



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YENİ NESİL ANTİPSİKOTİK KULLANAN ŞİZOFRENİ HASTALARININ  
SERUM PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTELERİ VE HOMOSİSTEİN  
DÜZEYLERİNİN METABOLİK SENDROM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Meral AKGÜN (DEMİRCİ)

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



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

**YENİ NESİL ANTİPSİKOTİK KULLANAN ŞİZOFRENİ HASTALARININ  
SERUM PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTELERİ VE HOMOSİSTEİN  
DÜZEYLERİNİN METABOLİK SENDROM İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Meral AKGÜN (DEMİRCİ)**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Emre SARANDÖL**

**BURSA - 2008**

## İÇİNDEKİLER

<b>TÜRKÇE ÖZET</b>	<b>ii</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>iii-iv</b>
<b>GİRİŞ</b>	<b>1-18</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>19-25</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>26-30</b>
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>31-35</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>36-45</b>
<b>EKLER</b>	<b>49</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>50</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>51</b>

## ÖZET

Şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresi toplum geneline göre kısadır. Erken ölüm oranlarının yüksekliğinde kardiyovasküler hastalıklar (KVH) birinci sırada yer almaktadır. Yeni nesil antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisinde sıklıkla ilk tercih edilen ilaçlar olmalarına rağmen metabolik sendrom ve dolayısıyla KVH oluşumuna neden oldukları ileri sürülmektedir. Homosistein molekülünün ve paraoksonaz enziminin metabolik sendrom ve KVH oluşumunda rol oynadıkları ve KVH için belirteç oldukları öne sürülmektedir. Bu çalışmada en az üç aydır yeni nesil antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarında metabolik sendromun veya bileşenlerinin, serum paraoksonaz enzim aktiviteleri (paraoksonaz ve arilesteraz) ve homosistein düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde tedavi alan DSM-IV kriterlerine göre şizofreni spektrumu içerisinde değerlendirilen ve en az üç aydır yeni nesil antipsikotik ilaç kullanan 45 hasta alındı. Kontrol grubu 43 sağlıklı olgudan oluşturuldu. Tüm olguların serum lipid profili (total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL-kolesterol), glukoz düzeyleri, paraoksonaz aktiviteleri, homosistein düzeyleri, kan basınçları, boy, ağırlık ve bel çevreleri ölçüldü.

Bu çalışmada şizofreni hastalarının homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Paraoksonaz aktiviteleri açısından ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Metabolik sendromu olan ve olmayan hasta ve kontrol alt grupları incelendiğinde paraoksonaz aktiviteleri ve homosistein düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, paraoksonaz, homosistein, yeni nesil antipsikotik ilaçlar

## SUMMARY

### **The Association of Serum Paraoxonase Activities and Homocysteine Levels with Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia Treated with Novel Antipsychotics**

Patients with schizophrenia have a shorter life expectancy than the general population and cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of increased premature death rates. Novel antipsychotics are the frequently preferred drugs for the treatment of schizophrenia, however it is proposed that these agents are involved in the development of metabolic syndrome and thus CVD. Homocysteine and paraoxonase are suggested to be involved in the pathophysiology of metabolic syndrome and CVD, furthermore they are accepted as predictors of CVD. The aim of this study was to investigate the relationship between the metabolic syndrome or its criteria, with the paraoxonase enzyme activities (paraoxonase and arylesterase) and homocysteine levels in patients with schizophrenia, receiving novel antipsychotic treatment.

For this purpose, 45 patients with schizophrenia were recruited from the outpatient clinic of Uludag University Medical Faculty Department of Psychiatry who were defined by the DSM IV criteria and had been receiving novel antipsychotics for at least 3 months. Forty three healthy subjects were included as the control group. Serum lipid profile (total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol), fasting glucose levels, paraoxonase activities, homocysteine levels, blood pressure, weight, height, waist circumference were investigated in all subjects.

The results of this study indicated that homocysteine levels of patients with schizophrenia were significantly higher than those of the control group. Paraoxonase activities were not significantly different between the patient and control groups. Paraoxonase activities and homocysteine levels were not different in the subgroups of patients and controls with metabolic syndrome from those without metabolic syndrome.

**Keywords:** Schizophrenia, cardiovascular disease, metabolic syndrome, paraoxonase, homocysteine, novel antipsychotic drugs.

## GİRİŞ

### **Şizofrenin tanımı, yaygınlığı ve beklenen yaşam süresi**

Şizofreni sanrı ve varsanı olarak bilinen psikotik semptomlardan işlevsel bozulmalara kadar geniş bir semptom yelpazesinde, değişik şekillerde görülen, kronik ve sıklıkla depresyonlarla seyreden bir akıl hastalığıdır (1). Erken yaşlarda başlayan ve duygulanım, bilişsel ve psikososyal alanlarda uzun süreli bozukluklara yol açarak önemli kişisel ve ekonomik kayıplara neden olabilen şizofreni, ruh sağlığı çalışanlarının karşılaştığı önemli bir hastalıktır (1). Şizofreni sıklığı erkeklerde 25-35 yaş arasında, kadınlarda yaklaşık beş yıl sonra zirve yapmaktadır. Kadınlarda 55-64 yaşlarında bir zirve daha görülmektedir (2). Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %1'dir (3). Birçok fizyolojik, çevresel, biyokimyasal, sosyal ve genetik faktör etyopatogeneze sorumlu tutulmakla birlikte, sebebi henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır (1). Amerikan Psikiyatri Birliğinin tanı sınıflamasına göre, (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV) şizofreninin 5 klinik alt tipi bulunmaktadır: paranoid, dizorganize, rezidüel, farklılaşmamış ve katatonik tip şizofreni (1).

Şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresi toplum geneline göre kısadır. Erken ölüm oranlarının yüksekliğinde en önemli etken artmış kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'dır (4). Şizofreni hastalarında tüm ölüm nedenlerinin en az % 50'sini KVH oluşturmaktadır (5). Şizofreni hastalarında KVH'dan ölüm oranı topluma göre yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur (6,7).

Şizofreni hastalarında obezite, dislipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, hareketsiz yaşam tarzı ve sigara bağımlılığı toplumda olduğundan daha fazla görülmektedir (8-6). Amerikan toplumunda % 27 olan obezite oranı şizofreni hastalarında %42'ye ulaşmaktadır. Ülkemizde ise genel toplumda obezite % 19-24 arasında iken şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada obezite oranı % 25 olarak bildirilmiştir (9). Şizofreni

hastalarında DM prevalansı %14'tür ve genel toplumdaki DM prevalansının (%7) yaklaşık iki katıdır (10). Şizofreni hastaları insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, sigara içimi ve fiziksel inaktivite gibi KVH için risk faktörlerine sahiptir (11). Bu etkiler nedeniyle şizofreni hastalarında KVH'nın daha sık görüldüğü ileri sürülmektedir (6).

Hastalığın kendisine bağlı faktörlerin yanında şizofreni tedavisinde kullanılan yeni nesil antipsikotik ilaçların da KVH için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (12). Yeni nesil antipsikotikler ekstrapiramidal yan etkilerin az olması başta olmak üzere, tedavide bazı avantajlar sağlamışlar ve günümüzde şizofreni tedavisinde sıklıkla ilk tercih durumuna gelmişlerdir (1). Bununla beraber yeni nesil antipsikotik ilaçların, kilo artışı, diyabet gelişimi ve lipid profil bozuklukları gibi metabolik yan etkilerinin olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (13,14).

### **Şizofreni Tedavisinde Yeni Nesil Antipsikotiklerin Yeri**

1950'li yılların başlarında ilk antipsikotik ilaç olan klorpromazinin keşfi psikiyatri alanında devrim niteliğinde bir gelişme olmuştur. Klorpromazinin 1952 yılında Delay ve Deniker tarafından şizofreni tedavisinde kullanılması daha önce on binlerce hastayı tedavi etmekten çok barındırma amacı içeren ve daha da acısı toplumdan izole eden depo hastanelerin kapılarının açılmasını sağlamış ve hastaların toplum içinde üretkenliklerini sürdürerek tedavi görebilmelerinin yolunu açmıştır. Klorpromazini izleyen dönemde pek çok antipsikotik bulunmuş, ancak tedavide temel hedef doğal olarak değişmemiştir. Daha etkin, erken ve geç dönem yan etkilerden mümkün olduğunca arındırılmış, şizofreni gibi çok geniş yelpazede belirtiler sergileyen bir hastalık karşısında etki spektrumu geniş bileşiklerin gerekliliği yıllar içinde ideal antipsikotiğe ulaşma çabasının hareket noktası olmuştur (15).

Şizofreninin biyolojik temelleri henüz çözülmüş değildir. Pozitif psikotik belirtilerin beyinde özellikle mezolimbik dopaminerjik yolaktaki dopamin nöronlarının aşırı aktivitesi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Buna karşın,



negatif şizofreni belirtilerinin ise dorsolateral prefrontal korteks gibi beyin bölgeleri ve glutamat ve serotonin gibi farklı nörotransmitter sistemleri ile ilgili olabileceği yönünde bilgiler artmaktadır. Klasik antipsikotikler tüm dopaminerjik yollarda dopamin reseptör blokajı yapan bileşiklerdir. Mezolimbik sistemde dopamin reseptörlerinin blokajı pozitif psikotik belirtileri giderici etkisiyle antipsikotik tedavinin temelini oluşturur. Ancak diğer üç dopaminerjik yolaktaki dopamin reseptörlerinin blokajı ekstrapiramidal yan etkilerden ve prolaktin düzeyindeki artıştan sorumludur (15).

Şizofrenide tedavi etkinliğini azaltan ve hastaların tedaviye uyumunu bozan bu tür yan etkilerin giderilme çalışmalarında öncülüğü klozapin yapmıştır. Klozapin klasik antipsikotiklerden farklı özellikler sergileyen yönleri ile "atipik" ya da "yeni nesil" tanımlamaları ile sunulan yeni bileşiklerin sentezine zemin hazırlamıştır. Yeni nesil antipsikotiklerin ekstrapiramidal sendroma yol açmamaları, geç diskineziye neden olmamaları, mezolimbik dopaminerjik yolak üzerinde seçici etkinlik göstermeleri, prolaktin düzeyini etkilememeleri, şizofreninin negatif belirtileri üzerinde de olumlu etki sergileyebilmeleri, klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen olguların bir bölümünde yararlı olabilmeleri, dopamin antagonisti olmaları yanı sıra serotonin antagonizması da sergilemeleri nedeniyle geleneksel antipsikotiklerden ayrılan bu gruptan amisülpirid, sülpirid, klozapin, olanzapin, risperidon, ketiapin, sertindol, ziprasidon ve aripiprazol kullanımdadır (15).

### **Yeni Nesil Antipsikotiklerin Metabolik Etkileri**

Antipsikotik ilaç alan hastaların % 50'sinde belirgin kilo alımı ortaya çıkar (16). Yeni nesil antipsikotik ilaçların klasik antipsikotik ilaçlara göre daha fazla kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir (16). Yeni nesil ve klasik antipsikotiklerin kilo alımı üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, 1,1 kg kilo alımı saptanan haloperidol ile karşılaştırıldığında klozapin ( 4,5 kg), olanzapin (4,2 kg) ve risperidon (2,1 kg) ile anlamlı olarak daha fazla kilo alındığı saptanmıştır. İlginç olarak yeni nesil antipsikotik olan ziprasidon 0,5 kg'dan daha az kilo alımıyla ilişkilendirilmiştir (16). Son yıllarda bu konuda

yapılan çalışmaların verileri klozapin ve olanzapinin belirgin kilo alımına yol açtıkları, amisülpirid, risperidon ve ketiyapinin sırasıyla artan oranda ortaderecede kilo alımına neden oldukları ve ziprasidon ve aripiprazolün vücut ağırlığı üzerine fazla etkileri olmadığı yönündedir (17).

Yeni nesil antipsikotiklerin vücut ağırlığı artmasına nasıl yol açtıkları tam olarak bilinmemekle birlikte serotonin, norepinefrin, dopamin ve özellikle histamin reseptörlerinde etkili olduğu bilinen bu ilaçların açlık ve doyma düzeneklerinde değişikliğe yol açmalarının neden olabileceği düşünülmektedir. Bu ilaçlarla kalori alımının artması yanında, hastalık veya ilaca bağlı özellikler nedeniyle, hareketsizlik veya diğer metabolik tepkimelerdeki değişikliğe bağlı kalori harcanmasının azalması da kilo almada etkili olabilir (18,19).

1968-2000 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü ilaç yan etkileri veri tabanına kayıtlı 41316 hastanın retrospektif olarak incelenmesi sonucu yeni nesil antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre bozuk glukoz toleransı gelişimi açısından 10.22 kat daha fazla risk oranına sahip olduğu bildirilmiştir (20). Klozapinin ve olanzapinin hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Yeni nesil antipsikotik ilaçların glukoz ve lipid seviyeleri üzerine etkilerini inceleyen 590 hastanın dahil edildiği ve klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiyapinin yanı sıra klasik antipsikotiklerden haloperidol ve flufenazini içeren retrospektif bir çalışmada; klozapinin ve olanzapin kullananlarda daha belirgin olmak üzere, yeni nesil antipsikotik ilaçla tedavi edilen hastaların üçte birinde klinik olarak anlamlı düzeyde trigliserid yüksekliği saptandığı bildirilmiştir (21).

1980–2001 yılları arasında Medline veri tabanında bulunan yayınlarda klozapin, olanzapin, risperidon veya ketiyapin kullanan hastaların diyabet gelişimi açısından retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada 45 yeni başlangıçlı diyabet vakası bildirilmiştir. Diyabet gelişen 45 vakanın 20'si klozapin, 19'u olanzapin, 3'ü risperidon ve 3'ü ketiyapin ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların yalnızca % 50'sinde diyabet gelişimi sırasında kilo alımı saptanmıştır. % 84 vakada diyabet ilk 6 ay içerisinde gelişmiştir (22). Bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer şekilde, 2002 yılında Gianfrancesco ve

ark.'nın yaptığı bir çalışmada antipsikotik kullanımı sonucu glukoz ve/veya lipid metabolizması bozukluğu veya diyabet gelişen olguların 30'unda klozapin, 26'sında olanzapin ve daha az sayıda olguda ketiyapin ve risperidon kullanımı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda diyabet gelişen hastaların % 50'sinde ilaç kesiminden sonra diyabetin kaybolduğu ve ilaç tekrar başlanırsa diyabetin tekrar ortaya çıktığı saptanmış ve bu durumun ilaca bağlı ve geri dönüşümlü olduğu ileri sürülmüştür (23).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ocak 2001 ve Aralık 2004 tarihleri arasında 57 klinikte gerçekleştirilen ve antipsikotiklerden perfenazin, olanzapin, ketiyapin, risperidon ve ziprasidonu etkinlikleri açısından karşılaştıran toplam 1493 hastanın dahil edildiği çalışmada (CATIE), olanzapin alan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha fazla kilo alımı olduğu görülmüştür. Olanzapinin glikozile hemoglobin (HbA1C), total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde daha fazla artışa neden olarak metabolik sendrom gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (24).

Antipsikotik ilaçların beta hücre harabiyeti yapıp yapmadıkları merak edilen bir konudur. Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı almış ve antipsikotik kullanan 200 yetişkin ile yapılan prospektif bir vaka çalışmasında, genel nüfus ile karşılaştırıldığında bu hastalarda bozulmuş glukoz toleransına ve insülin direncine daha sık rastlandığı bu hastalarda diyabet yaygınlığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Antipsikotik ilaçların beta hücre harabiyeti yaptığına dair bir kanıt elde edilmemiştir. Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı alan grupta diyabet yaygınlığı %14,5 bulunmuştur. Bu hastaların % 8'inde DM tanısı önceden bilinirken % 6.5'i yeni tanı alan vaka olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise diyabet yaygınlığı %1.5 bulunmuştur (25).

Amilsülprid, ziprasidon ve aripiprazol tedavilerinin vücut ağırlığına ve adipoz doku oluşumuna etkilerinin az olduğu ve bu ilaçların diyabet gelişimi ile ilişkili olmadıkları öne sürülmektedir (26). Ancak aripiprazol tedavisi ile iki vakada diyabetik ketoasidoz gelişimi bildirilmiştir. Bu vakalardan biri, tedaviye başlandıktan 18 ay sonra ilerleyici kilo alımı ve sonrasında hiperglisemi, hiperlipidemi ve diyabetik ketoasidoz gelişen 33 yaşında erkek şizofreni hastasıdır (27). Diğeri ise tedaviye başlandıktan 4 gün sonra hiperglisemi ve

diyabetik ketoasidoz gelişen 34 yaşında Afrikalı-Amerikan kadın şizofreni hastasıdır (28).

### **Metabolik Sendromun Tanımı**

Metabolik sendrom, yakın tarihlerde tanımlanmış ve çok hızlı evrim gösteren bir sendromdur (29,30,31,32).

1920'lerin başlarında, İsveçli hekim ve araştırmacı Eskil Kylin, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi varlığıyla karakterize bir bozukluk tanımlamıştır (33).

Bu bozukluğun KVH riski ile ilişkisinin giderek daha çok farkına varılması sonucunda (34,35), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) dahil olmak üzere çeşitli örgütler resmi metabolik sendrom tanımları önermişlerdir. WHO 1998 yılında metabolik sendromu; diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon ( $> 160/90$  mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımladı.

En sık kullanılan metabolik sendrom tanımı Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Panelinde (NCEP-ATP III) tanımlanmıştır (29). Diğer bir tanımlama (ATP-III A) Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından yapılmıştır (36). Hem ATP III hem de ATP-III A tanımlamalarında metabolik sendrom için 5 ölçüt belirlenmiştir ve bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır. Her iki tanımlama arasındaki tek fark açlık kan glukozu sınırının ATP-III ölçütlerine göre 110 mg/dl, ATP-III A ölçütlerine göre 100 mg/dl olarak kabul edilmesidir. En son tanımlama ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılmıştır (37). Bu tanımlamada da metabolik sendrom tanısı için 5 ölçüt belirlenmiştir. Bel çevresi uzunluğu daha aşağı çekilmiş ve tanı için bu ölçüt pozitif olmak kaydıyla ek 2 ölçütün daha pozitif olması koşulu aranmıştır. Bunun yanında tüm tanımlamalar için antihipertansif tedavi

alıyorsa kan basıncıyla ilgili ölçüt, insülin ya da hipoglisemik tedavi alıyorsa kan şekeri ile ilgili ölçüt pozitif olarak kabul edilmektedir.

**Tablo-1: Metabolik sendrom tanımlamaları**

	WHO,1998	ATP-III,2001	ATP-III A	IDF,2005
Bel çevresi (cm)	-	Erkek >102	Erkek >102	Erkek >102
Bel/ kalça oranı	- Erkek > 0.9 Kadın > 0.85	Kadın > 88 -	Kadın > 88 -	Kadın > 88 -
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	≥ 30	-	-	-
Kan basıncı (mm/hg)	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 130/85
HDL-Kolesterol (mg/dl)	Erkek < 35 Kadın < 39	Erkek < 40 Kadın < 50	Erkek < 40 Kadın < 50	Erkek < 40 Kadın < 50
Trigliserid (mg/dl)	> 150	≥ 150	≥ 150	≥ 150
Glukoz (mg/dl)	Tip 2 DM IFG IGT	≥ 110	≥ 100	≥ 100
İdrar albumin/kreatinin oranı	≥ 30 mg/gram	-	-	-

WHO: Dünya Sağlık Örgütü, ATP-III:Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli, ATP III-A:Amerikan Kalp Birliği tarafından yenilenen Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli ölçütleri, IDF: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, IFG: Bozulmuş açlık glukozu, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, VKİ: Vücut kitle indeksi

## Metabolik Sendrom ve Şizofreni

Şizofreni tanısı almış hastalarda metabolik sendrom prevalansını araştıran birçok çalışma vardır ve prevalans % 35-45 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (38, 39, 40, 41, 42, 43). Şizofrenide metabolik sendrom sıklığının araştırıldığı çalışmaların bazı önemli bulguları şöyle özetlenebilir: Birincisi şizofrenide metabolik sendrom sıklığı genel toplumdaki daha yüksek bulunmuştur (39, 42, 44). Heiskanen ve ark.'nın yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı aynı bölgedeki

nüfustan 2-4 kat daha yüksek bulunmuştur. İkincisi şizofrenide kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklerden daha yüksektir (40,42). McEvoy ve ark.'nın (40) 2005 yılında yaptığı çalışmada metabolik sendrom sıklığı erkeklerde % 36 bulunurken kadınlarda % 51.6 bulunmuştur. Üçüncüsü değişik ırklarda metabolik sendrom sıklığı farklılık göstermektedir. Örneğin bazı çalışmalarda şizofren siyah erkeklerde metabolik sendrom sıklığı şizofren beyaz erkeklerden daha düşük bulunmuştur (32,40). Metabolik sendrom tanısı almak açısından şizofreni hastalığına sahip olmak, genel nüfusa göre erkeklerde % 85, kadınlarda %140 oranında daha fazla risk getirmiştir (40). Şizofreni hastalarında metabolik sendrom için risk etmeni olabilecek durumlar: fiziksel hareket azlığı, dengesiz beslenme, antipsikotik ilaç kullanımı, yüksek sigara kullanım oranı, obezite, fiziksel sağlığı koruma, sürdürme ve bu konudaki yardım arayışında yetersizlikler olabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, genel popülasyonda metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde %24 ve kadınlarda %23.4 olarak saptanmıştır (32). Ülkemizde ise Onat ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasında bu sıklık erkeklerde %27 ve kadınlarda %38.6 olarak bulunmuştur (45). Ülkemizdeki bir diğer önemli çalışma Türkiye Metabolik Sendrom Araştırma (METSAR) grubu tarafından gerçekleştirilmiştir. 4264 kişinin tarandığı bu çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde erişkinlerde metabolik sendrom görülme sıklığı %33.9 olarak tespit edilmiş ve yaş artışıyla her iki cinsiyette metabolik sendrom görülme sıklığının yükseldiği belirtilmiştir (46). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni ve kronik duygudurum bozukluklarında metabolik sendrom veya bileşenleri daha yaygın görülmektedir (47).

### **Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Metabolik sendromun veya bileşenlerinin ilişkilendirildiği kardiyovasküler komplikasyonlar tüm ölüm nedenleri arasında giderek ön sıralara doğru ilerlemektedir (48).

Metabolik sendrom diyabet gelişimi (49), KVH (34) ve mortalite (50) artışı ile ilişkilidir. Metabolik sendrom tanısı alanlar 3 kat artmış KVH riskine, bunun yanında 6 kat artmış kardiyovasküler mortalite riskine sahiptirler (34). Metabolik sendrom risk etmenleri bir arada görüldüğünde ortaya çıkan nihai risk, her bir risk etmeninin tek başına görüldüğünde yarattığı risklerin toplamından çok daha fazla olmaktadır. Her biri koroner kalp hastalığı riskini ikiye katlayan risk etmenlerinden 5 tanesi (tablo 1) olan bir kişide risk, hiçbiri olmayan kişiye göre 15-30 kat artmaktadır (8).

### **Paraoksonaz (E.C. 3.1.8.1)**

Paraoksonaz 354 aminoasitten oluşan 43 kDa ağırlığında bir proteindir. Serumda HDL'deki Apo-AI'e bağlanmış olarak bulunur. Paraoksonaz enzimi, psödokolinesteraz ve asetilkolinesteraz enzimlerine irreversibl olarak bağlanarak onları inaktive eden organofosfatlı bileşikleri hidroliz ederek zararlı etkilerini önler. Artropodlarda bu enzim olmadığından organofosfatlar ile hemen zehirlenerek ölürlür. Adını da ilk kez bir organofosfat olan paration'un vücuttaki aktif metaboliti olan paraoksonu hidrolize etmesinden almıştır (Şekil 1). Paraoksonazın organik esterler ve organofosfatları hidroliz etme yeteneği bakımından insanlar arasında önemli farklılıklar vardır (51).

Paraoksonazı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. Paraoksonaz proteinlerinin amino asit dizileri arasında % 65 oranında benzerlik olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber, paraoksonaz proteinleri dokulardaki ekspresyonlarına ve dağılımlarına göre farklılık göstermektedir. PON1 ve PON3'ün karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı gösterilmiştir (52).

Başlıca karaciğerde sentezlenen PON1 enziminin aktivitesi ve stabilitesi için  $Ca^{+2}$  gereklidir ve aktivitesi EDTA gibi şelatör ajanlarla inhibe olur. PON1 enzimi aynı zamanda arilesteraz aktivitesi de gösterir, bir

aromatik ester olan fenilasetatı hidroliz ederek fenol ve asetata ayırır (Şekil 2) (53, 54).

Paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri, aynı enzimin iki farklı aktif bölgesidir. Paraoksonaz aktivitesinin polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın arilesteraz aktivitesi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Arilesteraz aktivitesi, paraoksonaz aktivitesindeki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (55).

PON1 enziminin başlıca substratları; organofosfatlar (paraoxon, diazoxon), karbamatlar, sinir gazları (sarin, tabun, soman), mikrobiyel endotoksinler (salmonella, tripanozoma), arilesterler (fenilasetat), lakton molekülleri (homosistein tiolakton), statinler ve okside lipidler (fosfolipid hidroperoksitler)' dir (56).

PON1 enzimi paraoksonaz aktivitesi açısından başlıca 2 adet polimorfizm gösterir ;

Q / R: 192. aminoasit Glutamin: A izoenzimi (Q aleli) (Düşük aktiviteli form)

Arginin: B izoenzimi (R aleli) (Yüksek aktiviteli form)

M / L: 55. aminoasit Lösin: L izoenzimi

Metiyonin: M izoenzimi

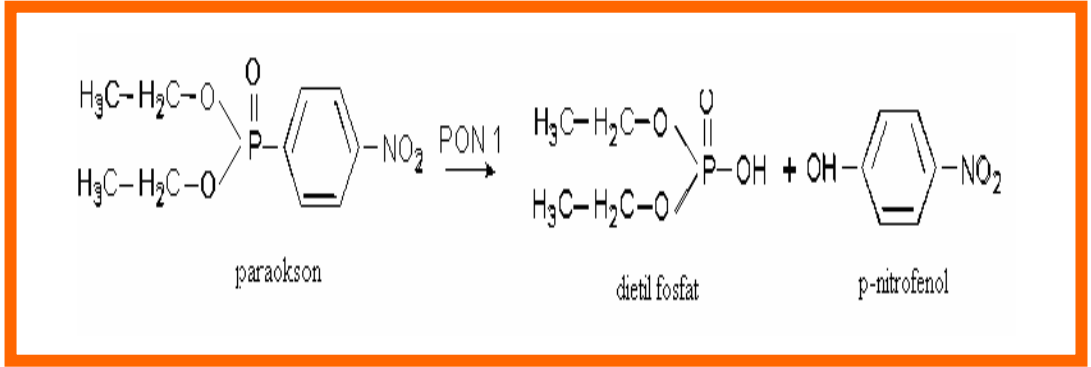
Paraoksonaz aktivitesi bakımından bireyler arasında da yaklaşık olarak 10 ile 40 kat varyasyon olduğu saptanmıştır. Kişiler arasındaki varyasyonun yaklaşık olarak % 73-76'sının 192 A / G ( R / Q aleli) polimorfizimine bağlı olduğu hesaplanmıştır (57).

Yapılan çalışmalarda paraoksonaz aktivitesinin çeşitli nutrisyonel ve ilaç tedavileri ile değişiklik gösterdiği saptanmıştır. C vitamini, E vitamini, statinler, flavonoidler (quercetin, glabridin), polifenol içeren gıdalar (şarap, çay, meyve suyu) ve az miktarda alkol alımının paraoksonaz aktivitesini arttırdığı, sigara, kolesterol düzeyi yüksekliği, insülin direnci, doymuş yağ tüketimi, menopoza, yaşlılık ve akut organofosfat zehirlenmesinin ise paraoksonaz aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (58).

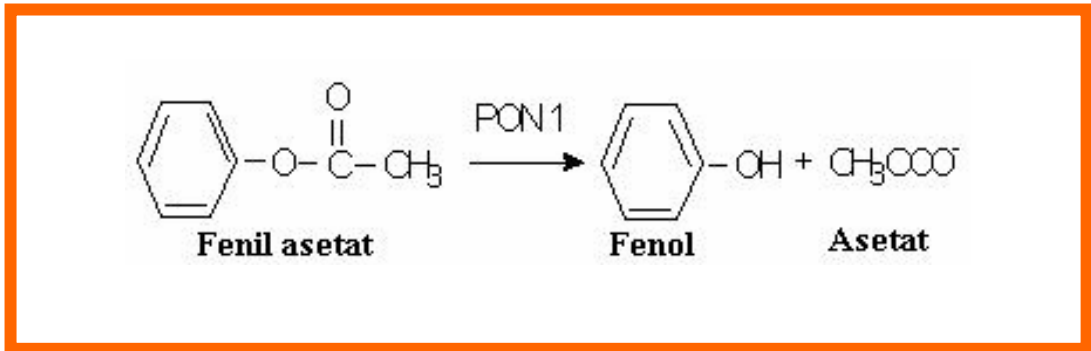


## Paraoksonaz ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

İlk kez 1991 yılında Mackness'in (59) çalışması ile PON1'in LDL'deki lipid hidroperoksitleri hidrolize ederek ve bunların LDL'de birikmesini engelleyerek ateroskleroza karşı koruyucu olduğu ve HDL'nin kendisini de lipid peroksidasyonundan koruduğu saptanmıştır (59,60,61). HDL'nin okside olmasının önlenmesi, kolesterol esterleriyle dolmuş köpük hücresi haline gelmiş makrofajlardan serbest kolesterolün alınıp karaciğere taşınmasında ve ateroskleroz gelişiminin önlenmesinde çok önemli olabilir (56,62,63). Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında elde edilen sonuçlar gerçekten KVH'da serum paraoksonaz enzim aktivitelerinin belirgin olarak düştüğünü göstermiştir (61,64,65).



Şekil - 1: Paraoksonaz reaksiyonu



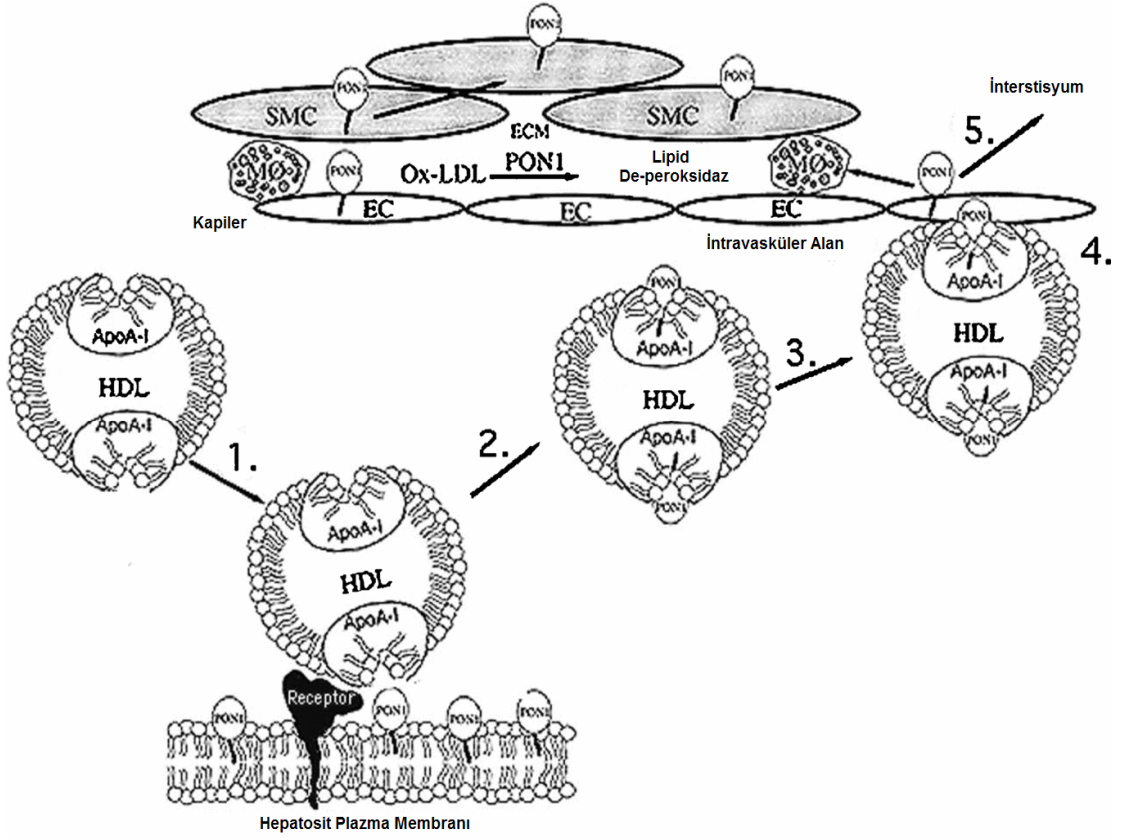
Şekil -2: Arilesteraz reaksiyonu

## **Paraoksonaz ve Metabolik Sendrom İlişkisi**

Metabolik sendrom kriterlerinden dislipideminin bir parçası olan HDL kolesterol düşüklüğü, metabolik sendromla paraoksonaz enziminin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Metabolik sendromlu hastalarda serum paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğu ve lipid peroksidasyonunun yüksek olduğu bulunmuştur (66). Tip 1 ve 2 diyabet hastalarında paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır (67). Ayrıca insülin direnci ile paraoksonaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (58). Obez kişilerde obez olmayanlara göre paraoksonaz aktivitesi düşük bulunmuştur (68). Yapılan bir çalışmada paraoksonaz aktivitesi ile VKİ, bel çevresi, kan basıncı, Hb A1c, insülin ve HOMA-IR arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (69).

## **Paraoksonaz ve Şizofreni**

Şizofreni hastalarında KVH'dan ölüm oranı topluma göre oldukça yüksek bulunmuştur (2R). Paraoksonaz enzim aktivitesinin KVH için bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (70,71,72). Ayrıca şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde oksidatif stres suçlanmaktadır (73,74). Antioksidan bir enzim olan PON1'in şizofreninin patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (75). Literatürde şizofreni hastalarında paraoksonaz gen polimorfizmini ve paraoksonaz enzim aktivitesini inceleyen iki çalışma mevcuttur. Matsumoto ve ark.'nın (75) yaptığı çalışmada şizofrenide paraoksonaz enzim aktivitesini belirleyen Gln192Arg polimorfizmi incelenmiş ve kontrollere göre bir fark bulunmamıştır. Sarandöl A ve ark.'nın (76) yaptığı çalışmada tedavi öncesi şizofreni hastalarında paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteyi düşük bulunurken antipsikotik tedavisi sonrası değişiklik saptanmamıştır.



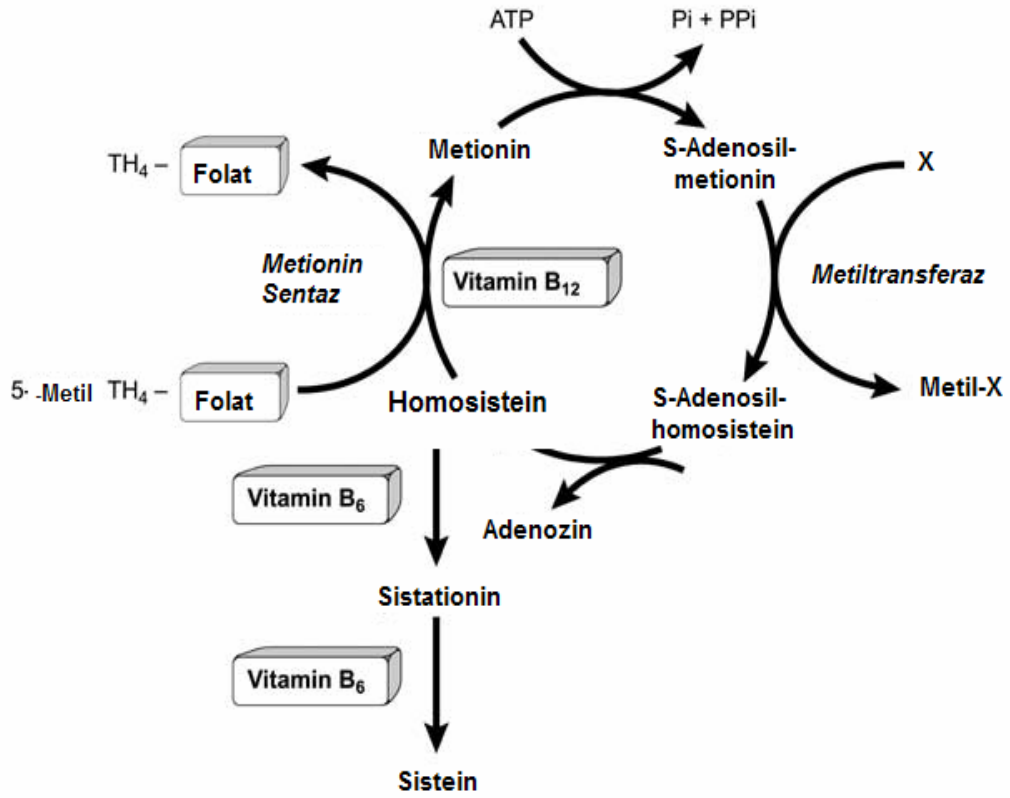
**Şekil - 3:** Paraoksonaz enziminin LDL oksidasyonuna etkisi

## Homosistein

Homosistein, metioninin demetilasyonu ile oluşan sülfür içeren esansiyel olmayan bir amino asittir (77). Epidemiyolojik çalışmalar kandaki yüksek total homosistein konsantrasyonunun KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (78,79,80,81,82). Yapılan iki çalışmada homosisteinin toplumumuz için de KVH için önemli bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (83,84).

Plazma homosistein konsantrasyonu serum folat ve vitamin B12 düzeyi, bazı demografik veriler, yaşam tarzı ve diyet özellikleri ile ilişkili bulunmuştur. Serum folat ve vitamin B12 düzeyi azaldıkça homosistein konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (85,86). Yaşla birlikte homosistein artışının, erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (87,88). Sigara içimi ve homosistein arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (89,90). Yine, VKİ ile homosistein arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (90). Fazla

meyve ve sebze tüketiminin, aerobik egzersizin homosistein konsantrasyonunu düşürdüğü ortaya konmuştur (88). İnsanların gelir ve eğitim düzeyleri ile homosistein konsantrasyonları arasında ise fark bulunmamıştır (88). Ülkemizde bu konuda yapılmış kesitsel bir çalışmada sağlıklı 126 kişide homosistein düzeyi belirleyicilerinin cinsiyet, yaş, sigara, meyve ve sebze tüketimi, VKİ, serum folat ve B12 vitamini olduğu bildirilmiştir (91).



**Şekil-4:** Homosisteinin metioninin demetilasyonu ile oluşması

## **Tablo-2: Hiperhomosisteinemi nedenleri**

---

### **Enzim nedenli olanlar**

Sistatyon beta sentetaz  
Metiyonin sentetaz  
Metilen tetra hidro folat redüktaz  
Kobalamin mutasyonları

---

### **Vitamin yetmezlikleri**

Folat, pridoksal fosfat  
Vitamin B12  
Artmış metiyonin alımı

---

### **Demografik özellikler**

Yaşlanma  
Erkek cinsiyet  
Sigara içimi  
Sedanter yaşam  
Postmenopozal dönem

---

### **Kronik hastalıklar**

Renal fonksiyon kaybı  
Sistemik lupus eritematozus  
Malign tümörler  
Hiperproliferatif hastalıklar  
Şiddetli psöryazis  
Hipotiroidi  
Diabetes mellitus  
Transplantasyon

---

### **İlaçlar**

Antikonvulzanlar (fenitoyin, karbamazepin)  
Folat antagonistleri (metotreksat),  
Vitamin B12 antagonistleri ( nitroz oksit)  
Vitamin B6 antagonistleri  
Kolesterol düşürücü ilaçlar ( kolestiramin, niasin),  
Tiyazid diüretikler

## **Homosistein ile Metabolik Sendrom Arasındaki İlişki**

Plazma insülin düzeyi homosistein metabolizmasını 5,10 metiltetrahidrofolat redüktaz aktivitesini veya glomerüler filtrasyonunu etkileyerek değiştirmektedir (92,93). Yapılan bir çok çalışmada insülin direnci bulunan hasta gruplarında homosistein düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (94,95,96). Aksoy ve ark.'nın çalışmasında bel çevresi geniş ve açlık kan şekeri yüksek olan kişilerde homosistein düzeyleri yüksek bulunmuş, metabolik sendrom olanlarla olmayanlar arasında homosistein düzeyleri arasında bir fark saptanmamıştır (97). Plazma homosistein düzeyininin obezlerde normal kilolu kişilere göre hafif derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. VKİ ile homosistein arasındaki ilişki Panagiotakos ve ark. tarafından da gösterilmiş ve VKİ'deki her 5 kg/m<sup>2</sup> artışın homosistein konsantrasyonunu % 10 yükselttiği bildirilmiştir (86). Obez hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise hiperinsülinemik ve obez hastalarda homosistein düzeylerinde artış görülürken, obez oldukları halde hiperinsülinemik olmayan bireylerde artış görülmemiştir (98). Literatürde Homosistein ve metabolik sendrom arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (97,99,100).

## **Homosistein ve Şizofreni**

Şizofreni hastalarında homosistein düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren bir çok çalışma vardır. Levine ve ark. 193 şizofreni hastasında kontrol grubuna göre plazma total homosistein değerlerinin yüksek olduğunu saptamışlardır (101). Akanji ve ark. 207 şizofreni hastasında kontrollere göre plazma total homosistein düzeylerini yüksek bulmuşlar ve homosisten düzeyi ile VKİ, trigliserid arasında pozitif, HDL ile negatif korelasyon saptamışlardır (102). Hendersen ve ark. obezitesi ve diyabeti olmayan kronik şizofreni hastalarında açlık şekeri normal ( < 100 mg/dl ) olanlara göre bozulmuş açlık şekeri olanlarda homosistein değerlerini yüksek saptamışlardır (103). Virgos ve ark. ise şizofreni hastaları ile kontrol grupları

arasında plazma homosistein düzeyleri açısından bir fark bulmamıştır (104). Susser ve ark ise sadece folat seviyeleri düşük olan şizofreni hastalarında homosistein düzeylerini yüksek saptamışlardır (105).

### **Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalık**

Hiperhomosisteinemi KVH için bir risk faktörüdür (89). Bir çok çalışmada hiperhomosisteineminin sigara içimi, hiperlipidemi ve hipertansiyondan bağımsız olarak KVH için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (79,106, 107). Homosisteinin kendi kendine oksidasyonu (oto-oksidasyonu) esnasında açığa çıkan superoksit ve hidrojen peroksit gibi oksijen serbest radikallerinin hiperhomosisteineminin vasküler toksitesinde rol aldıkları sanılmaktadır (108). Hiperhomosisteineminin vasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olmasının bir diğer nedeni de homosisteinin lipid peroksidasyonu üzerine olan etkisidir (109). Homosistein oksidasyonundan açığa çıkan reaktif oksijen türevleri lipid peroksidasyonuna da neden olur (110).

### **Homosistein ve Paraoksonaz**

Homosisteinin plazmada hızla oto-oksidasyona uğrayarak homosistin, mikst disülfidler ve homosistein tiolaktonu oluşturduğu bilinmektedir (108). Hiperhomosisteinemili hastalarda homosistein tiolakton düzeyi yüksek bulunmuştur. Homosistein tiolaktonun proteinlerdeki lizin amino asitleri ile reaksiyona girerek proteinlerin yapısında değişikliğe neden olup, proteinlerin fizyolojik aktivitelerine zarar verdiği düşünülmektedir (111). Yüksek homosistein tiolakton düzeylerinin PON1 proteinini inaktive ettiğini ve PON1 gen ekspresyonunun azaldığını gösteren çalışmalar vardır (112,113,114). Çeşitli araştırmalarda da homosistein tiolaktonun LDL ve HDL apolipoproteinlerini değişikliğe uğrattığı ileri sürülmüştür. Değişikliğe uğramış LDL ve HDL kolesteroler makrofajlarca fagosite edilip, köpük hücre oluşumuna neden olmaktadır. Böylece homosistein tiolaktonun endotel

disfonksiyonuna yol açtığı düşünülmüştür (115,116). Ayrıca homosistein oto-oksidasyonundan açığa çıkan reaktif oksijen türevleri de endotel plazma membranında ve lipoprotein partiküllerinde lipid peroksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir (117, 118). Endotel disfonksiyonu ateroskleroz patogenezinde ilk temel basamak olarak kabul edilmektedir (119).

Paraoksonaz enzimi homosistein tiolaktonları hidroliz ederek homosistein tiolaktonu detoksifiye edebilmektedir. Bu da PON1 enziminin başka bir antiaterojenik etkinliği olabilir (115). Bir çok çalışmada serum paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri ile homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (120,121).

Şizofreni hastaları metabolik sendrom ve KVVH için bir çok risk faktörüne sahiptir. Yeni nesil antipsikotik ilaçların bu risk faktörlerinin oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Metabolik sendrom ile KVVH gelişimi arasında ilişki olduğu kabul edilmektedir. Metabolik sendromun kriterlerinden biri olan insülin direnci ile homosistein düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Homosistein KVVH için bilinen bir risk faktörüdür. Paraoksonaz enzimi ateroskleroz gelişimde temel basamak olan LDL-oksidasyonuna karşı koruyucu bir enzimdir. Paraoksonaz enzim aktivitesinin KVVH için bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir. Yüksek homosistein düzeylerinde paraoksonaz enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Yaptığımız bu çalışmanın amacı; en az üç aydır yeni nesil antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarında metabolik sendromun, serum paraoksonaz (paraoksonaz ve arilesteraz) enzim aktiviteleri ve homosistein düzeyleri ile ilişkisini incelemektir.



## GEREÇ VE YÖNTEM

### Gereç

#### 1. Olgular

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde DSM-IV kriterlerine göre şizofreni spektrumu içerisinde değerlendirilen, en az üç aydır yeni nesil antipsikotik kullanan 45 olgu alındı. Çalışmaya alınan 24 erkek ve 21 kadın hastanın yaş ortalaması 39 yıl idi (18-65 yıl). Hastalık belirtilerinin şiddetini ve belirtilerdeki değişikliği ölçmek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS; Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia) kullanıldı.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hali, mesleği, anamnezlerinde diyabet, hipertansiyon, sigara, alkol ve psikoaktif madde (PAM) kullanımı, psikiyatrik hastalık süresi, ailede iskemik kalp hastalığı öyküsü, Diabetes Mellitus ve hipertansiyon, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküleri sorgulandı. Tüm hastaların boy, ağırlık ve bel çevreleri ölçüldü. Hastaların kan basıncı ölçümleri, civalı sfigomanometre ile hasta oturur durumda ve ölçüm öncesi kahve, sigara içmeden, en az 5 dakika istirahat sonrası ölçüldü.

DM tanısı almış ve bu amaçla tedavi gören, kalp hastalığı, organik beyin hasarı, renal ve hepatik hastalığı olanlar, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar ile malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu aşağıdaki dışlama kriterleri göz önüne alınarak, 43 sağlıklı olgudan oluşturuldu.

Dışlama kriterleri;

- 1) Kendisinde ve birinci derece yakınlarında bilinen psikiyatrik hastalığı olması
- 2) Diyabetes Melitusun varlığı
- 3) Hipertansiyonun bulunması
- 4) Kardiyak hastalığı olması
- 5) Beyin hasarı bulunması

- 6) Nörolojik semptomların varlığı
- 7) Karaciğer yetmezliği olması
- 8) Böbrek yetmezliği bulunması
- 9) Malignite bulunması

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (Ek 1) bu çalışma hakkında tüm katılımcılara gerekli bilgi verilerek, “çalışmaya katılım formları” doldurulmuş ve onayları alınmıştır.

## **2. Örnek Toplanması**

Biyokimyasal parametreler için saat 8:00 ile 9:00 arasında açlık kan örnekleri alındı ve 3000 x rpm' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ölçümleri yapıldı. Paraoksonaz enzim aktivite ölçümü için ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar –80 °C'de saklandı.

## **3. Araç ve Gereçler**

1. Otoanalizör, “Aeroset, Abbot Diagnostics” (A.B.D)
2. Otoanalizör, “Immulate 2000” (A.B.D)
3. Spektrofotometre, “Shimadzu U.V. Visible 1601” (Japonya)
4. Santrifüj, “Sanyo Mistral 2000 R” (İngiltere)
5. Karıştırıcı (vorteks), “Heidolph” (Almanya)
6. Otomatik pipet (10 µL), “Gilson” (ABD)
7. Otomatik pipet (20 µL), “Gilson” (ABD)
8. Otomatik pipet (20-200µL), “Eppendorf” (Almanya)
9. Otomatik pipet (500-5000µL), “Eppendorf” (Almanya)
10. Otomatik pipet (200-1000 µL), “Eppendorf” (Almanya)
11. Derin dondurucu (-20 ° C), “Uğur” (Türkiye)
12. Derin dondurucu (-80° C), “Sanyo” (Japonya)
13. Buzdolabı, “Arçelik” (Türkiye)
14. Hassas tartı, “OHAUS analytical plus” (İsviçre)
15. Tartı, “Mettler PJ 3000” (İsviçre)

#### 4. Ticari Kitler

1. Kolesterol, " Abott Lab." (A.B.D), Kat no: 7D62-20
2. Trigliserid, "Abbott Lab." (A.B.D), Kat no: 7D74-20
3. HDL kolesterol, "Abbott Lab." (A.B.D), Kat no: 3K2802
4. Glukoz, "Abbott Lab." (A.B.D), Kat no: 7D66-20
5. Homosistein, "Siemens, Immulite 2000" (A.B.D), Kat no:L2KHO

#### 5. Kimyasal Malzemeler

1. Sodyum hidroksit, "Merck" (Almanya) Kat.no : 6462
2. Glisin, "Merck" (Almanya) Kat.no : 4201
3. Tris, "Merck" (Almanya) Kat.no: 8387
4. Kalsiyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat.no: 2389
5. Paraokson (Dietyl p-nitrofenil fosfat), "Sigma" (A.B.D.) Kat.no: D9286
6. Fenil asetat (% 99), "Aldrich" (A.B.D.) Kat.no: 10,872-3
7. Hidroklorik asit, "Merck" (Almanya) Kat.no: 1.00314

#### Yöntemler

##### 1. Serum lipid profilinin belirlenmesi

Serum lipid profilinin incelenmesi için Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) ölçüm yapıldı. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik hidroliz yöntemi ile, HDL-kolesterol düzeyleri ise enzimatik eliminasyon yöntemi ile spektrofotometrik olarak belirlendi. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

##### Friedewald formülü:

LDL-kolesterol(mg/dL) = Total kolesterol - (HDL-kolesterol + VLDL-kolesterol)

VLDL-kolesterol(mg/dL) = Trigliserid(mg/dL) / 5

### **Enzimatik hidroliz yöntemi:**

Kolesterol esterleri kolesterol esteraz ile, trigliserid ise lipaz ile enzimatik olarak hidrolize edilir. Her iki reaksiyon sonrasında oluşan maddeler bir seri reaksiyona tabi tutularak okside edilir ve sonuç olarak ortamda meydana gelen hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) renklendirilir ve oluşan renk miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür.

### **Enzimatik eliminasyon yöntemi:**

Eliminasyon yöntemi 2 basamaktan oluşur:

1. VDL, LDL ve şilomikron fraksiyonlarının uzaklaştırılması.

Bu fraksiyonlara ait kolesterol, kolesteron ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye okside olur ve bu da daha sonra katalaz ile parçalanır. Böylece ölçülen kolesterol yalnızca HDL den türemiş olur.

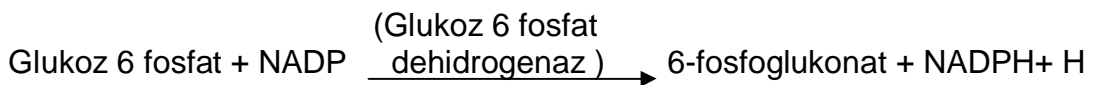
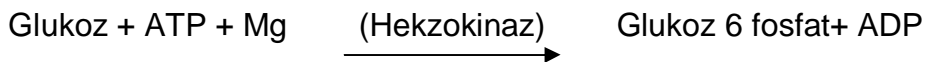
2. Çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonunda ve özgün sürfaktanların varlığında bir renk reaksiyonu oluşur (quinone) ve rengin yoğunluğu HDL kolesterolün miktarıyla orantılıdır

## **2. Serum Glukoz Düzeylerinin Belirlenmesi**

Serum glukoz ölçümünde Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D) enzimatik yöntemle ölçüm yapıldı.

### Yöntem:

Enzimatik yöntem glukozun çeşitli reaksiyonlara girmesi ile oluşan NADPH' ın miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır.



Oluşan NADPH 340 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Not: 1 µmol NADPH, 1 µmol Glukoz kullanıldığında oluşur.

### **3. Serum homosistein düzeyinin belirlenmesi**

#### Yöntem:

Homosistein ölçümü İmmulite 2000 (Diagnostik Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) cihazında kemilüminesans (kimyasal yolla oluşan ışık)

yöntemiyle yarışmalı immünokimyasal prensiple ölçüldü. Kit olarak İmmulite marka reaktifler (SIEMENS Medical Solutions Diagnostics) kullanıldı.

Hasta serumu bir reaksiyon tüpünde S-Adenozil-L-Homosistein (SAH) hidrolaz ve didiotreitol (DDT) çözeltisi ile ön muameleye tabi tutulur. 30 dk'lık inkübasyondan sonra homosistein S-adenosyl homosisteine (SAH) dönüşmüş olur. SAH kaplı polystyrene boncuk içeren test tüpünün içine, hasta serumu (SAH içeren) ve alkalen fosfataz (ALP) enzimi ile işaretlenmiş antikor olan anti-SAH içeren reaktif pipetlenir. 30dk'lık ikinci bir inkübasyon sırasında dönüşmüş SAH ile immobilize SAH, alkalen fosfatazla işaretlenmiş anti-SAH antikorlarına bağlanmak için yarışır. İkinci inkübasyonun sonunda enzim ile bağlı olmayan SAH santrifügal yıkama ile uzaklaştırılır. İşaretli kompleks dioksetane substratı ile reaksiyona girerek bir ışımaya oluşturur. Bu ışımaya ölçümü ile SAH konsantrasyonunun bulunması sağlanır.

### **4. Serum Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü**

Paraoksonaz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (136) tanımladığı yöntemine göre yapıldı ( intra – assay CV % 3,2 , inter –assay CV % 4.6 ).

### Yöntem:

Paraoksonaz aktivitesinin ölçümü serumdaki paraoksonaz tarafından paraokson'un hidrolizi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol'ün miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır.

### Deneyin Yapılışı:

Paraoksonaz aktivitesinin saptanması amacıyla pH 10.5'da 0.05 M glisin-sodyum hidroksit tamponu içinde 1.0 mM CaCl<sub>2</sub> ve 1.0 mM paraokson içeren 2,5 ml'lik karışıma 15,6 µL serum eklendi. Paraoksona PON1'in etki etmesi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol, 25 °C'de spektrofotometrede 412 nm dalga boyuna (Molar absorbtivite katsayısı=18,290 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) göre ölçüldü. Paraokson'un non-enzimatik kendiliğinden hidroliz oranı ayıraç körü kullanılarak saptandı ve bu değer çıkarılarak gerçek absorbans değeri elde edildi. Bir ünite paraoksonaz aktivitesi 1 dakikada 1 µmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum paraoksonaz aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi.

## **5. Serum Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü**

Arilesteraz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (136) tanımladığı yöntemle yapıldı ( intra – assay CV % 3.7, inter –assay CV % 5.2 ).

### Yöntem:

Serumdaki arilesteraz tarafından fenilasetatın hidrolizi sonucu açığa çıkan fenol miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır.

### Deneyin Yapılışı:

pH 8.0 olan 9.0 mM tris (hidroksimetil) aminometan/HCl tamponu içinde 0.9 mM CaCl<sub>2</sub> ve 1.0 mM fenilasetat içeren reaksiyon karışımından 2,5 mL alınarak ve üzerine 1:3 oranında tamponla sulandırılmış 16,7 µL numune eklenerek reaksiyon başlatıldı. Fenilasetat'ın hidrolizi ile açığa çıkan fenol oluşumu 270 nm dalga boyunda saptandı. 10. ve 70. saniyelerde absorbanslar kaydedildi ve böylece bir dakikada açığa çıkan fenol miktarı saptandı (Molar absorbtivite katsayısı=1310 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>). Bir ünite arilesteraz aktivitesi; 1 dakikada 1 µmol fenol açığa çıkaran enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum arilesteraz aktivitesi kÜ/L olarak ifade edildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın analizinde SPSS for Windows 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, en düşük ve yüksek değerleriyle birlikte verilmiştir.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Sürekli değer alan değişkenlere Shapiro-Wilk testiyle normal dağılıp dağılmadıklarına bakılmıştır. Parametrik dağılım gösteren değişkenler iki grup arasında "bağımsız örneklem t testi" ile karşılaştırılmıştır. Non-parametrik dağılım gösteren değişkenler 3 grup arasında Kruskal-Wallis testi ile, 2 grup arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

### Olguların Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan 45 şizofreni hastasının ve 43 sağlıklı gönüllünün demografik özellikleri Tablo-3'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanım oranı, boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ) ve kan basıncı açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı.

**Tablo-3:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=43)	P
Yaş (yıl)	39 ± 11	37± 9	0,379
Cinsiyet			
Kadın n (%)	21 (% 47)	19 (% 44,2)	0,815
Erkek n (%)	24 (% 53)	24 (% 55,8)	0,815
Sigara n (%)	20 (%44,4)	21 (% 48,8)	0,680
Boy (m)	1,65 ± 0,9	1,69 ± 0,96	0,099
Ağırlık (kg)	76,5 ± 15	76,7 ± 10,9	0,953
VKİ (kg / m <sup>2</sup> )	27,8 ± 5,6	26,8± 4,2	0,293
BÇ (cm)	95,8 ± 12	95,8 ± 11,6	0,995
KÇ (cm)	107 ± 10	108 ± 9	0,937
SKB (mm Hg)	114 ± 13	118 ± 10	0,081
DKB (mm Hg)	74 ± 8	72 ± 7	0,109
Hastalık süresi (yıl)	16 ± 9		
Tedavi süresi (ay)	38 ± 30		

VKİ: Vücut kitle indeksi, BÇ: Bel çevresi, KÇ: Kalça çevresi, SKB: Sistolik kan basıncı,

DKB: Diastolik kan basıncı



## Serum Lipid Profili, Paraoksonaz, Arilesteraz Enzim Aktiviteleri ve Homosistein Düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarının serum lipid profili, paraoksonaz, arilesteraz enzim aktiviteleri ve homosistein düzeyleri Tablo 4'de verilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Hasta grubunda kadın olguların homosistein ortalaması  $12 \pm 3$   $\mu\text{mol/L}$ , erkek olguların homosistein ortalaması  $18 \pm 9$   $\mu\text{mol/L}$  olarak hesaplandı. Hasta grubunda erkek olguların homosistein düzeyleri kadın olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,001$ ). Kontrol grubunda ise erkek ( $14 \pm 8$   $\mu\text{mol/L}$ ) ve kadın ( $12 \pm 4$   $\mu\text{mol/L}$ ) denekler arasında homosistein açısından istatistiksel açıdan fark saptanmadı.

Hastalar ile kontrol grubu arasında serum lipid profili, paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo-4:** Grupların lipid profili, paraoksonaz, arilesteraz aktiviteleri ve homosistein düzeyleri

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=43)	P
Total Kolesterol (mg/dL)	203 $\pm$ 59	194 $\pm$ 45	0,445
Trigliserid (mg/dL)	134 $\pm$ 70	131 $\pm$ 58	0,997
HDL-Kolesterol (mg/dL)	45 $\pm$ 11	45 $\pm$ 9	0,732
LDL- Kolesterol (mg/dL)	123 $\pm$ 35	121 $\pm$ 37	0,613
Paraoksonaz (Ü/L)	182 $\pm$ 82	216 $\pm$ 110	0,277
Arilesteraz (kÜ/L)	88 $\pm$ 31	88 $\pm$ 24	0,847
Homosistein ( $\mu\text{mol/L}$ )	15 $\pm$ 8	12 $\pm$ 3	<b>0,019</b>

PON: Paraoksonaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

## **Hasta ve Kontrol Gruplarında Metabolik Sendrom Sıklığı**

Çalışmaya dahil edilen olgulara metabolik sendrom tanısı ATP-III (AHA) kriterlerine (Tablo 1) göre konuldu. Tablo 5'de ATP-III (AHA) kriter sıklığı verilmiştir.

Hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı % 24,4, kontrol grubunda ise metabolik sendrom sıklığı % 27,9 olarak saptandı. Bu iki grup arasında metabolik sendrom sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubunda kadınlarda metabolik sendrom sıklığı % 28,6, erkeklerde % 20,8 olarak bulundu. Kadın ve erkek arasında metabolik sendrom görülme sıklığı açısından istatistiksel bir fark görülmedi. Hasta grubunda kadın ve erkekteki metabolik sendrom sıklığı kontrol grubu (K %26,3, E %29,2) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

## **Şizofreni hastalarında metabolik sendromu olan ve olmayan grupların sigara kullanım oranları, yaşları ve hastalık süreleri**

Şizofreni hastalarında metabolik sendromu olanların yaş ortalaması  $40\pm 8$  yıl ve metabolik sendromu olmayan hastaların yaş ortalaması  $38\pm 11$  yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Şizofreni hastalarında metabolik sendromu olanların % 36'sı sigara kullanırken, metabolik sendromu olmayanların %62'si sigara kullanmaktaydı. Metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında sigara kullanım oranları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Metabolik sendromu olan şizofreni hastalarının hastalık sürelerinin ortalaması  $16\pm 8$  yıl ve metabolik sendromu olmayan hastaların hastalık sürelerinin ortalaması  $15\pm 9$  yıl olarak hesaplandı. Metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında hastalık süresi açısından bir fark bulunmadı.

**Tablo-5:** Hasta ve kontrol grubunda ATP-III (AHA) kriter sıklığı

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=43)	P
<b>ATP-III (AHA) kriterleri</b>			
Bel çevresi (E>102 cm, K>88cm)	23 (%51,1 )	17 (%39,53)	0,276
Kan basıncı (≥130/85 mmHg)	7 (%15,6)	5 (%11,62)	0,591
HDL-Kolesterol (E<40mg/dL, K<50mg/dL)	6 (%57,8)	25 (%58,14)	0,972
Trigliserid (≥150 mg/dL)	13 (%28,89)	15 (%34,88)	0,546
Açlık kan şekeri (≥100mg/dL)	5 (%11,1 )	2 (% 4,65)	0,435
<b>(+) ölçüt sayısı sıklığı n (%)</b>			
0 n (%)	9 (%20)	13 (% 30,2)	0,268
1 n (%)	13 (%28,9)	11 (%25,6)	0,728
2 n (%)	17 (% 37,8)	7 (%16,3)	0,236
3 n (%)	8 ( %17,8)	10 (%23,3)	0,524
4 n (%)	2 (%4,4)	1 (%2,3)	p> 0,05
5 n (%)	1 (% 2,2)	1 (%2,3)	p> 0,05

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

### **Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan Alt Grupların Paraoksonaz, Arilesteraz Enzim Aktiviteleri ve Homosistein Düzeyleri**

Hasta ve kontrol grupları metabolik sendromu olan ve olmayan olmak üzere alt gruplara ayrıldı ve bu alt grupların paraoksonaz , arilesteraz enzim aktiviteleri ve homosistein düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 6).

Gruplar arasında paraoksonaz, arilesteraz aktiviteleri ve homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Şizofreni hastalarında homosistein düzeyleri ile bel çevresi ( $r=0,064$ ), sistolik kan basıncı ( $r=-0,015$ ), diastolik kan basıncı ( $r=0,085$ ), VKİ ( $r=-0,058$ ), trigliserid ( $r=0,042$ ), HDL-kolesterol ( $r=-0,281$ ), açlık kan şekeri ( $r=0,068$ ) arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

**Tablo-6:** Metabolik sendromu olan ve olmayan alt grupların paraoksonaz, arilesteraz enzim aktiviteleri ve homosistein düzeyleri

	Hasta Grubu		p	Kontrol Grubu		p
	MetS (+) (n=11)	MetS (-) (n=34)		MetS (+) (n=12)	MetS (-) (n=31)	
Paraoksonaz (Ü/L)	185 ± 100	181 ± 76	0,866	215 ± 111	216 ± 113	0,724
Ariesteraz (kÜ/L)	84 ± 34	89 ± 20	0,652	83 ± 27	88 ± 33	0,995
Homosistein (µmol/L)	14 ± 4	16 ± 9	0,948	12 ± 3	13 ± 7	0,481

MetS (+) : Metabolik sendromu olan, MetS (-): Metabolik sendromu olmayan

### Yeni Nesil Antipsikotik İlaçlar ile Metabolik Sendrom İlişkisi

Yeni nesil antipsikotik ilaçlar metabolik sendrom yapma risklerine göre 3 gruba ayrıldı (122). Grup 1: klozapin, olanzapin; grup 2: risperidon, ketiapin; grup 3: ziprasidon, aripiprazol, amisülpirid. Gruplar arasında metabolik sendrom sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (grup 1 %31, grup2 %19, grup 3 %17)

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ATP-III A ölçütlerine göre % 24,4 bulunmuştur. Türkiye'deki şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığını inceleyen iki çalışma mevcuttur. Cerit ve ark.'nın (123) yaptığı 108 şizofreni hastasını kapsayan çalışmada ATP III A'ya göre metabolik sendrom sıklığı % 32 saptanmıştır. Böke ve ark.'nın (124) 231 şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmada ise IDF'ye göre metabolik sendrom sıklığı % 34 bulunmuştur. Yurtdışında yapılan çalışmalarda McEvoy ve ark. (40) 1460 şizofreni hastasında ATP III A'ya göre bu oranı % 42,7 olarak saptamıştır. Başka bir çalışmada 430 şizofreni hastasında ATP III A'ya göre metabolik sendrom sıklığı % 32,3 bulunmuştur (125). Bu çalışmadaki metabolik sendrom sıklığı Türkiye'de ve diğer ülkelerdeki şizofreni hastalarıyla yapılan çalışmalardakinden daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni bu çalışmada hastaların % 46,7'si 40 yaşın altında ve hasta sayısının (n= 45) diğer çalışmalara göre sayıca az olmasına bağlanabilir.

Yaşlanmayla birlikte metabolik parametrelerin bozulduğu bilinmektedir (123). Pek çok çalışmada (125,126,127) yaş ile metabolik sendrom sıklığı arasında pozitif ilişki olduğu bildirilirken bazı araştırmacılar (39,44,128) yaş ile metabolik sendrom sıklığı arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bu çalışmada da yaş ile metabolik sendrom sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Cinsiyet açısından bakıldığında bu çalışmada kadın erkek denekler arasında metabolik sendrom tanısı alma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışma ile paralel olarak Cerit ve ark. (123), Hagg ve ark. (128), Kato ve ark.'nın (44) yaptıkları çalışmalarda kadın erkek denekler arasında metabolik sendrom tanısı alma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun yanında diğer bazı araştırmalarda ise metabolik sendrom tanısı alan şizofreni hastalarında kadınlarda metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (40,41,124,125).

Bazı çalışmalarda şizofreni süresinin uzamasının metabolik sendromun ortaya çıkışında önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (126,129). Hert ve arkadaşları 415 şizofreni hastasını hastalık süreleri açısından 4 gruba ayırmış ( < 1,5 yıl, 1,5-10 yıl, 10-20 yıl, > 20 yıl) ve metabolik sendrom sıklığının hastalık süresiyle arttığını saptamışlardır (130). Yaptığımız çalışmada ise metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır.

Sigara kullanımının metabolik süreçlere etkisi değerlendirilmiştir. Sigara kullanımı ile metabolik sendrom tanısı alma arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu Hagg ve ark. (128), Kato ve ark.'nın (44) çalışmaları ile uyumludur. Bir çok yayında şizofreni hastalarında sigara içme prevalansının % 54-75 arasında olduğu bildirilmesine rağmen bizim hasta grubunda sigara içme oranı % 44 olarak bulunmuştur (131,132).

Metabolik sendrom ölçütlerinin sıklığı incelendiğinde çalışma grubunda bel çevresi ölçütü sıklığı dikkat çekmektedir. Hasta grubunun % 51'inde abdominal obezite (BÇ; E>102 cm, K>88cm) mevcuttur. Bel çevresi ölçümünde artış merkezi tip yağlanmayı göstermektedir. Kato ve ark. (44) metabolik sendromun merkezi tip yağlanma ile ilişkisinin obezite (beden kitle göstergesi) ile olandan daha güçlü olduğunu vurgulamaktadır. Yani yağlanmanın miktarından çok dağılımı risk arz etmektedir. Bu nedenle Kato ve arkadaşları (44) tek başına bel çevresi ölçümünün metabolik sendromun önemli bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir.

Bu çalışmada yeni nesil antipsikotik ilaç kullananlarda metabolik sendrom sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında yeni nesil antipsikotik ilaçlar açısından bir fark saptanmamıştır. Heiskanen ve ark. (39), Kato ve ark. (44), Straker ve ark. (129), Cerit ve ark. (123) çalışmalarında metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında yeni nesil antipsikotik ilaçlar açısından anlamlı bir fark bulmamıştır. Yeni nesil antipsikotiklerin özellikle kilo alımı ve buna bağlı metabolik değişimleri tetiklediği yönünde çalışmalar da vardır (11,133,134,135). Yeni nesil antipsikotiklerin metabolik sendroma neden olma riskleri yönünden

karşılaştırıldığı çalışmada klozapin ve olanzapin ile bu riskin en fazla olduğu belirtilmiştir (122). Almeras ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada olanzapinin metabolik sendrom yapma riskinin risperidona göre 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Leitão-Azevedo ve ark. (137), Liberman ve ark.'nın (24) çalışmalarında metabolik sendrom kriterlerinin herbiri olanzapin ve klozapin kullananlarda diğer yeni nesil antipsikotiklere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada yeni nesil antipsikotik ilaç grupları arasında metabolik sendrom sıklığı ve ATP III A kriter sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeninin hasta sayısının ve metabolik sendrom tanısı alanların sayısının diğer çalışmalara göre oldukça az oluşu olabilir.

Hastalarımızın homosistein düzeylerinin ortalamasının ( $15\pm 8$   $\mu\text{mol/L}$ ) kontrol grubu ( $12\pm 3$   $\mu\text{mol/L}$ ) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p < 0,05$ ) yüksek olduğu bulunmuştur. Levine ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 193 şizofreni hastasının homosistein düzeylerinin ortalaması ( $16,3$   $\mu\text{mol/L}$ ) kontrol grubuna ( $10,6$   $\mu\text{mol/L}$ ) göre yüksek saptanmıştır (101). Haidemenos ve ark.'nın yaptığı çalışmada 97 şizofren hastasında homosistein düzeylerinin ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (138). Bununla birlikte diğer bazı çalışmalarda ise hasta ve kontrol grupları arasında homosistein düzeyleri açısından bir fark bulunmamıştır (76, 104, 105, 139).

Şizofreni hasta grubunda erkek olguların homosistein düzeyleri kadın olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise erkek ve kadın denekler arasında homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Mevcut çalışmalarda hem genel popülasyonda ve hem de şizofreni hastalarında erkeklerin homosistein düzeyleri kadınlara göre yüksek bulunmuştur (102,103,138,139).

Bu çalışmada metabolik sendrom olan ile olmayan arasında homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark gösterilmemiştir. Şizofreni hastalarında metabolik sendromu olanlar ile olmayanlar arasında homosistein düzeylerini inceleyen yayınlanmış bir çalışma yoktur. Şizofreni olmayan kişilerde metabolik sendrom olan ve olmayanlar arasında

homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark olduğunu bildiren (140,141,142) ve bildirmeyen çalışmalar vardır (97,99,100).

Bu çalışmada homosistein ile ATP III A kriterleri ve VKİ arasında ilişki incelenmiş ama istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Akanji ve ark.'nın yapmış olduğu 207 şizofreni hastasını kapsayan çalışmada homosisteinin VKİ ve TG ile pozitif; HDL ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (102). Henderson ve ark.'nın (103) şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada açlık kan şekeri  $\geq 100$  mg/dl olan hastaların serum homosistein düzeyi  $AK\dot{S} < 100$  mg/dl olanlara göre yüksek bulunmuştur. Aytekin ve ark.'nın şizofreni olmayan kişilerde yaptığı çalışmada ise homosistein ile metabolik sendrom kriterleri arasında ilişki saptanmamıştır (143).

Bu çalışmada paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri, hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Literatürde şizofren hastalarında paraoksonaz enzim aktivitelerini inceleyen sadece iki çalışma saptanmıştır. Matsumoto ve arkadaşlarının (75) yaptığı çalışmada PON 1 enziminin aktivitesini belirleyen Gln192Arg polimorfizmi 244 şizofreni hastasında incelenmiş ve kontrollere göre bir fark bulunmamıştır. Sarandöl ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmada en az üç aydır ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri kontrollere göre düşük bulunurken tedavi öncesi ile tedavi sonrası karşılaştırıldığında bir fark bulunmamıştır.

Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Metabolik sendrom ile paraoksonaz enziminin ilişkisini inceleyen çalışmaların hiçbiri şizofreni hasta grubunda yapılmamıştır. Hansel ve ark.'nın (144) yaptığı çalışmada metabolik sendrom olan hastalar (n=11), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında paraoksonaz enzim aktivitesi açısından fark bulunmamıştır. Senti ve ark. (66) yapmış olduğu çalışmada ise metabolik sendrom olan grubun (n=285) paraoksonaz enzim aktivitesini metabolik sendrom olmayan gruba (n=1079) göre daha düşük olduğunu



bulmuştur. Garin ve ark.'nın (145) yaptığı çalışmada da 139 metabolik sendrom olan grupta olmayanlara göre paraoksonaz enzim aktivitesi düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak; bu çalışmada şizofreni hastalarında metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri ve homosistein düzeyleri açısından bir fark bulunmamıştır. Kullanılan ilaçlar arasında metabolik sendrom görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Denek sayısının az olması bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarından birisidir. Ancak metabolik sendromu olan şizofreni hastalarında paraoksonaz enzim aktiviteleri (paraoksonaz ve arilesteraz) ve homosistein düzeyleri ilk kez çalışılmıştır ve bu konudaki ilk veriler bu tezde sunulmuştur. Çalışma önümüzdeki yıllarda devam ettirilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları 2007.
2. Hafner H, Behrens S, De-Vry J, Gattaz WF. Estradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by early effect on dopaminergic neurotransmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*1991; 241: 65-68.
3. Gren AI, Patel JK., Goisman RM, et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs: Need for actions. *General Hospital Psychiatry* 2000; 22: 224-235.
4. Meyer JM, Nasrallah HA. Medical illness and Schizophrenia. Washington, DC: American Psychiatric Publishing 2003; 13-34.
5. Osby U, Correia N, Brandt L, et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000; 45: 21-8.
6. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D and Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150: 1115-21.
7. Brown S, Inskip H. Causes of excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177: 212-7.
8. Casey DE, Haupt DW, Newcamer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 4-18.
9. Cerit C, Yıldız M, Candan S. Psikotik bozukluğu olan ve antipsikotik ilaç kullanan hastalarda obezite sıklığı ve bir yılın sonunda kilo değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16: 233-8.
10. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000; 26: 903-12.
11. Melkersson K and Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. *Adis Data Information BV Drugs* 2004; 64; 701-723.
12. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotics drug treatment. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007; 16: 882-890.
13. McIntyre R. S., McCann S. M., Kennedy S. H., et al. Antipsychotic Metabolic Effects: Weight Gain, Diabetes Mellitus, and Lipid Abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 273-281.
14. Henderson DC . Atypical Antipsychotic-Induced Diabetes Mellitus. *CNS Drugs* 2002; 16: 77-89.
15. Prof. Dr. Sunar Birsöz. Şizofrenide farmakolojik tedavi psikiyatri dünyası 1999; 3: 91-95.
16. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Treatment of schizophrenia, weight gain, diabetes, and hiperlipidemia, *Textbook of Psychopharmacology*, The American Psychiatric Publishing Third Edition 2004; 897-898.

17. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19:1-93.
18. Ozguven HD, Oner O, Baksak B, et al. The metabolic and clinical effects of olanzapine and quetiapine: preliminary findings from a randomized single-blind trial in patients with schizophrenia. In: 12th Biennial Winterworkshop on Schizophrenia Davos: Schizophrenia Research 2004;190-1.
19. American Diabetes Association., American Psychiatric Association., American Association of Clinical Endocrinologists., North American Association For The Study Of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267-72.
20. Hedenmalm K, Hägg S, Ståhl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug safety* 2002; 25: 1107-1116.
21. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels, *J. Clin Psychiatry* 2002; 63: 856-865.
22. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann. Clin. Psychiatry* 2002; 14: 59-64.
23. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 920-930.
24. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
25. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-de Wied CC. Hyperglycemia and Diabetes in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorders, *Diabetes Care* 2006; 29: 786.
26. International Diabetes Federation Metabolic Syndrome Consensus, Berlin 2005.
27. Reddymasu S, Bahta E, Levine S, Manas K, Slay LE. Elevated lipase and diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *JOP* 2006; 7: 303-305.
28. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med* 2005; 22: 1440-1443.
29. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
30. Albert KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part

- 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
31. American Association of Clinical Endocrinologists. New ICD-9-CM Code for Dysmetabolic syndrome X. <http://www.aaace.com/members/socio/syndromex.php>. Accessed June 25,2003.
  32. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
  33. Kylin E. Studien über das Hypertonie - Hyperglykämie - Hyperurikämie syndrome. *Zentralblatt für innere Medizin* 1923;44:105-127.
  34. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-689.
  35. Yip P, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2773-2776.
  36. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JL ve ark. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung And Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
  37. International Diabetes Federation The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, Brussels, 2005.
  38. Basu R, Brar JS, Chengappa KNR ve ark. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004; 6: 314-318.
  39. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R ve ark. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575-579.
  40. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC ve ark. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19-32.
  41. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D ve ark. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 753-760.
  42. De Hert MA, Winkel RV, Eyck DV ve ark. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006; 83: 87-93.
  43. Yazıcı MK, Yağcıoğlu AEA, Ertuğrul A ve ark. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients: a preliminary report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 520-521.
  44. Kato MM, Currier MB, Gomez CM ve ark. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 74-77.
  45. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: Major impact on coronary risk in a population with low

- cholesterol levels – A prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002;165: 285–292.
46. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 548-53.
  47. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The Metabolic Syndrome in Patients With Severe Mental Illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 152-158.
  48. Ito MK. The Metabolic Syndrome: Pathophysiology, Clinical Relevance and Use of Niacin. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 277-85.
  49. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP ve ark. Prospective analysis of the insuline-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
  50. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB ve ark. Syndrome X and mortality: a population based study. Risk factor and life expectancy Research group. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 958-966.
  51. Costa LG, Cole TB, Furlong CE. Polymorphisms of paraoxonase (PON1) and their significance in clinical toxicology of organophosphates. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 37-45.
  52. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med.*2003;81:766-79.
  53. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1983; 35: 1126-38.
  54. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1. 2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 391-5.
  55. Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F, Moulin P. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q-R polymorphism. *J Lipid Res* 1999; 40:133-139.
  56. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
  57. Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanche H, Passa P, Froguel P, Ruiz J. Paraoxonase polymorphism met-leu 54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99: 62-6.
  58. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 541-50.
  59. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152-4.
  60. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CL, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated

- by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 892-904.
61. Michael M, Bharti M. Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important ? *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1317–23.
  62. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-80.
  63. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, Erogul J, Hsu C, Dunlop C, La Du B. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase / paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 8: 1617-24.
  64. Michael IM, Bharti M, Paul ND. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atherosclerosis Supplements* 2002; 3: 49- 55.
  65. Pan JP, Lai ST, Chiang SC, Chou SC, Chiang AN. The risk of coronary artery disease in population of Taiwan is associated with cys-ser 311 polymorphism of human paraoxonase (PON)-2 gene. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 65: 415-21.
  66. Senti M, Tomas M, Fito M et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5422-5426.
  67. Yavuz D, Deyneli O, Yüksel M ve ark. Tip 1 diyabetik hastalarda serum paraoksonaz aktivitesinin endotel fonksiyonu ile ilişkisi. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003; 7: 22.
  68. G. Ferretti, T. Bacchetti, C. Moroni, et al. Paraoxonase Activity in High Density Lipoproteins: A Comparison between Healthy and Obese Females. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90:1728–1733.
  69. Bajnok L, Seres I, Varga Z, et al. Relationship of Serum Resistin Level to Traits of Metabolic Syndrome and Serum Paraoxonase 1 Activity in a Population with a Broad Range of Body Mass Index. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008.
  70. Jarvik Gp, Rozek LS, Brophy VH, et al. Paraoxonase (PON1) phenotype is a better predictor of vascular disease than is PON1<sub>192</sub> or PON1<sub>55</sub> Genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2441-2447.
  71. Mackness B, Durrington McElduff P, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation* 2003; 107: 2775-2779.
  72. Bayrak T, Bayrak A, Demirpençe E, Kılınç K. Yeni bir kardiyo vasküler belirteç adayı: paraoksonaz. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:147-51.
  73. Lohr JB. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness: some speculations, *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48: 1097-1066.
  74. Yao JK, Reddy RD and van Kaman. Oxidative damage and schizophrenia : an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 287-310.
  75. Matsumoto C, Ohmori O, Hori H, Shinkai T, Nakamura J. Analysis of association between the Gln192Arg polymorphism of the paraoxonase gene and schizophrenia in humans. *Neurosci Lett* 2002; 321: 165-8.

76. Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, et al. Coronary artery disease risk factors in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Journal of Psychopharmacology* 2007; 21: 857-863.
77. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994; 53: 603-607.
78. Montalescot G. Homocysteine: the new player in the field of coronary risk. *Heart* 1996; 76: 101-102.
79. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. for The European Concerted Action Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
80. Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, McBride PE. Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. *American Family Physician* 1997; 56: 1607-1610.
81. Bostom AG, Selhub J. Homocysteine and arteriosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 2361-2363.
82. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 1999;131: 363-375.
83. Tokgözoğlu SL, Alikashiöğlu M, Atalar E. Homocysteine ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 598-603.
84. Aksoy M, Öç M, Aksoy ŞN, Koldaş M, Mihmanlı MB, Yazıcıoğlu MV, Gürsürer M, Emre A, Er A, Öz İ, Ersek B. Bir Türk kohortunda plazma homocysteine, folat ve B12 vitamini düzeyinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28: 481-488.
85. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentrations in the Framingham offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613–621.
86. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, et al. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000;46:1065-1071.
87. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 826-833.
88. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Stefanadis C. The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the “ATTICA” Study. *Int J Cardiol* 2005; 98: 471-477.
89. Nygard O, Vollset SE, Refsum HM. Total homocysteine and cardiovascular risk profile. *JAMA* 1995;19: 1526-1533.
90. Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H. Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1156-1163.
91. Aksoy ŞN, Geyikli İ, Saygılı Eİ. Determinants Of Plasma Homocysteine Levels In Healthy People. *Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem* 2006; 31; 175–181.

92. Jacobs RL, House JD, Brosnan JT. Effects of streptozotocin induced diabetes and of insulin treatment on homocysteine metabolism in the rat. *Diabetes* 1998; 47: 1967-1970.
93. Dicker-Brown A, Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. The effect of glucose and insulin on the activity of enzymes in homocysteine metabolism. *Diabetes* 1999; 48: A135.
94. Loverro G, Lorusso F, Meil L, et al. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 157-162.
95. Drzewoski J, Czupryniak L, Chwatko G, Bald E. Total plasma homocysteine and insulin levels in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral agents. *Diabetes Care* 1999; 22: 2097-2099.
96. Smulders YM, Rakic M, Slootr EH, et al. Fasting and postmethionine homocysteine levels in NIDDM determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999; 22: 125-132.
97. Rhee EJ, Hwang ST, Lee WY, et al. Relationship between metabolic syndrome categorized by newly recommended by international diabetes federation criteria with plasma homocysteine concentration. *Endocrine Journal* 2007; 54: 995-1002.
98. Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, Gascon F, Mateo J, Goberna R. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 75-79.
99. Bozbaş H, Yildirim A, Pirat B, Eroğlu S, Korkmaz ME, Atar I, Ulus T, Aydinalp A, Ozin B, Müderrisoğlu H. Increased lipoprotein(a) in metabolic syndrome: is it a contributing factor to premature atherosclerosis? *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 111-5.
100. Garcin JM, Cremades S, Garcia-Hejl C, Bordier L, Dupuy O, Mayaudon H, Bauduceau B. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome? : *Metab Syndr Relat Disord*. 2006; 4: 185-95.
101. Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1790-1792.
102. Akanji A O, Ohaeri J U, Al-Shammri S A, Fatania H R. Associations of blood homocysteine concentrations in Arab schizophrenic patients. *Clinical Biochemistry* 2007; 40: 1026-31.
103. Henderson DC, Copeland PM, Nguyen DD, et al. Homocysteine levels and glucose metabolism in non-obese, non-diabetics chronic schizophrenia. *Acta Psychiatry Scand* 2006; 113: 121-125.
104. Virgos C, Martorella V, Simo VJ, et al. Plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant : lack of association with schizophrenia. *Neuro Report* 1999; 10: 2035-2038.
105. Susser E, Brown AS, Klonowski E, Allen RH, Lindenbaum J. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 141-3.
106. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–236.



107. Bellia C, Bivona G, Scazzone C, Ciaccio M. Association between homocysteinemia and metabolic syndrome in patients with cardiovascular disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3: 999-1001.
108. Anderson A, Lindgren A, Hultberg B. Effect of thiol oxidation and thiol export from erythrocytes on determination of redox status of homocysteine and other thiols in plasma from healthy subjects and patients with cerebral infarction. *Clin Chem* 1995;41: 361 - 366.
109. Hughes H, Mathews B, Lenz ML, Guyton JR, "Cytotoxicity of oxidized LDL to porcine aortic smooth muscle cells is associated with the oxysterols 7-ketocholesterol and 7-hydroxycholesterol", *Arteriosclerose Thromb* 1994; 14: 1170-1185.
110. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AI, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997; 272: 1701.
111. Jakubowski H. Protein homocysteinylation: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine levels. *FASEB J* 1999; 13: 2277–83.
112. Ferriti G, Bacchetti T, Marotti E, Curatola GT. Effect of homocysteinylation on human high-density lipoproteins: a correlation with paraoxonase activity. *Metabolism* 2003; 52: 146–51.
113. Janel N. Mouse liver paraoxonase-1 gene expression is downregulated in hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost* 2004; 92: 221–2.
114. Robert K, Chasse JF, Santiard-Baron D, et al. Altered gene expression in liver from a murine model of hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem* 2003; 278: 31504–11.
115. Beltowski J. Protein homocysteinylation: a new mechanism of atherogenesis? *Postepy Hig Med Dows* 2005; 59: 392-404.
116. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolyse: a protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J Biol Chem* 2000; 275: 3957-3962.
117. Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A. Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide - dependent and - independent mechanisms. *J lipid Res* 1993; 34: 2051-2061.
118. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest.* 1996; 98: 5-7.
119. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low – density lipoprotein and cardiovascular disease. *Ther Apher* 1999; 3: 287 – 293.
120. Mungan AG, Can M, Açıkgöz S, Eştürk E, Altinyazar C. Lipid peroxidation and homocysteine levels in Behçet's disease. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 1115-8.
121. Angayarkanni N, Barathi S, Seethalakshmi T, Punitham R, Sivaramakrishna R, Suganeswari G, Tarun S. Serum PON1 arylesterase activity in relation to hyperhomocysteinaemia and oxidative stress in young adult central retinal venous occlusion patients. *Eye* 2008; 22: 969-74.
122. Nasallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolics dysregulations: Evaluating the risk/ benefit equation and improving the Standard of care. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 7-14.

123. Cerit C, Ozten E, Yildiz M. The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg.* 2008 Summer; 19: 124-32.
124. Boke O, Aker S, Sarisoy G, Saricicek EB, Sahin AR. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med.* 2008; 38: 103-12.
125. Marc A. De Hert , Ruud van Winkel , Dominique Van Eyck et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophrenia Research* 2006; 83: 87– 93.
126. Bermudes RA, Keck PE Jr, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Psychosomatics* 2006; 47: 491-7.
127. Sánchez-Araña Moreno T, Touriño González R, Hernández Fleta JL, León Pérez P. Prevalence of the metabolic syndrome among schizophrenic patients hospitalized in the Canary Islands. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007 Nov-Dec;35(6):359-67.
128. Hagg S, Lindblom Y, Mjörndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 93-98.
129. Straker D, Correll CU, Kramer-Ginsberg E, Abdulhamid N, Koshy F, Rubens E, Saint-Vil R, Kane JM, Manu P. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2005;162: 1217-21.
130. M De Hert., R van Winkel, D Van Eyck, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia, *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2006; 2:14.
131. Davidson S, Judd F, Jolley D, et al. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 196-202.
132. Uçok A, Polat A, Bozkurt O, et al. Cigarette smoking in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 434-437.
133. Tony C, Michael J S. Metabolic Monitoring for Patients Treated with Antipsychotics Medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 492-501
134. Steven L, David O, John F C, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome Patients Receiving Clozapine. *Am J Psychiatry* 2006;163: 1273-1276.
135. John W N, Dan W Haupt. The Metabolic Effect of Antipsychotic Medications. *Can J Psychiatry* 2006; 163: 611-622.
136. Almeras N, Despres JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C et al. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 557-564.
137. Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, de Abreu MG, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS. Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28: 301-4.

138. Haidemenos A, Kontis D, Gazi A, Kallai E, Allin M, Lucia B. Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31: 1289-96.
139. Muntjewerff J W, Kahn R S, Blom H J, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a metaanalysis. *Mol Psychiatry* 2006;11:143-149.
140. Björck J, Hellgren M, Råstam L, Lindblad U. Associations between serum insulin and homocysteine in a Swedish population-a potential link between the metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia: the Skaraborg project. *Metabolism* 2006; 55: 1007-13.
141. Hager GR, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Verhaar MC, Visseren FL; SMART Study Group. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. *Heart* 2007; 93: 216-20.
142. Guven A, Inanc F, Kilinc M, Ekerbicer H. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels in Turkish patients with metabolic syndrome. *Heart Vessels* 2005; 20: 290-5.
143. Guven A, Inanc F. Plasma Homocysteine levels in patients with metabolic syndrome. *Eur J Gen Med* 2004; 1: 38-42.
144. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, Kontush A. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4963-71.
145. Garin MC, Kalix B, Morabia A, James RW. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2264-9.

## **EKLER**

1. Etik kurul onay yazısı.





## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Emre SARANDÖL'e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Melahat DİRİCAN'a, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak zamanlarını ve emeklerini harcayan kürsümüzün tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Aslı SARANDÖL'e, değerli katkıları ve desteklerinden dolayı Araştırma Görevlisi Dr. Ayşegül SARI'ya, istatistiksel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Araştırma Görevlisi Çağatay Büyükuysal'a teşekkür ederim.

Berber görev yaptığım dostluklarını, arkadaşlıklarını unutmayacağım sevgili iş arkadaşlarıma ve ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıbbi Tahliller, Eğitim ve Araştırma Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerine ve elemanlarına, yardımları ve destekleri için teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Hiçbir zaman sevgi ve desteğini esirgemeyen değerli eşime, anneme , babama ve kardeşlerime, ayrıca mutluluk kaynağım yeğenim Batu'ya teşekkür eder ve sevgilerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Bursa'da doğdum. İlkokul ve ortaokulu Namazgah İhsan Dikmen İlköğretim okulunda, lise öğrenimimi Bursa Kız Lisesi'nde 1997 yılında tamamladım. Aynı yıl Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım ve 2003 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2004 yılı kasım ayında ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım.