İLK TEDAVİYE KADAR GEÇEN SÜRE:.....
DAHA ÖNCE ALDIĞI PSİKIYATRİK TANILAR :
HASTALIĞIN ALEVLENME SAYISI (AY/YIL) :
HASTANEYE YATIŞ SAYISI :
ADLİ ÖYKÜ :	1.Var () 2.yok: ()
DAHA ÖNCEKİ ÇARE ARAMA DAVRANIŞLARI :	(1) Geleneksel tedaviler (hacı-hoca,.....)
	(2) Seyahat
	(3) Psikiyatri dışı hekim
	(4) Psikiyatrist

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



ÜÜ-SK PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI
ŞİZOFRENİ POLİKLİNİĞİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Dok.Kodu : FR-HAD-03-429-04 İlk Yay.Tarihi : 15 Mart 2006 Sayfa
Rev. No : 01 Rev.Tarihi : 10 Ağustos 2007 2 / 4

TANI: 1. Şizofreni : 1.Paranoid () 4.Rezidüel ()
2.Dezorganize () 5. Ayırt edilmemiş ()
3. Katotonik () 6.Basit ()
2. Şizofreniform B ()
3. Şizoaffektif B ()
4. Sanrısız B ()
5. Kısa Psikotik B ()
6. Paylaşılmış Psikotik B ()
7. GTD'a bağlı Psikotik B ()
8. BTA Psikotik B ()

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

ALIŞKANLIKLAR:

Sigara :.....paket / gün yıl

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

Esrar : 1.Var () 2.Yok () Diğer:.....

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

İLK BELİRTİLER:

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

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

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

Sayısı:

TEDAVİYE DİRENÇ: 1.var () 2.yok ()

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

TEDAVİ FORMU (son 1 ay)

Son 1 ayda yatış : 1.Var () 2.Yok ()

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

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



UÜ-SK PSİKIYATRI ANABİLİM DALI
ŞİZOFRENİ POLİKLİNİĞİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

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

İlk Yay.Tarihi : 15 Mart 2006

Sayfa
3 / 4

Rev. No : 01

Rev.Tarihi : 10 Ağustos 2007

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

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

Önerilen Tedavi:

Ölçümleri:

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

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

Baba 50 yaşın altı :

KLİNİK BULGULAR

1. Pozitif Belirtiler

HALÜSİNASYONLAR

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

SANRILAR

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

POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE BOZUKLUĞU

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

BİZAR DAVRANIŞ

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

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



UÜ-SK PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI
ŞİZOFRENİ POLİKLİNİĞİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

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

İlk Yay.Tarihi : 15 Mart 2006

Sayfa
4 / 4

Rev. No : 01

Rev.Tarihi : 10 Ağustos 2007

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

DUYGULANIMDA AZALMA

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

DÜŞÜNCE YOKSULLUĞU (ALÖJİ)

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

AVOLUSYON-APATI/İRRADE-İLGİ KAYBI

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

ANHEDONİ-TOPLUMSAL ÇEKİLME

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

DİKKAT

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

Uygulanan testler:

1. Klinik genel değerlendirme (CGI);

Hastalık şiddeti :
Düzelme :
Yan etki şiddeti :

2. PANNS:

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

3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

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

Değerlendirmeyi Yapan Hekim:

Adı/Soyadı: İmza: Saat:

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

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

EK-3: Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ)

EKSTRAPİRAMİDAL BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Adı soyadı:

Tarih:

1. Parkinsonizm ve Distoni Formu

1	Rutin işlerin yapılmasında yavaşlama, zafiyet güçlük çektiği izlenimi	0	1	2	3
2	Yürüme ve denge güçlüğü				
3	Yutma ve konuşma güçlüğü				
4	Sertlik				
5	Ekstremitelerde, sırtta veya ensede kramp veya ağrılar				
6	Huzursuzluk, sinirlilik, sakin duramama				
7	Titreme ve sallanma				
8	Okülojirik kriz ve distonik reaksiyonlar				
9	Salya ifrazatında artış				

2. Parkinsonizm: Hekimin muayenesi

1	Ekspresif otomatik hareketler	0	1	2	3	4	5	6
2	Bradikinezi							
3	Rijidite							
	Sağ kol							
	Sol kol							
	Sağ bacak							
	Sol bacak							
4	Yürüyüş ve postür							
5	Tremor							
	Sağ kol							
	Sol kol							
	Sağ bacak							
	Sol bacak							
	Baş							
	Çene							
	Dil							
6	Akatizi							
7	Salya akması							

3. Distoni: Hekimin muayenesi

1	Akut Distoni	0	1	2	3	4	5	6
	Lokasyon							
2	Akut olmayan Distoni							
	Lokasyon							

4. Diskinezik hareketler: Hekimin muayenesi

1	Dil hareketleri							
2	Çene hareketleri							
3	Dil ve yanak hareketleri							
4	Gövde hareketleri							

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Selçuk Kırılı başta olmak üzere Doç.Dr. Aslı Sarandöl, Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu, Doç. Dr. Cengiz Akkaya ve Doç. Dr. S. Saygın Eker'e, eğitimim boyunca aynı yolda yürüdüğüm ve tezimin yazımı esnasında da desteğini aldığım değerli arkadaşım Dr. Erdal Pirinççi'ye, tezimin tetkiklerinin takibi ve yapımında özveri ile çalışan Biyokimya Anabilim Dalı üyesi Dr. Ebru Açıkgöz'e, verilerini titizlikle değerlendiren Biyoistatistik Anabilim Dalı üyesi Dr. Şengül Cangür'e, rotasyonlarım boyunca eğitimime katkıları olan Nöroloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Psikiyatri kliniği ve polikliniğinin tüm hemşire ve personeline,

Aynı yolda birlikte ilerlediğim Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman bana destek olan annem, babam ve ablama,

Hayatı birlikte paylaştığım sevgili eşim'e ve ailemize katıldığından beri bana mutluluk ve enerji veren oğlum Eser'e teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Bulgaristan'ın Kırcaali şehrinde ailemin ikinci çocuğu olarak dünyaya geldim. İlk ve ortaokulu orada tamamladıktan sonra 1990 yılında Türkiye'ye yerleştim. Liseyi Bilecik Ertuğrulgazi Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1994 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2000 yılında mezun olduktan sonra 2 yıl Safranbolu 112 Acil Serviste ve 4 yıl Eskişehir Devlet Hastanesi Acil Servisinde pratisyen hekim olarak görev yaptım.

Ağustos 2006'da Uludağ Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Uzmanlık eğitimim esnasında Bilişsel Davranışçı Terapi ve Cinsel Terapi eğitimlerini aldım. Evliyim ve bir çocuk babasıyım.