



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**ATİPİK ANTİPSİKOTİK ALAN ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİ, LEPTİN VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Yıldırım ŞİMŞEK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Şenel Tot ACAR**

MERSİN - 2008



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**ATİPİK ANTİPSİKOTİK ALAN ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİ, LEPTİN VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Yıldırım ŞİMŞEK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Şenel Tot ACAR**

MERSİN - 2008

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sũresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandđđm değerli hocalarım; başta tez danışmanım olan hocam Doç. Dr. şenel TOT ACAR olmak ũzere, Doç. Dr. Kemal YAZICI, Doç. Dr. Aylin YAZICI, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Devrim BAŐTERZİ'ye,

Rotasyon eğitimlerimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandđđm değerli Çocuk psikiyatrisi, Nũroloji ve Dahiliye bũlũmleri hocalarıma ve tezime katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalına,

Uzmanlık eğitimimin her anında yanımda olan sevgili dostum Dr. Yavuz OKYAY'a ve tũm diğer asistan arkadaşlarıma,

Eşime, bebeğime, anneme ve kardeşlerime; eğitim ve çalışma hayatım boyunca yanımda oldukları ve bana gũ verdikleri için sonsuz teőekkũrlerimi sunuyorum.

Dr Yıldırım ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No	
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Şizofreni	8
Şizofrenide dopamin	12
Atipik antipsikotik ilaçlar	15
Atipik antipsikotik ilaçlar ve insülin direnci	18
Leptin	20
Adiponektin	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	34
SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	55
ŞEKİLLER DİZİNİ	56
TABLolar DİZİNİ	57

ÖZET

Şizofreni toplumda sık görülen psikiyatrik hastalıklardan biridir. Günümüzde atipik antipsikotik ilaçlar, şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Tipik antipsikotiklerden farklı olarak şizofreninin negatif belirtileri üzerinde etkili olabildikleri gösterilmiştir. Ancak bu antipsikotiklerin metabolik yan etkileri ile ilgili çok sayıda araştırma ve olgu bildirimleri vardır.

Biz bu çalışmamızda; atipik antipsikotiklerden olanzapin, klozapin, risperidon, ketiyapin ile düzenli bir tedavi görmekte olan 58 hastayı ve 58 kişilik kontrol grubunu, bu ilaçlarla oluşabilecek insülin direncini ve leptin-adiponektin düzeylerindeki değişimi saptamak amacıyla değerlendirmeye aldık. Hasta ve kontrol grubunda; açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, leptin ve adiponektin düzeyleri saptandı. Yaş, boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunda insülin direnci sıklığı, serum leptin ve adiponektin düzeyleri tespit edildi ve elde edilen değerler ile vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, cinsiyet, aile öyküsü gibi parametrelerin ilişkisi araştırıldı.

Önceki çalışmalara göre, atipik antipsikotiklerin insülin direnci sıklığını ve adiponektin düzeylerini artırdığı, leptin düzeylerini ise azalttığı bildirilmektedir.

Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu arasında insülin direnci ve leptin düzeyleri arasında fark saptanmazken sadece olanzapin kullanan hastalarda adiponektin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. Yaş, VKİ, bel çevresi, aile öyküsü ve cinsiyetin, insülin direnci ve leptin-adiponektin üzerindeki etkileri ise literatür ile uyumlu idi.

Sonuç olarak, olanzapin tedavisi alanlarda adiponektin düzeylerini düşük tespit ettik. Klozapin, risperidon ve ketiyapin ile böyle bir ilişki saptamadık. Ayrıca söz konusu atipik antipsikotiklerin kullanımı ile serum leptin düzeyleri arasında da ilişki saptamadık. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, atipik antipsikotikler arasında yer alan olanzapin, klozapin, risperidon ve ketiyapinin insülin direncini arttırdığı yönünde bir delil sağlamadı.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, atipik antipsikotik, insülin direnci, leptin, şizofreni.

ABSTRACT

Investigating insulin resistance, alterations of leptin, adiponectin at the schizophrenia patients using atypical antipsychotics.

Schizophrenia is a common psychiatric disorder among the community. Atypical antipsychotics have a common use for the treatment of schizophrenia. They are different from typical antipsychotics because of the effectivity at the negative symptoms of schizophrenia. But there are a lot of researches and case reports about the metabolic side effects of these antipsychotics.

In our study, we evaluate 58 patients who are taking regular atypical antipsychotics; olanzapine, clozapine, risperidone, quetiapine and a control group consists 58 persons to determine the insulin resistance and alteration at leptin-adiponectin levels can be caused by atypical antipsychotics. In patient and control groups; fasting blood sugar, insulin, leptin and adiponectin levels were determined. We evaluated the age, weight, height and waist measures of both groups.

In patient and control groups; we investigated the frequency of insulin resistance, leptin-adiponectin levels and searched the relationships of the determined data with BMI, waist circumference, sex, family history parameters.

According to the previous studies; atypical antipsychotics can increase insulin resistance rate and adiponectin levels but decrease leptin levels.

In our study, we didn't determine any statistically meaningful relationships between insulin resistance and leptin levels in the patient and control group. But we determined a statistically meaningful decrease of adiponectin levels at the patients using olanzapine. The effects of; age, BMI, waist measures, sex, family history of DM on the insulin resistance and leptin-adiponectin levels were similar to the previous studies.

As a result we determined a decrease of adiponectin levels at the patients using olanzapine. We didn't find such a relationship with clozapine, risperidone, quetiapine. Besides we didn't determine any relationship between serum leptin levels and these antipsychotics. The results of our study didn't give any evidence about the increasing of insulin resistance by using atypical antipsychotics; olanzapine, clozapine, risperidone and quetiapine.

Key words: Adiponectin, atypical antipsychotics, insulin resistance, leptin, schizophrenia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde, tipik antipsikotiklere göre düşük ekstrapiramidal sendrom (EPS) riskleri ve özellikle negatif belirtilerin sağaltımında belirgin olan üstünlükleri ile atipik antipsikotikler, birçok olguda tedavide ilk seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır.¹ Şizofreni ve diğer psikotik bozukluk hastalarının büyük çoğunluğunun oldukça uzun süreler antipsikotik tedavi gereksiniminin olması, tipik antipsikotiklerin kullanımı ile çok daha belirgin ve yüksek oranlarda ortaya çıkan motor ve bilişsel yan etkiler, yine uzun süre kullanım sonrasında çoğu zaman kalıcı da olabilen tardiv diskinezi gibi yan etkiler, tipik antipsikotik kullanımının giderek azalmasına ve yan etki profili daha farklı olan atipik antipsikotiklerin kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuştur.²

Atipik antipsikotiklerin yoğun bir şekilde kullanıma girmesi ile hastaların yaşam kalitesi ve işlevselliklerinde belirgin düzelmeler gözlenmeye başlanmıştır. Ancak bu ilaçların etki mekanizmaları gereği yan etki profilindeki farklılıklar yeni sorunları gündeme getirmiştir. Bazı atipik antipsikotiklerin kullanımı ile daha sık görmeye

Obezite, insülin direnci ve koroner arter hastalıkları varlığında yağ dokusu kaynaklı adipokinlerden olan leptin ve adiponektin düzeylerinde değişimler gözlenmektedir.^{4,5,6,7} Atipik antipsikotik kullanımı ile de bu adipokinlerin düzeylerinde değişimler gözlenebildiği bildirilmektedir.^{8,9} Bu değişimlerin bazen obeziteden bağımsız ortaya çıkması göz önüne alındığında bu moleküllerin de araştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.⁹

Biz bu çalışmamızda; şizofreni tanısı ile atipik antipsikotik kullanarak tedavi gören hastalarımızda, insulin direnci bulunup bulunmadığını ve adiponektin ile leptin düzeylerinin etkilenip etkilenmediğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Şizofreni

Tanım: Şizofreni; sosyal izolasyon veya içe kapanma, tuhaf davranışlar (toplum içinde kendi kendine konuşma gibi), künt-düz-uygunsuz duygulanım, alışılmadık algısal deneyimler, tuhaf düşüncelerin görüldüğü bir hastalıktır. Sosyal, işlevsel, mesleki, akademik ve kendine bakımda anlamlı düzeyde düşme saptanır.¹⁰

Tarihçe : Şizofreni kavramının tarihsel gelişimini değerlendirdiğimizde; şizofrenik belirtileri konu alan ilk metinlerin M.Ö. 15. yüzyıla kadar uzandığı M.Ö. 1. ve 2. yüzyıllarda eski yunanda, büyüklük ve kötülük görme sanrılarının yanı sıra bilişsel işlevlerde ve kişilikte yıkımla giden ruhsal bozuklukların tanımlandığı gözlenmektedir.

İlk olarak Belçika'lı bir psikiyatrist olan Morel 1860 yılında "Demantia preacox" (erken bunama) deyimini kullandı. İsviçreli ruh bilimci Eugen Bleuler, 1911'de yayınladığı "Dementia Preacox ve Şizofreniler Grubu" adlı kitabında, hastalığın erken gelen yaşlarda başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının şart olmadığını öne sürmüştür. Bleuler, dört temel belirtisi (otizm, ambivalans, çağrışım çözüklüğü ve anormal duygulanım) olduğunu öne sürdüğü ve "zihin bölünmesi" anlamına gelen "şizofreni" terimini ilk olarak kullanan kişidir ve günümüzde de bu terim geçerliliğini korumaktadır.¹¹

Kurt Schneider, şizofrenide birinci derecede semptomlar olarak adlandırdığı bir takım semptomları tanımlamıştır. Schneider, bu semptomların sadece "şizofreniye özgü" belirtiler olduğunu ileri sürmemiş ancak bunların tanı koymada değer taşıdığı üzerinde durmuştur. Schneider, tanımladığı ikinci derece semptomlara dayanılarak da şizofreni tanısı konabileceğini ileri sürmüştür.¹²

Epidemiyoloji: Tanı sistemlerinin zaman içinde değişmesi ile bağlantılı olarak şizofreni prevalansı da değişim göstermiştir. Epidemiyolojik veriler genel nüfusta yaşam boyu şizofreni prevalansının % 0.5-1.6 olduğunu bildirmektedir.¹³ Tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda yaklaşık %1 olarak benzer oranlara sahip olduğu gözlenmiştir.¹⁴

Tanı: Şizofreninin tanısal belirteçleri olmadığından tanısı daha çok diğer psikotik bozuklukları dışlamakla ve semptomların varlığını ortaya koymakla olur. DSM'nin ve ICD'nin şu andaki varyantları DSM-IV-TR ve ICD-10'dur. Bu tanı sistemleri saha çalışmalarında kullanılmaktadır ve bazı farklılıklara rağmen şizofreni tanısı alanlarla büyük ölçüde uyum içindedir. Bu iki tanı koyma sistemi karşılaştırıldığında major farklılık DSM IV-TR'de tanı için 6 ay, ICD-10'da ise 1 ay gerekmesi ve DSM IV-TR'de sosyal ve işlevsel bozukluk olması gerekirken ICD-10'da gerekmemesidir.

Tanı ölçütleri:

İşlevsellik: DSM IV-TR, işlevsellikte bir veya daha fazla alanda bozukluk gerektirir (iş, insanlar arası ilişkiler, özbakım gibi).

Süre: DSM IV-TR, tanı için en az 6 aylık bir süre gerektirir. Bu 6 ayın 1 ayında aktif faz semptomları olmalıdır. 6 ayın kalan zamanında devam eden psikotik semptomlar olmalı, prodromal semptomlar veya reziduel semptomlar görülebilmelidir (Tablo 1).

Tablo 1. DSM IV-TR'ye göre şizofreni tanı ölçütleri

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

- (1) hezeyanlar (sanrılar)
- (2) halüsinasyonlar (varsanılar)
- (3) dezorganize (karmakarışık) konuşma (örn. çağrışımlarda dağınıklık (sık sık konu dışı sapmalar gösterme) ya da enkoherans)
- (4) ileri derecede dezorganize ya da katotonik davranış
- (5) negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) yada avolasyon

NOT: Hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerinde sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki veya daha fazla sesin birbiriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir.)

C. Süre: Bu bozukluğun süre giden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (ör. Acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendisini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda Majör Depresif, Manik ya da Mikst Nöbetler ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum nöbetleri ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının /genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir yaygın gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da hallüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

Beyin görüntüleme çalışmaları: Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; şizofrenide ventrikül boyutunda artma ve gri madde volümünde azalma olmaktadır. Özellikle superior temporal girus, medial temporal lob (amigdala, hipokampus ve parahipokampal girus) alanlarında volüm azalması tespit edilmiştir. Erken başlangıçlı şizofrende 3. ve lateral ventrikülde genişleme gösterilmiştir¹⁵. Bu anomaliler şizofreni'nin başlangıç döneminde de mevcut olup şizofreni progresyonu ile açıklanamamaktadır¹⁶.

Çalışmalarda özellikle temporal ve frontooksipital bölgelerde şizofreni hastalarında asimetride azalma tespit edilmiştir. Yine şizofreni hastalarında anatomik ve fonksiyonel serebral lateralizasyonda azalma gösterilmiştir¹⁷.

Şizofreni patofizyolojisindeki nörokimyasal disregülasyonlar:

1. Mezokortikal dopamin transmisyonunda defisit
 2. Mezolimbik dopamin transmisyonunda hiperaktivite
 3. Glutamat transmisyonunda (özellikle prefrontal korteks) disfonksiyon¹⁸
- Dopamin, merkezi sinir sistemindeki katekolaminlerin %80'ini oluşturur. Beyinde iyi tanımlanmış 4 dopamin yolağı bulunmaktadır.

- 1- Mezolimbik dopamin yolağı
- 2- Mezokortikal dopamin yolağı
- 3- Nigrostriatal dopamin yolağı
- 4- Tuberoinfundibuler dopamin yolağı

Mezolimbik dopamin yolağı; Beyin sapının ventral tegmental bölgesindeki dopaminerjik hücre gövdelerinden başlayıp, Nucleus Accumbens gibi beyin limbik bölgelerinde yer alan akson terminallerine uzanırlar. Bu yolağın duygusal davranışlarda önemli bir rolü olduğu sanılmaktadır¹⁹.

Mezokortikal dopamin yolağı; Mezolimbik dopamin yolağı ile ilişkilidir. Her iki yolağın hücre gövdeleri beyin sapının ventral tegmental bölgesinde birbirine komşudur. Ancak mezokortikal dopamin yolağı, başta limbik korteks olmak üzere serebral korteksteeki bölgelere uzanır. Mezolimbik ve mezokortikal yolların kognitif ve duygusal işlevler ile haz almada önemli rolleri vardır^{19,20}.

Nigrostriatal dopamin yolağı; Beyin sapındaki substantia nigrada yer alan dopaminerjik hücre gövdelerinden çıkarak, bazal ganglionlara ya da striatuma uzanır. Bu yolak ekstrapiramidal sinir sisteminin bir bileşenidir ve motor hareketleri kontrol eder. Dopaminin bu yolaktaki yetersizliği sonucunda, rijidite, akinezi ya da bradikinezi ve tremor ile karakterize olan parkinson hastalığı da

dahil çeşitli hareket bozuklukları ortaya çıkar. Bazal ganglionlardaki dopamin yetersizliği ayrıca akatizi ve distoniye neden olabilir. Bu yolaktaki D2 reseptörlerinin blokajı da az önce sayılan hareket bozukluklarına, kronik blokaj ise nöroleptiklere bağlı tardiv diskineziye neden olabilir. Bu yolaktaki dopamin hiperaktivitesinin, korea, diskinezi ve tik gibi değişik hiperkinetik hareket bozukluklarının temelini oluşturduğu düşünülmektedir^{20,21}.

Tuberoinfundibuler dopamin yolağı; Hipotalamustan ön hipofize uzanan dopamin nöronlarına bu isim verilmektedir. Normal koşullarda bu nöronlar aktiftir ve prolaktin salgılanmasını inhibe ederler. Doğum sonrasında annede bu nöronların aktiviteleri azalır ve böylelikle emzirme sırasında prolaktin düzeyleri artarak laktasyon sağlanır²².

Lezyonlara ya da ilaçlara bağlı olarak bu nöronların fonksiyonları bozulduğunda da prolaktin düzeyleri artabilir. Bu artış galaktore, amenore ve cinsel işlev bozukluğu gibi başka sorunlara yol açabilir^{23,24}.

Dopamin reseptörleri: Dopamin reseptörlerinin 5 alttipi vardır. Tüm alttipler G proteini aracılığıyla etki gösterirler. D1 ve D5 Gs proteini ile etkileşirken D2, D3 ve D4, Gi proteini ile etkileşir. Ayrıca yine dopamin nöronlarında presinaptik yerleşimli, otoreseptör olarak işlev gösteren ve negatif feed-back yoluyla presinaptik nörondan dopamin salınımını azaltan dopamin reseptörleri de vardır^{22,25}.

Şizofrenide dopamin hipotezi: Şizofreninin biyolojik temelleri tam olarak bilinmemektedir, ancak monoamin sınıfından olan dopaminin, şizofrenide görülen pozitif ve negatif semptomlar üzerinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir.

25 yıldan fazla bir süredir dopamin düzeyini artıran ilaç ya da hastalıkların pozitif psikotik semptomları kötüleştirbildikleri ya da bunlara yol açabildikleri, dopamini azaltan ilaçların ise bu semptomları azaltabildikleri ya da ortadan kaldırabildikleri gözlenmektedir. Örneğin, kokain ve amfetamin gibi uyarıcı ilaçlar, dopamin salınmasına neden olurlar ve uzun süre kullanıldıklarında şizofreniden ayırt edilemeyen bir paranoid psikoz tablosuna yol açabilirler. Ayrıca pozitif psikotik semptomları tedavi etme gücüne sahip tüm antipsikotikler, dopamin reseptörlerini, özellikle D2 reseptörlerini bloke ederler²⁶.

Özellikle mezolimbik dopamin yolağındaki hiperaktivitenin, pozitif psikotik semptomların oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu semptomlar

şizofreniden ya da ilaçlara bağlı psikozdan kaynaklanabileceği gibi, maniye, depresyona veya demansa da eşlik edebilirler. Mezolimbik dopamin nöronlarındaki hiperaktivite şizofrenlerde görülen agresif ve saldırgan semptomlarda da rol oynayabilir²⁰.

Mezokortikal dopamin yolağındaki dopamin yetersizliğinin, şizofreninin negatif belirtileri ve bilişsel semptomlarında rol oynadığı düşünülmektedir. Mezokortikal dopamin yolağında devam etmekte olan dejeneratif süreç, şizofreni semptomlarındaki progresif kötüleşmeyi ve bazı hastalarda sürekli artan defisitleri açıklayabilir. Mezokortikal dopamin yolağındaki dopamin yetersizliği, primer olabileceği gibi, yolaktaki aşırı serotoninin yol açtığı inhibisyona bağlı ya da antipsikotiklerin, D2 reseptörü blokajı etkilerine sekonder olarak ortaya çıkabilir¹⁸.

Dopamin duyarlanması: Dopamin duyarlanması, beyin gelişim anomalileri ve çevresel streslerin şizofreni semptomlarıyla bir bağlantı noktası gibi görünmektedir. Özellikle pozitif psikotik semptomlarda dopamin salınımında artışın gerçekleştiği bilinmektedir. Dopamin ödüllendirmede de rol oynamaktadır. Keyif verici bir uyaran dopamin salınımında artış yapmaktadır. Mezolimbik dopamin sistemi; emosyonlarda, amaca yönelik davranışta ve motivasyonda önemli rol oynamaktadır. Akut psikoz durumunda artmış dopamin salınımı, stimuluslara emosyonel ve motivasyonel uygunsuz yanıtların oluşumuna yol açmaktadır. Bu durum hezeyan ve halüsinasyonlar şeklinde açığa çıkmaktadır²⁷.

Mezolimbik dopaminergic sistemlerde disregülasyon sonucunda uzun dönemli sensitizasyon oluşmaktadır. Bunun sonucunda; tekrarlayan stimuluslar, ortaya çıkan yanıtta artışa yol açmaktadır. Bu duruma örnek, psikostimulan ilaçlarla oluşan dopamin salınımındaki sensitizasyondur. Sonuçta dopamin sensitizasyonu biyolojik disfonksiyonlar ve şizofreni semptomları arasında köprü görevi görmektedir. Dopamin yollarındaki sensitizasyona anormal nöronal gelişimin yol açabileceği düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında hipokampal lezyonların, erişkin dönemde davranışsal ve görünüm anormalliklerine yol açtığı gösterilmiştir. Yine perinatal stres oluşturulan hayvanlarda, erişkin dönemde mezokortikolimbik dopamin transmisyonunda anormallikler görülmüştür. Yapılan SPECT çalışmasında hipoksik beyin

hasarının striatal D2 reseptör yoğunluğunda azalmayla sonuçlandığı gösterilmiştir²⁸.

Sonuç olarak; erken dönemdeki mezolimbik, dopaminerjik, nöronal gelişim kusurları, erişkin yaşamda ilaçlar yada stres faktörleri gibi durumlara aşırı duyarlılık oluşturmaktadır. Bu duyarlanma sonucunda düşük stres faktörleri bile abartılı dopamin salınımına neden olmakta ve psikotik semptomlar açığa çıkmaktadır²⁹.

Dopamin-Serotonin ilişkisi: Serotonin, dopamin üzerinde önemli etkilerde bulunur ancak bu etki dört dopamin yolağının her birinde oldukça farklıdır. Başka bir deyişle, serotonin, değişik dopamin yolaklarındaki dopaminerjik akson terminallerinden dopamin salınımını inhibe eder, ancak bu kontrolün derecesi bir dopamin yolağından diğerine değişkenlik gösterir²⁹.

Nigrostriatal yolaktaki serotonin-dopamin etkileşimi: Serotonin, hem hücre gövdelerinde hem de akson terminallerindeki dopamin salınımını inhibe eder. Bunu, dopamin nöronundaki presinaptik 5HT_{2A} reseptörünü aktive ederek gerçekleştirir. Tersine durumda 2A reseptörleri bloke edildiğinde dopamin salınımı artar. Atipik bir antipsikotik 5HT_{2A} reseptörlerini bloke ederek dopamin salınımını artırdığında, fazladan oluşan dopamin, D2 reseptörlerindeki blokajı tersine çevirmek için atipik antipsikotikle yarışır. Böylelikle nigrostriatal yolda D2 antagonizması tersine çevrilmiş olur. Bu durum EPS ve tardiv diskinezi yan etkilerinin çok az görülmesini açıklar niteliktedir^{29,30}.

Mezokortikal yolak ve negatif semptomlar üzerindeki serotonin etkisi: Bu yolakta serotonin-dopamin dengesi nigrostriatal yolaktan farklıdır. Buradaki 5HT_{2A} antagonizması, D2 antagonizmasını tersine çevirmekle kalmaz, dopamin aktivitesinde net bir artışa yol açar. Beynin bu bölgesindeki dopamin artışı şizofrenideki negatif semptomları azaltmada etkilidir¹⁹.

Tuberoinfundibuler yolak ve serotonin: Serotonin 2A antagonizması, bu yolaktaki D2 antagonizmasını tersine çevirebilir. Prolaktin salgılanmasında serotonin ve dopaminin antagonistik bir ilişkisi vardır. Dopamin, D2 reseptörlerini uyararak prolaktin salgısını inhibe ederken serotonin, 5HT_{2A} reseptörlerini uyararak prolaktin salgısını artırır. Böylelikle tipik antipsikotiklerin sadece D2 blokajıyla yaptığı prolaktin salgısının inhibe edilememesi, atipiklerle gözlenmez²⁹.

Mezolimfik yolak ve serotonin: Serotonin 2A antagonizması, mezolimfik sistemdeki D2 antagonizmasını tersine çeviremez. Bu yolakta serotoninin, dopamin etkileri üzerinde olan antagonizması atipik antipsikotiklerin D2 reseptörlerindeki etkisini tersine çevirecek kadar güçlü değildir ve atipiklerin pozitif semptomlar üzerindeki etkilerini azaltmaz²⁹.

Serotonin-dopamin antagonisti olan ilaçların (klozapin, olanzapin, risperidon, sertindol, ketiyapin vb) güçlü serotonerjik aktivite gösterdiklerinin ortaya konulması dikkatleri serotonin üzerine yoğunlaştırmıştır³¹. Psikotik semptomların yatışmasında ve D₂ reseptör blokajı sonucu oluşan hareket bozukluklarının düzelmesinde 5HT₂ reseptör blokajının önemli rol oynadığı özellikle vurgulanmaktadır²¹. Her bir atipik antipsikotik ilacın reseptör profili incelendiğinde reseptör profillerinin ve 5HT₂-D₂ oranlarının farklılıklar gösterdiği ancak tümünün de serotonin üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur³². Klozapinin en yüksek duyarlılığı histamin reseptörlerinedir. Ketiyapin en sık alfa1 adrenerjik reseptörlere bağlanır. Ziprasidon, grubun 5HT₁ reseptörleri ile güçlü etkileşimi olan tek üyesidir³³. Bu ilaçlar arasında 5HT₂ - D₂ oranı bakımından 100 kata varan farklılıklar bulunmaktadır. Duygu durum bozukluğu ile ilgili araştırmalarda vurgulandığı gibi şizofreni hastalarında görülen suicidal ve impulsif davranışlarda da serotonin etkisi bulunmaktadır³⁴.

Glutamat transmisyonunda disfonksiyon: Bu modele göre denebilir ki prefrontal bölgede N-Metil D-Aspartat (NMDA) transmisyon defekti mezokortikal dopamin aktivitesinde azalmaya sebep olmakta ve bu durum negatif semptomlarla (özellikle kognitif bozulma) ilişkilendirilmektedir. Bu durum sonucunda, prefrontal korteksin subkortikal alanlardaki dopamin aktivitesi üzerindeki regülasyon fonksiyonu bozulmakta ve bu durum pozitif semptomlarla ilişkilendirilmektedir³⁵.

Antipsikotik ilaçlar

Şizofreninin patofizyolojisi ile ilgili geniş kabul görmüş olan dopamin hipotezi iki temel bulguya dayanır. İlki, hemen hemen tüm klinik yarara sahip olan antipsikotiklerin dopamin reseptör antagonisti olmalarıdır. İkinci bulgu ise dekstroamfetamin gibi dopamin salınımını artıran dopamin agonistlerinin, paranoid şizofrenide görülene benzer pozitif psikotik belirtilere (varsanı, sanrı ve düşünce bozuklukları) yol açmasıdır³³. Ayrıca antipsikotik ilaçların anipsikotik

etki göstermeleri ve ekstrapiramidal yan etkilere yol açabilmeleri bu ilaçların sırasıyla mezolimbokortikal ve nigrostriatal dopamin sistemindeki D₂ reseptör alttipini bloke etmelerine bağlıdır. Bu ilaçların D₂ reseptörleri üzerindeki inhibitör etkileri klinik olarak antipsikotik etkinliği açıklamakla beraber, bu nörokimyasal etki tek başına ilaçlar arasındaki klinik farklılıkları açıklamaya yetmez³³.

Antipsikotik ilaçlar şizofreni tedavisinde gündeme geldiğinden beri hastaların belirtilerinde tam bir düzelme yol açmayan tipik D₂ bloke edici antipsikotiklerden daha üstün ilaçlar bulunmaya çalışılmıştır. Yeni geliştirilen ilaçların hem pozitif hem negatif belirtileri düzeltmesi ve daha az yan etkiye neden olması amaçlanmıştır. Klozapinin prototip olduğu bu ilaçlara atipik antipsikotikler denmiştir.

Tipik antipsikotik ilaçlarda klinik etkinin gözlendiği striatal dopamin reseptörü blokaj oranı % 60-80 kadardır. Atipik antipsikotiklerde bu oran daha düşük olabilmektedir²². Tipik antipsikotik ilaçlar tüm dopaminerjik yollarda blokaj yaparlar. Mezo limbik alanlardaki blokaj pozitif belirtileri tedavi ederken, mezokortikal yollardaki blokaj negatif belirtileri artırır. Nigrostriatal yollarda blokaj hareket bozukluklarına yol açar. Tuberoinfundibuler yollardaki blokaj sonucu hiperprolaktinemi görülür. Buna bağlı olarak cinsel işlev bozuklukları ve kilo alımı yan etkileri gözlenebilir²⁰.

Atipik antipsikotik ilaçlar, tipiklerden farklı olarak D₂ reseptör blokajı yanında 5HT₂ reseptör blokajı da yaparlar. Bunun dışında bu antipsikotiklerin değişen oranlarda diğer serotonin reseptörlerine, histamin, adrenerjik, muskarinik ve NMDA reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Etkinlikleri tipik antipsikotiklerden düşük değildir ve ekstrapiramidal yan etkiler çok daha az oranda ortaya çıkar. Atipik etki için halen geçerli en önemli hipotez, D₂ reseptörlerine düşük afinite ve hızlı disosiyasyon oranı ile bağlanmadır. Daha hızlı disosiyasyon oranı olan antipsikotikler, dopaminin fizyolojik etkilerinde önemli olan fazik salınımı daha az baskırlar. Sonuçta D₂ reseptörüne daha hızlı disosiyasyon oranı gösteren ilaçlar daha az EPS ve hiperprolaktinemi yapmakta, negatif semptomlarda daha belirgin iyileşme sağlamaktadır^{31,33}.

Atipik antipsikotiklerin metabolik yan etkileri: Atipik antipsikotiklere bağlı metabolik yan etkiler; obesite, dislipidemi, insülin direnci, hiperglisemi ve tip 2 diyabetes mellitus (DM) olarak sayılabilir³⁶.

Bu ilaçların kilo artışı üzerine olan etkileri çok uzun süredir bilinmektedir. Batı ülkelerinde ilaç kullanan şizofreni hastalarında obezite %40-60 arasında iken, genel popülasyonda %30 civarındadır ancak kilo artışının mekanizması kesin olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Serotonerjik, histaminerjik ve/veya adrenerjik transmisyonun dahil olduğu çok faktörlü bir süreç olduğu düşünülmektedir³⁷. Baptista ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, klozapin ve olanzapin ile kilo artışının en fazla; ketiyapin ve zotepin ile daha az; risperidon ve sertindol ile orta düzeyde ve ziprasidon, amisülpirid ve tipik antipsikotikler olan haloperidol, flufenazin, pimozid, molindon ile kilo artışının minimal olduğu belirtilmiştir³⁸. Nasrallah ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da benzer veriler elde edilmiştir. Riskin klozapin ve olanzapin ile en fazla, risperidon ve ketiyapin ile daha az, ziprasidon ve aripiprazolle minimal olduğunu gösterilmiştir³⁹.

Diğer antipsikotiklerle kıyaslandığında kiloda daha fazla artışa yol açtığı bilinen olanzapin ve klozapinin, dolaşımdaki leptin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir ki VKİ ile artmış leptin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttur^{40,41}. Obezitenin etiyolojisine dair yapılan çalışmalarda leptinden bahsedilmektedir. Adipoz hücrelerden kaynaklanan bu sitokin, vücuttaki yağ düzeyiyle orantılı olup besin alımını azaltır, sempatik sinir sisteminin termojenik etkinliğini artırır ve nöropeptit Y ile birlikte bir negatif geribildirim halkası oluşturur⁴². İnsanlarda dolaşımdaki leptin, VKİ ile yakından ilişkilidir ve atipik antipsikotiklerin yarattığı kilo artışının da leptin düzeyleriyle bağlantılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır^{40,41}. Serotonerjik sistemin yeme davranışı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkili olduğu ayrıca leptin salgılanmasının düzenlenmesinde serotoninin rol oynadığı yolunda veriler vardır⁴³. Antiobezite ilacı d-fenfluraminin ve sibutraminin etkilerini 5-HT salınmasını artırıp geri alınmasını azaltarak gösterdikleri düşünülmektedir. Özellikle 5-HT_{2C} serotonin reseptörü yemenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir⁴⁴. Hipotalamik histamin, H₁ reseptör alt tipi üzerinden leptine bağlı yeme davranışını düzenler. Besin alımı postsinaptik H₁ reseptör aktivasyonu ile baskılanır⁴⁵. Antipsikotiklerde H₁ reseptör afinitesi ile kilo alımı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır⁴⁶. En yüksek histaminerjik etkinliğe sahip olan klozapin ve olanzapinin en fazla kilo alımına yol açan antipsikotikler olmaları, tipik antipsikotiklerden de tiyoridazin ve klorpromazinin aynı etkiye sahip olmaları bu

bilgiyi desteklemektedir⁴⁷. H1 blokerlerinin sindirim sisteminden gelen normal doyma sinyalleriyle etkileşerek aşırı yemeye yol açtığı düşünülmektedir⁴⁸. Adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerle ilgili yapılan klinik araştırmalarda alfa antagonistlerle kilo alma arasında ilişki saptanamamakla birlikte, α_1 ve α_2 adrenoreseptör afiniteleri yüksek olan ilaçların kilo aldıracağı da bilinmektedir⁴⁹. D1 ve D2 agonistlerinin besin alımını azalttığı gösterilmişse de bu etkilerin karmaşık nörotransmitter etkileşimleri ile oluştuğu düşünülmektedir⁵⁰.

Şizofrenide DM riski topluma göre 2-3 kat artmıştır⁵¹. Japonya'da şizofreni hastalarında DM prevalansı %8.8 olarak saptanmışken, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubunda bu oran %5 olarak bulunmuştur⁵². İtalya'da ise aynı oranlar %15.8 ve %3.2'dir⁵³. Dixon ve arkadaşları⁵⁴ ABD'de, şizofrenlerde DM prevalansını araştırmışlar ve hayat boyu prevalansı %14.9, nokta prevalansı da % 10 olarak bulmuşlardır.

Antipsikotik ilaçlar, genetik olarak periferik insülin direnci olan bireylerde tetikleyici görevi yaparak glikoz tolerans bozukluğu veya DM oluşturabilir⁵⁵. Nitekim bunun kanıtı olarak literatürde özellikle yeni antipsikotiklerle oluşmuş hiperglisemi, DM ve diyabetik ketoasidoz olgu bildirimleri ile, olası mekanizmayı açıklamaya yönelik çalışmalar mevcuttur^{56,57,58}. Ayrıca DM açısından risk grubu kabul edilmeyen insanlarda antipsikotik ilaçların, periferik insülin direncine yol açarak ya da pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını baskılayarak hiperglisemi oluşturabildikleri ileri sürülmektedir⁵⁹.

Atipik antipsikotikler ve insülin direnci: Günümüz sağlık sorunlarının önde gelenlerinden biri olan DM'nin en önemli predispozan faktörlerinden birisi, periferik insülin direncidir. DM'de altta yatan temel mekanizmanın periferik insülin direnci olduğu ve toplumun yaklaşık 1/3'ünde genetik olarak periferik insülin direnci bulunduğu düşünülürse konunun önemi daha iyi anlaşılacaktır⁶⁰.

İnsülin direnci, verilen insülin miktarına yeterli yanıt alınamaması olarak tanımlanır. İnsülin direnci, DM ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir klinik göstergesi sayılmaktadır⁶¹. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezde ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç

oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozular. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur. Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır⁶¹.

İnsülin direnci DM ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT' si olan sağlıklı bireylerin % 25'inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25' inde insülin direnci saptanmıştır^{62,63}.

Glikoz metabolizmasının bozulması ikinci kuşak antipsikotiklerin kilo artışı yan etkileriyle yakından ilişkilidir. Zira kilo artışına yol açan antipsikotiklerle periferik insülin direncine neden olan antipsikotiklerin benzer olması bu ilişkiyi doğrular niteliktedir. Klinik olarak obezite bulunmadığında bile karın bölgesinde yağ artışı, insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığı konusunda ipucu verir^{64,65}. DM sıklığı, 20 kg'ın üzerinde kilo artışı olanlarda %1 daha fazladır⁶⁶. Caballero, klozapin ve olanzapin kullanan hastalarda periferik insülin direncini gösterir şekilde açlık insülin düzeylerini yüksek bulmuştur⁶⁷. Melkersson ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer bulgular elde edilmiştir⁶⁸. Bu çalışmada, klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında olanzapin kullananlarda kan insülin düzeyinin daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada klozapin ve risperidon kullananlarda olanzapine göre daha ılımlı olmakla birlikte kan şekeri artışı görülmüş, haloperidol kullananlarda ise kan şekeri düzeyinin klinik sınırlar içinde kaldığı bildirilmiştir. Kan şekeri yüksekliği bu dört grupta da kilo artışından bağımsız bulunmuştur⁶⁹. Wirshing ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tedaviden önce ve sonra hastaların kan glukoz düzeyleri ölçüldüğünde klozapin, olanzapin, haloperidol tedavisiyle kan glukoz düzeylerinde anlamlı artış görülürken; risperidon ve flufenazin tedavisiyle kan glukoz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır⁷⁰.

1994'ten beri atipik antipsikotik tedavisi sırasındaki DM ve hiperglisemi vaka bildirimleri gözden geçirildiğinde; en sık klozapinle^{56,57,71-76}, ardından olanzapinle^{56,77,78} olduğu görülüyor. Literatürde ketiyapin^{79,80} ve risperidon⁸¹ tedavisiyle DM ve hiperglisemi daha az sıklıkta bildirilmiştir. Metabolik yan etkilerle ilgili ilk olgu serisi ülkemizden Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır⁵⁸. Bu çalışmada, 6 şizofreni hastasında ilaç kullanmadan önce ve 200 mg/gün, 450 mg/gün klozapin kullanırken kan şekeri, insülin ve C-peptid düzeyleri ölçülmüş; klozapinin kan şekeri, insülin ve C-peptid düzeylerinde anlamlı yükselmeye neden olduğu saptanmıştır. Klozapin tedavisiyle glukoz toleransındaki bozulmada olası düzeneğin, klozapinin insülin direncini artırması olabileceği belirtilmiştir.

İnsülün direnci ile ilişkili adipokinler: 1994 yılında leptinin keşfinden sonra yağ dokusu sadece bir depo değil aynı zamanda çeşitli sitokin ve hormon salgılama fonksiyonuna sahip bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir⁸². Yağ hücrelerinin yanında bağ dokusu, sinir dokusu ve immün hücreleri de içermektedir⁸². Bu dokudan, adipokin veya adipositokin adını verdiğimiz biyoaktif peptitler salgılanmaktadır⁶⁴. Bunlardan, IL-6, TNF- α , IGF-1, CRP, seks hormonları, adiponektin, rezistin, apelin ve visfatin insülin direnci ile ilgilidir⁸³.

Leptin: Leptin, 16 kDa ağırlığında, 167 amino asit ihtiva eden ve yapısal olarak sitokine benzerlik gösteren bir proteindir⁸⁴. Ob gen tarafından kodlanır⁸⁴. Leptin viseral yağ dokusundan, subkutan yağ dokusuna oranla daha fazla salgılanmaktadır. Leptinin; over, iskelet kası, mide, hipofiz ve karaciğerde de eksprese edildiği gösterilmiştir⁸⁴. Leptinin primer fizyolojik fonksiyonu vücut yağını korumaktır. Serum ve adipoz dokudaki azalmış seviye beyinde enerji defisiti bulunduğuna işaret etmektedir. Leptin iskelet kasındaki, karaciğerdeki, pankreasın beta hücrelerindeki intrasellüler lipid düzeyini insülin sensitivitesini iyileştirerek düşürür⁸⁵.

Leptin sentezi hem yapısal hem de hormonal olarak kontrol edilmektedir. Enerji rezervinin durumu ile etkilenmektedir ve negatif feedback yoluyla sempatik sinir sistemi ile düzenlenmektedir⁸⁵. Hem adiposit büyüklüğü hem de lokalizasyonu leptin üretiminde etkilidir. Buna karşın bu parakrin-otokrin düzenleyici etkinin mekanizmasının geri kalan büyük kısmı tanımlanamamıştır⁸⁵.

Leptin afferent doygunluk sinyali olarak hipotalamusa etki ederek insan ve farelerde iştahi baskılar ve enerji harcanmasını arttırır⁸⁴. Leptin reseptörü (OB-R), büyük ve tek membran kaplayan ve sitokin klas 1 ailesine ait bir proteindir⁸⁴. Gerek leptin gen gerekse leptin reseptör gen mutasyonları obezite ile sonuçlanmaktadır⁸⁴. Leptin ekspresyonu insülin, glukokortikoidler, TNF- α ve östrojenlerle artmakta, β -3 adrenerjik aktivite, androjenler, büyüme hormonu ile azalmaktadır⁸⁴.

Leptin eksikliği ve direnci olan obez deney hayvanlarında ciddi düzeyde insülin direnci geliştiği gösterilmiş ve bu durum leptin uygulanması ile hızla düzelmiştir⁸⁶.

Yaş ağırlık ve vücut yağları benzer olduğuunda kadınlar erkeklere göre daha fazla leptin üretmektedirler. Bu muhtemelen cinsiyete bağlı farklı yağ depolanmasından, dağılımından ve testosteronun leptin üzerindeki suprese edici etkisinden kaynaklanmaktadır⁸⁷.

Leptin, üreme fonksiyonuyla da direk ilişkilidir. Normal insanlarda, serum leptin düzeyi ve LH pulsarı arasında korelasyon saptanmıştır⁸⁸.

Adiponektin: Adiponektin, farklı gruplar tarafından Gelatine Binding Protein 28 (GBP28), Adiposit Complement Related Peptid (Arcp 30), Adiposit Most Abundant Gene Transkript 1(apM1) ve Adipo Q olarak adlandırılmıştır⁸⁴. Adiponektin yapısal olarak kollajen, kompleman faktör ve TNF α ile benzerlik gösterir⁸². 247 amino asit içeren protein; sinyal kısmı, kollajen benzeri kısım ve C-terminal globuler kısım olmak üzere üç bölgeden oluşur⁸⁴. 180 kDa olarak düşük moleküler ağırlıklı ve 400-600 kDa yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere iki formda bulunur⁸⁴. Bu izoformların biyolojik fonksiyonları farklıdır.

Adiponektin matür adipositler tarafından salgılanır, adiposit farklılaşması esnasında ekspresyonu ve salınımı artar⁸². Adiponektin, subkutan yağ dokusundan viseral yağ dokusuna oranla daha fazla salgılanır⁸².

Adiponektinin Adipo R1 ve Adipo R2 olmak üzere iki reseptörü tanımlanmıştır⁸². Adiponektin reseptöre bağlandıktan sonra AMP kinaz aktivasyonuna, insülin reseptörünün fosforilasyonuna yol açarak glukoz alımı ve yağ asidi oksidasyonunu gerçekleştirir. Bu yollarla karaciğer ve kas dokusunda insülin duyarlılığının iyileşmesini sağlar⁸².

Adiponektin düzeyleri; erkeklerde kadınlardan, obezite, DM ve koroner arter hastalığı olanlarda da sağlıklı bireylerden daha düşüktür⁸⁹.

İnsülin direnci ve adiponektin düzeyi arasında ters korelasyon vardır⁹⁰. Adiponektin düzeyi, insülin direnci ve obezitede azalır, insülin direnci düzelmesi ve kilo verme ile artar⁸⁴. Özetle adiponektin; insülin duyarlılığını artırır, lipid düzeylerini düzeltir, ayrıca anti-inflamatuar ve antiapoptotik etkileri vardır⁹¹.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni

Bu kesitsel, kontrollü klinik çalışma; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikotik Bozukluklar Polikliniğinde gerçekleştirildi.

Çalışma öncesi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya düzenli atipik antipsikotik tedavisi görmekte olan 58 şizofreni hastası alındı. En az üç aydır klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiyapin etken maddelerini içeren antipsikotik ilaçlardan birini kullanan ve başka tedavi almayan hastalar çalışmaya alındı. Ek tıbbi hastalıkları olanlar, atipik antipsikotik tedavi ile birlikte kilo alımına yol açabilecek ilaç tedavileri kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Psikiyatrik hastalık ve DM öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyet özellikleri açısından hasta grubuna benzer kişilerden oluşan 58 kişi kontrol grubu olarak seçildi.

Hasta ve kontrol grubunun boyları (m) ve kiloları (kg) ölçülerek, kg/m^2 cinsinden vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastaların bel çevreleri; hastalar ayakta ve kollar yanda olacak şekilde, umblikus noktası esas alınarak ölçüldü.

Laboratuvar Ölçümleri

Hasta ve kontrol grubunun kullanmakta olduğu atipik antipsikotik tedavisinin açlık kan şekeri, insülin, leptin ve adiponektin düzeylerine etkisinin araştırılması amacıyla her iki gruptan kan örnekleri jelli vakumlu iki biyokimya tüpüne alındı.

Serum insülin ve açlık kan şekeri düzeyleri hemen çalışıldı. Adiponektin ve leptin düzeyine bakmak için kan örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifuj edilip serumları ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı.

Glukoz düzeyi rutin klinik yöntemlerle, Cobas Integra 800 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), İnsülin düzeyi

elektrokemilüminesan yöntemiyle, Modular E170 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) çalışıldı.

Leptin (AviBion Human Leptin ELISA, Orgenium Laboratories, Helsinki-FINLAND) ve adiponektin (AviBion Human Adiponectin (Acrp30) ELISA, Orgenium Laboratories, Helsinki-FINLAND) düzeyleri solid faz ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemleri kullanılarak bu ticari kitlerin prospektüslerine uygun olarak çalışıldı. Her iki parametrenin ölçümünde de insan için spesifik antikorlar kullanılmaktadır. Yöntemler reaksiyonlar sonucunda meydana gelen renk yoğunluklarının ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda ölçülerek kantitatif sonuçların elde edilmesi prensibine dayanmaktadır^{92,93}.

HOMA_{IR}: [Açlık İnsülini(mIU/ml)xAçlık Glukoz (mg/dl)]/405 formülü ile hesaplandı. İnsülin direnci için HOMA_{IR}'nin 2,7 üzerideki değerleri kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Science, version 11.0) kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Verilerin analizinde; iki bağımsız grup için olan ortalama karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren ölçümler için student-t testi, normal dağılım göstermeyen ölçümler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olan değişkenler için yapılan ortalama karşılaştırmalarında ise normal dağılım gösterenlere One-way ANOVA, normal dağılım göstermeyenlere Kruskal Wallis testi uygulandı.

Farklar ve korelasyonlar P değeri <0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 58 hasta ve 58 kontrol olmak üzere toplam 116 kişi alındı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet oranları benzerdi. Hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 2 ve 3'te verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamalarına göre dağılımı

	Hasta (n=58)	Kontrol (n=58)	p
Yaş	37,3 ± 14	41,9 ± 13,1	0,068

Tablo 3. Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

		Hasta (n=58)	Kontrol (n=58)
Cinsiyet n (%)	Kadın	31 (%53,4)	31 (%53,4)
	Erkek	27 (%46,6)	27 (%46,6)

Hasta grubunda tedavi için kullanılan atipik antipsikotikler ve kullanan hasta sayısı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların kullandığı atipik antipsikotiklerin dağılımı

İlaç	n
Klozapin	14
Olanzapin	15
Risperidon	14
Ketiyapin	15
Toplam	58

Hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı fark yoktu. Her bir ilaç grubu ile kontrol grubu arasında da VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu ve ilaç gruplarının VKİ ortalamaları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta, kontrol ve ilaç gruplarının VKİ ortalamaları

	Ortalama	p
Şizofreni (58)	26,0±4,19	0,178
Kontrol (58)	24,9±4,58	
Klozapin (14)	25,3±3,59	0,759
Olanzapin (15)	27,0±3,47	0,105
Risperidon (14)	26,6±6,32	0,260
Ketiyapin (15)	25,1±2,81	0,840

Hasta grubunun bel çevresi ortalaması kontrol grubundan yüksekti (p 0,003). Her bir ilaç kullanımı ile kontrol grubu bel çevresi bakımından karşılaştırıldığında ketiyapin dışındaki tüm ilaçlarda bel çevresi ortalaması kontrol grubundan yüksekti (tablo 6, 7)

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun bel çevresi ortalamaları

	Ortalama	p
Şizofreni (58)	92,1±12	0,003
Kontrol (58)	84,8±13	

Tablo 7. İlaç grupları ve kontrol grubunun bel çevresi ortalamaları

İlaç (n)	Ortalama	p
Klozapin (14)	92,5±10	0,048
Olanzapin (15)	92,8±12	0,041
Risperidon (14)	93,0±16	0,050
Ketiyapin (15)	90,1±12	0,171
Kontrol (58)	84,8±13	1

Hasta ve kontrol grubunda yapılan ölçümler sonucunda, insülin direncine sahip olma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunda insülin direnci sıklıkları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda insülin direnci

Tanı	İnsülin direnci		p
	Var	Yok	
Şizofreni(%)	23(39,6)	35(60,4)	0,44
Kontrol(%)	19(32,8)	39(67,2)	
Toplam(%)	42(36,2)	74(63,8)	

Hasta grubunda kullanılan ilaçlarla insülin direnci arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. Kullanılan ilaçlar ve insülin direnci sıklığı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda kullanılan ilaçlar ve insülin direnci

İlaç	İnsülin direnci		p
	Var	Yok	
Klozapin	4	10	0,786
Olanzapin	6	9	
Risperidon	6	8	
Ketiyapin	7	8	
Kontrol	19	39	
Toplam	42	74	

VKİ ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptandı (p 0,032). VKİ insülin direnci ilişkisi Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. VKİ ve insülin direnci sıklığı

İnsülin direnci (n)	VKİ ortalaması	p
Var (42)	26,61±5,00	0,032
Yok (74)	24,79±3,92	

Yaş ile insülin direncine sahip olma arasında pozitif korelasyon saptandı (p 0,038). Yaş ve insülin direnci ilişkisi Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Yaş ve insülin direnci sıklığı

İnsülin direnci (n)	Yaş ortalaması	p
Var (42)	43,14±13,54	0,038
Yok (74)	37,66±13,50	

Cinsiyet ve insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Cinsiyet ve insülin direnci sıklığı Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Cinsiyet ve insülin direnci sıklığı

Cinsiyet (n)	İnsülin direnci		p
	Var (%)	Yok (%)	
Kadın (62)	22 (35,5)	40 (64,5)	0,862
Erkek (54)	20 (37)	34 (63)	
Toplam (116)	42 (36,2)	74 (63,8)	

Toplamda ve kadın cinsiyette bel çevresi ile insülin direncine sahip olma arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı (p 0,024 - p 0,004). Erkeklerde ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Her iki cinsiyete göre bel çevresi ve insülin direnci ilişkisi Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Cinsiyete göre bel çevresi ve insülin direnci sıklığı

Cinsiyet (n)	İnsülin direnci	Bel çevresi	p
Kadın (62)	Var	93,2±15,9	0,004
	Yok	82,8±11,2	
Erkek (54)	Var	90,9±13,2	0,931
	Yok	90,7±11,9	
Topam (116)	Var	92,1±14,5	0,024
	Yok	86,4±12,1	

Ailede DM öyküsü ile insülin direnci arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı (Tablo 14)

Tablo 14. Ailede DM öyküsü ve insülin direnci sıklığı

Ailede DM öyküsü (n)	İnsülin direnci		p
	Var (%)	Yok (%)	
Var (20)	10 (50)	10 (50)	0,158
Yok (96)	32 (33,3)	66,7 (63)	
Toplam (116)	42 (36,2)	74 (63,8)	

Hasta ve kontrol grubu arasında leptin ve adiponektin düzeyleri açısından benzer sonuçlar elde edildi. Hasta ve kontrol gruplarının leptin ve adiponektin düzeyleri karşılaştırması Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunda leptin ve adiponektin düzeyleri

	Tanı (n)	Ortalama	p
Leptin (ng/ml)	Şizofreni (58)	32,2	0,376
	Kontrol (58)	27,9	
Adiponektin (µg/ml)	Şizofreni (58)	105,9	0,061
	Kontrol (58)	125,5	

Hasta grubunda kullanılan ilaçlarla leptin düzeyleri arasında benzer oranlar bulundu (Tablo 16)

Tablo 16. Hasta grubunda kullanılan ilaçlarla leptin düzeyi değişimleri

İlaç (n)	Leptin ortalama (ng/ml)	p
Klozapin (14)	37,7	0,243
Olanzapin (15)	24,7	0,670
Risperidon (14)	39,0	0,173
Ketiypin (15)	28,1	0,986
Kontrol (58)	27,9	1

Hasta grubunda kullanılan ilaçlardan olanzapin ile adiponektin düzeyi düşük bulunurken(p 0,027), diğer ilaçlarla adiponektin düzeyi arasında kontrol grubu ile benzer sonuçlar elde edildi (Tablo 17)

Tablo 17. Hasta grubunda kullanılan ilaçlarla adiponektin düzeyi değişimleri

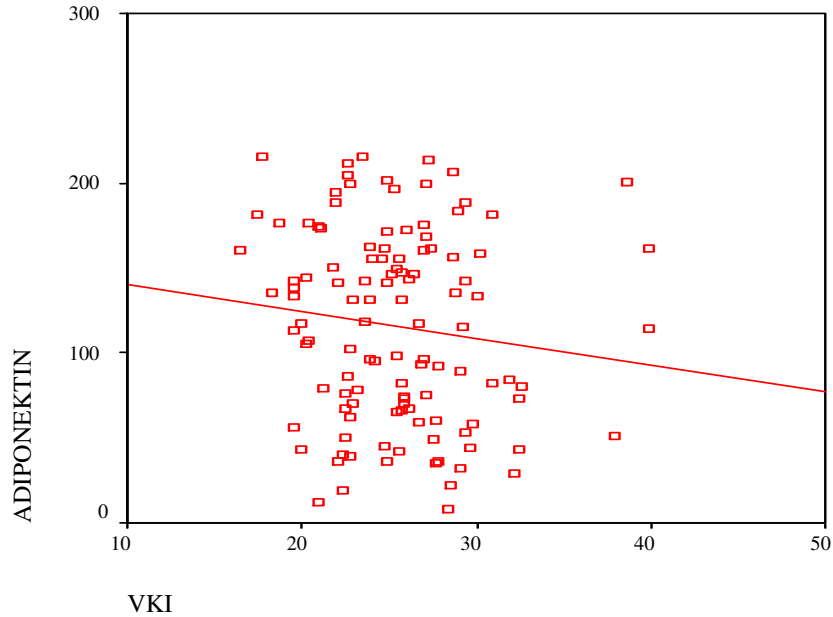
İlaç (n)	Adiponektin ort.(µg/ml)	p
Klozapin (14)	119,5	0,713
Olanzapin (15)	89,8	0,027
Risperidon (14)	118,3	0,661
Ketiypin (15)	97,7	0,103
Kontrol (58)	125,5	1

İnsülin direncine sahip olmanın leptin ve adiponektin düzeylerine etkisinin araştırıldığı testlerde; insülin direncine sahip olmanın leptin ve adiponektin düzeylerine etkisinin olmadığı bulundu (Tablo 18)

Tablo 18. İnsülin direnci ve leptin-adiponektin düzeyleri

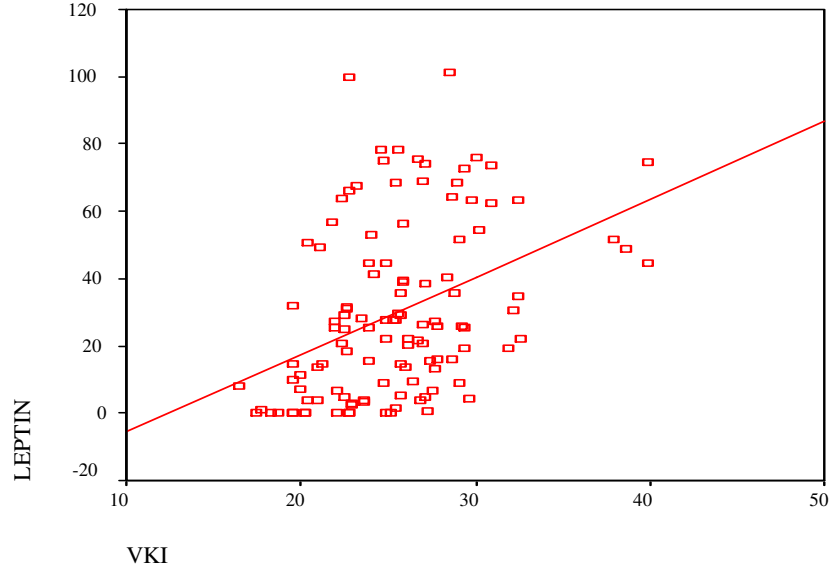
İnsülin direnci (n)	Leptin (ng/ml)	p	Adiponektin (µg/ml)	p
Var (42)	33,4	P0,288	112,9	0,684
Yok (74)	28,1		117,3	

VKİ ile adiponektin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Şekil 1)



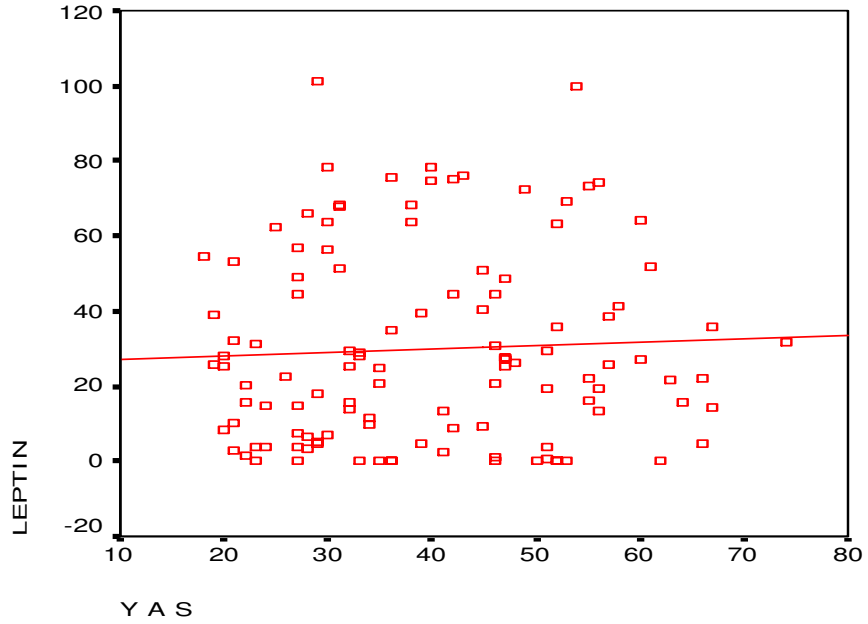
Şekil 1. VKİ ile adiponektin düzeyi değişimleri

VKİ ile leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,000$). VKİ ve leptin düzeyleri karşılaştırması Şekil 2 'de gösterilmiştir.

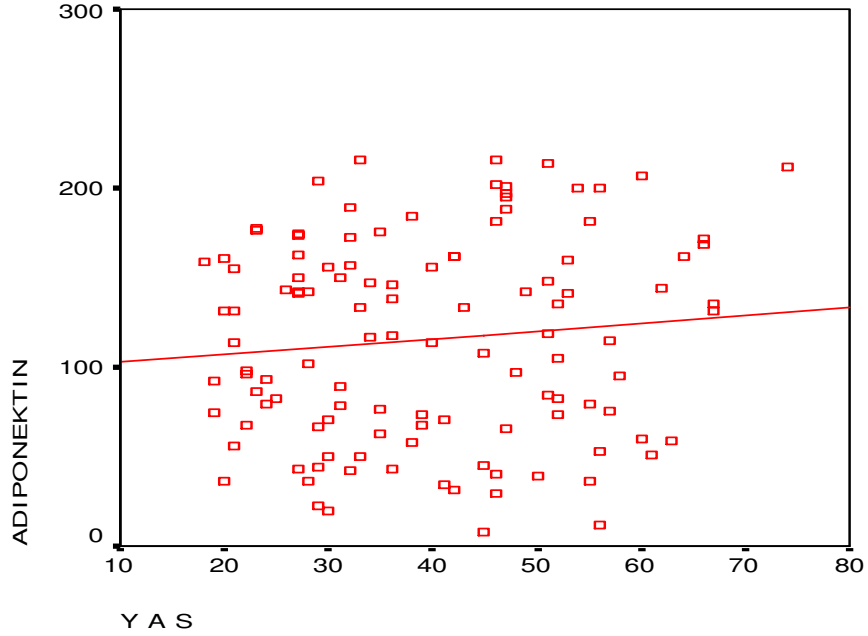


Şekil 2. VKİ ile leptin düzeyi değişimleri

Yaş ile leptin ve adiponektin düzeyleri karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Şekil 3, 4).



Şekil 3. Yaş ile leptin ile düzeyi değişimleri



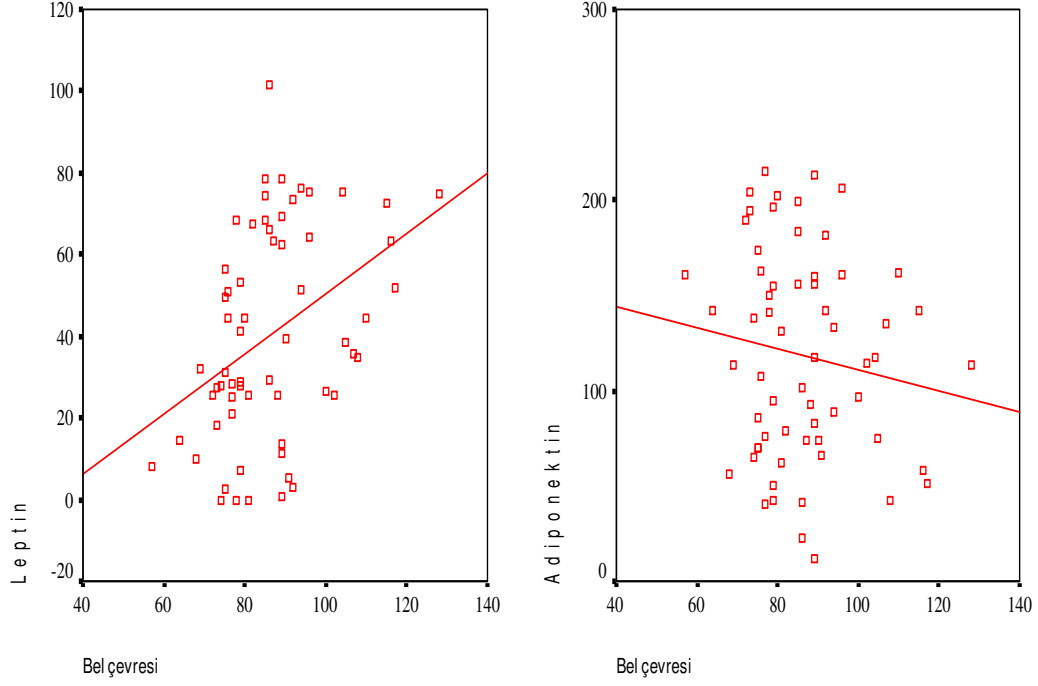
Şekil 4. Yaş ile adiponektin düzeyi değişimleri

Cinsiyet ve adiponektin düzeyi karşılaştırmasında farklılık saptanmadı. Cinsiyet ve leptin düzeyi karşılaştırmasında ise kadınlarda leptin düzeyleri erkeklere oranla yüksek bulundu ($p < 0,000$). Cinsiyet ile leptin ve adiponektin düzeyleri karşılaştırması Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Cinsiyet ve leptin-adiponektin düzeyleri

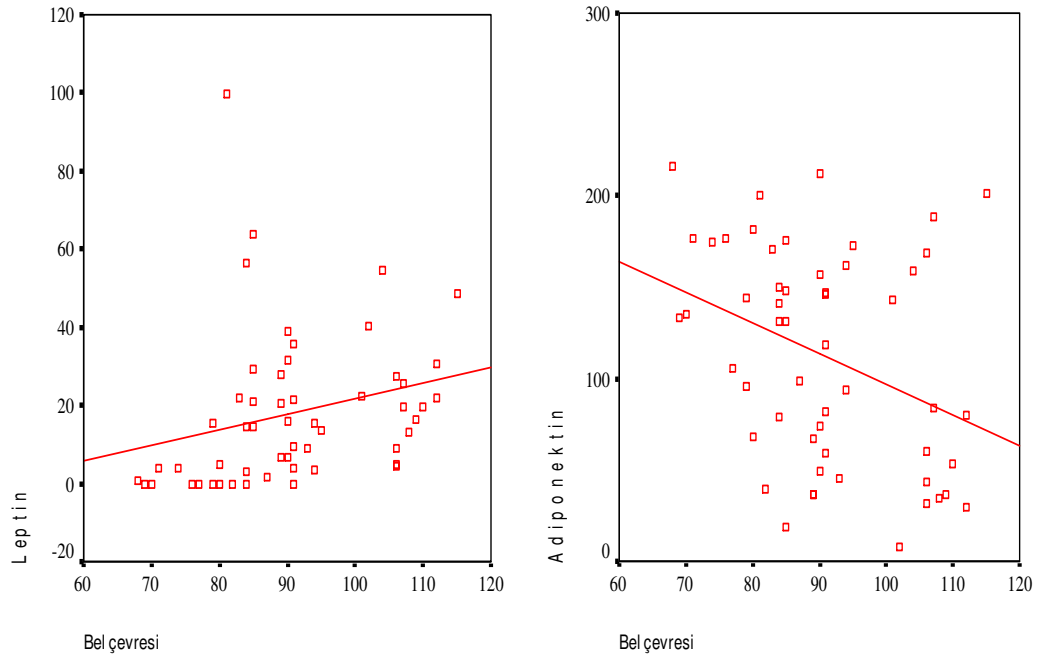
Cinsiyet (n)	Leptin (ng/ml)	p	Adiponektin (µg/ml)	p
Kadın(42)	40,5	P0,000	118,5	0,567
Erkek (74)	18		112,4	

Kadınlarda bel çevresi ile adiponektin arasında anlamlı ilişki bulunmadı ancak leptin düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,001$). Kadın cinsiyette bel çevresi ile adiponektin ve leptin düzeyleri ilişkisi Şekil 5 'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Kadınlarda bel çevresi ile leptin ve adiponektin düzeyi değişimleri

Erkeklerde bel çevresi ile adiponektin düzeyi karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon saptandı ($p < 0,001$). Leptin düzeyi açısından ise anlamlı ilişki saptanmadı (Şekil 6)



Şekil 6. Erkeklerde bel çevresi ile leptin ve adiponektin düzeyi değişimleri

5. TARTIŞMA

Atipik antipsikotikler, şizofreninin sağaltımında pozitif belirtilerde tipik antipsikotikler kadar etkin olmanın yanında ek olarak negatif belirtilerde, depresif belirtilerde ve bozulmuş olan bilişsel işlevlerde de olumlu yönde değişimlere yol açmakta ve daha iyi tolere edilmektedir⁹⁴⁻⁹⁸. Dolayısıyla, hastaların yaşam kalitesi ve tedaviye uyumları belirgin biçimde artmaktadır.

Ancak bu ilaçların şizofreni tedavisinde sağladıkları önemli katkıların yanı sıra, daha önce tipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında aynı ölçüde sorun oluşturmayan bazı yan etkiler de (kilo alımı ve obezite, dislipidemi, glukoz ve insülin metabolizma bozuklukları ile hipertansiyon) psikiyatrinin gündemine gelmiştir³.

Türkiye’de kullanımda olan atipik antipsikotikler; olanzapin, klozapin, ketiyapin, sertindol, risperidon, amisülprid ziprasidon ve aripiprazoldur. Biz çalışmamızda bu antipsikotiklerden klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiyapin kullanan şizofreni hastalarına yer verdik.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında benzer yaş ve cinsiyet oranları saptanmıştır. Bununla birlikte klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiyapin ile sık görüldüğü bildirilen^{57,99-101} VKİ’de ve bel çevresinde artış, bizim çalışmamızda sadece bel çevresinde artış ile sınırlı kaldı. VKİ açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptamadık (p 0,178). Her bir ilaçla VKİ ortalamasına baktığımızda; olanzapinle daha belirgin olmak üzere kontrol grubundan yüksek VKİ ortalamalarına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya çıkmadı. Bu durum ilaç gruplarındaki hasta sayısının düşük olması ile ilişkili olabilir. Kullanılan ilaçla bel çevresi ilişkisine bakıldığında ise; ketiyapin dışındaki üç ilaç grubunda da bel çevresi kontrol grubundan yüksek olarak saptandı. Bu bulgu daha önceki çalışmalarla benzer niteliktedir^{67,100,101}.

Atipik antipsikotiklerin kullanıma girmesinin ardından glukoz kontrolünde bozulma ile ilişkili olarak en sık klozapin ve olanzapinle ilgili, daha az sıklıkla ketiyapin ve risperidon ile ilgili olgu bildirimleri gerçekleşmiştir^{68,69}. Caballero ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada; klozapin ve olanzapin kullanan hastalarda periferik insülin direncini gösterir şekilde açlık insülin düzeylerini yüksek bulmuştur⁶⁷. Melkersson ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer özellikler

bulunmuş, klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında olanzapin kullananlarda kan insülin düzeyinin daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır⁶⁸. Aynı çalışmada klozapin kullanan hastalarda, klozapin kan konsantrasyonu ile insülin düzeylerinin uyumlu olduğu belirtilmiştir. Meyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada olanzapin kullanan, insülin direncine sahip, oral glukoz toleransı bozuk ve obez 121 hastada risperidon tedavisine geçişle her üç parametrede anlamlı azalmalar gösterilmiştir¹⁰².

Kurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tipik ve atipik antipsikotik alan hastalarda AKŞ ve HOMA ile insülin direnci ölçülmüş, sadece klozapin ile açlık kan şekerinde yükselme tespit edilmiş ancak hiçbir ilaçla insülin direnci gelişmediği saptanmıştır¹⁰³. Literatürde atipik antipsikotik kullanımı ile insülin direnci gelişmediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır¹⁰⁴⁻¹⁰⁹. Hosojima ve arkadaşlarının çalışmasında olanzapin, Howes ve arkadaşlarının çalışmasında klozapin, Sowell ve arkadaşlarının çalışmasında olanzapin ve risperidon, Henderson ve arkadaşlarının çalışmasında ise ketiyapin kullanımı ile insülin direnci gelişmediği bildirilmektedir¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Bu çalışmalarda sonuçlara ilişkin yorumlarda; antipsikotik kullanım süresi, dozu, önceki tedaviler, hastaların genetik özelliklerine vurgular yapılmaktadır.

Biz çalışmamızda; atipik antipsikotik kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında insülin direnci açısından fark saptamadık (p 0,44). Aynı şekilde her bir atipik antipsikotik ilaçla insülin direncine sahip olma sıklığındaki artış da istatistiksel olarak anlamlı değildi (r 1,72) (p 0,786). Atipik antipsikotiklerle insülin direncinin arttığını bildiren birçok çalışma mevcuttur^{57,53,67-69,110,111}. Ancak insülin direncinin gelişiminde başka birçok parametrenin (VKİ, bel çevresi, ailede DM sıklığı, genetik yatkınlık gibi), rol oynuyor olmasının bizim hasta grubumuzda insülin direnci sıklığını etkilediğini düşünmekteyiz. Zira çalışmamızdaki hasta grubunda bu parametrelerden sadece bel çevresi kontrol grubundan yüksekti.

IRAS (The insulin resistance and atherosclerosis study) çalışmasında VKİ'nin insülin direncinde belirleyici olduğu bulunmuştur¹¹². Uzun dönem antipsikotik tedavi alan şizofreni hastaları ile yapılan bir çalışmada obezitenin, bozulmuş glukoz toleransından daha yüksek oranda insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir¹¹³. Obezitenin yanında vücut yağ dağılımı da insülin direnci için risk faktörüdür. Wajchenberg'in yaptığı çalışmada abdominal obezite ile insülin direncinin arttığı bildirilmiştir¹¹⁴. Obez kız çocukları ile yapılan bir

çalışmada bel çevresi ile insülin direnci arasında anlamlı korelasyon bildirilmiştir¹¹⁵.

Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak VKİ ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptadık (p 0,032). Çalışmamızda cinsiyet ile insülin direnci arasında ilişki saptamadık ancak bel çevresi ile insülin direnci arasında, cinsiyete göre farklı sonuçlar elde ettik. Kadın cinsiyette bel çevresi ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon varken, erkek cinsiyette böyle bir ilişki mevcut değildi.

Yaş, DM ve metabolik sendrom açısından önemli bir risk faktörüdür. Florez ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ile insülin direnci sıklığının pozitif korele olduğu bildirilmiştir¹¹⁶. Sainaghi ve arkadaşlarının çalışmasında da yaşın insülin direnci için risk faktörü olduğu belirtilmiştir¹¹⁷. Bizim çalışmamızda da yaş ile insülin direnci arasında pozitif ilişki mevcuttu.

Ailede DM öyküsünün DM ve insülin direncine yatkınlık oluşturduğuna dair genel bir kanı olmakla birlikte bu ilişkiyi göstermeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Gilliam ve arkadaşlarının çalışmasında ailede DM öyküsü, gençlerde DM için risk faktörü olarak belirtilmiştir¹¹⁸. Rasouli, çalışmasında ailede DM öyküsünün insülin direnci sıklığını artırdığını belirtmiştir¹¹⁹. Kriketos ve arkadaşlarının çalışmasında ailede DM öyküsünün insülin direncini etkilemediği bulunmuş¹²⁰. Yurtsever ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; en az 1 yıldır atipik antipsikotik ile tedavi gören 60 şizofreni hastasında, ailede DM öyküsünün insülin direnci üzerinde etkisiz olduğu bulunmuştur¹²¹. Bizim çalışmamızda da ailede DM öyküsü insülin direnci ile ilişkisiz bulunmuştur.

Atipik antipsikotik kullanımı ile leptin düzeyi değişimlerini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Murashita, Hosojima, Atmaca ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmalarda; olanzapin ile leptin seviyelerinde yükselme gözlenmiş^{106,122-124}, Klozapin ile ilgili Bromel, Monteleone, Kraus ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmalarda; ikinci haftadan itibaren leptin düzeyinde yükselme tespit edilmiştir¹²⁵⁻¹²⁷. Haag ve arkadaşlarının çalışmasında klozapin ile leptin seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır¹²⁸. Fitzgerald ve arkadaşlarının çalışmasında, risperidon kullanımı ile 12. haftada leptin seviyeleri artmış bulunurken, Popoviç ve arkadaşlarının çalışmasında klozapinden risperidona geçmenin leptin seviyelerini anlamlı şekilde düşürdüğü saptanmıştır^{129,130}. Atmaca ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada; ketiyapin kullanımı ile 6. haftada leptin seviyelerinde artış saptanmıştır¹²⁴. Bu çalışmalardan farklı olarak; Graham ve arkadaşlarının çalışmasında leptin düzeylerinde değişim gözlenmemiştir¹³¹. Olanzapin, klozapin ve risperidon ile Melkersson, Herran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da kontrollerle anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir^{132,133}. Görüldüğü gibi atipik antipsikotik kullanımı ile leptin seviyeleri birçok çalışmada farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu durumun; leptin seviyelerini etkileyen VKİ, bel çevresi, cinsiyet, önceki tedaviler, antipsikotik kullanım süresi ve henüz bilinmeyen başka mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu ve her bir ilaçla kontrol grubu arasında, leptin düzeyi ile ilgili yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında bel çevresi dışındaki parametrelerde fark olmaması leptin düzeylerinin artmasını engellemiş olabilir.

Literatürde şizofrenide adiponektin düzeyleri ve ilaçların adiponektin düzeylerine etkisi ile ilgili çalışmalar, leptinle ilgili çalışmalardan çok daha az sayıdadır. En sık olanzapin ile ilgili çalışmalar gözlenmekte ve bu çalışmalarda olanzapinin adiponektin düzeylerini düşürdüğüne dair daha fazla yayın bulunmaktadır¹³⁴⁻¹³⁷. Diğer atipik antipsikotiklerin adiponektin düzeyi ile ilişkileri ise çelişkilidir.

Cohn ve arkadaşlarının çalışmasında ilaç almayan şizofreni hastalarında, adiponektin seviyeleri azalmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır¹³⁴. Mei Bai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; en az üç aydır klozapin ile tedavi edilen şizofreni hastalarında plazma adiponektin düzeylerinde azalma saptanmıştır¹³⁵. Richards ve arkadaşlarının çalışmasında olanzapin kullanımı ile adiponektin düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır¹³⁶. Togo ve arkadaşlarının çalışmasında, olanzapin veya risperidon alan şizofreni hastaları incelenmiş; olanzapin alanlarda adiponektin düzeyleri azalırken risperidon alanlarda adiponektin seviyelerinde artış saptanmıştır¹³⁷. Hosojima ve arkadaşlarının çalışmasında 4 haftalık olanzapin tedavisi ardından yapılan ölçümlerde adiponektin düzeyinde anlamlı fark ortaya çıkmadığı bildirilmiştir¹⁰⁶.

Bizim çalışmamızda, hasta grubunda adiponektin düzeyleri düşük olmakla birlikte kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Her bir ilacı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ise; olanzapinle, Richards,

Togo ve arkadaşlarının çalışmaları ile benzer olarak adiponektin seviyelerinde anlamlı düşme saptanırken, diğer ilaçlarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Olanzapin kullananlarda adiponektin düzeylerinin düşük bulunması, bu hastaların bel çevresi ölçümlerinin yüksek olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca, hasta grubunda bel çevresi ölçümlerinin yüksek olmasının katkısı olabilir. Olanzapin alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da VKİ ölçümleri kontrol ve diğer ilaç gruplarından yüksekti. Bunların dışında olanzapin ile ilgili henüz aydınlatılmamış başka bir mekanizma da bu sonuçta etkili olabilir.

İnsülin direnci ile leptin ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; insülin direnci ile leptin arasında pozitif, adiponektin arasında negatif korelasyonun gösterildiği çalışmalar çoğunluktadır^{87,138-140}. Ancak bu çalışmalarda insülin direnci veya leptin-adiponektin düzeylerindeki değişimleri yorumlarken VKİ, bel çevresi, yaş, cinsiyet gibi parametreleri dışarıda tutmak hatalı sonuçlara ulaşmamıza yol açabilir. Çünkü bahsi geçen parametrelerin hem insülin direnci hem de leptin-adiponektin düzeylerinde anlamlı değişimlere yol açtığını gösteren birçok çalışma mevcuttur^{87,112,114,116,132,133,141,142}. Bizim çalışmamızda insülin direncine sahip olmanın, leptin düzeyinde artış ve adiponektin düzeyinde düşme ile birlikte olduğu gözlenmekle birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonucun da az önce bahsi geçen diğer parametrelerin etkisi ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

VKİ ile leptin ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Liuzzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezitesi bulunan 400 kişi incelenmiş ve leptin düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır¹⁴³. Gomez ve arkadaşlarının çalışmasında VKİ ile leptin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır⁸⁷. Molero ve arkadaşlarının adolesanlarda yaptığı bir çalışmada da VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmektedir¹⁴⁰. Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak VKİ artışı ile leptin düzeylerinde artış saptadık(p 0,000).

VKİ ve adiponektin düzeyleri ile ilgili yayınlarda ise negatif korelasyondan daha sık bahsedilmekle birlikte bu iki parametre arasında ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır^{138,144-146}. Biz de çalışmamızda VKİ ile adiponektin düzeyi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptamadık.

Yaş ile leptin ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki, çalışmalarda çelişkiler göstermektedir. Liuzzi ve arkadaşlarının çalışmasında, 116 erkek ve 284 kadından oluşan örneklem grubunda yaş ve leptin düzeyi arasında bağlantı saptanmamıştır¹⁴³. Gomez ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerden oluşan 134 erkek ve 134 kadın ile yaptığı çalışmada; kadınlarda yaşla birlikte leptin düzeyi artmış bulunurken erkeklerde böyle bir ilişki saptanmamıştır⁸⁷. Koh ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda yaş ile adiponektin düzeyinde artış saptanmıştır¹⁴⁷. Takeshi ve arkadaşlarının çalışmasında altıncı dekatta adiponektin düzeylerinde keskin bir artış saptanmış ve bu menopoz dönemi ve hormonal değişimlerle ilişkilendirilmiştir¹⁴⁸. Ryan ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaşla adiponektin düzeyleri ilişkisiz bulunmuştur¹⁴⁹. Bizim çalışmamızda yaş ile leptin ve adiponektin arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Bu sonuçlara göre yaşın leptin ve adiponektin düzeylerine etkisinin tartışmalı olduğu, daha çok hormonal değişimlerin gözlendiği yaş aralıklarında farklılıkların ortaya çıktığı söylenebilir.

Cinsiyet ile leptin düzeyleri arasında çarpıcı bir ilişki vardır. Yaş, ağırlık ve vücut yağları benzer olduğunda kadınlar erkeklere göre daha fazla leptin üretmektedirler^{87,143,150}. Bu muhtemelen cinsiyete bağlı yağ depolanması, dağılımı ve testosteronun leptin üzerindeki suprese edici etkisinden kaynaklanmaktadır¹⁵¹. Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyet ve leptin düzeyi arasında güçlü pozitif ilişki vardı(p0,000).

Cinsiyet ve adiponektin düzeyi ilişkisi leptin kadar belirgin değildir. Ancak kadınlarda daha yüksek düzeylerin bulunduğu bildirilmektedir^{148,152}. Biz çalışmamızda cinsiyetle adiponektin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Cinsiyete göre bel çevresinin leptin ve adiponektin düzeylerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur. Gomez ve arkadaşlarının çalışmasında bel çevresi ve leptin düzeyleri incelenmiş, her iki cinsiyette leptin düzeylerinin bel çevresi ile arttığı bulunmuştur⁸⁷. Mazzali ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda bel çevresi ile leptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir¹⁵³. Sognbwi ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerde bel çevresi ile adiponektin arasında ters korelasyon bulunurken kadınlarda böyle bir ilişki bulunmamıştır¹³⁸. Bizim çalışmamızda bel çevresinin kadınlarda leptin düzeyi ile pozitif korele olduğu, adiponektin ile istatistiksel anlamlı ilişkisinin olmadığı saptandı.

Erkeklerde ise bel çevresi ile adiponektin arasında ters korelasyon saptanırken leptin ile anlamlı istatistiksel ilişkinin olmadığı saptandı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışma sonuçlarımız, şizofreni hastalarında olanzapin, risperidon, ketiyapin, klozapin kullanımının insülin direncine neden olmadığını göstermiştir.

Hasta grubunda bel çevresi ölçümleri yüksek bulundu. Ketiyapin dışındaki ilaçlarla da bel çevresi kontrollerden yüksek saptandı. Ancak hasta ve kontrol grubunda VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İnsülin direnci gelişiminde bu iki parametrenin yanı sıra ailede DM öyküsü, etnik köken, beslenme şekli gibi birçok değişkenin etkili olması bu sonuçta etkili olabilir.

Olanzapin ile sadece adiponektin düzeylerinde düşme gözlemlendi ancak diğer antipsikotiklerle ne leptin ne de adiponektin düzeylerinde değişim gözlemlenmedi. Olanzapin kullanan hastalarda bel çevresi artışının yanı sıra istatistiksel olarak anlamlı olmasa da VKİ artışı ya da henüz bilemediğimiz başka bir yolla adiponektin düzeylerinin azalmış olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda VKİ, yaş ve bel çevresi ile insülin direncini artmış olarak saptadık. Yine VKİ ve kadın cinsiyette leptin düzeyi yüksek saptanırken, erkek cinsiyette bel çevresinin adiponektin düzeyinde düşme ile birlikte olduğu gözlemlendi. DM ve metabolik sendrom açısından da risk faktörleri arasında yer alan VKİ ve bel çevresinin, atipik antipsikotik alan hastalarda sık takibinin önemini vurgulaması açısından bu sonuçlar önem arz etmektedir.

Çalışmamız hastaların önceki metabolik değerlerinin ve tedavilerinin bilinmemesi, dolayısı ile sonuçları etkileyebilecek önceki ilaç kullanımlarının ve metabolik-biyokimyasal parametrelerin göz önüne alınmaması nedeni ile kısıtlılıklar içermektedir. Ayrıca olgu sayımızın sınırlı olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Daha yüksek sayıda olgu ile gelecekte yapılacak olan çalışmalar konunun aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1-Adriano BL, Diogo O, Souza, Diogo R. Theoretical insights into the mechanism of action of atypical antipsychotics Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2006; 30: 541-548.
- 2-Fuxe K, Manger P, Genedani S, Agnati L. The nigrostriatal DA pathway and Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 2006; 70: 71–83
- 3-Elkis H, Henna J. Weight gain, glucose, cholesterol, and triglycerides elevations: A comparison between haloperidol, clozapine and olanzapine. Schizophrenia Res 2003; 60: 354-361
- 4-Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. Biol Psychiatry 1998;44:778-783
- 5-McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS Mechanism of antipsychotic -induced weight gain. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 23):23-29
- 6-Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl 23):5-12
- 7-Henderson DC. Diabetes mellitus and other metabolic disturbances induced by atypical antipsychotic agents. Curr Diabetes Rep 2002;2:135-140
- 8-Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 23):30-38
- 9-Melkerson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics literature review and clinical implications. Drugs 2004;64:701-723
- 10- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), Washington D.C American Psychiatric Association 1994.
- 11- Howells JG. The Concept of Schizophrenia: Historical Perspectives. American Psychiatric Press, Washington DC, 1991.

- 12- Öztürk O. Şizofreni. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Hekimler Yayınlar Birliği 9. Basım, Ankara, 2002.
- 13- Jablensky A, Castle DJ. The changing incidence of schizophrenia: Nature of the secular trend. *Schizophrenia Res.* 1995; 15: 190-191
- 14- Bijl RV, Ravelli A, Van Zessen G. et al. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands. *Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33: 587–595.
- 15- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arc Gen psychiatry* 1987; 44: 660-669
- 16- Owen G O'Daly, Sophia Frangou, Xavier Chitnis, Sukhwinder S Shergill. Brain structural changes in schizophrenia patients with persistent hallucinations. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, Volume 156. Issue 1. 15 October 2007: 15-21.
- 17- Meyer U, Nyffeler M, Yee BK, Knuesel I, Feldon J. Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, In Press, Corrected Proof, Available online 26,11, 2007.
- 18- Tzschentke T. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol* 2001;63: 241–320.
- 19- Le Moal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* 1991;71: 155–234.
- 20- Horvitz JC. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *N science* 2000; 96: 651–656.
- 21- Fuxe K, Manger P, Genedani S, Agnati L. The nigrostriatal DA pathway and Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70: 71–83.
- 22- Misase C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78: 189–225.
- 23- Segal M, Avital A, Berstein S, Derevenski A, Sandbank S, Weizman A. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid

- schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 31, Issue 2, 30 March 2007: 378-382.
- 24- Jakovljevic M, Pivac N, Peles MA et al. The effects of olanzapine and fluphenazine on plasma cortisol, prolactin and muscle rigidity in schizophrenic patients: A double blind study *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 31, Issue 2, 30 March 2007: 399-402.
- 25- Stoof JC, Kekebian JW. Opposing roles for D₁ and D₂ dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. *Nature* 1981; 294: 366–368.
- 26- Masaomi I, Masato N, Takashi I et al. Dopamine D₂ and serotonin S₂ receptors in susceptibility to methamphetamine psychosis detected by positron emission tomography *Psychiatry Research: Neuroimaging*, Volume 50, Issue 4, 12- 1993: 217-231.
- 27- Barrett RJ, Caul WF, Smith R. Withdrawal, tolerance, and sensitization to dopamine mediated interoceptive cues in rats trained on a three-lever. drug-discrimination task *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Volume 81, Issue 1, 5, 2005: 1-8.
- 28- Meisenzahl EM, Schmitt GJE, Frodl T, Tatsch K, Möller HJ, Dresel S. Combined striatal dopamin transporter and dopamin D2-receptor-SPECT in drug-naiv schizophrenic patients: a ^{99m}Tc-TRODAT-1-¹²³I-IBZM-SPECT study. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 10, Supplement 3, 2000: 324-325.
- 29- Alex KD, Pehek EA, Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacology Therapy* 2007; 113: 296-320.
- 30- Fisone G, Hakansson K, Borgkvist A, Santini E. Signaling in the basal ganglia: Postsynaptic and presynaptic mechanisms. *Phys Behavior*, 2007; 54: 78-84.
- 31- Brodie MS, Bunney EB. Serotonin potentiates dopamine inhibition of ventral tegmental area neurons in vitro. *J Neurophysiol* 1996; 76: 2077–2082.
- 32- Adriano BL, Diogo O, Souza, Diogo R. Theoretical insights into the mechanism of action of atypical antipsychotics *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006; 30: 541-548.

- 33- Kapur S, Agid O, Mizrahi R, Ming L. How Antipsychotics Work From Receptors to Reality. *Neuro Rx* 2006; 3: 10-21.
- 34- Grecu GM, Pop M, Moica T, Vesa A, Grecu CG. Suicidal behaviour in schizophrenic patients. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 17, Supplement 4, 2007: 40-51.
- 35- Javitt DC. Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-d-Aspartate Receptors, and Dopamine–Glutamate Interactions *International Review of Neurobiology*, Volume 78, 2007: 69-108.
- 36- Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri:İstisna mı, kural mı? *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6: 259-266.
- 37- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CI, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults,1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1723-1727.
- 38- Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanisms, management andresearch perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 205-219.
- 39- Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation: Evaluating the risk/benefite quation and improving the standard of care. *J ClinPsychopharmacol* 2004; 24(suppl 1): 7-14.
- 40- Kraus T, Haack M, Schuld A et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psyhciatry* 1999; 156: 312-314.
- 41- Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Geçici Ö. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 2003; 60: 99-100.
- 42- Auwerx J, Steals B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742.
- 43- Yamada J, Sugimoto Y, Ukinawa M. The serotonin precursor 5-hydroxytryptophan elevates serum leptin levels in mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 383: 49-51.

- 44- Zieba R. Obesity: a review of currently used antiobesity drugs and new compounds in clinical development. 2007 Oct 19; 61: 612-26.
- 45- Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI et al. Involvement of the histaminergic system in leptin induced suppression of food intake. *Physiol Behav* 1999; 67: 679-683.
- 46- Wirsing DA, Wirsing WC, Kysar L et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363.
- 47- Wirsing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl.21): 7-10.
- 48- Rockwell WJ, Ellinwood EH, Trader DW. Psychotropic drugs promoting weight gain: health risks and treatment implications. *South Med J* 1983; 76: 1407-1410.
- 49- Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl.7): 4-10.
- 50- Kuo DY. Further evidence for the mediation of both subtypes of dopamine D1/D2 receptors and cerebral neuropeptide Y (NPY) in amphetamine induced appetite suppression. *Behav Brain Res* 2003; 147: 149-155.
- 51- Grohens D, Grohens M. Frequency of diabetes in 114 French patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, Volume 22, Supplement 1, 3-2007: 110
- 52- Tabata H, Kikuoka M, Kikuoka H et al. Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *J Med Assoc Thai* 1987; 70: 90-3.
- 53- Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 68-73.
- 54- Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, Lehman A. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000; 26: 903-12.
- 55- Harris MI. Definition and classification of diabetes mellitus and the new criteria for diagnosis. *A Fundamental and Clinical Text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Press, 2000: 326-333.
- 56- Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 108-11.

- 57- Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 778-83.
- 58- Yazıcı KM, Erbas T, Yazıcı AH. The effect of clozapine on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 475-7.
- 59- Comi RJ. Drug-induced diabetes mellitus. *A Fundamental and Clinical Text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Press, 2000: 582-587.
- 60- Bennett PH. Epidemiology type 2 diabetes mellitus. *A Fundamental and Clinical Text* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Press, 2000: 544-8.
- 61- Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet. Med.* 2005; 22: 674-682
- 62- Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73
- 63- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. 1987, 317-6: 350-357
- 64- Matsuzawa Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. Classification of obesity with respect to morbidity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 197-201.
- 65- Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell LL, Shuman WP, Wahl PW, Fujimoto WY. Association of plasma triglyceride and C-peptide with coronary heart disease in Japanese-American men with a high prevalence of glucose intolerance. *Diabetologia* 1990; 33: 489-496.
- 66- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
- 67- Caballero E. Obesity, diabetes and the metabolic syndrome: new challenges in antipsychotic drug therapy. *CNS Spectr* 2003; 8: 19-22.
- 68- Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 742-749.

- 69- Lindenmayer JP, Czobor P, Volovka J et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290-296.
- 70- Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Balon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on serum glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 856-865.
- 71- Colli A, Cocciolo M, Francobandiera F, Rogantin F, Cattalini N. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 176-177.
- 72- Kostakoglu AE, Yazici KM, Erbas T, Guvener N. Ketoacidosis as a side-effect of clozapine: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 217-218.
- 73- Mohan D, Gordon H, Hindley N, Barker A. Schizophrenia and diabetes mellitus. *Br J Psychiatry*.1999; 174: 180-181.
- 74- Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 737-738.
- 75- Pierides M. Clozapine monotherapy and ketoacidosis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 90-91.
- 76- Smith H, Kenney-Herbert J, Knowles L. Clozapine induced diabetic ketoacidosis. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 120-121.
- 77- Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 1002-1003.
- 78- Fertig MK, Brooks VG, Shelton PS, English CW. Hyperglycemia associated with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 687-689.
- 79- Procyshyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 668-669.
- 80- Sobel M, Jagers ED, Franz MA. New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 556-557.
- 81- Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? *Psychosomatics* 2000; 41: 369-370.
- 82- Kershaw E and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin*

- Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-2556.
- 83- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 355-365.
- 84- Koerner A, Kratzch J, Kiess W. Adipocytokines: Leptin -the classical, resistin- the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;19: 525-546.
- 85- Morton GJ et al. *J Clin Invest.* 2005 March 1; 115(3): 703–710.
- 86- Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999; 401: 73-76.
- 87- Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Navarro MA, Casamitjana RC. Interactions between serum leptin, the insulin-like growth factor-I system, and sex, age, anthropometric and body composition variables in a healthy population randomly selected. *Endocrinol (Oxf)*. 2003 Feb; 58: 213-9.
- 88- Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentration of circulating leptin, LH and estradiol in healthy women. *Proceeding of the National Academy of Sciences, USA* 1998; 95: 2541-2546.
- 89- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: More than just another fat cell hormone?. *Diabetes Care* 2003; 26: 803-812
- 90- Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin sensitizing adipocyte derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.
- 91- Lafontan M, Viguerie N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: Focus on adiponectin. *Current Opinion in Pharmacology* 2006; 6: 1-6.
- 92- Aslan D. *Tietz klinik kimyada temel ilkeler*, Palme yayıncılık-Ankara 2005: 177-194
- 93- Demir S. İmmünokimyasal yöntemler ve standardizasyonu. *İst* 2000: 325-52

- 94- Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, Abad MT, Parker B. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007 Mar; 68(3): 368-79.
- 95- Harvey PD. Cognitive and functional effects of atypical antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2006 Oct ;67(10): 13.
- 96- Stip E. Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics. *Encephale*. 2006; 32(3 Pt 1): 341-50.
- 97- Quintin P, Thomas P. Efficacy of atypical antipsychotics in depressive syndromes. *Encephale*. 2004; 30(6): 583-9.
- 98- Awad AG, Voruganti LN. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004; 18(13): 877-93.
- 99- McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS. Mechanism of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 23): 23-29
- 100- Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 23): 5-12
- 101- Henderson DC. Diabetes mellitus and other metabolic disturbances induced by atypical antipsychotic agents. *Curr Diabetes Rep* 2002; 2: 135-140
- 102- Meyer JM, Pandina G, Bossie CA, Turkoz I, Greenspan A. Effects of switching from olanzapine to risperidone on the prevalence of the metabolic syndrome in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: analysis of a multicenter, rater-blinded, open-label study. 2005; 27-12: 1930-41
- 103- Kurt E, Oral ET, Verimli A. Şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insülin ve glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 57-63
- 104- Van Nimwegen LJ, Storosum JG, Blumer RM, et al. Hepatic insulin resistance in antipsychotic naive patients with schizophrenia, a detailed study of glucose metabolism with stable isotopes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 11-20

- 105- Rettenbacher MA, Hummer M, Hofer A, et al. Alterations of glucose metabolism during treatment with clozapine or amisulpride: results from a prospective 16-week study. *J Psychopharmacol.* 2007; 21(4): 400-4
- 106- Hosojima H, Togo T, Odawara T, et al. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2006; 20(1): 75-9.
- 107- Howes OD, Bhatnagar A, Gaughran FP, Amiel SA, Murray RM, Pilowsky LS. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(2): 361-3.
- 108- Sowell M, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, et al. Evaluation of insulin sensitivity in healthy volunteers treated with olanzapine, risperidone, or placebo: a prospective, randomized study using the two-step hyperinsulinemic, euglycemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5875-80.
- 109- Henderson DC, Copeland PM, Borba CP, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with olanzapine or quetiapine: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67(5): 789-97.
- 110- Liebzeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *European Neuropsychopharmacology* 2001; 11: 25-32
- 111- Micheal E, Lean J, Pajon FG. Patients on atypical antipsychotic drugs; another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1597-1605.
- 112- Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. *The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. JAMA* 1998; 279: 669-74.
- 113- Cong-jie Wang, Zhi-jun Zhang, Jing Sun, et al. Serum Free Fatty Acids and Glucose Metabolism, Insulin Resistance in Schizophrenia with Chronic Antipsychotics. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1309-1313.
- 114- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
- 115- Maffei C, Corciulo N, Livieri C, et al. Waist circumference as a predictor of

- cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57: 566-72.
- 116- Florez H, Silva E, Fernandez V, et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome. *Nutrition Met and Cardiovascular Dis* 2005; 69: 63-77.
- 117- Sainaghi PP, Castello L, Bergamasco L, Schianca GP, Bartoli E. Metabolic Characteristics of Glucose Intolerance: The Critical Role of Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 10-31.
- 118- Gilliam LK, Liese AD, Bloch CA, et al. Family history of diabetes, autoimmunity, and risk factors for cardiovascular disease among children with diabetes in the search for Diabetes in Youth Study. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8(6): 354-61.
- 119- Rasouli N, Spencer HJ, Rashidi AA, Elbein SC. Impact of family history of diabetes and ethnicity on cell function in obese, glucose-tolerant individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(12): 4656-63.
- 120- Kriketos AD, Greenfield JR, Peake PW, et al. Inflammation, insulin resistance, and adiposity: a study of first-degree relatives of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2004; 27(8): 2033-40
- 121- Yurtsever F, Danaci AE, Taneli F, Günay Ö, Veznedaroğlu F. Atipik Antipsikotik Kullanan Hastalarda Ailede Diyabet Öyküsü Olmasının Glikoz Metabolizması Üzerine Olan Etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17: 111-118
- 122- Murashita M, Kusumi I, Inoue T, et al. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30: 106-110.
- 123- Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B. Plasma nitric oxide and leptin values in patients with olanzapine-induced weight gain. *J Psychiatry Res*. 2007; 41: 74-79.
- 124- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 598-604.

- 125- Bromel T, Blum WF, Ziegler A, et al. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry*. 1998; 3: 76–80.
- 126- Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Lapia S, Maj M. Pronounced early increase in circulating leptin predicts a lower weight gain during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22: 424-426.
- 127- Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 312-314.
- 128- 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: 843-848.
- 129- Fitzgerald PB, Scaffidi A, Morris MJ, Castella AR, Kulkarni J. The relationship of changes in leptin, neuropeptide Y and reproductive hormones to antipsychotic induced weight gain. *Hum Psychopharmacol*. 2003; 18: 551–557.
- 130- Popovic VM, Doknic NM, Pekic AS, et al. Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal-weight patients with schizophrenia. *Neuroendocrinology*. 2007; 85: 249-256.
- 131- Graham KA, Perkins DO, Edwards LJ, Barrier RC, Lieberman JA, Harp JB. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 118-123.
- 132- Melkersson KI, Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses—a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology*. 2001; 154(2): 205-212.
- 133- Herran A, Garcia MT, Amado JA, Maza MT, Alvarez C, Vazquez JL. Effects of long-term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry*. 2001; 179: 59-62.
- 134- Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TM. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report. *Can J Psychiatry*. 2006; 51(6):382-6.

- 135- Mei Bai Y, Chen JY, Yang WS, et al. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in Chinese patients taking clozapine for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(12): 1834-9.
- 136- Richards AA, Hickman IJ, Wang AY, et al. Olanzapine treatment is associated with reduced high molecular weight adiponectin in serum: a potential mechanism for olanzapine-induced insulin resistance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(3): 232-7.
- 137- Togo T, Hasegawa K, Miura S, et al. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology* 2004; 172: 230–232.
- 138- Sobngwi E, Effoe V, Boudou P, Njamen D, Gautier JF, Mbanya JC. Waist circumference does not predict circulating adiponectin levels in sub-Saharan women. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 16; 6: 31
- 139- Feitosa AC, Mancini MC, Cercato C, Villares SM, Halpern A. Metabolic profile according to leptin levels in obese patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51(1): 59-64.
- 140- Molero-Conejo E, Morales LM, Fernández V, et al. Serum insulin, leptin and growth hormone levels are associated with body mass index and obesity index in adolescents. *Arch Latino am Nutr*. 2006; 56(1): 29-35.
- 141- Guha P, Roy K, Sanyal D, Dasgupta T, Bhattacharya K. Olanzapine-induced obesity and diabetes in Indian patients: a prospective trial comparing olanzapine with typical antipsychotics. *J Indian Med Assoc*. 2005; 103(12): 660-4
- 142- Marita AR, Sarkar JA, Rane S. Type 2 diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: study from Mumbai, Western India. *Mol Cell Biochem*. 2005; 275(1-2): 143-51
- 143- Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23(10): 1066-73.
- 144- Matsuda Y, Tanioka T, Yoshioka T, et al. Gender differences in association of plasma adiponectin with obesity reflect resultant insulin resistance in non-

- diabetic Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005; 59 (3): 266-73.
- 145- Seino Y, Hirose H, Saito I, Itoh H. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. *Metabolism.* 2007; 56(11): 1493-9.
- 146- Comuzzie AG, Tejero ME, Funahashi T, et al. The genes influencing adiponectin levels also influence risk factors for metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Hum Biol.* 2007; 79(2): 191-200.
- 147- Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, et al. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clin Chim Acta.* 2007; 11-29
- 148- Takeshi Isobe, Shigeyuki Saitoh, Satoru Takagi, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *European Journal of Endocrinology;* 153: 91-98
- 149- Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care.* 2003; 26(8): 2383-8.
- 150- Ho SC, Tai ES, Eng PH, Ramli A, Tan CE, Fok AC. A study in the relationships between leptin, insulin, and body fat in Asian subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23(3): 246-52.
- 151- Milewicz T, Krzysiek J, Janczak-Saif A, Sztefko K, Krzyczkowska-Sendrakowska M. Age, insulin, SHBG and sex steroids exert secondary influence on plasma leptin level in women. *Endokrynol Pol.* 2005 Nov-Dec; 56(6): 883-90.
- 152- Hanley JG, Bowden D, Lynne E. Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in non-diabetic Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrin Metab.* 2007; 92 (7): 2665-71.
- 153- Mazzali G, Francesco D, Zoico E, et al. Interrelations between fat distribution, muscle lipid content, adipocytokines, and insulin resistance: effect of moderate weightloss in older women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1193-9.

8. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AKŞ : Açlık kan şekeri

DM : Tip 2 diyabetes mellitus

DSM-IV : Mental hastalıkların tanısai ve istatistiksel sınıflandırması-4
(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV)

HOMA_{IR} : Homeostasis Model Assessment İnsülin Rezistansı

NMDA : N-Metil D-Aspartat

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

VKİ : Vücut kitle indeksi

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Őekil 1 (VKİ ile adiponektin dűzeyi deęiŐimleri)	30
Őekil 2 (VKİ ile leptin dűzeyi deęiŐimleri)	31
Őekil 3 (YaŐ ile leptin ile dűzeyi deęiŐimleri)	31
Őekil 4 (YaŐ ile adiponektin dűzeyi deęiŐimleri)	32
Őekil 5 (Kadınlarda bel çevresi ile leptin ve adiponektin dűzeyi deęiŐimleri)	33
Őekil 6 (Erkeklerde bel çevresi ile leptin ve adiponektin dűzeyi deęiŐimleri)	33

10. TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (DSM IV'e göre şizofreni tanı ölçütleri)	10
Tablo 2 (Hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamalarına göre dağılımı)	25
Tablo 3 (Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı)	25
Tablo 4 (Hastaların kullandığı atipik antipsikotiklerin dağılımı)	25
Tablo 5 (Hasta, kontrol ve ilaç gruplarının VKİ ortalamaları)	26
Tablo 6 (Hasta ve kontrol grubunun bel çevresi ortalamaları)	26
Tablo 7 (İlaç grupları ve kontrol grubunun bel çevresi ortalamaları)	26
Tablo 8 (Hasta ve kontrol grubunda insülin direnci)	27
Tablo 9 (Hasta ve kontrol grubunda kullanılan ilaçlar ve insülin direnci)	27
Tablo 10 (VKİ ve insülin direnci sıklığı)	27
Tablo 11 (Yaş ve insülin direnci sıklığı)	28
Tablo 12 (Cinsiyet ve insülin direnci sıklığı)	28
Tablo 13 (Cinsiyete göre bel çevresi ve insülin direnci sıklığı)	28
Tablo 14 (Ailede DM öyküsü ve insülin direnci sıklığı)	29
Tablo 15 (Hasta ve kontrol grubunda leptin ve adiponektin düzeyleri)	29
Tablo 16 (Hasta grubunda kullanılan ilaçlarla leptin düzeyi değişimleri)	29
Tablo 17 (Hasta grubunda kullanılan ilaçlarla adiponektin düzeyi değişimleri)	30
Tablo 18 (İnsülin direnci ve leptin-adiponektin düzeyleri)	30
Tablo 19 (Cinsiyet ve leptin-adiponektin düzeyleri)	32