



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

İLK ATAK PSİKOZ VE KRONİK ŞİZOFRENİ HASTALARININ SERUM
APELİN, VİSFATİN VE RESİSTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Musa ŞAHPOLAT
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ARI

HATAY-2015

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

İLK ATAK PSİKOZ VE KRONİK ŞİZOFRENİ HASTALARININ SERUM
APELİN, VİSFATİN VE RESİSTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Musa ŞAHPOLAT
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ARI

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu tarafından 2014-11304 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İLK ATAK PSİKOZ VE KRONİK ŞİZOFRENİ HASTALARININ
SERUM APELİN, VİSFATİN VE RESİSTİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Musa ŞAHPOLAT

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....

Doç. Dr. Mustafa ARI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....

Doç. Dr. Mustafa ARI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Doç. Dr. Mustafa ARI.....
2. Doç. Dr. Osman VIRIT.....
3. Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA.....

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	VI
İTHAF.....	VIII
TEŞEKKÜR.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Şizofrenin Tanımı.....	4
2.2.Şizofrenin Tarihçesi.....	4
2.3. Tanı, Sınıflandırma Ve Alt Tipler.....	6
2.3.1. Tanı Ve Karşılaştırmalı Sınıflandırma.....	6
2.3.2 Tanısal Alt Tipler.....	7
2.3.3 Hastalığın Belirti Ve Bulguları.....	8
2.3.3.1.Psikotik Bulgular.....	9
2.3.3.2.Negatif Bulgular.....	9
2.3.3.3.Diğer Bulgular.....	10
2. 4. Şizofreninin Epidemiyolojisi.....	11
2. 5. Şizofreninin Etyolojisi.....	12
2.5.1.Genetik Etkenler.....	12
2.5.2. Çevresel Etkenler.....	13
2.5.2.1. Obstetrik Komplikasyonlar ve Perinatal Enfeksiyonlar.....	13
2.5.2.2. Doğum Mevsimi.....	14
2.5.2.3. Sosyal Etkenler.....	14
2.5.3. Şizofrenide Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Hipotez.....	15
2.5.4. Biyokimyasal Teoriler.....	16
2.5.4.1. Dopamin.....	16
2.5.4.2. Serotonin.....	17
2.5.4.3. Glutamat.....	17
2.5.4.4. Gabaaminobütirik Asit (GABA).....	18
2.5.4.5 Noradrenalin.....	18
2.6 . Oksidatif ve İnflamatuar Biyomarkırlar.....	18
2.6.1. Şizofrenide İnflamasyon ve İmmün Yanıt Biyomarkırları.....	19
2.6.2. Şizofrenide Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Biyomarkırları.....	19
2.7. Şizofreni ve Adipokinler.....	20
2.8. Şizofreni İle Olası İlişkili Adiposit Kökenli Moleküller.....	20
2.8.1. Apelin.....	20
2.8.1.1. Apeline Genel Bakış, Biyokimyasal Özellikleri ve Etkileri.....	20
2.8.1.2.Apelin ve Psikiyatrik Hastalık Çalışmaları.....	23
2.8.2. Visfatin.....	23

2.8.2.1. Visfatine Genel Bakış, Biyokimyasal Özellikleri ve Etkileri.....	23
2.8.2.2.Visfatin ve Psikiyatrik Hastalık Çalışmaları.....	25
2.8.3. Resistin.....	25
2.8.3.1. Resistine Genel Bakış, Biyokimyasal Özellikleri ve Etkileri.....	25
2.8.3.2.Resistin ve Psikiyatrik Hastalık Çalışmaları.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1.Hasta Seçimi.....	28
3.1.1.Araştırmanın Yeri.....	28
3.1.2.Araştırmanın Zamanı.....	28
3.1.3.Araştırmanın Evreni.....	28
3.2.Veri Toplama Aracı.....	29
3.2.1.Sosyodemografik Veri Formu.....	29
3.2.2. Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği.....	29
3.2.3.Klinik Global İzlenim Ölçeği.....	29
3.3.Yöntem.....	30
3.4.İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER.....	76
9. ÖZGEÇMİŞ.....	80

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:Şizofreni Tanı Kriterleri (DSM -IV).....	6
Tablo 2: Şizofreni Tanı Kriterleri (ICD 10).....	7
Tablo 3: Şizofreni Hastalarının Akrabalarında Şizofreni Görülme Sıklıkları.....	13
Tablo 4:Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	32
Tablo 5: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 6: Gruplara Göre Apelin, Visfatin ve Resistin değerlendirmeleri.....	35
Tablo 7: Gruplara Göre PANNS Skorlarına İlişkin Değerlendirmeleri.....	37
Tablo 8: Hasta Olgulara İlişkin Değerlendirmeler.....	41
Tablo 9: Apelin, Visfatin, Resistin ile Total PANNS, CGI ve Genel Psikopatoloji ilişkisi.....	42
Tablo10: Apelin, Visfatin, Resistin ile BMI, Hastalık Başlangıç Yaşı, Açlık Kan Şekeri ve İnsülin Düzeyleri İlişkisi.....	45
Tablo11:Şizofreni Alt tipine Göre Apelin, Visfatin ve ResistinDeğerlendirmeleri.....	47
Tablo12: Özkıym Girişimine Göre Apelin, Visfatin ve ResistinDeğerlendirmeleri.....	48
Tablo 13: Sigara Kullanımına Göre Apelin, Visfatin ve ResistinDeğerlendirmeleri.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gruplara göre özkıyım girişim oranları dağılımı.....	35
Şekil 2: Gruplara göre Apelin ölçümleri dağılımı.....	36
Şekil 3: Gruplara göre Visfatin ölçümleri dağılımı.....	36
Şekil 4: Gruplara göre Resistin ölçümleri dağılımı.....	37
Şekil 5: Gruplara göre total PANNS skorları dağılımı.....	38
Şekil 6: Gruplara göre pozitif PANNS skorları dağılımı.....	39
Şekil 7: Gruplara göre negatif PANNS skorları dağılımı.....	39
Şekil 8: Gruplara göre genel psikopatoloji skorları dağılımı.....	40
Şekil 9: Gruplara göre KGİ skorları dağılımı.....	41
Şekil 10: İlk Atak Psikoz görülen olgularda; Visfatin ile Total PANNS skoru ve Genel psikopatoloji skoru ilişkisi.....	43
Şekil 11: Özkıyım varlığına göre visfatin düzeyleri dağılımı.....	48

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adreno Cortico Trophic Hormone
ADH	: Antidiüretik Hormon
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
APJ	: Apelin reseptörü
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRH	: Corticotrophin Releasing Hormone
CRP	: C-Reactive Protein
D (1)	: Dopamin (1) reseptörü
DM	: Diabetes Mellitus
DSM- IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- IV
GABA	: Gabaaminobütirik Asit
HHA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
ICD	: İnternational Classification Disorder
ICV	: İntraserebroventriküler
IGF-1	: İnsülin Growth Faktör-1
IL	: Interleukine
KGI	: Klinik Global İzlem Ölçeği
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
SS	: Standart Sapma
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor-Alpha
TZD	: Thiazolidinedione
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VP	: Vazopressin
5-HT	: Serotonin

BUGÜNLERE ULAŞMAMA EMEK VEREN TÜMSEVENLERİME...

TEŞEKKÜRLER

Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa ARI'ya, asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Mustafa ARI, Yard. Doç. Dr. M. Hanifi KOKAÇYA ve Yard. Doç. Dr. Ü. Sertan ÇÖPOĞLU'na,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Cem SESLİOKUYUCU, Dr. Esra GİRİŞKEN, Dr. Faruk KURHAN, Dr. Canan DEMİRCAN ve Dr. Süleyman ATAR'a özverili desteklerinden dolayı,

2014-11304proje nolu Tıpta Uzmanlık tez projeme maddi destek sağlayan Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen aileme,
Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Musa ŞAHPOLAT

ÖZET

İLK ATAK PSİKOZ VE KRONİK ŞİZOFRENİ HASTALARININ SERUM APELİN, VISFATİN VE RESİSTİNDÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Şizofreni; davranışın bilişsel, emosyonel, algısal yönlerini kapsayan, yıkıcı psikopatolojik etkileri olan, varsanı ve sanrılara eşlik eden davranış bozukluklarının görüldüğü, kişinin kendine özgü bir içekapanım dünyasına çekildiği bir klinik sendromdur. Bugün için hala şizofreni tanı, takip ve taramasında kullanılabilir yeterli bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu çalışma yeni keşfedilen moleküller olan apelin, visfatin ve resistinin şizofreni ile ilişkisini ve biyomarkır olarak kullanılıp kullanılmayacaklarını araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya psikiyatri polikliniğine başvuran 29 tedavisiz ilk atak psikoz hastası, 30 kronik şizofreni hastası ve 29 sağlıklı gönüllü denek alınmıştır. Tüm katılımcılara Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID I), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) uygulandı. Bütün katılımcılardan 12 saat açlığı takiben periferik kan örnekleri alındı. Serum apelin, visfatin ve resistin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: İlk atak psikoz grubunda 17'si(%58,6) erkek, 12'si(%41,3) kadın, kronik şizofreni grubunda 17'si (%56,6) erkek, 13'ü (%43,3) kadın ve sağlıklı kontrol grubunda 13'ü(%44,8) erkek, 16'sı(%55,1)kadın olmak üzere toplam 47'si(%53,4) erkek, 41'i (%46,6) kadın çalışmaya alındı. Gruplar arasında yaş, medeni durum, meslek ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) bakımından fark yoktu. İlk atak psikoz (156.88±86.09) görülen olguların serum apelin düzeyleri, kronik şizofreni hastası (108.04±59.47) ve kontrol grubu (104.01±56.60) olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.034; p=0.012). Çalışmamızda gruplara göre ilk atak psikoz (5.78±1.10), kronik şizofreni hastası (6.24±1.35) ve kontrol grubu (6.38±0.86) olguların serum visfatin ölçümleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.109). İlk atak psikoz (14.19±1.44) ve kronik şizofreni (13.89±1.62) görülen olguların resistin ölçümleri, kontrol grubu (12.79±1.80) olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0.003; p=0.016).

Sonuçlar: Çalışmamız sonucunda ilk atak psikoz olgularının serum apelin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptandı. Gruplar arasında serum visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İlk atak psikoz ve kronik şizofreni görülen olguların serum resistin düzeyleri, kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Anahtar Kelimeler: İlk atak psikoz, şizofreni, apelin, visfatin, resistin, insülin direnci

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM APELIN, VISFATIN AND RESISTIN LEVELS IN FIRST EPISODE PSYCHOSIS AND CHRONIC SCHIZOPHRENIA

Aim: Schizophrenia is a clinical syndrome that involves behaviors with cognitive, emotional and cognitive aspects, behavioral disorders with hallucination and delusion, psychopathological destructive effects, that makes patients introverted. Today, there is no adequate laboratory tests to be used in diagnosis, follow-up and screening of schizophrenia. This study aimed to investigate the relationship between schizophrenia and newly discovered molecules as apelin, visfatin and resistin, and whether these could be used as a biomarker or not.

Methods: The study included 29 untreated patients with first-episode of psychosis, 30 chronic schizophrenia and 29 healthy volunteers, who admitted to psychiatric clinic. All participants were examined with Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and Clinical Global Impression Scale. After obtaining 12 hour fasting peripheral blood samples of all participants, serum apelin, visfatin and resistin levels were measured.

Results: The first episode psychosis group included in 17 (58.6%) male and 12 (41.3%) female, while schizophrenic group had 17 (56.6%) men and 13 (43.3%) women. With healthy control group involved 13 (44.8%) male and 16 (55.1%) woman, a total of 47 (53.4%) men and 41 (46.6%) women included in the study. Among the groups, age, marital status, occupation, and BMI (Body Mass Index) had not a significant difference. Serum apelin levels of first episode psychosis (156.8 ± 86.1) were found significantly higher than both chronic schizophrenia (108 ± 59.5) and control (104 ± 56.6) groups ($p:0.034$; $p:0.012$, respectively). There was no significant difference among first episode psychosis (5.78 ± 1.1), chronic schizophrenia (6.24 ± 1.35), and control (6.38 ± 0.86) groups in terms of serum visfatin levels ($p:0.109$). Resistin levels of first episode psychosis (14.19 ± 1.44) and chronic schizophrenia (13.89 ± 1.62) were higher than control (12.79 ± 1.80) ($p:0.003$; $p:0.016$, respectively).

Conclusion: The study results showed higher apelin levels in the patients with first episode psychosis. There was no significant difference for serum visfatin levels among the groups. Serum resistin levels were found higher in first episode psychosis and chronic schizophrenia than the control group. The results reported that these molecules might be potential markers for evaluating first episode psychosis and chronic schizophrenia, and further prospective studies should be planned to investigate those of usage in schizophrenia.

Key Words: First episode psychosis, schizophrenia, apelin, visfatin, resistin, insulin resistance

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psikoz, düşünce ve duyunun ağır oranda bozulduğu kişinin gerçekle ilgisini koparan zihin durumunu tanımlamakta kullanılan genel bir psikiyatri terimidir, psikiyatrik sınıflandırma sistemi DSM-IV ile şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında toplanan bu hastalık grubunda gerçeği değerlendirme yetisi bozulur (1). İlk atak, ilk psikotik semptomların ortaya çıktığı döneme denir. İlk atak psikoz büyük çoğunlukla 15-35 yaşlar arasında ortaya çıkmaktadır (2).

Şizofreni psikotik bozukluklar içinde en sık görülen kronik psikotik bozukluktur. Şizofreni; davranışın bilişsel, emosyonel, algısal yönlerini kapsayan, yıkıcı psikopatolojik etkileri olan, varsanı ve sanrılara eşlik eden davranış bozukluklarının görüldüğü, kişinin kendine özgü bir içekapanım dünyasına çekildiği bir klinik sendromdur (3). Sıklıkve yaşam boyu yaygınlık oranları tüm dünyada neredeyse eşittir. Şizofrenin yaygınlık oranı kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü ve %1 olarak bildirilmiştir (4).Tipik belirtileri pozitif ve negatif olarak ikiye ayrılabilir. Pozitif belirtiler arasında belirgin olanlar; varsanılar, sanrılar ve düşünce akışında meydana gelen bozukluklar sayılabilir. Negatif belirtiler arasında belirgin olanlar, afektif küntleşme, istek kaybı, ve alojiadır (5).Hastalığın prognoz çalışmalarında, olguların en az % 50'sinde şizofreni seyrinin kötü olduğunu ancak, hastaların önemli bir bölümünde tam olmasa da belirgin bir iyileşme elde edildiğibelirtilmiştir(6).

Şizofreninin çok sayıda etkenin bir araya gelmesi ile oluşan bir hastalık olduğu görüşü kabul edilmektedir (7). Bu görüşe göre kişilerin şizofreni için genetik bir yatkınlığı olabilir, fakat bu yatkınlığa başka faktörler eklenmedikçe hastalık ortaya çıkmamaktadır (7). Bu faktörler mutasyon oluşumuna ya da gen ekspresyonunda değişikliğe neden olan doğum komplikasyonları, beslenme gibi biyolojik ve daha az oranda psikolojik etkenleri kapsayan çevresel etkenlerdir (7).

Adipoz dokunun fiziksel koruma, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak; günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen adipositokinler adı verilen proteinler sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir (8). Salgıladığı adipokinler beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar (9).

Bağ dokusu yağ hücrelerinin yanı sıra sinir dokusu ve immün hücreleri de içermektedir (10). Bu dokudan, adipokin veya adipositokin adını verdiğimiz biyoaktif peptitler salgılanmaktadır ve bunlardan, IL-6, TNF-a, IGF-1, CRP, seks hormonları, adiponektin, resistin, apelin ve visfatin insülin direnci ile ilgili olduğu gösterilmiştir (10).

1998 yılında Tatamoto ve ark.'ları tarafından sığır mide öz suyundan izole edilen apelin, adipoz doku ailesi için tanımlanmış yeni bir üyedir (11). Apelin, G-protein kenetli (APJ) reseptörünün endojen bir ligandıdır ve etkilerini APJ'ye bağlanarak ortaya koymaktadır (11). Yapılan çalışmalar, apelinin kardiyovasküler fonksiyonlar, ön hipofiz fonksiyonları ve sıvı homeostazisinin düzenlenmesi üzerinde rolünün olduğunu, ayrıca apoptozun baskılanmasında görev aldığını ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda da bir koreseptör olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur (12).

Önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılan visfatin 2005 yılında Fukuhara ve ark.'ları tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterilerek visfatin adıyla yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda plazma visfatin düzeyleri obezite, visseral yağ kitlesi, Tip 2 DM ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(13). Glikoz homeostazisinde visfatinin fizyolojik rolüne ait veriler gene de sınırlıdır. Visfatinin antiapoptotic özellikleri de bulunmaktadır. Ayrıca insan rekombinant visfatin tedavisi inflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF- alfa salgılanmasını artırır (14).

Resistin son zamanlarda tanımlanan 12,5 kDa ağırlığında bir adipositokindir. Yapılan bazı çalışmalarda resistinin metabolik sendromlu ratlarda seviyesinin arttığı ve insülin direnci ile pozitif korele olarak azaldığı belirlenmiştir (15). Resistinin intraperitoneal enjeksiyonları farelerde hedef hücrelerin glukoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği ve serum insülin düzeyini düşürdüğü böylece insülin direncini azalttığı görülmüştür. Ayrıca, normoglisemik hiperinsülinemik koşullarda, resistin infüzyonunun, hepatik insülin direncine yol açtığı tespit edilmiştir (15).

Biz çalışmamızda şizofreni etiyolojisinde ve hastalık sürecinde gelişen metabolik sendrom, insülin direnci gibi komplikasyonlara da ilişkin önemli yeri olan apelin, visfatin, resistin gibi adipokinlerin bu konulardaki önemini tespit edebilmek amacıyla, ilk atak psikoz hastaları ile kronik şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle apelin, visfatin, resistin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Şizofreninin Tanımı

Şizofreni genç yaşta başlayan, bireyin kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak kendine özgü bir içe kapanım (otizm) dünyasında yaşadığı; düşünüş, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların görüldüğü beynin yapısında, fizyolojisinde ve kimyasında önemli değişikliklere neden olan ağır bir ruhsal hastalıktır (16). Hastalığın temel belirtileri; halüsinasyonlar, hezeyanlar, dezorganize konuşma ve davranış, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar ve psikososyal işlevsellikte bozulmadır. Birçok vakada başlangıç sinsidir, hastalık öncesinde yavaş yavaş gelişen sosyal geri çekilme, azalmış ilgi ve merak, dış görünüş ve hijyende değişiklikler, bilişsel değişiklikler ve garip davranışlarla karakterize bir prodromal evre görülür (17).

2.2. Şizofreninin Tarihçe

Şizofreni belirtilerini konu alan ilk metinler M.Ö. 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır (7). Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofrenik türde belirtiler gösteren ruh hastalıklarının tanımlandığı bildirilmektedir. Orta çağ Avrupa'sında ise şeytana tutulmuş kişiler olarak düşünülen, toplum dışına itilen veya öldürülen şizofreni hastaları 17. yüzyılda Willis'in ve Pinel'in çabaları ile hasta olarak görülmeye başlanmıştır (16). Şizofreni ile ilgili en iyi bilinen tanımlardan ilki Fransa'da Philippe Pinel (1745- 1846) tarafından yapılmış ve bu hastaların çoğunu "düşünme yeteneğinin ortadan kalkması ya da bozulması (demans)" diye adlandırdığı bir kategori içinde değerlendirmiştir (18). Pinel'e benzer şekilde İngiltere'de Haslam (1764-1844) "genç kişilerde olan bir delilikten" söz etmiştir (18). Yine benzer şekilde Avusturya'lı psikiyatrist Benedict

Agustin Morel (1809-1873) “juvenil demans” diye adlandırdığı genç olgulardan bahsetmiştir (18). Almanya’da Karl Kahlbaum (1828-1899) katı postür ve mutizmle karakterize olan “katatoni” tanımını yapmıştır (18). Öğrencisi Ewald Hecker de (1843-1909) uygunsuz, saçma manyerizmleri, aşırı derecede regresif davranışları, anlamsız ve saçma düşünmeyle seyreden psikotik tabloları “hebefreni” olarak belirtmiştir (18).

Kraepelin 1898’de demans precox, hebefreni, katatoni ve daha önce paranoid demans diye adlandırdığı durumların aynı hastalık sürecinin alt tipleri olabileceğini ifade etmiş ve bu durumu anlatmak için “Dementia Praecox” terimini önermiş ve daha sonra bunu nüks ve remisyonlarla seyreden manik-depresif psikozdan farklı olduğunu belirterek ayrımını yapmıştır (18). “Dementia Praecox” yerine 1911 yılında İsviçre’li bir psikiyatrist Eugen Bleuler yunanca akıl yarılması anlamına gelen ‘şizofreni’ terimini ilk kez kullanan kişi olmuştur (19). Şizofreni terimi ile düşünce, duygu ve davranışlar arasındaki bölünmeyi açıklamaya çalışmış, bu durumunun tek bir hastalıktan ziyade, heterojen bir sendrom kümesi olduğunu belirtmiştir (19). Bleuler, şizofreninin mutlaka yıkımlı bir gidişe sahip olmasının gerekmediğini, erken başlangıç ve şiddetli yıkımın sadece ağır vakalarda görüldüğünü vurgulamıştır. Bleuler’e göre şizofrenide gerçek patoloji düşünce sürecindeki çağrışım kaybıdır; sanrı ve varsanılar ise bu çağrışım bozukluğuna ikincil olarak ortaya çıkmaktadır (19). Bleuler şizofrenide dört belirtinin temel semptom olduğunu belirtmiştir.

Bunlara ‘Dört A Belirtisi’ adı verilmiştir. Bunlar:

1. Autism (otizm)
2. Assosiasyon bozukluğu (düşünce akışı bozuklukları)
3. Affekt Bozukluğu (duygulanım bozuklukları)
4. 4-Ambivalans’tır (19).

1930’larda Kurt Schneider şizofreni için patognomik olarak kabul edilen birincil sıra belirtileri tanımlanmıştır. Bunlar; düşünce çekilmesi, düşünce yayılması, düşünce okunması, yorum yapan, tartışan, emir veren işitsel varsanılar, somatik varsanılar, sanrılı algılama, duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu sanrılaridir (20). ABD’de DSM-III’ün 1980’de basılmasıyla birlikte psikiyatride

önemli bir değişiklik olmuştur (18). Bu basım, ruhsal hastalıkları betimleyici klinik özelliklerine göre tanımlayıp gruplayarak sınıflama ve tanı koymayı ruhsal işlevselliğe ilişkin kuramlar ve kanıtlanmamış etiyolojik varsayımlara dayandıran önceki çalışmalardan oldukça farklıdır (18). DSM-III ile tanı ölçütleri dışına itilen Bleulerci kavramlar daha ayrıntılı tanımlamalarla araştırma ölçeklerine dönüşerek klinik değerlendirme sürecine geri döndüler ve 1994 yılında yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı (DSM-IV)'sında tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vererek bu dönüşü resmileştirdi (19).

2.3 Tanı, Sınıflandırma Ve Alt Tipler

2.3.1 Tanı Ve Karşılaştırmalı Sınıflandırma

Şizofreni için onaylanmış bir tanı belirteci olmadığından, bulguların özgün biçimde varlığında, tanı daha çok başka psikotik bozuklukların dışlanmasına dayanmaktadır. Çağdaş tanı ölçütleri, hatırı sayılır yoğunluktaki hastalık gidişi ve tedaviye yanıt çalışmaları sonucunda geçerlilik kazanmıştır. DSM ve ICD tanı sistemlerinin günümüzdeki versiyonları DSM-IV-TR ve ICD-10'dur. Bu tanı ölçütleri birbirleriyle büyük ölçüde uyumludurlar. DSM-IV, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) şizofreni için tanısal kriterlerini içerir (16,20) (Tablo 1-2)

Tablo 1:Şizofreni Tanı Kriterleri (DSM -IV)

Şizofreni Tanı Kriterleri (DSM -IV)

A. Karakteristik Semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması:

- hezeyanlar
- hallüsinasyonlar
- dezorganize konuşma (sıklıkla enkoherans veya konu dışı konuşmalar)
- ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- negatif belirtiler, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da hallüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan konuşmalarsa tanı için bir belirti yeterlidir.

B. Sosyal veya Mesleki İşlev Bozukluğu: İş yaşantısında, kişilerarası ilişkilerde,

kendine bakım gibi alanlarda önemli bozulmaların olması.

- C. Süre: Aktif bozukluk belirtilerinin en az 6 ay süreyle devam etmesi, ancak iyi tedavi edilmişse bu süre bir ay veya daha az olabilir.
- D. Şizoaftaktif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaftaktif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (57) aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (58) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum epizodları 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 İlişkisi: 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.
-

Şizofreni Tanı Kriterleri (ICD 10)

ICD 10 Şizotipal bozukluğu şizofrenik bozukluktan ayırmıştır. Ancak her iki bozukluğunda muhtemelen genetik ilişkisi ileri sürülmektedir. Ayrıca delüzyonel bozukluğun şizofreniden farklı bir hastalık olduğunu, şizofreniyle ilişkisi olmadığını belirtmiştir. ICD 10'a göre şizofreni tanısı için 9 semptom önemlidir (7,18).

Tablo 2: Şizofreni Tanı Kriterleri (ICD 10)

Şizofreni Tanı Kriterleri (ICD 10)

1. Düşünce yankılanması, sokulması, çekilmesi, yayınlanması
 2. Kontrol edilme, etkilenme ve pasivite hezeyanları
 3. Hallüsinatuvar sesler
 4. Kültürel olarak uygunsuz ve olanaksız süreklilik gösteren hezeyanlar
 5. Israrlı hallüsinasyonlar
 6. Düşüncede kopukluklar veya düşünce sokulması
 7. Katatonik Davranış
 8. Sosyal içe çekilme ve zayıf sosyal performansla sonuçlanan negatif belirtiler
-

-
9. Tüm davranışlarda değişme DSM-IV' ün aksine ICD 10 tanı için 1'den 4'e kadar olanlardan en az birinin belirgin olduğu veya ikişinin daha az belirgin olduğu veya 5'ten 8'e kadar olan semptomlardan en az ikişinin bir ay veya daha uzun süredir varlığını gerekli kılar. Bir aydan daha kısa süren için benzer durumlar şizofreni benzeri bozukluklar olarak isimlendirilir. Şizofreni tanısı koymak için altı aylık süre ikişinde de geçerlidir (7,18).
-

2.3.2 Tanısal Alt Tipler

Paranoid Şizofreni: Paranoid şizofreninin en belirgin özelliği bir ya da daha fazla sanrı ve sık işitsel varsanıların varlığıdır. Paranoid kötülük görme anlamına gelse de, paranoid alt tipte sanrı ve varsanıların kötülük görmeyle ilişkili olması gerekmemektedir. İşitsel varsanıların içeriği sıklıkla sanrıların içeriği ile ilişkilidir (16,20).

Dezorganize (Hebefrenik) Şizofreni: En önemli özelliği, DSM-IV-TR'de dezorganize davranış, künt ya da uygunsuz duygulanım gerektirse de, düşünce bozukluğunun olmasıdır. Sanrı ve varsanılar varsa sıklıkla bölük pörçüktür. Kötü premorbid işlevsellik, sinsi başlangıç, gidişin sürekliliği ve kötü prognoz bu alt tipin genel özellikleridir (16,18).

Katatonik Şizofreni: Kraepelin ve Bleuler günümüz tanı sistemlerinde mevcut olacak şekilde katatoniye, şizofrenin bir parçası kabul etmişlerdir. Katatonik alt tip için beş karakteristik bulgudan iki tanesinin bulunması gerekmektedir: immobilité (stupor ya da uzun bir zaman süresince bedeni belirli pozisyonda tutmak olan katalepsi); yoğun amaçsız motor eylemler; negativizm, özgün hareketler (postür alma, tekrar eden eylemler, manyerizm veya grimaslar); ya da ekolali veya ekopraksi (7,16).

Ayrışmamış Şizofreni: Şizofreni ölçütlerini karşılayan ancak yukarıda tanımlanmış alt tiplerin birine sokulamayan kategori olarak açıklanmıştır. Tanı diğer alt tiplerin dışlanmasıyla konulabilmektedir (18,20).

Rezidüel Şizofreni: Rezidüel şizofreni geçmişinde en azından bir psikotik dönem yaşamış ve şizofreni tanı ölçütlerini karşılamış, ancak artık psikotik bulguları olmayan hastalar için kullanılır. Negatif bulgular ya da kalıntı bulgular veya her

ikisine ait belirtile gösterirler. Bu durum kronik olabilir ya da hastalıktan tam iyileşmeye bir geçiş dönemi olabilir (16,20).

2.3.3 Hastalığın Belirti Ve Bulguları

Belirtilerin açık şekilde ortaya çıkışından önce hastaların yaklaşık 1/3ünde prodromal belirtiler görülür. Hafif fiziksel anomaliler, sosyal, motor ve bilişsel alandakusurlar bulunabilir. Şizofreni kliniği kendini negatif, pozitif ve bilişsel belirtilerle gösterir ve bu belirtilerin sürekliliği ve şiddetinde artma klinik olarak sosyal ve işlevsel kapasitede azalmaya neden olur. Hastalığın ilk yıllarında hezeyan ve halüsinasyon gibi pozitif belirtiler daha belirgin iken sonraki yıllarda negatif belirtiler, çağrışım ve motor bozukluklar ve uygunsuz duygulanım tabloya hakim olmaktadır (16,18).

2.3.3.1. Psikotik Bulgular

Psikotik bulgular, hastaları çok rahatsız edip şizofrenisi olan insanlar ve diğer bireyler arasında büyük bir engel oluşturabilir, işlevselliğin ciddi kaybından doğrudan sorumlu olabilirler. Varsanılar; duyma, görme, dokunma, koklama ya da tatma gibi duyuların herhangi birinde anormal algılama sonucu oluşur (7,21). Şizofrenide, en fazla işitsel varsanılar mevcut olsa da, görsel varsanılar, koku varsanıları, dokunma varsanılan, tat varsanıları gibi diğer duysal alanlarda da görülebilmektedir. Sanrılar; herkesin inandığının aksine ve aleyhine açık kanıtlar bulunmasına karşın değişmeden kalan dış uyaran hakkında doğru olmayan yoruma dayalı yanlış inanıştır. Bu inanç kişinin kültürü ya da alt kültüründeki başka bireyler tarafından kabul edilemez (22). Şizofrenide birçok çeşit sanrı bulunur. Varsanılarda olduğu gibi, sanrılarının özellikleri klinik duruma göre bireysel farklılıklar gösterebilir. Dezorganizasyon; dezorganize konuşma uzun zamandan beri şizofreni psikopatolojisinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Sanrı ile birlikte gözlenen anormal, konuşma içeriğinden çok konuşmanın şekillenmesi ya da organizasyonunda bozulmanın olduğu formel düşünce bozukluğu olarak adlandırılan durum, dezorganizasyonun ve dezorganize alt tipin en önemli özelliğidir (22).

2.3.3.2.Negatif Bulgular

Negatif bulgular sadece işlevsellikte yetersizlikle ilişkili değil aynı zamanda birçok yetersizliğin nedenidir. Şizofreni için DSM-IV-TR'de A tanı ölçütü içindeki negatif bulgular duygulanımda düzleşme, aloji ve istek kaybıdır. Künt duygulanım, "duygulanımsal dışa vurumun yoğunluğunda anlamlı azalmadır." Düz duygulanım, duygulanımsal düzleşme ve küntleşmenin uç durumudur. Künt duygulanımın değerlendirilmesi üç açıdan ele alınmalıdır; yüzsel dışavurum, mimiklerin ve diğer beden dilinin dışavurumu ve ayrıca sesin modülasyonu. Yüze ait dışavurumların yoğunluğu ve sıklığı önemlidir. Sesin modülasyonu, hepsinin normal konuşmada sıklıkla değiştiği hız, volüm, konuşma perdesindeki değişimleri içerir (22,23).

Negatif Bulguların Geniş Anlamda Betimlemesi: Negatif bulgu terimi büyük karışıklığa yol açmaktadır. Çoğunluk künt duygulanım ve konuşmada yoksunluğun negatif bulgulardan kaynaklandığını düşünürken, sıklıkla depresyonun varlığını kabul etmeyecektir. Negatif bulguları değerlendirme ölçeği, bu bağlamda araştırmalar için negatif bulguları tanımlayarak büyük kolaylık sağlamıştır. Nihayetinde hekimin düşüncelerini etkileyecek ilaç uygulamalarında kullanılan bu değerlendirme ölçekleri önemlidir (23).

2.3.3.3.Diğer Bulgular

Şizofrenik hastalarda psikotik bulgulardan başka birçok nöropsikiyatrik ve tıbbi problemler bulunur. Bu problemler bazen şizofrenide bulunan mortalite ve fiziksel hastalığın artmasına da katkıda bulunurlar. Şizofrenide psikotik bulguların dışındaki bozuklukların çok sık olduğu açıktır; bu nedenle hekimin hastanın bu diğer problemlerden ne yoğunlukta etkilendiğini saptaması şarttır(24).

Özkıyım: Girişilmiş ve tamamlanmış özkıyım oranları şizofrenide anlamlı olarak yüksektir. Hastaların %20-50'sinin özkıyım girişiminde buldukları ve %10 kadarının eninde sonunda öldüğü bildirilmiştir. Bu değerler genel nüfustaki özkıyım oranlarından yaklaşık 20 kat daha fazladır. Özkıyım ile ilişkili özellikler; genç yaş, erkek cinsiyet, bekar olmak, depresif bulgular ve umutsuzluk, ağır seyreden hastalık, sık depresyonlar, yeni hastaneye yatmış olma, iyi iç görü, yüksek bilişsel işlevler,

yüksek sosyoekonomik geçmiş, zayıf sosyal işlev ve sosyal destek olmasını içerir (24,25).

Bilişsel bozulma; şizofreni psikopatolojisini anlamada önemli bir adım, bu bozuklukta bilişsel yetersizliklere önem verilmesidir. Ayaktan hastalarda, bilişsel yetersizlik psikotik bulgulara göre daha iyi bir işlevsellik belirtecektir. Şizofreni hastaları tipik olarak dikkat, yüksek işlevler, işlevsel bellek ve dönemlik bellek alanlarında gizli bilişsel anormallikler gösterirler. Hastaların büyük kısmının zekaları normal olmasına rağmen, şizofrenisi olan her hastanın hastalık olmaksızın erişebilecekleri, bozuk bilişsel işlevselliğe sahip olabilmeleri mümkündür(25,26). Bu yetersizlikler tanısal araçlar olarak kullanılmasa da, hastalığın işlevsellik sonuçlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu yüzden tedavi planlaması dahil prognostik değişkenlerde klinik değeri vardır. Bilişsel bozulmalar daha hafif biçimlerde şizofreni hastalarının psikotik olmayan akrabalarında da vardır. Şizofrenideki bilişsel yetersizlikler; farmakolojik ve psikososyal tedavilerin amacı olmuştur. Etkin tedaviler birkaç yıl içinde elimizde olabilecek gibi gözükmektedir, bunlar şizofreni hastalarında yaşam kalitesinde ve işlevsellik düzeyinde gelişmelere yol açacaktır (26,27).

2.4. Şizofreninin Epidemiyoloji

Dünya üzerinde yaklaşık 24 milyon insanı etkilediği düşünülen şizofreni, önemioranda yıkıma neden olan dünyanın birçok yerinde en sık görülen ruhsal hastalıklardandır (16). Sıklık ve yaşam boyu yaygınlık oranları tüm dünyada neredeyse eşittir (16). Şizofreninin nokta yaygınlığı binde 5 civarındadır ve yaşam boyu morbidite riski binde 7'dir (7). Önceki bildirimler şizofreninin yaşam boyu yaygınlığını her toplum için %1'e yuvarlamış olsa da 1960-2000 arasında 46 ülkede yapılmış araştırmalara dayanan yakın zamanlı bir sistematik gözden geçirme, yaşam boyu yaygınlık tahminlerinin geniş bir aralıkta (1000 kişide 4.6 ile 9.2 arası), heterojen bir dağılım gösterdiğini belirtmiştir (28). Türkiye'de yapılan bir sistematik gözden geçirmede ise Türkiye'de şizofreni yaşam boyu yaygınlığı (1000 kişide 8.9) farklı ülkelerde yapılmış araştırmaların sonuçlarına dayanan bir sistematik gözden geçirmenin bildirdiği değerden (1000 kişide 4.0) daha yüksektir (28). Ülkeler

arasında sıklığın farklı olabileceği gösterilmişse de şizofreninin ırklara göre daha az veya çok görüldüğünü düşündürecek kesin veriler bulunmamaktadır (28).

Şizofreninin kadın ve erkeklerde görülme oranı aynıdır. Ancak her iki cins arasındabaşlangıç yaşları farklıdır. Şizofreninin başlangıç yaşı erkeklerde 20-25 ve 30-35 yaşları arasında iki defa pik yaparken kadınlarda hastalık başlangıcı erkeklerden ortalama 5 yıl daha geç olarak ortaya çıkmaktadır (18). 30'lu yaşlara kadar kadın/erkek oranı erkek lehine fazla iken, 40 yaşından sonra bu oran kadınlar lehine iki kat olarak artmaktadır (18). Bunun nedeni olarak kadınlardaki menapoz öncesi dönemdeki östrojen seviyesindeki değişiklikler olduğu düşünülmektedir (18,29) Şizofreni tanısı alanlarda evlilerin oranı toplum ortalamasının altındadır (7). Şizofreni prevalansı sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda % 2.5, yüksek olanlarda ise % 0.5 olarak verilmektedir (18). Şizofreni kentlerde kırsal alanlara göre daha sık görülmektedir (29). Kentlerde şizofreninin daha sık görülmesi önceleri sosyal kayma fenomenine bağlanırken, daha sonra yapılan çalışmalarda kentleşme derecesinin şizofreni için göreceli risk olduğu tespit edilmiştir (29,30).

2.5. Şizofreninin Etiyoloji

Hastalığın belirti kümelerinin hastadan hastaya değişmesi şizofreninin tek bir hastalıktan çok bir sendrom gibi değerlendirilmesine ve çok sayıda etkenin bir araya gelmesi ile oluşan bir sendrom olduğu görüşü kabul edilmektedir (7). Bu görüşe göre kişilerin şizofreni için genetik bir yatkınlığı olabilir, fakat bu yatkınlığa başka faktörler eklenmedikçe hastalık ortaya çıkmamaktadır (7). Bu faktörler mutasyon oluşumuna ya da gen ekspresyonunda değişikliğe neden olan doğum komplikasyonları, beslenme gibi biyolojik ve daha az oranda psikolojik etkenleri kapsayan çevresel etkenlerdir (7). Hastalığın ortaya çıkışı ve gidişindeki bu çoklu karmaşıklık nedeniyle tüm olgularda ortak bir etiyoloji aranmasının mümkün olmayacağı düşünülmektedir. Etiyolojide rol oynayan önemli etkenler şunlardır:

2.5.1. Genetik

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları göstermiştir ki, şizofreniye yatkınlığın büyükoranda genetik komponenti olduğunu, şizofreni ve şizofreni ile ilişkili bozuklukların şizofreni hastalarının yakınlarında genel topluma nazaran yüksek oranlarda görülmesi genetik etkenlerin rolünü desteklemektedir (20,31). Şizofreni yaygınlığı normal nüfusta %1 civarında bildirilirken birinci derece akrabalarında, şizofreni olan kişilerde riskin yaklaşık 10 kat arttığı gösterilmiştir. Ailede etkilenmiş birey sayısı arttıkça bu risk daha da artmaktadır. Hem anne hem de babası hasta olanlarda % 6, eş yumurta ikizinin hasta olduğu durumlarda ise % 60-84 olduğubildirilmiştir (31,32).

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen genetik epidemiyolojik sonuçlar, şizofreninin genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak gelişen multifaktöriyel bir hastalık olmakla beraber şizofrenide poligenik kalıtımın varlığında göstermiştir (32,33). Genişörneklemelerin kullanıldığı genetik çalışmalarda şizofreni ile nöroregülin-1, disbindin,prolin dehidrogenaz ve katekol-O-metiltransferaz vb. gen bölgeleri arasında ilişkilendiğini tespit edilmiş, 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreniye aday bölgelerinin bulunduğu dair güçlü kanıtlar olduğu belirtilmektedir(32). Her birinin kısmi etkileri olan çok sayıda yatkınlık genleri olduğu, bunların epigenetik ve çevresel etkenlerle birlikte hareket ederek hastalığı başlattığı düşünülmektedir.

Tablo 3. Şizofreni Hastalarının Akrabalarında Şizofreni Görülme Sıklıkları (18, 22)

ÖZELLİK	YÜZDE
Genel Toplum	% 1
Hasta Eşleri	% 2
Birinci derece akrabalar	
Anne-baba	% 6
Kardeşler	% 9
Bir ebeveyni şizofren olan çocuklar	% 17
İki ebeveyni de şizofren olan çocuklar	% 46
Çift yumurta ikizi	% 17
Tek yumurta ikizi	% 48
İkinci derece akrabalar	
Amca-teyze	% 2
Yeğenler	% 4
Torunlar	% 5

Anne ya da babadan birisi aynı olan kardeş	%6
Üçüncü derece akrabalar	
İlk kuzenler	%2

2.5.2. Çevresel Etkenler

Çevresel etkenler gebe kalma sırasında, gebelik süresince, doğum ve gelişim süresince maruz kalınan biyolojik, fiziksel ve psikososyal etkenleri içermektedir (34). Şizofreninin, güçlü bir genetik komponent ile nörogelişimsel bir hastalık olduğu hipotezi, genlerin embriyonik nörogelişimi kontrol ettiği, fakat çevrenin bunu modifiye ettiği, çevresel etkenlerin genotiple etkileşip nöropatoloji ve bilişsel defektlerle sonuçlandığı şeklinde açıklanabilir (34).

2.5.2.1. Obstetrik Komplikasyonlar ve Perinatal Enfeksiyonlar

Gebelik ve doğum komplikasyonu ile şizofreni arasındaki ilişki şizofreninin nörogelişim kuramında önemli bir konu olagelmıştır.Şizofreni hastalarında, sağlıklı kontrollere ve hastaların sağlıklı kardeşlerine göre doğum öncesi ve doğum komplikasyonu öyküsünün daha fazla olduğu ve bu nedenle bir risk etkeni olarak değerlendirilmektedir(35). Özellikle fetal hipoksi ile sonuçlanan annelerdeki preeklampsinin varlığı şizofreni riskini 9 kat arttırdığı çalışmalarda belirtilmiştir (34). Annede gebelik döneminde malnütrisyon, diabetes mellitus ve sigara içmeöyküsünün çocukta şizofreni riskini arttırdığı belirtilmektedir, özellikle şizofrenik annelerin diğer annelere göre daha fazla sigara içtiği ve sigara içmenin maternal şizofrenik durum ile azalmışdoğum ağırlığı arasında ilişkiye neden olduğu belirtilmektedir(36).

Şizofrenide viral enfeksiyon hipotezi, bu hasta grubunun genellikle kış aylarında doğmuş olmasının ve kış döneminde bakteri ve virüsepidemileri ile sık karşılaşma riski nedeniyle önem arz etmektedir(16). Maternal ürogenital enfeksiyonlaraerken fetal hayatta maruziyetin konjenital santral sinir sistemi anomalileri için bir risk faktörü ve şizofreni gelişimi açısından önemli olduğu belirtilmektedir (37).Farklı ülkelerde yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada gebelik sırasında maternal influenza enfeksiyonunamaruziyetin şizofreni gelişimi ile

yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).Fetal hayatta viral ve bakteriyel enfeksiyonlara maruziyetin bu enfeksiyonlara cevap olarak oluşan sitokinlerin salınımı ve ateş oluşumu nedeniyle beyin gelişiminde hasar meydana geldiği ve şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (39,40).

2.5.2.2. Doğum Mevsimi

Yapılan çalışmalarda şizofreni tanısı alan kişilerin büyük çoğunluğu kış veya ilkbahar aylarında doğmuş oldukları saptanmıştır (7). Bunun nedeni olarak ise kış döneminin hava koşulları, beslenme şartları, enfeksiyonlara maruziyet, maternal hormonlar, ağır metaller gibi dış materyallere maruziyet ve doğum sonrası bebeğin gelişimini olumsuz etkileyen faktörlerin sorumlu olabileceği belirtilmektedir (40).

2.5.2.3. Sosyal Etkenler

Yapılan çalışmalarda düşük sosyoekonomik düzey şizofreni riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (37). Bu ilişki; düşük sosyoekonomik düzeylerin stresli yaşam olayları, enfeksiyon, doğum öncesi yetersiz bakım ile şizofreniye yatkınlık oluşturduğu veya şizofreninin sosyal ve iş hayatını olumsuz olarak etkileyerek bu hastaların daha alt sosyoekonomik seviyelere kaymalarına neden olduğu şeklinde açıklanmaktadır (40,41,42).

Yapılan çalışmalar göstermiş ki; göç etmiş kişilerde şizofreni sıklığı artmıştır. Göç olayının kendisi göç eden kişiler için adaptasyon, şehirleşme sorunları gibi dezavantajlarla stresli yaşam koşulları oluşturarak şizofreniye yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Yine göçmenlerde artmış esrar kullanımının da şizofreniye neden olabileceği düşünülmektedir(42,43). Sosyal desteğin azlığı ve göreceli sosyal yalıtım şizofreni ilişkili bir diğer risk faktörüolarak belirtilmektedir(44).Danimarka’da yapılan kentleşme ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; farklı kentleşme düzeyinde büyük şehirlerden küçük şehirlere doğru gittikçe şizofreni görülme sıklığının azaldığı ve öyküde şizofreninin ortaya çıkmasından önceki dönemde yüksek derecede kentsel döneminin varlığı şizofreni gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir (43,45). Yapılan çalışmalarda evlilik oranı şizofreni

hastalarında toplum ortalamasının altında olduğu belirtilmektedir (7). Şizofreni için evlenmemiş olmak risk iken, aynı zamanda hastalığın kendisinin de evlenme olasılığını azalttığı belirtilmektedir (12).

2.5.3. Şizofrenide Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Hipotez

Nörogelişimsel modele göre genetik ve erken gelişimsel etkenlerin bir araya gelmesiyle oluşan bir beyin hasarı beynin normal olgunlaşma sürecini bozmaktadır ve nöronların gelişiminin erken dönemlerinde meydana gelen genetik ve epigenetik olayların nöron gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bu etkilenme, hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre göçü, programlı hücre ölümü, sinaps oluşumu, nöron devresioluşumu aşamalarında olabilir (19,46). Hastalığın etyolojisi kesin olarak aydınlatılamasa da, anormal nöronal olgunlaşmanın (nöronal ve glial hücre göçü, denritik ve aksonal dallanma ve budanma, programlı hücre ölümü) veya stres, travma, enfeksiyon ve madde kullanımı gibi diğer nedenlerin hastalığın başlamasında rol alabileceği düşünülmektedir (19). Çeşitli hayvan modellerinde beyin gelişimi sırasında oluşturulan değişikliklerin erişkin hayvanda psikozla ilişkili olduğu kabul edilen bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (46). Şizofrenide nörodejenerasyona yol açabilecek, özellikle N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin hipo ya da hiperaktif olmaları ile ilgili birçok mekanizma tarif edilmektedir (19). NMDA reseptörlerinin hipo veya hiperaktif olmaları, GABA'erjik ve glutaminerjik teoriler, antioksidatif mekanizmaların yetersizliği ve membran metabolizma bozuklukları dikkat çeken mekanizmalardır (19,46).

Şizofrenide nörodejeneratif hastalıkların bazı özelliklerinin bulunduğu iddia edilmiştir. Hastaların önemli bir kısmında, hastalık başladıktan sonra klinik olarak kötüleşme görülmektedir. Negatif belirtiler yeni hastalarda daha nadir ve hafifken, kronik hastalarda daha ön planda ve ağırdır. Aktif psikotik belirtilerin süresi ve psikotik dönem sayısı ile klinik bozulma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bozulmanın özellikle hastalık başladıktan sonra ilk beş yıl içinde belirgin olduğu, dolayısıyla klasik nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi süregen ve lineer bir gidiş göstermediği, belli bir süre sonra dengeye ulaştığı iddia edilmiştir (46).

2.5.4. Biyokimyasal Teoriler

2.5.4.1. Dopamin

Şizofrenide subkortikal yapılarda aşırı dopamin etkinliği, prefrontal kortikalyapılarda ise azalmış dopamin etkinliği olduğu, subkortikal mezolimbik dopaminyolaklardaki aşırı etkinliğin pozitif belirtilere, mezokortikal dopamin yollarının etkinliğindeki azalmanın ise negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara yol açtığı iddia edilmiştir (47,48). Kortekste en belirgin olarak bulunan D1 reseptörleri ise şizofreni hastalarında, kontrollere göre dorsolateral prefrontal bölgede artmış olarak bulunmuş, bu artışın kortekste dopamin eksikliğini telafi etmek için ortaya çıktığı düşünülmüştür (19,47). Literatür taramasında beyin omurilik sıvısı (BOS) metabolitlerinin incelenmesi, postmortem çalışmalar, amfetamin gibi psikostimülanların merkezi sinir sisteminde dopamin aktivasyonu ile normal kişilerde psikotik belirtilere neden olması, yine amfetaminin psikotik hastalarda klinik tabloyu ağırlaştırması, postsinaptik dopamin reseptör blokajı yapan nöroleptiklerin hastalarda tedavi edici etkilerinin olması, dopamin hiperaktivasyonuna işaret eden homovalinik asit ve dopamin metabolitlerinin BOS, kan, idrar örnekleri ve postmortem beyin dokularında tespit edilmesi dopamin sistemin şizofrenideki yerine işaret eden güçlü kanıtlardır (19,49). Dopamin reseptörlerinden D2, D3, D4 reseptör duyarlılığındaki artışlar pozitif belirtilerden, D1 ve D5 reseptör duyarlılığındaki azalmalar negatif belirtilerden ve bilişsel işlevlerdeki kayıptan sorumlu tutulmaktadır (50,51).

2.5.4.2. Serotonin

LSD gibi serotonerjik halusinojenlerin algı bozuklukları, varsanılar, dikkatte azalma, duygudurum labilitesi ve formal düşünce bozukluğuna yol açması serotoninin şizofreni patofizyolojisindeki önemine işaret etmektedir (51,52). Serotonin ve dopamin nörotransmitter sistemleri birbiriyle anatomik ve işlevsel olarak ilişkilidir. Serotonin beyin sapında substantia nigradan gelen dopaminerjik nöronların ateşlemesini, korteks ve striatumda ise dopaminin sinaps aralığına salınımını önleyerek etkisini gösterir. (53,54). Serotonin 5-HT1A reseptörleri otoreseptördür ve fonksiyonları Gai proteinleri aracılığıyla düzenlenir (51,52). Şizofrenide

Gai protein düzeylerinin düştüğü ve 5-HT1A reseptörlerinin bu etkiyi kompanse etmek üzere upregüle olduğu düşünülmektedir (54). Bu görüşten hareketle 5-HT1A reseptör antagonistlerinin şizofreninin negatif ve bilişsel belirtilerini düzelttiği düşünülmektedir (54). Şizofreni hastalarında, kortekste 5-HT2A sayısında azalma, 5-HT1A sayısında artma olduğu bildirilmiştir (57,58). Serotonin geri alım bölgelerinin yoğunluğunun da şizofreni hastalarında özellikle frontal ve anterior singulat bölgelerde arttığı bulunmuştur. Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus ve striatumda serotonin 2A reseptör mRNA düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir (57).

2.5.4.3. Glutamat

Glutamaterjik piramidal hücreler korteks, limbik sistem ve talamus gibi şizofrenide bozukluk tespit edilmiş olan birçok beyin bölgesini birbirine bağlayan yolları oluşturmaktadır. NMDA reseptörlerinin, nöronların göçü, nöronların farklılaşması, trofik etmenlere cevap, plastisite, sinaptik çıkıntılarının oluşması gibi süreçlerde rolleri olması, şizofrenide bulunmuş olan birçok yapısal ve işlevsel bozukluğun fizyopatolojisinde glutamatın önemli rol oynadığına işaret etmektedir (58,59,60). Glutamat, nöronal büyümeyi sağlayan ve gabaaminobütirik asitin (GABA) ön maddesini oluşturan bir aminoasittir. Şizofrenide beyin gelişiminin erken dönemlerinde glutamat yolları ile ilgili bir bozukluk oluşmaktadır (59). Striatumda sonlanan glutamaterjik nöronların son uçlarında dopamin reseptörleri, dopaminergik nöronların son uçlarında da glutamat reseptörleri vardır (59). Glutamat reseptörleri uyarıldığında dopamin iletimi, dopamin reseptörleri uyarıldığında da glutamat iletimi azalır (59). Talamik filtre hipotezine göre glutamaterjik nöronlar normal çalıştığında talamik filtreyi kapatır (59). Glutamat sistemindeki bozuklukta talamik filtre açık kalır ve korteks aşırı uyarana maruz kalarak psikotik belirtilerin başlamasına neden olur (59).

2.5.4.4. Gabaaminobütirik Asit (GABA)

GABA'nın en önemli gelişimsel rolü sinapsların olgunlaşmasındaki etkisidir. Prenatal dönemde henüz glutamaterjik sinapslar olgunlaşmamışken GABA'nın hem eksitator hem inhibitör etkileri vardır (59,60). Şizofrenide GABA azalmasının dopaminerjik hiperfonksiyona neden olması, prefrontal kortekste GABA değişikliklerinin şizofreni için patolojik bir özellik olabileceğini düşündürmektedir (59,61). Şizofrenide GABA ile ilgili bulgular; kortikal GABAerjik internöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunda artma, hipokampusta GABA geri alım bölgelerinde azalma olarak sıralanabilir. GABA sentezinden sorumlu olan glutamik asit dekarboksilaz enziminin mRNA'sında da azalma edilmiştir (59,61).

2.5.4.5 Noradrenalin

Şizofreni hastalarının bir kısmında noradrenalin hiperaktivasyonu ve bununla ilişkili olduğu düşünülen α_2 reseptör duyarlılığında azalma ve adenilat siklaz-CAMP sisteminde bozukluk tespit edilmiştir (62,63). Noradrenarjik sistemdeki bozukluğun şizofreni hastalarında sık relapsa zemin hazırladığı görüşü de bildirilmektedir (62).

2.6. Oksidatif ve İnflamatuvar Biyomarkırlar

Biyomarkırlar normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin ya da tedavi yaklaşımında farmakolojik yanıtın göstergesi olabilecek, nesnel şekilde ölçülüp değerlendirilebilecek göstergeleridir. Tıbbi ve farmasötik pratikte spesifik hastalıkların varlığı ya da yokluğunu desteklemek (tanısal biyomarkırlar), optimal tedavi seçeneklerini belirlemek (tedavi biyomarkırları), tedavideki ilerlemeyi ölçmek (tedavi-yanıt biyomarkırları) ve gelecekteki hastalık ataklarını göstermek (prediktif biyomarkırlar) amaçlı kullanılırlar (64,65). Ne yazık ki şizofrenide biyomarkır arayışına yönelik çalışmalar hastalığın heterojenitesi nedeniyle güçleşmektedir. Tanıyı destekleyici olabilmesi için biyomarkırın o hastalığa özgüllüğü ve özgünlüğünün yüksek olması gerekir. Yakın geçmişte şizofreni ile ilişkili olabileceği

düşünülen ve özellikle periferik kandan kolayca değerlendirilebilecek birtakım biyomarkırlarla ilgili çalışmalar yapılmış olup çeşitli inflamasyon/immün yanıt ve oksidatif stres/antioksidan savunma elemanları üzerinde durulmuştur (64).

2.6.1. Şizofrenide İnflamasyon ve İmmün Yanıt Biyomarkırları

Şizofrenide hücrel bağışıklık sistemine dair bozukluklar bir infeksiyöz ya da otoimmün sürecin varlığına işaret ediyor olabilir. Rothermundt ve arkadaşlarının(66) yaptıkları geniş kapsamlı gözden geçirmede dikkatçektikleri üzere, bu alandaki çalışmalar çelişkili ve tutarsız sonuçlar vermiştir. Şizofrenide periferik kanda lenfosit alt tip oranlarının belirlenmesi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda; periferik T-lenfositlerde azalma (67), T4-lenfosit oranında artma (68) ve T8-lenfosit oranında artma (68) bildirilmiştir. Akım sitometrik yöntemin kullanıldığı çalışmalarda Mazzarello ve arkadaşları (69) şizofreni hastalarındaki kontrol grubuna göre T8 lenfosit oranında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Rudolf ve arkadaşları (70) ise T hücre alt-tipleri bakımından kontrol grubuyla arada herhangi bir farklılık bulmamışlardır. Toplam T-lenfosit sayısında artış bulunan çalışmalar da mevcuttur (71,72).

2.6.2. Şizofrenide Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Biyomarkırları

Şizofreni hastalarında, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda ve otistik bozukluk hastalarında yapılmış başka çalışmalarda da nitrik oksit, nitrik oksit metaboliti olan nitrit ve adrenomedullin, malondialdehit gibi oksidanların düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (73,74, 75,76). Reddy ve arkadaşları (64) ilk epizod şizofreni hastalarında yaptığı bir çalışmada major plazma antioksidanı albümin, ürik asid ve bilirubinin belirgin olarak şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır.

Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğu hastalarında yapılan bir çalışmada, şizofreni ve şizofrenik belirtilerin baskın olduğu şizoaffektif olgularda malondialdehit düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada E vitamini, şizofreni hastalarında düşük, diğerlerinde normal bulunurken,

C vitamininin şizofrenlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (65,77,78). Buckman ve arkadaşları (65) kronik şizofreni hastalarının kanında glutatyon peroksidaz aktivitesi açısından kontrol grubuna göre fark bulamamışlardır.

2.7. Şizofreni ve Adipokinler

Son dönemlerdeki klinik araştırmalar, hayvan modelleri üzerinde yapılan yeni araştırmalar ile desteklenmektedir. Hayvan modellerinin kullanılması, adipositlerin normal ve patolojik fizyolojik fonksiyonlarda oynadığı rolle ilgili daha gelişmiş olağan bir model elde etmemizi sağlamaktadır. Çok sayıda merkezi sinir sistem alanlarında çok çeşitli adiposit reseptör türü bulunmuş olup bunların nöroplastik süreçler üzerinden beyin fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir (79,80,81). Bu bulgular, psikiyatrik hastalıkların immün kuramını derinleştirmektedir (82,83).

2.8. Şizofreni İle Olası İlişkili Adiposit Kökenli Moleküller

2.8.1. Apelin

2.8.1.1. Apeline Genel Bakış, Biyokimyasal Özellikleri ve Etkileri

Apelin ilk defa Tatemato ve arkadaşları tarafından 1998 yılında sığır mide özsuğundan izole edilmiştir. Transmembran proteini olan G-proteinine kenetli apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandıdır ve etkilerini bu reseptöre bağlanarak ortaya çıkarır (11, 84). Apelin ve APJ birçok homeostatik karışıklığa fizyolojik cevapla ilişkilendirilmişlerdir. Kardiyovasküler kontrol, sıvı dengesi, HHA eksenini regülasyonu ve metabolik homeostaz bunlardan bazılarıdır (85). İnsülin adipoz dokudan apelin salgılanmasını uyarırken aksine apelin insülin salınımını baskılayıcı işlev görür (86).

77 aminoasitlik bir preproapelin köken alan apelinin geni; Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunur ve farklı kısımlarından parçalanarak değişik sayıda aminoasitlere (apelin-10, apelin-11, apelin-12, apelin-13, apelin-15, apelin-17, apelin-19 ve apelin-36 gibi) sahip fragmanlar oluşturur (87, 88). Her fragmanın farklı düzeyde biyolojik etkinliğe sahip olduğu söylenmekte, Apelin-13'ün apelin-17'den 8, apelin-36'dan ise 60 kat daha etkin olduğu ileri sürülmektedir (84). Araştırmaların

Apelin-13'ün yüksek biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle apelinin bu formu üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Biyolojik olarak en aktif form apelin-13 olarak kabul edilmiş olsa da, apelin-36'nın APJ'ye bağlanma affinitesinin apelin-13'ten çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (87). Plazmada bulunan asıl apelin formlarının apelin-13, apelin-17 ve apelin-36 olduğu düşünülmektedir (89). Peptidin insanlardaki ortalama plazma seviyesinin $89.8 \pm 5,3$ pg/ml olduğu bildirilmiştir (90). Apelinin plazmadaki konsantrasyonu diğer dokulara göre oldukça düşüktür. Bu da apelinin dolaşımında bir endokrin faktör olmasının yanında, nörotransmitter olarak da parakrin bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (87).

Gerek APJ gerekse onun endojen ligandı olan apelin kardiyovasküler sistemde yoğun olarak bulunur (90,91). Sıçanlara intravenöz infüzyonu şeklinde apelin-13 verilmesi sonucu sistolik ve diastolik kan basınçlarında düşme gözlenmiştir (92). APJ sıçanların vasküler düz kas hücrelerinde apelin miyozin hafif zincirlerinin fosforillenmesine neden olur (93). Bu bulgular apelinin ağırlıklı olarak vasküler doku üzerindeki etkilerini, endotelden NO yapımını arttırarak meydana getirdiğini düşündürmektedir.

Hipotalamustaki paraventricüler nükleus (PVN) ve supraoptik nükleus (SON) nöronları sıvı dengesinin fizyolojik regülasyonunda önemli rol oynar (94). Osmotik uyarılara ve vasküler tonusa cevap olarak hipotalamustan antidiüretik hormon (ADH) üretilip aksonal transport ile arka hipofizden salgınır. ADH böbreklerden su ve sodyum geri alımına aracılık eder. (88). Apelinin sıvı homeostazında etkin rolü olabileceği hipotezi de bu bölgelerde APJ mRNA ekspresyonunun yoğun biçimde tespit edilmesine dayanılarak ortaya atılmıştır(85).

Apelinin HHA aksının stres yanıtında regülatör rolünü destekleyen çalışmalar, genelde merkezi sinir sistemine apelin-13 enjeksiyonu sonrası nöronal aktivitenin bir göstergesi olan c-fos ekspresyonundaki artışları değerlendirmiştir (97,98). Merkezi apelin-13 uygulaması, stres ekseninin uyarılmasına benzer biçimde hipotalamustan CRH ve VP salgınmasıyla sonuçlanmıştır (97). Akut ve kronik stres ve müteakip adrenalectomi sonrası PVN' de APJ mRNA düzeylerindeki artış (99) glukokortikoidlerin APJ mRNA ekspresyonunda negatif regülasyonu olduğunu düşündürmüştür. Ek olarak, glukokortikoid agonisti olan deksametazon uygulaması fare adipositlerinde apelin mRNA düzeylerinde azalmaya neden olmuştur (100).

Apelin direkt hipofizyal kortikotrop etki ile ya da dolaylı şekilde hipotalamustan CRH salınımını artırarak ACTH sekresyonunu artırmaktadır. Apelin-17 uygulaması ACTH düzeyini doğrudan artırır (96). Farelere merkezi olarak verilen apelin-13 plazma ACTH ve Kortizol seviyelerini yükseltirken, prolaktin, luteinize hormon ve folikül stimüle edici hormon seviyelerinde düşüşe sebep olmaktadır (97).

2.8.1.2. Apelin ve Psikiyatrik Hastalık Çalışmaları

Anoreksiya nervozalı kızlarla yapılan bir çalışmada kan apelin-12 ve apelin-36 düzeyleri anoreksiya grubunda anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (12).

Bazı çalışmalarda elde edilen kanıtlara dayanarak yeme davranışı ile emosyonel değişikliklerin yakın ilişkili oldukları söylenebilir (101,102). Anoreksijenik olan kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve alfa melanosit uyarıcı hormon (α-MSH) anksiyete ve depresyon benzeri etki yaparken (103,104), oreksijenik olan nöropeptid Y (NPY) ve ghrelin anksiyete ve depresyon ilişkili davranışı azaltmaktadır (105,106). Benzer şekilde Apelinin de yeme davranışıyla ilişkisi ve emosyonla ilgili özel beyin bölgelerindeki reseptör yoğunluğu düşünülerek yapılan bir çalışmada farelere ICV apelin-13 uygulamasının depresyon benzeri tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (95).

2.8.2 Visfatin

2.8.2.1. Visfatine Genel Bakış, Biyokimyasal Özellikleri ve Etkileri

1994 yılında, B hücrelerinin olgunlaşmasını uyarıcı bir sitokin olarak Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor (PBEF) adıyla tanımlanmıştır (107). Visfatin ayrıca, nikotinamid ve ATP'den nikotinamid mononükleotid (NMN) yapımını sağlayan nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) olarak da bilinir. Önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılan visfatin 2005 yılında Fukuhara ve ark.'ları tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterilerek visfatin adıyla yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır (108). Visfatin en yoğun olarak lökositlerden olmak

üzere, visseral adipositlerden, karaciğer ve kaslardan salınır. Molekül olarak 52 KDa ağırlığındadır ve kodlayan gen 491 amino asit uzunluğundadır (107).

Visfatin insülin benzeri aktiviteye sahiptir ve insülin reseptörüne bağlanması insülin reseptör substratlarının (IRS1,IRS2) fosforilasyonuna yol açar.Visfatin salgılanması obez hayvan modellerinde artmakta ve plazma konsantrasyonları, abdominal obezitesi veya tip 2 diyabeti olan insanlarda artmaktadır. Visfatin, insülin reseptörüne insülininden daha uzak bir yerde bağlanır ve hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak periferel dokulardaki glukoz kullanımını teşvik ederek hipoglisemik etki oluşturduğu belirtilmektedir (109).

Plazma Visfatin düzeyi tomografik yağ dokusu ölçümü ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Aynı zamanda obez diabetik farelerde kilo alımı sonrası visseral yağ dokusunda visfatin salınımının arttığı da gösterilmiştir. Farelerde visfatin uygulaması ile kan glukozunun düştüğü ve insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (110). Daha sonraki çalışmalarda visfatinin insülin reseptörüne farklı bir bölgeden bağlandığı ve insülin benzeri etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Mevcut araştırmalara göre, visfatin normal insülin sekresyonu için gereklidir; ancak diabet riski ve süreci ile arasındaki ilişki aydınlatılamamıştır. Visfatin diabet için kompensatuvar bir mekanizma ya da patofizyolojinin bir parçası olabilir şeklinde iki farklı görüş hakimdir (110,111).

Visfatin'in metabolizmaya olan etkilerinden başka etkileri de vardır. Yağ dokusunda, matür yağ hücrelerinden daha çok makrofajlar tarafından salgılanır. Recombinant Visfatin, kaspaz-3 ve 8 inhibisyonu yoluyla anti-apoptotik etki gösterir (111,112). İnflamatuar bir sitokin olarak Visfatin, sepsis'teki nötrofil apoptozunda önemli rol üstlenir. Visfatin, akut akciğer hasarında faydalı bir biyobelirteçtir. Ayrıca karotid arter plaklarındaki makrofajlardan fazlaca eksprese edilir. Visfatin ile anstabil koroner arter hastalığı arasında bir korelasyon da gösterilmiştir. Visfatin, monositte matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) aktivitesini, mononükleer hücrelerde TNF α ve IL-8 düzeyini attırır. Tüm bu çalışmalar Visfatin'in pek çok patolojik süreçte ana inflamatuvar aracı olduğunu desteklemektedir (111,113).

İnsanlarda plazma visfatin düzeyleri obezite, visseral yağ kitlesi, Tip 2 DM ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir (114,115). Glikoz homeostazisinde visfatinin fizyolojik rolüne ait veriler gene de sınırlıdır. Visfatinin antiapoptotic

özellikleri de bulunmaktadır. Ayrıca insan rekombinant visfatin tedavisi inflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF- alfa salgılanmasını artırır (116,117).

2.8.2.2.Visfatin ve Psikiyatrik Hastalık Çalışmaları

Anoreksiya nervoza ve bulimiya nervozası olan hastalarda yapılan bir çalışmada; hem anoreksiya nervoza hem de bulimiya nervozası hastalarındaki serum visfatin seviyeleri kontrol grubunun değerlerinden farklı olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca sirküle eden visfatin değerlerinin anoreksiya nervoza grubundaki kişilerde kronik kötü beslenmenin veya bulimiya nervozası grubundaki kişilerde çok yiyip kusma şeklindeki yeme davranışının varlığından etkilenmediği belirtilmiştir (118).

Narkoleptik 54 hasta ve 39 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada HLA DR2 pozitif narkoleptik hastalarda (median=36.2 ng/ml) serum visfatin düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan (median=20.2ng/ml) anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (119).

Hayvan deneyi çalışmaları sonucu visfatinin anoreksik etkisinin indometazin verilmesiyle bloke edilememesi nedeniyle anoreksik etkisinin prostaglandin sentezi üzerinden değil de santral olarak hipotalamik POMC ve a-MSH sentezi üzerinden olabileceği belirtilmiştir (120).

2.8.3 Resistin

2.8.3.1. Resistine Genel Bakış, Biyokimyasal Yapısı ve Etkileri

Resistin son zamanlarda tanımlanan 12,5 kDa ağırlığında bir adipositokin olup Resistin like molekül (RELM) denilen bir protein ailesine aittir (121,122). Bu gruba ait 3 farklı protein RELM- α , RELM- β ve resistindir. İnsan resistini ise 108 aminoasitli olup cys-26 da disülfid köprülerine sahiptir (122). Obezite ve Tip 2 DM ile bağlantılı bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak tanımlanır (121). Resistinin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitesini düzenlediği düşünülmektedir. Resistinin in-vivo ve in-vitro uygulanması ile insülin direnci oluşur (122).

Memeli serumunda ölçülebilecek düzeyde bulunmuştur. Diyete bağlı obez farelerde, 8 haftada resistin düzeyi belirgin şekilde artmıştır. Resistin, fare yağ hücresinden salgılanan 114 aminoasitli sisteinden zengin bir polipeptiddir. Obezite ve insülin direnci gelişmiş farelerde ob/ob ve db/db resistin düzeyi yüksek bildirilmiştir (121,122).

Resistin anti-diabetik ilaç thiazolidinedione (TZD)'lerin mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak anti-diabetik etki gösteren bir ilaçtır. TZD ile resistin anti-diabetik etkiyi birlikte gen ekspresyonunu azaltarak yaparlar (121,123). TZD'nin anti-diabetik etkisi PPAR-sigma üzerinden olup TZD tedavisi insülin direncine bağlı 3T3-L1 yağ hücresinde, in-vitro koşullarda mRNA farklılaşması ve geninin azalmasına ve resistin azalmasına yol açtığı görülmüştür (123).

Sirkülasyondaki resistin seviyeleri obez fare modellerinde ve obez insanlarda artmakta ve anti-diabetik ilaç kullanımı ile azalmakta, yine diyet uygulanan ve obezitenin genetik formları ile artmakta ve anti-resistin antikoru ile insülin direncinin gözlendiği görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda resistinin metabolik sendromlu ratlarda seviyesinin arttığı ve insülin direnci ile pozitif korele olarak azaldığı belirlenmiştir (123).

Resistin farelerde intraperitoneal enjeksiyonu hedef hücrelerin glikoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği görülmüştür (124). Resistinin glikoz metabolizmasında etkili insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanmamış olmakla beraber karaciğer ve kasların hedef organ olabileceği düşünülmektedir (125).

2.8.3.2. Resistin ve Psikiyatrik Hastalık Çalışmaları

Bazı çalışmalar majör depresif bozukluklar (atipik, melankolik alt tiplerinde) ile kan resistin konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (126,127). Bu çalışmada amitriptilin ve paroksetin tedavisi alanlarda resistin seviyesinde azalma meydana gelirken, tedavi almayanlarda herhangi bir

değişiklik gözlenmediği belirtilmiş. Ayrıca tedaviden bağımsız olarak serum kortizol seviyesi ve VKİ ile resistin arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (126). Bu ilişkiyi yazarlar, resistinin hipotalamustan norepinefrine ve dopamin salımının inhibisyonu nedeniyle monoaminlerin intrasınaptikkonsantrasyonunda azalma meydana getirdiği şeklinde açıklanmaktadır (128).

Resistin bipolar bozukluk patogenezinde rol oynadığını ileri süren çalışmalarda bulunmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (129). Yine benzer şekilde bipolar bozukluk hastalarında 6 haftalık lityum tedavisi sonrası adiponektin, resistin ve leptin seviyelerinin ölçüldüğü çalışmada lityum tedavisiyle resistin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı belirtilmiştir (130).

Arı ve ark.'larının çalışmasında obsesif kompulsif bozukluk hastalarında normal sağlıklı kontrollere göre resistin düzeyinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (131). Düşük resistin düzeylerinin tek çekirdekli makrofaj seviyelerini ve / veya pro enflamatuar süreçlerin aktivitesinde veya miktarında bir azalma meydana getirdiği öne sürülmektedir (132). Mevcut bulgular resistinin leptini etkileyerek hipotalamustan dopamin ve norepinefrin salınımını üzerine etkinliğinin olduğunu göstermektedir (133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

3. 1. 1. Araştırmanın Yeri

Araştırma Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde (MKÜ - TF) yapılmıştır.

3. 1. 2. Araştırmanın Zamanı

Araştırma verileri 15.10.2013 - 15.09.2014 tarihleri arasında toplanmıştır.

3. 1. 3. Araştırmanın Evreni

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve DSM-IV tanı kriterlerine göre ilk atak psikoz ve şizofreni tanısı konulmuş olan düzenli takipleri yapılan dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı. İlk atak psikoz grubunda (17 Erkek, 12 Kadın), şizofreni grubunda (17 Erkek, 13 Kadın) ve sağlıklı kontrol grubunda (13 Erkek, 16 Kadın) olmak üzere toplam (47 Erkek,41 Kadın) gönüllü çalışmaya alındı. Bu kişilere Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) uygulandı. Görüşmelerin tümü araştırmacı tarafından yapıldı. Hastalar çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgilendirildi ve kabul edenler “bilgilendirilmiş onam formu” nu imzaladı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- ✓ 18-70 yaş aralığında olup, (DSM-IV tanı ölçütlerine) göre ilk atak psikoz ve kronik şizofreni tanı ölçütlerini karşılaması,
- ✓ Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmesi,
- ✓ Hastada komorbid psikiyatrik ikinci bir bozukluk olmaması,
- ✓ Hastada ciddi tıbbi ve/veya nörolojik hastalık olmaması,
- ✓ Hastanın ileri derecede şişman, hipertansiyon, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığının olmaması,

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- ✓ 18 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük olanlar,
- ✓ Herhangi başka bir kronik hastalığı olanlar,
- ✓ Gebeler,
- ✓ Madde ya da alkol kullanımı olanlar,

3.2. Veri Toplama Aracı

3.2.1.Sosyodemografik Veri Formu:

Olguların yaş, cinsiyet, medeni durumu, öğrenimi, çalışma durumu, boy-kilo durumu, sigara kullanımı, ailede ruhsal hastalık varlığı, hastanede yatış, intihar gibi demografik özellikleri belirlemek için bu çalışmada kullanılmak üzere geliştirilmiş yarı yapılandırılmış soru formudur(Bkz Ek 1).

3.2.2. Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 30 maddelik ve yedi puanlı şiddeti değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (134). Maddelerin 7 tanesi pozitif belirtileri, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Her sorudaki yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1= Yok, 2= Çok hafif, 3= Hafif 4=

Orta 5= Orta/ağır 6= Ağır 7= Çok Ağır. Ölçeğin Trkce güvenirlik ve geçerlik alışması, Kostakoğlu ve arkadaşları (135) tarafından yapılmıştır (Bkz Ek 2).

3.2.3.Klinik Global İzlenim leği (KGI)

Klinik Global İzlenim leği (KGI) Guy ve arkadaşları (1976) tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. CGI üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen görüşme sırasında doldurulur (136).

- I. KGI-Hastalık şiddeti: Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir.
- II. KGI-Düzelme: Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişinin, çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değerliği 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir.
- III. KGI-Yan Etki şiddeti: Toplam 4 puan üzerinden değerlendirilen bu ölçek bu çalışmada kullanılmamıştır.

Klinisyen hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 1 (hasta değeril) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1-normal, hasta değeril, 2-sınırdaki hasta, 3-hafif derecede hasta, 4-orta derecede hasta, 5-belirgin derecede hasta, 6-ileri derecede hasta, 7-en ileri derecede hasta (Bkz Ek 3).

3.3.Yöntem

Hastalardan 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08.00'de ön kol venlerinden bir kez kan rneleri alındı. Kan alınan günde hastalara rutin psikiyatrik muayene yapıldı, PANNS ve KGI lekleri uygulandı. Kanlar iki saat içinde 15 dakika boyunca (3000xg) santrifüje edilip ayrılan serumları –70 C'de saklandı.

Çalışmaya katılanların kanlarının toplanması işlemi bittikten sonra apelin,visfatin ve resistindüzeyleyi uygun kitlerle (Apelin Elisa Kiti/CUSABİO – Visfatin-1 Elisa Kiti/BİOVENDOR– Resistin-1 Elisa Kiti/BİOVENDOR) ELISA yöntemiyle ölçüldü.

3.4.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way ANOVA ve Bonferroni post-hoc test; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Yates' Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 01.07.2013 - 01.06.2014 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde %53.4'ü (n=47) erkek, %46.6'sı (n=41) kadın olmak üzere toplam 88 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama 31.76±10.38 yıldır.

Tablo 4: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		Min-Mak	Ort±SD
Yaş (yıl)		18-65	31.76±10.38
Boy (cm)		145-187	168.05±9.00
Kilo (kg)		44-112	71.41±15.01
VKİ (kg/m ²)		15.1-38.7	25.16±4.70
Bel çevresi (cm)		61-128	89.15±15.58
		n (%)	n (%)
Cinsiyet	Kadın	41	46.6
	Erkek	47	53.4
Eğitim	Okur-yazar/ Okur-yazar değil	5	5.7
	İlköğretim	26	29.5
	Lise	22	25.0
	Lisans ve üzeri	35	39.8
Medeni durum	Bekar	48	54.5
	Evli	37	42.0
	Dul	3	3.4
Meslek	Çalışmıyor	43	48.9
	Serbest meslek	15	17.0
	Memur	13	14.8
	İşçi	17	19.3
Sigara kullanımı	Yok	55	62.5
	Var	33	37.5
Ailede hastalık	Yok	38	43.2
	Var	50	56.8
Özkıymgirişimi	Yok	67	76.1
	Var	21	23.9

Olguların %5.7'si (n=5) okur-yazar/ okur-yazar değil iken, %29.5'i (n=26) ilköğretim, %25.0'i (n=22) lise, %39.8'i (n=35) lisans ve üzeri mezundur. Olguların

%54.5'i (n=48) bekar, %42.0'si (n=37) evli ve %3.4'ü (n=3) duludur. Olguların %48.9'u (n=43) herhangi bir işte çalışmıyorken, %17.0'si (n=15) serbest meslek, %14.8'i (n=13) memur ve %19.3'ü (n=17) işçidir. Olguların %37.5'inde (n=33) sigara kullanımı görülmektedir. Olguların %56.8'inin (n=50) ailesinde bu hastalık görülürken, %23.9'unda (n=219 özkıyım girişimi görülmektedir).

Tablo 5: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		İlk Atak Psikoz (n=29)	Kronik Şizofreni (n=30)	Sağlıklı Kontrol (n=29)	<i>p</i>
		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)		31.14±12.12	33.87±10.49	30.21±8.13	^a 0.374
VKİ (kg/m²)		24.89±5.14	26.59±4.71	23.94±3.94	^a 0.089
Bel çevresi (cm)		88.97±16.83	93.83±14.40	84.48±14.50	^a 0.069
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	12 (41.4)	13 (43.3)	16 (55.2)	^d 0.521
	Erkek	17 (58.6)	17 (56.7)	13 (44.8)	
Eğitim	Okur-yazar/ Okur-yazar değil	2 (6.9)	2 (6.7)	1 (3.4)	^c 0.001**
	İlköğretim	14 (48.3)	10 (33.3)	2 (6.9)	
	Lise	6 (20.7)	12 (40.0)	4 (13.8)	
	Lisans ve üzeri	7 (24.1)	6 (20.0)	22 (75.9)	
Medeni durum	Bekar/Dul	17 (58.6)	17 (56.7)	17 (58.6)	^d 0.985
	Evli	12 (41.4)	13 (43.3)	12 (41.4)	
Meslek	Çalışmıyor	17 (58.6)	15 (50.0)	11 (37.9)	^c 0.044*
	Serbest meslek	5 (17.2)	7 (23.3)	3 (10.3)	
	Memur	1 (3.4)	2 (6.7)	10 (34.5)	
	İşçi	6 (20.7)	6 (20.0)	5 (17.2)	
Ailede hastalık	Yok	12 (41.4)	10 (33.3)	16 (55.2)	^d 0.232
	Var	17 (58.6)	20 (66.7)	13 (44.8)	
Sigara kullanımı	Yok	15 (51.7)	17 (56.7)	23 (79.3)	^d 0.068
	Var	14 (48.3)	13 (43.3)	6 (20.7)	
Özkıyım girişimi	Yok	18 (62.1)	21 (70.0)	28 (96.6)	^d 0.005**
	Var	11 (37.9)	9 (30.0)	1 (3.4)	

^aOne-way ANOVA Test ^cFisher-Freeman-Halton Test ^dPearson Ki-kare Test**p<0.01
*p<0.05

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Gruplara göre olguların VKİ ve bel çevresi düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$); Kronik şizofreni hastası olguların VKİ ve bel çevresi düzeylerinin, kontrol grubu olgulardan yüksek olması dikkat çekici düzeydedir.

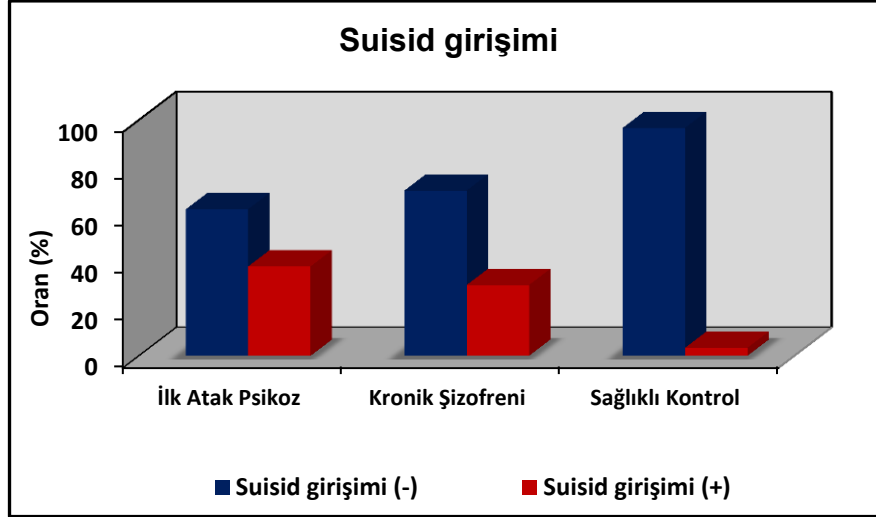
Gruplara göre olguların medeni durumları ve ailede hastalık görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Gruplara göre olguların eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; ilköğretim mezunu olgularda ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olma oranı, lise mezunu olgularda kronik şizofreni olma oranı anlamlı düzeyde yüksektir. Lisans ve üzeri olguların ise ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olma oranı anlamlı düzeyde düşüktür.

Gruplara göre olguların meslekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.044$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; memurlarda ilk atak psikoz ve kronik şizofreni görülme oranı anlamlı düzeyde düşüktür.

Gruplara göre olguların özkıym girişimleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.005$; $p<0.01$); kontrol grubu olguların özkıym girişim oranlarının, ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür.

Gruplara göre olguların sigara kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın farklılık saptanmıştır ($p=0.068$; $p>0.05$); kontrol grubu olguların sigara kullanım oranlarının, ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgulardan düşük olması dikkat çekicidir.



Şekil 1: Gruplara göre özkıyım girişim oranları dağılımı

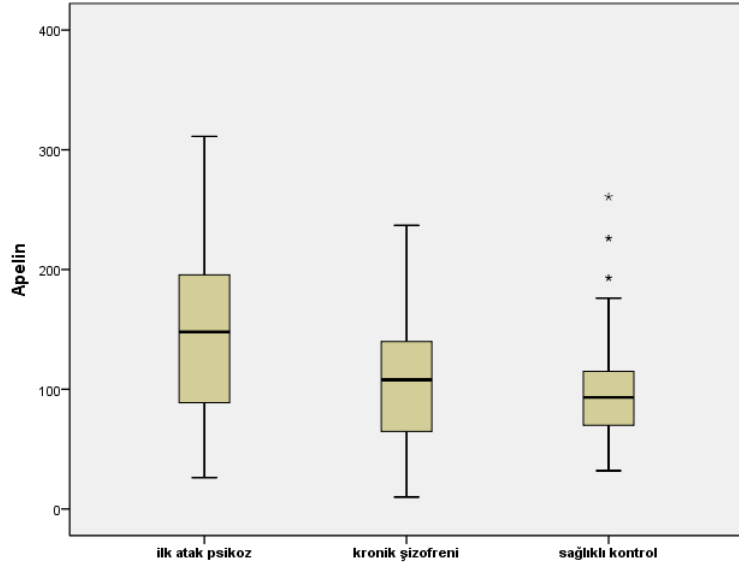
Tablo 6: Gruplara Göre Apelin, Visfatın ve Resistin değerlendirmeleri

		¹ İlk Atak Psikoz (n=29)	² Kronik Şizofreni (n=30)	³ Sağlıklı Kontrol (n=29)	<i>p</i>	<i>İkili karşılaştırmalar^{e-f} p</i>
Apelin	<i>Min - Mak (Medyan)</i>	26.1-311.3 (147.9)	10.0-236.9 (107.9)	32.0-260.8 (93.3)	^b 0.026*	¹⁻² p:0.034* ¹⁻³ p:0.012* ²⁻³ p:0.644
	<i>Ort±SD</i>	156.88±86.09	108.04±59.47	104.01±56.60		
Visfatin	<i>Min - Mak (Medyan)</i>	3.2-7.6 (5.9)	4.4-11.3 (6)	4.8-8.2 (6.4)	^a 0.109	¹⁻² p:0.361 ¹⁻³ p:0.134 ²⁻³ p:1.000
	<i>Ort±SD</i>	5.78±1.10	6.24±1.35	6.38±0.86		
Resistin	<i>Min - Mak (Medyan)</i>	10.7-16 (14.9)	9.7-16 (14.1)	9.1-15.9 (13.2)	^b 0.007* *	¹⁻² p:0.490 ¹⁻³ p:0.003** ²⁻³ p:0.016*
	<i>Ort±SD</i>	14.19±1.44	13.89±1.62	12.79±1.80		

^aOne-way ANOVA Test ^bKruskalWallis Test **p*<0.05 ***p*<0.01 ^fAdjustment for Multiple Comparisons: Bonferroni ^eMann Whitney U Test

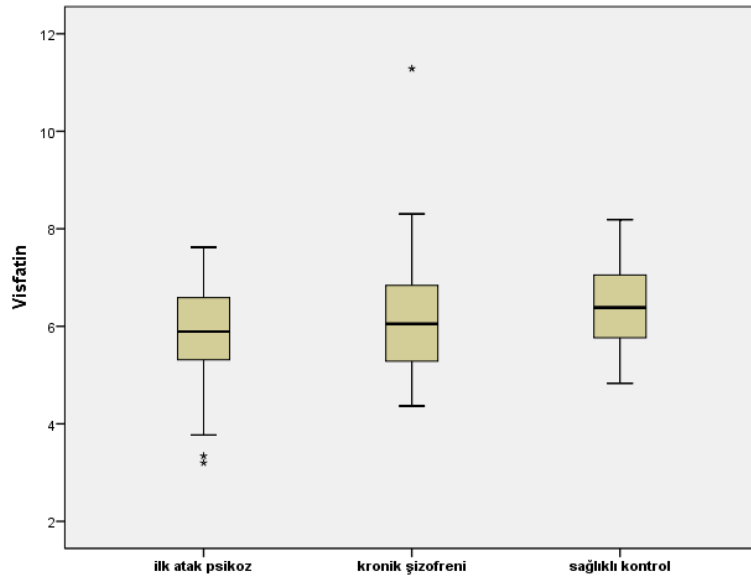
Gruplara göre olguların apelin ölçümleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0.026; *p*<0.05). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; ilk atak psikoz görülen olguların apelin ölçümleri, kronik şizofreni hastası ve kontrol

grubu olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.034$; $p=0.012$; $p<0.05$). Kronik şizofreni hastası ve kontrol grubu olguların apelin ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0.644$; $p>0.05$).



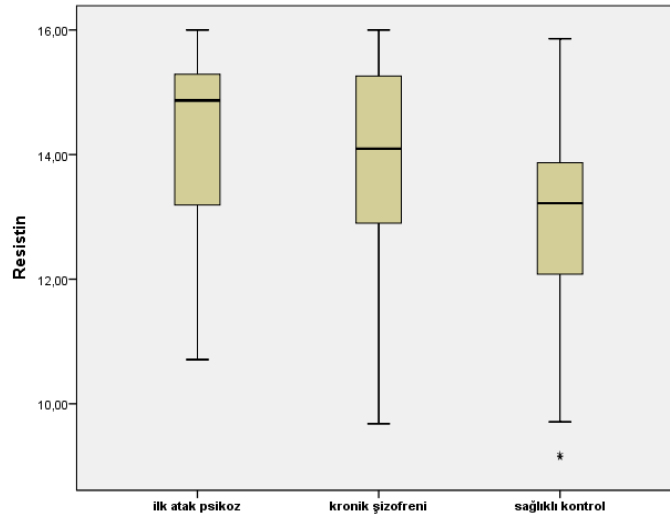
Şekil 2: Gruplara göre Apelin ölçümleri dağılımı

Gruplara göre olguların visfatin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.109$; $p>0.05$).



Şekil 3: Gruplara göre Visfatin ölçümleri dağılımı

Gruplara göre olguların resistin ölçümleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeye anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.007$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; ilk atak psikoz ve kronik şizofreni görülen olguların resistin ölçümleri, kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.003$; $p=0.016$; $p<0.05$). İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastası olguların resistin ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.490$; $p>0.05$).



Şekil 4: Gruplara göre Resistin ölçümleri dağılımı

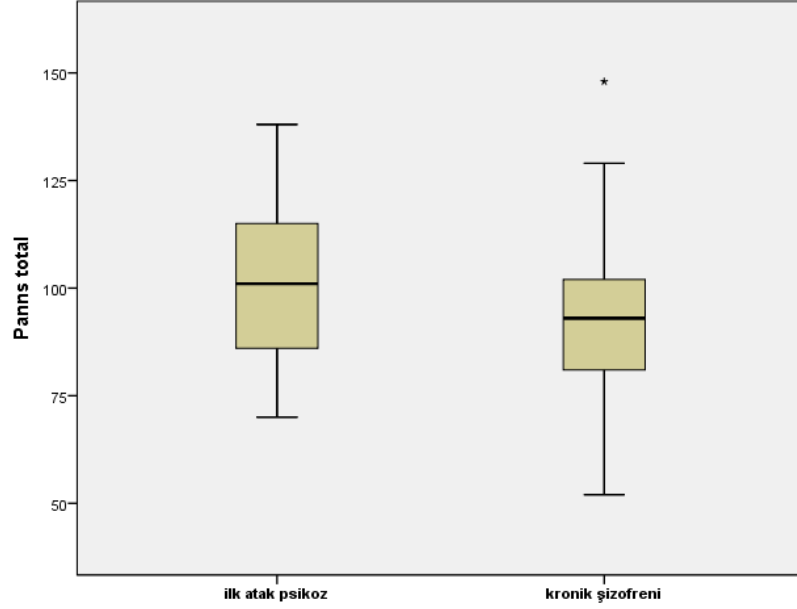
Tablo 7: Gruplara Göre PANNS Skorlarına İlişkin Değerlendirmeler

		Toplam (n=59)	İlk Atak Psikoz (n=29)	Kronik Şizofreni (n=30)	p
Total PANNS	<i>Min -Mak</i>				^e 0.046*
	<i>(Medyan)</i>	30-148 (85)	70-138 (101)	52-148 (93)	
	<i>Ort±SD</i>	76.28±33.77	101.90±16.35	92.07±21.56	
Pozitif PANNS	<i>Min -Mak</i>				^s 0.010*
	<i>(Medyan)</i>	7-49 (25)	21-49 (30)	14-37 (26)	
	<i>Ort±SD</i>	21.31±11.17	30.31±5.48	26.40±5.80	
Negatif PANNS	<i>Min -Mak</i>				^e 0.783
	<i>(Medyan)</i>	7-35 (16)	11-32 (18)	10-35 (21.5)	
	<i>Ort±SD</i>	16.49±8.35	21.07±6.28	21.20±6.13	
Genel psikopatoloji	<i>Min -Mak</i>				^s 0.063
	<i>(Medyan)</i>	10-88 (39.5)	33-72 (50)	10-88 (45)	
	<i>Ort±SD</i>	38.52±16.86	50.66±9.27	44.43±15.10	
KGI	<i>Min -Mak</i>				^e 0.401
	<i>(Medyan)</i>	1-13 (5)	5-9 (6)	3-13 (7)	
	<i>Ort±SD</i>	4.92±3.25	6.48±1.40	7.20±2.57	

^eMann Whitney U Test

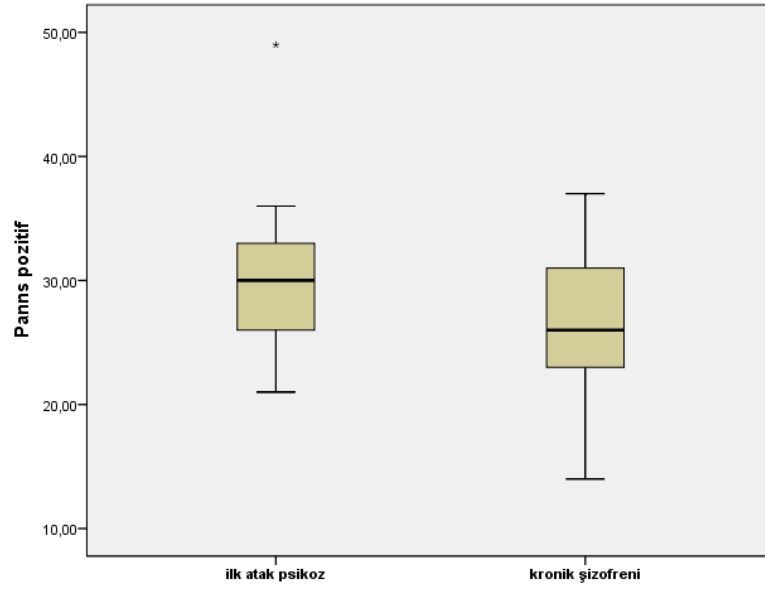
^sStudent t Test

İlk atak psikoz görülen olguların total PANNS skorlarının, Kronik şizofreni görülen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.046$; $p<0.05$).



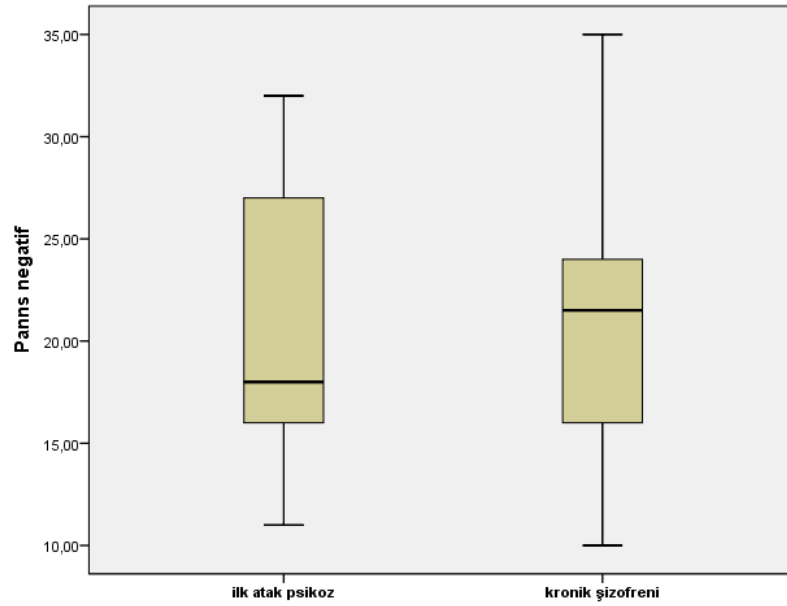
Şekil 5: Gruplara göre total PANNS skorları dağılımı

İlk atak psikoz görülen olguların pozitif PANNS skorlarının, Kronik şizofreni görülen olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.010$; $p<0.05$).



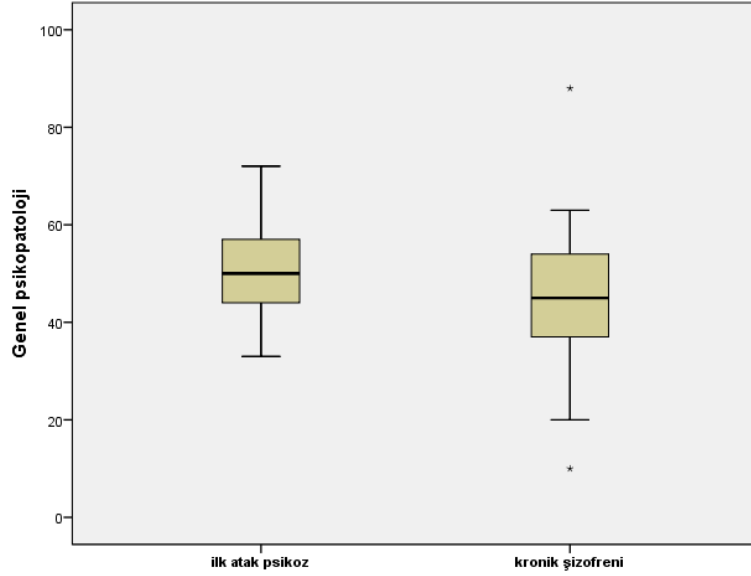
Şekil 6: Gruplara göre pozitif PANNS skorları dağılımı

Gruplara göre olguların negatif PANNS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.783$; $p>0.05$).



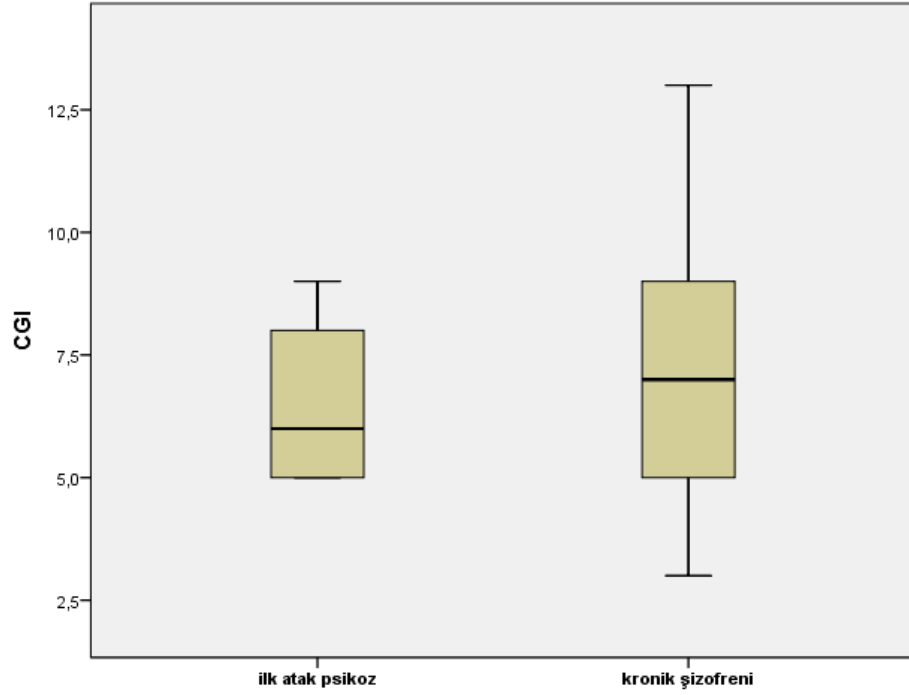
Şekil 7: Gruplara göre negatif PANNS skorları dağılımı

Gruplara göre olguların genel psikopatoloji skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın farklılık saptanmıştır ($p=0.063$; $p>0.05$); İlk atak psikoz görülen olguların genel psikopatoloji skorlarının, Kronik şizofreni görülen olgulardan yüksek olması dikkat çekici düzeydedir.



Şekil 8: Gruplara göre genel psikopatoloji skorları dağılımı

Gruplara göre olguların KGİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.401$; $p>0.05$).



Şekil 9: Gruplara göre KGI skorları dağılımı

Tablo 8: Hasta Olgulara İlişkin Değerlendirmeler

		Toplam (n=59)	İlk Atak Psikoz (n=29)	Kronik Şizofreni (n=30)	<i>p</i>
		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)		22.53±12.91 (23)	21.93±17.64 (23)	23.10±5.68 (22.5)	^e 0.927
			n (%)	n (%)	
Şizofreni alt tipi	Paranoid	38 (64.4)	18 (62.1)	20 (66.7)	^h 0.923
	Non Paranoid	21 (35.6)	11 (37.9)	10 (33.3)	
Yatarak tedavi	Yok	39 (49.2)	23 (79.3)	6 (20.0)	^h 1.000
	Var	30 (50.8)	6 (20.7)	24 (80.8)	
	1-3	23 (39.0)	6 (20.7)	17 (56.7)	
	4-6	1 (1.7)	0 (0)	1 (3.3)	
	> 6	6 (10.2)	0 (0)	6 (20.0)	

^hYates' Continuity Correction Test

^eMann Whitney U Test

Kronik şizofreni hastası olguların tedavi süreleri 1 ile 30 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 10.37±8.88 ve medyan 9 yıldır.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastası olguların hastalık başlangıç yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastası olguların şizofreni alt tipleri ve yatarak tedavi alma oranları da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0.05$).

Tablo 9: Apelin, Visfatin, Resistin ile Total PANNS, KGI ve Genel Psikopatoloji İlişkisi

	İlk Atak Psikoz		Kronik Şizofreni	
	r	p	r	p
Apelin *Total PANNS	0.021	0.914	-0.193	0.306
Visfatin *Total PANNS	0.491	0.007**	-0.144	0.449
Resistin *Total PANNS	0.032	0.869	0.327	0.078
Apelin * Pozitif PANNS	0.143	0.459	-0.335	0.070
Visfatin *Pozitif PANNS	0.472	0.010*	-0.113	0.551
Resistin *Pozitif PANNS	-0.013	0.948	0.264	0.159
Apelin * Negatif PANNS	0.042	0.828	-0.173	0.362
Visfatin *Negatif PANNS	0.359	0.056	-0.289	0.122
Resistin *Negatif PANNS	-0.134	0.489	0.195	0.301
Apelin *KGI	-0.174	0.139	-0.189	0.316
Visfatin * KGI	0.139	0.473	0.019	0.920
Resistin * KGI	-0.135	0.486	0.138	0.468
Apelin *Genel Psikopatoloji	-0.062	0.749	-0.019	0.919
Visfatin * Genel Psikopatoloji	0.374	0.046*	-0.050	0.795
Resistin * Genel Psikopatoloji	0.194	0.313	0.304	0.102

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı & Pearson Korelasyon Katsayısı ** $p<0.01$ * $p<0.05$

İlk Atak Psikoz görülen olgularda;

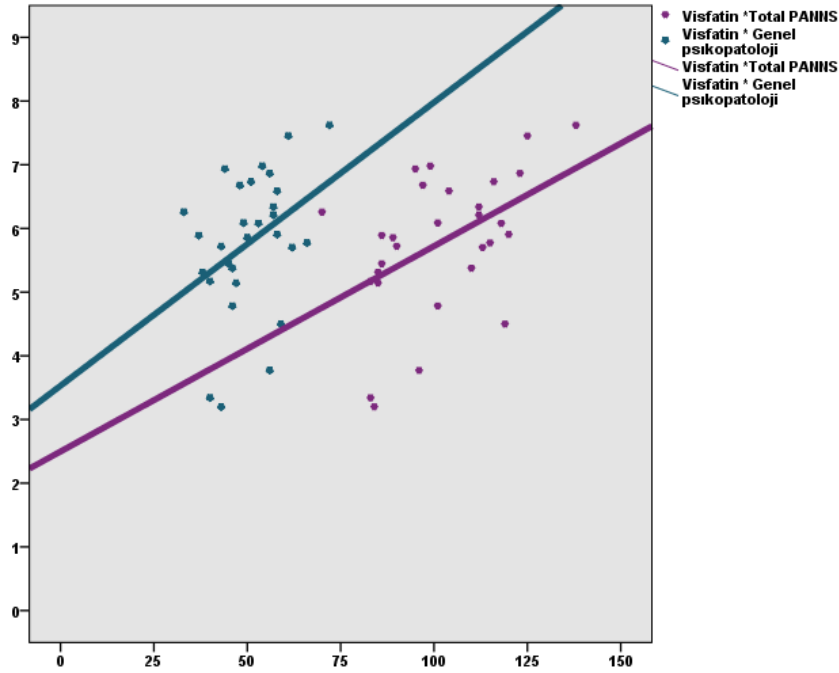
Total PANNS skoru ile apelin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0.05$); Total PANNS skoru ile visfatin arasında pozitif yönlü (visfatin arttıkça total PANNS skoru da artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r: 0.491; $p:0.007$; $p<0.01$).

Pozitif PANNS skoru ile apelin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0.05$); Pozitif PANNS skoru ile visfatin arasında pozitif yönlü (visfatin arttıkça pozitif PANNS skoru da artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r: 0.472$; $p:0.010$; $p<0.05$).

Negatif PANNS skoru ile apelin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0.05$); Negatif PANNS skoru ile visfatin arasında pozitif yönlü (visfatin arttıkça negatif PANNS skoru da artan) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın ilişki saptanmıştır ($r: 0.359$; $p:0.056$; $p>0.05$).

KGİ skoru ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Genel psikopatoloji skoru ile apelin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0.05$); Genel psikopatoloji skoru ile visfatin arasında pozitif yönlü (visfatin arttıkça genel psikopatoloji skoru da artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r: 0.374$; $p:0.046$; $p<0.05$).



Şekil 10: İlk Atak Psikoz görülen olgularda; Visfatin ile Total PANNS skoru ve Genel psikopatoloji skoru ilişkisi

Kronik Şizofreni görülen olgularda;

Total PANNS skoru ile apelin ve visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0.05$); total PANNS skoru ile resistin arasında pozitif yönlü (resistin arttıkça total PANNS skoru da artan) %32.7 düzeyinde ilişki görülmekte olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur ($r: 0.327$; $p:0.078$; $p>0.05$).

Pozitif PANNS skoru visfatin ile ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0.05$); pozitif PANNS skoru ile apelin arasında negatif yönlü (apelin arttıkça pozitif PANNS skoru azalan) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın ilişki saptanmıştır ($r: -0.335$; $p:0.070$; $p>0.05$).

Negatif PANNS skoru ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

KGİ skoru ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Genel psikopatoloji skoru ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 10:Apelin, Visfatin, Resistin ile VKİ, Hastalık Başlangıç Yaşı, Açlık Kan Şekeri ve İnsülin Düzeyleri İlişkisi

	İlk Atak Psikoz		Kronik Şizofreni		Sağlıklı Kontrol	
	r	p	r	p	r	p
Apelin * VKİ	-0.273	0.152	-0.230	0.221	0.291	0.125
Visfatin * VKİ	0.133	0.491	0.022	0.906	-0.264	0.167
Resistin * VKİ	0.040	0.837	0.086	0.651	-0.251	0.189
Apelin * Hastalık başlangıç yaşı	-0.292	0.125	0.253	0.177	-	-
Visfatin * Hastalık başlangıç yaşı	0.264	0.166	0.087	0.648	-	-
Resistin * Hastalık başlangıç yaşı	0.375	0.045*	0.052	0.786	-	-
Apelin * AKŞ	-0.112	0.563	-0.234	0.214	-0.023	0.905
Visfatin * AKŞ	-0.042	0.829	-0.159	0.402	-0.125	0.517
Resistin * AKŞ	0.091	0.639	0.151	0.425	0.061	0.753
Apelin * İnsülin	0.358	0.057	-0.053	0.783	0.281	0.140
Visfatin * İnsülin	-0.233	0.224	-0.332	0.083	-0.134	0.488
Resistin * İnsülin	-0.169	0.381	-0.025	0.897	0.293	0.123

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı & Pearson Korelasyon Katsayısı **p<0.01 *p<0.05

İlk Atak Psikoz görülen olgularda;

VKİ ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Hastalık başlangıç yaşı ile apelin ve visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken (p>0.05); Hastalık başlangıç yaşı ile resistin arasında pozitif yönlü (hastalık başlangıç yaşı arttıkça resistin düzeyi de artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r: 0.375; p:0.045; p<0.05).

Açlık kan şekeri düzeyi ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

İnsülin düzeyi ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kronik Şizofreni görülen olgularda;

VKİ ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hastalık başlangıç yaşı ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Açlık kan şekeri düzeyi ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İnsülin düzeyi ile apelin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0.05$); İnsülin düzeyi ile visfatin arasında negatif yönlü (insülin düzeyi arttıkça visfatin düzeyi azalan) %33.2 düzeyinde ilişki görülmekte olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın bulunmuştur ($r:-0.332$; $p:0.083$; $p>0.05$).

Kontrol grubu olgularda;

VKİ ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Açlık kan şekeri düzeyi ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İnsülin düzeyi ile apelin, visfatin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 11: Şizofreni Alt tipine Göre Apelin, Visfatin ve Resistin Değerlendirmeleri

		İlk Atak Psikoz (n=29)		<i>e</i> <i>p</i>	Kronik Şizofreni (n=30)		<i>e</i> <i>p</i>
		Paranoid (n=18)	Nonparanoid (n=11)		Paranoid (n=20)	Nonparanoid (n=10)	
Apelin	<i>Min -Mak</i>	26.1-287.8	73.1-311.3	0.369	10.0-236.9	26.1-185.5	0.598
	<i>(Medyan)</i>	(144.7)	(158.6)		(96.8)	(118.1)	
	<i>Ort±SD</i>	139.14±67.65	185.90±107.14		105.10±63.49	113.93±53.19	
Visfatin	<i>Min -Mak</i>	3.2-7.5	4.5-7.6 (6.1)	0.126	4.4-11.3 (6.2)	4.6-8.3 (5.8)	0.416
	<i>(Medyan)</i>	(5.7)					
	<i>Ort±SD</i>	5.55±1.20	6.17±0.82		6.40±1.49	5.94±0.99	
Resistin	<i>Min -Mak</i>	11.6-15.6	10.7-16 (15)	0.770	9.7-16 (13.9)	12.2-15.6	0.758
	<i>(Medyan)</i>	(14.8)				(14.3)	
	<i>Ort±SD</i>	14.14±1.4	14.26±1.53		13.75±1.89	14.15±0.92	

Tüm hasta olgularda; paranoid varlığına göre Apelin, Visfatin ve Resistin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

İlk atak psikoz hastası olgularda; paranoid varlığına göre Apelin, Visfatin ve Resistin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

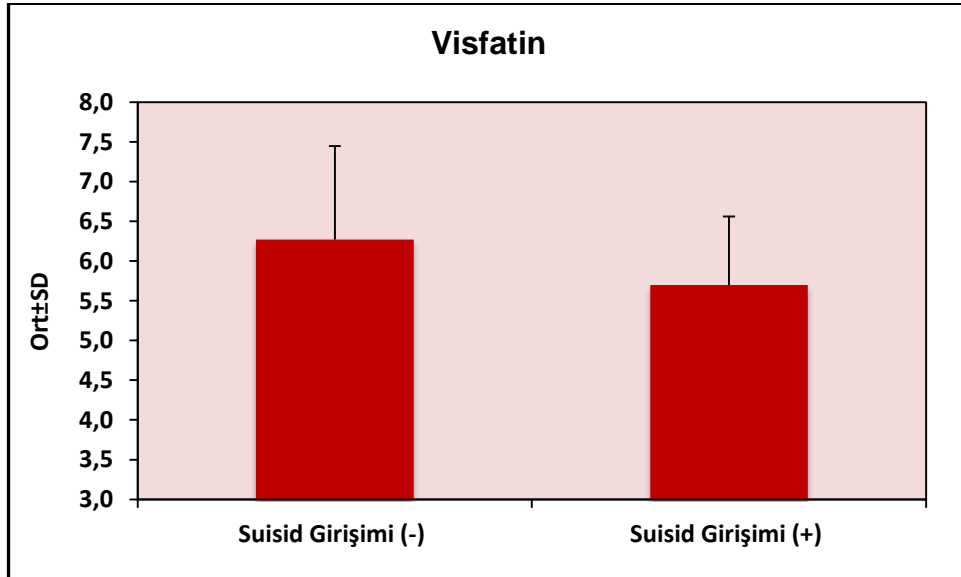
Kronik şizofreni hastası olgularda; paranoid varlığına göre Apelin, Visfatin ve Resistin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 12: Özkıyım Girişimine Göre Apelin, Visfatin ve Resistin Değerlendirmeleri

	Özkıyım Girişimi (-)	Özkıyım Girişimi (+)	<i>p</i>
	(n=67)	(n=21)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Apelin	120.37±73.98 (100.3)	130.58±66.07 (104.6)	^e 0.397
Visfatin	6.27±1.18 (6.2)	5.70±0.86 (5.6)	^g 0.042*
Resistin	13.59±1.84 (13.8)	13.74±1.29 (13.7)	^g 0.720

^eMann Whitney U Test ^gStudent t Test **p*<0.05

Özkıyım girişimlerine göre olguların apelin ve resistin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$); özkıyım girişimi görülen olguların Visfatin düzeylerinin, özkıyım girişimi olmayanlardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.042$; $p<0.05$).



Şekil 11: Özkıyım varlığına göre visfatin düzeyleri dağılımı

Tablo 13: Sigara Kullanımına Göre Apelin, Visfatin ve Resistin Değerlendirmeleri

	Sigara Kullanımı (-)	Sigara Kullanımı (+)	<i>p</i>
	(n=55)	(n=33)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Apelin	121.94±76.93 (103.2)	124.25±63.86 (104.6)	^e 0.572
Visfatin	6.28±1.21 (6.2)	5.89±0.98 (5.8)	^g 0.120
Resistin	13.54±1.94 (13.8)	13.77±1.28 (13.8)	^g 0.506

^eMann Whitney U Test ^gStudent t Test **p*<0.05

Sigara kullanımına göre olguların apelin, visfatin ve resistin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, ilk atak psikoza ve kronik şizofrenisi olan bireylerin tüm örneklemede serum apelin, visfatin ve resistin düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak ve apelin, visfatin ve resistin düzeylerini etkileyen faktörleri incelemek amaçlanmıştır.

Biyolojik faktörlerin rol oynadığı bilinen psikoz hastalarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığımız çalışmamızda, ruhsal bozuklukların nörobiyolojisinde son yıllarda gündeme yeni girmiş moleküllerden olan apelin, visfatin ve resistin parametrelerini ele aldık.

Çalışmaya 47'si erkek ve 41'i kadın olmak üzere toplam 88 deneklerin alındı. Deneklerin yaşları 18-65 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 31.76 ± 10.38 yıl idi. Denekler arasında cinsiyet eşitliği, işsiz olmak ve gözlenen yaş ortalaması psikozun evrensel doğasıyla oldukça uyumluluk göstermektedir. Sosyodemografik özellikler ele alındığında; erkek, evli, çalışmayan, ilköğretim mezunu olma öne çıkan özelliklerdi. Bu özellikler düşük sosyoekonomik düzeyde olmayla ilişkilendirmiştir. Evli olmanın psikozda iyi prognoz ve koruyucu olabileceğini belirten çalışmalar vardır. Ancak psikozun en yoğun ortaya çıkma yaşı olan 20 yaş civarı erkeklerin önemli kısmı bekar olduğu için bu zamansal kesişme nedeniyle kesin yorum yapmak güçtür (7, 21).

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, medeni durum, beden kitle indeksi, bel çevresi ve sigara kullanımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Literatürde MSS'ne apelin uygulanmasının emosyonel sonuçları ve serum apelin düzeylerinin bazı psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur ancak ilk atak psikoz ile kronik şizofreni hastalarında Apelin düzeylerini insanlarda araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Apelin ve APJ reseptörünün

mRNA ekspresyonu sindirim sistemi, adipoz doku, beyin, akciğer, böbrek, karaciğer ve kardiyovasküler sistemde meydana gelir. Beyinde paraventriküler ve supraoptik çekirdekler başta olmak üzere, korteks, hipotalamus, hipokampus, hipofiz, medulla spinalis, serebellum, korpus kallozum, substansia nigra, dorsal rafe çekirdeği, santral gri madde, amigdala, subtalamik nükleus, kaudat nükleus gibi pek çok bölgede olduğu bildirilmiştir (137,138,139). Emosyonla ilişkisi bilinen bu bölgelerden salınıyor olması apelinin emosyonel davranışta rolü olabileceğini düşündürmüştür. Apelin 13'ün yeme davranışını baskılaması (140,141) ve yeme davranışı ile emosyonel davranışın yakın ilişkisi (101,142) bu görüşü destekler niteliktedir. Örneğin anoreksijenik olan CRF ve α -MSH anksiyete ve depresyon benzeri etki (104, 143) göstermiştir. Oreksijenik olan NPY ve ghrelin anksiyete-depresyon bağımlı davranışı azaltır (105,106).

Çalışmamızda gruplara göre olguların apelin ölçümleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.026$; $p<0.05$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; ilk atak psikoz (156.88 ± 86.09) görülen olguların apelin ölçümleri, kronik şizofreni hastası (108.04 ± 59.47) ve kontrol grubu (104.01 ± 56.60) olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.034$; $p=0.012$; $p<0.05$). Kronik şizofreni hastası ve kontrol grubu olguların apelin ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0.644$; $p>0.05$).

Bir diğer psikiyatrik hastalık olan anoreksiya nervozalı kızlarla yapılan bir çalışmada kan apelin-12 ve apelin-36 düzeyleri anoreksiya grubunda anlamlı biçimde düşük bulunmuştur (144). Strese bağlı kan basıncı yükselmiş ratlarda akupunktur uygulamasını müteakip rostral ventrolateral medullada apelin ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir (145).

Çalışmamızın temel sonuçlarından biri olan ilk atak psikoz hastalarında serum apelin düzeyinin yüksek bulunması literatürle uyumlu olarak psikozun akut evresinde emosyonel ve fiziksel belirtilerinin ortak kaynağına işaret etmektedir. Bizim çalışmamızın bulgularına göre apelinin akut strese endokrin yanıtta kaskadın bir bileşeni olabileceği düşündürmekte olup psikozun kronik döneminde etkinliğinin olmadığını düşündürmektedir.

Başvuru sırasında hastalara psikoz şiddetini ve klinik gidişi nesnel biçimde izlemek amacıyla PANNS ve KGİ uygulandı. İlk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularının total PANNS skoru ve KGİ skoru ile ölçülen serum apelin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

İlk atak psikoz olgularında pozitif PANNS skoru ile apelin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0.05$); kronik şizofrenilerde pozitif PANNS skoru ile apelin arasında negatif yönlü (apelin arttıkça pozitif PANNS skoru azalan) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın korelasyon saptanmıştır ($r: -0.335$; $p:0.070$; $p>0.05$). İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarında negatif PANNS skoru ile apelin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularının VKİ ile ölçülen serum apelin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). Bizim çalışmamızın aksine serum apelin düzeyleri ile VKİ ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Kilo kaybının serum apelin düzeyleri üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada VKİ'ndeki azalma ile serum apelin düzeylerindeki azalma arasında korelasyon ($r=0,35$, $p<0,01$) bildirmiştir (146). Anoreksiya nervozalı ($n=87$), sağlıklı ($n=61$) ve basit obez ($n=30$) kadının dahil edildiği bir çalışmada serum apelin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon rapor edilmiştir (144). Obezlerde cerrahi operasyon ile zayıflatma operasyonu sonrası serum apelin düzeylerinde anlamlı düşme olduğu bildirilmiştir (147). Bir başka çalışmada düşük kalorili diyetle VKİ $32,2 \text{ kg/m}^2$ 'den $29,8 \text{ kg/m}^2$ 'ye düşürülen 20 kadında serum apelin düzeyinin de 369 pg/ml ' den 257 pg/ml ' ye düştüğü bildirilmiştir (148). Çalışmamızdaki VKİ değişiminin diğer çalışmalardaki kadar geniş bir aralıkta olmaması nedeniyle serum apelin düzeyinde anlamlı bir değişme olmamış olabilir.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarının serum apelin düzeyi ile açlık kan şekeri ve insülin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).Apelinin açlık kan şekeri, insülin direnci ve hemoglobin-A1c düzeyleri ile negatif korelasyon, insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (145). Çalışmamızdaki denek sayısının azlığı, serum

apelin düzeyi açlık kan şekeri ve insülin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasının bir nedeni olabilir.

Gruplara göre olguların özkıyım girişimleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.005$; $p<0.01$); kontrol grubu olguların özkıyım girişim oranlarının, ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür. İlk atak psikoz ve kronik şizofreni grubunda daha önce herhangi bir yöntemle en az 1 defa özkıyım girişiminde bulunmuş ($n=20$, 33.8%) olmakla başvuru sırasındaki serum apelin düzeyleri (median=104.6)) arasında ilişki saptanmamıştır ($p:0.397$). Literatürde serum apelin düzeyi ile özkıyım girişimi ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarının serum Apelin düzeyi ile sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Literatürde serum apelin düzeyi ile sigara ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Visseral adiposit dokudan köken alan bir sitokin olan visfatin, inflamasyon, enerji ve glikoz metabolizmasında rol oynar ve insülin benzeri etkiler gösterir. Visfatin'le ilişkili biyolojik süreçlerin bozulduğu hastalıklarda (metabolizma, inflamasyon, endotel fonksiyon bozukluğu) visfatin düzeyi bir biyobelirteç olarak incelenmektedir. Visfatin'in biyobelirteç olarak incelendiği en önemli klinik tablo metabolik sendromdur. Obezite hiperkortizolemiye yol açar; hiperkortizolemi ise hipokampal atrofi ile ilişkili bulunmuştur (149,150). Obezite tarafından uyarılan hiperleptineminin de kognitif disfonksiyonda payı olduğu düşünülmektedir (150, 151). Bu nöroendokrin bozukluklar, beyinde yapısal anormalliklere yol açabilen artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ile ilişkilidir (150,152). Sonuç olarak CRP, IL-6, TNF- α gibi proenflamatuvar belirteçlerin artması ile belirlenebilen, santral ya da total obesiteye bağlı olarak gelişen enflamasyonunda kognisyon üzerine zararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir (153).

Çalışmamızda gruplara göre ilk atak psikoz (5.78 ± 1.10), kronik şizofreni hastası (6.24 ± 1.35) ve kontrol grubu (6.38 ± 0.86) olguların serum visfatin ölçümleri

düzeyleleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.109$; $p>0.05$).

Çalışmamızın temel sonuçlarından bir diğeri olan ilk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarında serum visfatin düzeyinin normal bulunması literatürdeki diğere çalışmaların aksine visfatinin psikozdaki metabolik sendrom ve obezite üzerine psikozun hem akut evresinde hem de kronik evresinde etkinliğinin olmadığını düşündürmektedir.

Başvuru sırasında hastalara psikoz şiddetini ve klinik gidişini nesnel biçimde izlemek amacıyla PANNS ve CGI uygulandı. İlk atak psikoz olgularında total PANNS skoru ile visfatin arasında pozitif yönlü (visfatin arttıkça total PANNS skoru da artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r: 0.491$; $p:0.007$; $p<0.01$). Kronik şizofreni olgularının total PANNS ile ölçülen serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). İlk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularının KGI skoru ile ölçülen serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

İlk atak psikoz hastalarında pozitif PANNS skoru ile visfatin arasında pozitif yönlü (visfatin arttıkça pozitif PANNS skoru da artan) istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı ilişki saptanırken ($r: 0.472$; $p:0.010$; $p<0.05$); kronik şizofreni hastalarında pozitif PANNS skoru ile visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İlk atak psikoz hastalarında negatif PANNS skoru ile visfatin arasında pozitif yönlü (visfatin arttıkça negatif PANNS skoru da artan) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın ilişki saptanırken ($r: 0.359$; $p:0.056$; $p>0.05$); kronik şizofreni hastalarında negatif PANNS skoru ile visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İlk atak psikoz 20 erkek hastasıyla yapılan bir çalışmada 6 haftalık olanzapin tedavisi sonrası hastalarında % 75'inden fazlasında VKİ %7 ve üzeri oranında arttığı ayrıca leptin düzeyinde artma, ghrelin ve oreksin düzeyinde azalma meydana gelirken kolesistokinin, visfatin ve agouti-related protein düzeylerinde ise herhangi bir değişiklik meydana gelmediği saptanmıştır (154).

Çalışmamızda ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularının VKİ ile ölçülen serum visfatin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). Bizim çalışmamızın aksine serum visfatin düzeyleri ile VKİ ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Özellikle obezite ile bir çok çalışmada obez kişilerde visfatin düzeyi yüksek bulunurken (155,156,157), bizim çalışmamıza benzer şekilde bir araştırmada visfatin düzeyi ile obezite arasında bir ilişki saptanmamış (158) bir diğerinde ise visfatin düzeyi ile obezite arasında ters bir korelasyon bildirilmiştir (159).

Serum visfatin düzeyi ilk atak psikoz hastalarının açlık kan şekeri ve insülin düzeyi ile kronik şizofreni hastalarının açlık kan şekeri düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Fakat kronik şizofreni olgularında insülin düzeyi ile visfatin arasında negatif yönlü (İnsülin düzeyi arttıkça visfatin düzeyi azalan) %33.2 düzeyinde ilişki görülmekte olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın korelasyon bulunmuştur ($r:-0.332$; $p:0.083$; $p>0.05$).İnsülin direncinin olduğu çeşitli klinik durumda, visfatinin plazma düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar ayrıca visfatin düzeylerinin düşmesi insülin direncinin oluşması açısından anlamlı olduğu belirtilmektedir (157,159). Benzer şekilde bizim çalışmamızda insülin düzeyi ile visfatin arasında negatif yönlü korelasyon saptandı.

Gruplara göre olguların özkıyım girişimleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.005$; $p<0.01$); kontrol grubu olguların özkıyım girişim oranlarının, ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür. İlk atak psikoz ve kronik şizofreni grubunda daha önce herhangi bir yöntemle en az 1 defa özkıyım girişiminde bulunmuş ($n=20,33.8\%$) olmakla başvuru sırasındaki serum visfatin düzeyleri (median=5,6) olup visfatin düzeylerinin, özkıyım girişimi olmayanlardan düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.042$; $p<0.05$). Literatürde serum visfatin düzeyi ile özkıyım girişimi ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarının serum Visfatin düzeyi ile sigara kullanma düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Bizim çalışma bulgularımıza benzer şekilde uzun süredir sigara kullanan

27 kişiyle yapılan bir çalışmada 3 aylık sigara bırakma öncesi ve sonrası ölçülen serum visfatin düzeyinin sigara kullanımı ile anlamlı ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (160). Bizim bulgularımızın aksine 48 sigara içmeyen anne ve 30 sigara içen annenin bulunduğu fetal kord kanı visfatini, serum visfatini, doğum ağırlığı ve doğum uzunluğunun karşılaştırıldığı bir çalışmada sigara içen anne fetüslerinde serum visfatin seviyesi ile doğum ağırlığı ve doğum uzunluğu arasında ters ilişki saptanırken, sigara içme ile serum visfatin düzeyi arasında direkt olarak istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (161).

Resistin obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 DM ile bağlantılıdır bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak tanımlanır (162). Resistinin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenlediği düşünülmektedir (121). Resistinin in-vivo ve in-vitro uygulanması ile insülin direnci oluşur. Resistin, periferik sinyal molekülü olarak glikoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozarak hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur (121,162). İnsanlarda yapılan resistin ile ilgili çalışmalar ise çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (163). Çok sayıda epidemiyolojik çalışmaya rağmen, insanlarda, yağ dokusu ile resistin ekspresyonu arasında veya dolaşımdaki resistin düzeyleri ile adipozite ya da insülin direnci arasında net ve tutarlı bir ilişki tespit edilememiştir (163).

Çalışmamızda gruplara göre olguların resistin ölçümleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.007$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; ilk atak psikoz (14.19 ± 1.44) ve kronik şizofreni (13.89 ± 1.62) görülen olguların resistin ölçümleri, kontrol grubu (12.79 ± 1.80) olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.003$; $p=0.016$; $p<0.05$). İlk atak psikoz (14.19 ± 1.44) ve kronik şizofreni (13.89 ± 1.62) hastası olguların resistin ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.490$; $p>0.05$).

Birçok çalışmada diyabetik ve obez hastalarda resistin ile insülin direnci, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile yakın ilişkili olarak bulunmuştur (164,165,166). Buna karşın tip 2 diyabet ve insülin dirençli hastalarda yapılan bir başka çalışmada resistin ile iyi bir insülin direnç indeksi olan HOMA-IR, VKİ arasında ilişki tespit edilememiştir (165,166). Tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabeti

olmayanlarda da resistinin C-reaktif protein ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda resistinin aterosklerozun kantitatif bir indeksi olan koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (166, 167). Bunun dışında infeksiyonlarda, yoğun bakım hastalarında yararlı birer biomarker olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (167,168,169). Çekmez ve arkadaşları bebeklerde yaptıkları çalışmada resistinin önemli bir akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (170).

Çalışmamızın temel sonuçlarından bir diğeri olan ilk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarında serum resistin düzeyinin yüksek bulunması literatürle uyumlu olarak psikozun hem akut evresinde hem uzun dönemde hem emosyonel ve hem fiziksel belirtilerinin ortak kaynağına işaret etmektedir. Bizim çalışmamızın bulgularına göre apelinin akut ve kronik strese endokrin yanıtta kaskadın bir bileşeni olabileceği düşündürmekte olup apelin ve visfatinden farklı olarak psikozun kronik döneminde etkinliğinin olduğunu düşündürmektedir.

Başvuru sırasında hastalara psikoz şiddetini ve klinik gidişi nesnel biçimde izlemek amacıyla PANNS ve CGI uygulandı. İlk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularının Total PANNS skoru ve KGİ skoru ile ölçülen serum resistin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarında Pozitif PANNS ve negatif PANNS skorları ile Resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularının VKİ ile ölçülen serum resistin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). Fakat ilk atak psikoz olgularında hastalık başlangıç yaşı ile resistin arasında pozitif yönlü (hastalık başlangıç yaşı arttıkça resistin düzeyi de artan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r: 0.375$; $p:0.045$; $p<0.05$).

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarının serum resistin düzeyi ile açlık kan şekeri ve İnsülin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Farelerde yapılan bir çalışmada resistin düzeyi ile insülin direnci arasında pozitif ilişki saptandığı belirtilmiştir (123). Yine bir hayvan deneyinde resistinin farelere intraperitoneal enjeksiyonu ile hedef hücrelerin glikoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği belirtilmektedir (124). Bizim

çalışma bulgularımıza benzer şekilde tip 2 diyabet ve insülin dirençli hastalarda yapılan bir başka çalışmada resistin ile iyi bir insülin direnç indeksi olan HOMA-IR arasında ilişki tespit edilememiştir (165,166).

Gruplara göre olguların özkıyım girişimleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.005$; $p<0.01$); kontrol grubu olguların özkıyım girişim oranlarının, ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür. İlk atak psikoz ve kronik şizofreni grubunda daha önce herhangi bir yöntemle en az 1 defa özkıyım girişiminde bulunmuş ($n=20$, 33.8%) olmakla başvuru sırasındaki serum resistin düzeyleri (median=13.7) arasında ilişki saptanmamıştır ($p= 0,720$). Literatürde serum resistin düzeyi ile özkıyım girişimi ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarının serum Resistin düzeyi ile sigara kullanımına düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Astım hastalarında yapılan bir çalışmada sigara sigara kullanımı ile resistin düzeyi pozitif korelasyon gösterirken astım şiddeti artıkça resistin düzeylerinde azalma meydana geldiği belirtilmiştir. Sigara kullanımı ile astım hastlarında ile resistin düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (171). Başka bir çalışmada 110 erkek hasta ile yapılan bir çalışmada Resistin, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin lökospemisi olan olgularda sigara kullananlarda kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (172).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma amaçlarımız, ilk atak psikoz ve kronik şizofrenilerde apelin, visfatin ve resistin düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmak, her üç molekülün düzeylerinin şizofreni tanı, tedavi ya da takibinde veya etiyolojik olarak bir öneminin olup olmadığını birer gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Çalışma bulgularımıza göre, ilk atak psikozda serum apelin düzeyleri kronik şizofreni hastası ve kontrol grubu olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptandı. İlk atak psikoz ve kronik şizofreni serum visfatin düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklı değildi. İlk atak psikoz ve kronik şizofreni görülen olguların serum resistin düzeyleri birbiriyle benzer şekilde sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde farklılık saptandı.

İlk atak psikozda hastalık başlangıç yaşı ile serum apelin ve visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken; serum resistin düzeyi arasında pozitif yönlü (hastalık başlangıç yaşı arttıkça resistin düzeyi de artan) ilişki saptandı. Kronik şizofreni olgularında hastalık başlangıç yaşı ile serum apelin, visfatin ve resistin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularında sağlıklı kontrollere benzer şekilde VKİ ile serum apelin, visfatin ve resistin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarının serum apelin ve resistin düzeyi ile açlık kan şekeri ve İnsülin düzeyi arasında anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Serum visfatin düzeyi ile ilk atak psikoz hastalarının açlık kan şekeri ve İnsülin düzeyi ile kronik şizofreni hastalarının açlık kan şekeri düzeyi arasında anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmadı. Fakat kronik şizofreni olgularında insülin düzeyi ile visfatin arasında negatif yönlü (İnsülin düzeyi arttıkça visfatin düzeyi azalan) %33.2 düzeyinde ilişki görüldü ve anlamlılığa yakın korelasyon saptandı.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularında psikoz alttipine göre; psikoz alttipi (paranoid grup ve diğer grup şeklinde iki grup) ile serum apelin, visfatin ve resistin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularında serum apelin, visfatin ve resistin düzeyleri KGI, PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel ve PANSS toplam ölçek skorları arasında anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Özkıyım girişimi olan ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularının sağlıklı kontrollerle aynı şekilde serum apelin ve resistin düzeyleri arasında fark saptanmadı fakat özkıyım girişimi olan ilk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularının serum visfatin düzeylerinin özkıyım girişimi olmayanlardan daha düşük saptandı.

İlk atak psikoz ve kronik şizofreni olgularında sağlıklı kontrollere benzer şekilde sigara kullanımı ile serum apelin, visfatin ve resistin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

Çalışma sonucunda; apelin, visfatin ve resistinin çalışma sayısının kısıtlılığı, desen çeşitliliği (psikiyatrik hastalık türü, ırksal farklılık,) kullanılan metolardaki farklılıklar (insan/hayvan çalışması olması, saklama koşulları) gibi nedenlerden bu moleküllerin, psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşüdeyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1) Buchanan RW, Carpenter WT. Sizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA (eds). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, VolumII, (8th ed) (cev. ed. H Aydın, A Bozkurt). Gunes Kitabevi, Ankara, 2007;1329-1512.
- 2) Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-atake schizophrenia: I. Early course parameters. Schizophrenia Bulletin, 1996; 22: 241-156.
- 3) Ateş İ, Abay E. Şizofreninin Genetiği. Klinik Psikiyatri. 2001; 4: 53-59
- 4) Gottesman II. Schizophrenia genesis: The origins of madness: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co; 1991.
- 5) Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. Arch Gen Psychiatry. 2001; 58(11):1039-1046.
- 6) Ceylan E, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni 1. Cilt (4. Baskı) 2009: 83-123.
- 7) Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı (2. baskı), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007; 184-204.
- 8) Lau DCW, Dhillon B, Yan HY, Szmilko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. Am J Physiol-Heart C. 2005; 288(5): H2031-H41.
- 9) Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. "Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease", Obes Rev., 2009; 10: 269-279.
- 10) Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clinical Endocrinology 2006; 64: 355-365.
- 11) Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications 1998; 251(2): 471-476.

- 12) Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *Journal of Neurochemistry* 2001; 77(4): 1085-1096.
- 13) Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN. Increased plasma visfatin levels in subjects with themetabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008; 38(1): 71-2.
- 14) Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; 187(4): 1051-8.
- 15) Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gutderived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *The Journal of clinical investigation*. 2003; 111(2): 225-30.
- 16) Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım 2008; 242-316.
- 17) Conley RR, Kelly DL. *Pharmacologic Treatment of Schizophrenia*. 3th Ed. USA: Professional Communication Ing 2007; 13-20.
- 18) Erdal I. Güncel Şizofreni. (1. baskı). Ankara, Format Matbaacılık. 2006; 18 60.
- 19) Çetin M, Ceylan ME. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). *Araştırma Ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I Kitabında* (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri. 2009; 83-86.
- 20) Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, (10.Basım) Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 217-219.
- 21) Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan and Saddock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Sekizinci Baskı İstanbul: Güneş Kitabevleri; 2007; 1559-1800.*
- 22) Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 9. Basım 2002(Kitap).
- 23) Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N et al. Evaluation and interpretation of symptom structures in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 1994; 89: 399-404.
- 24) Göğüs AK. Şizofrenide Gidiş ve Sonuç. *Şizofreni Dizisi*,1999; 2: 28-38.

- 25) Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2001; 15 -127.
- 26) Hoff AL, Kremen WS. Is there a cognitive phenotype for schizophrenia, The nature and course of the disturbance in cognition. *Curr Opin Psychiatry*. 2002; 15: 43.
- 27) Velligan DI, Miller AL. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance to outcome: The place of atypical antipsychotics in treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(23): 25-28.
- 28) Binnay T, Ulas H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Basvuru Oranları Üzerine Sistematik Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2011; 22(1):40-52.
- 29) Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997; 28(2-3): 111-125.
- 30) Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 114(1): 36-39.
- 31) Fuller Torrey E, Yolken RH. Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000; 31(2-3): 113-117.
- 32) Dölek B, Herken H. Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Genetiği; Örtüsen ve Ayrılan Noktalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2008; 18: 7-20.
- 33) Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1967; 58(1): 199-205.
- 34) Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(3): 210-220.
- 35) Geddes JR et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999; 25(3): 413-423.
- 36) Ellman LM, Huttunen M, Lonnqvist J, Cannon TD. The effects of genetic liability for schizophrenia and maternal smoking during pregnancy on obstetric complications. *Schizophr Res*. 2007; 93: 229-236.
- 37) Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Bao Y, Kern D, McKeague IW. Association of maternal genital and reproductive infections with verbal memory and motor deficits in adult schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011; 188(2): 179-186.

- 38) Grech A, Takei N, Murray RM. Maternal exposure to influenza and paranoid schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997; 26(2-3): 121-125.
- 39) Boksa P, Luheshi GN. On the use of animal modeling to study maternal infection during pregnancy and prenatal cytokine exposure as risk factors for schizophrenia. *Clin Neurosci Res.* 2003; 3(4-5): 339-346.
- 40) Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res.* 2004; 48(1): 1-11.
- 41) Aygün E. Şizofreni Etiyolojisi. *Türkiye Klinikleri.* 2005; 1: 6-14.
- 42) Bebbington P, Wilkins S, Jones P, Foerster A, Murray R, Toone B, Lewis S. Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry.* 1993; 162: 72-79.
- 43) Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2011; 93(1): 23-58.
- 44) Cantor-Graae E, Pedersen CB, McNeil TF, Mortensen PB. Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Psychiatry.* 2003; 182: 117-122.
- 45) Baskak B BC, Saka MC. Şizofreni Etiyolojisinde Psiko-Sosyal Etmenlerin Rolü: Antipsikiyatriden Gen Çevre Etkilesimine. *Nöropsikiyatri Arsivi.* 2009; 46: 1-9.
- 46) Allin M, Murray R. Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *Curr Opin Psychiatr.* 2002; 15(1): 9-15.
- 47) Arıcıoğlu F. Şizofreni Norobiyolojisinde Gelismeler. *Turkiye Klinikleri J Psychiatry- Special Topics.* 2010; 3(2): 1-11.
- 48) Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry.* 1991; 148(11): 1474-1486.
- 49) Ebert MH, et al. *Psikiyatri Tanı ve Tedavi Kitabı.* Ankara. 2003; 260-277
- 50) Kang K, Huang XF, Wang Q, Deng C. Decreased density of serotonin 2A receptors in the superior temporal gyrus in schizophrenia--a postmortem study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33(5): 867-871.

- 51) Dean B, Crossland N, Boer S, Scarr E. Evidence for altered post-receptor modulation of the serotonin 2a receptor in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 104(1-3): 185-197.
- 52) Balım EÖ. Erken Başlangıçlı Şizofreni. *Klinik Psikiyatri.* 2001; 4: 60-70.
- 53) Fis NP, Berkem M. Development of neurotransmitter systems and their reflections on psychopathology. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2009; 19(3): 312-321.
- 54) Isık E, Taner E, Isık U. *Güncel Klinik Psikiyatri.* 2. baskı Ankara. 2008; 81-115.
- 55) Balcıoğlu İ, Kökrek Z. Endokrinoloji, immünoloji ve Şizofreni. *Düşünen Adam.* 1997; 10 (1): 42-48.
- 56) Üçok A. Şizofrenide Beyin Görüntüleme Yöntemleri. *Şizofreni Dizisi.* 1999; 3:86-93.
- 57) Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999;46: 729-739.
- 58) Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv* 2003; 3(1): 27-39.
- 59) Coyle JT. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1507-1514.
- 60) Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48(6): 563-568.
- 61) Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004; 363; 2063-2072.
- 62) Hafner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28: 17-54.
- 63) Dereboy İF. Şizofreniye İlişkin Psikanalitik Yaklaşımlar. *Şizofreni Dizisi.* 200; 1: 11-19.

- 64) Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62: 205–212.
- 65) Buckman TD, Kling AS, Eiduson S. Glutathion peroxidase and CT Scan abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1987; 28: 1349- 56.
- 66) Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA ve ark. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun*, 2001; 15(4): 319-39.
- 67) Loseva TM, Khondkarian OA. Thymus-dependent lymphocytes in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 1978; 78(2): 182-7.
- 68) Henneberg A, Riedl B, Dumke HO ve ark. T Lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 1980; 239: 283-284.
- 69) Cazzullo CL, Saresella M, Roda K ve ark. Increased levels of CD8+ and CD4+ 45RA+ lymphocytes in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 1998; 31(1): 49-55.
- 70) Mazzarello V, Cecchini A, Fenu G ve ark. Lymphocytes in schizophrenic patients under therapy: serological, morphological and cell subset findings. *Ital J Anat Embryol*, 2004; 109(3): 177-88.
- 71) Rudolf S, Schlenke P, Broocks A ve ark. Search for atypical lymphocytes in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 2004; 5(1): 33-7.
- 72) De Lisi EL, Goodman S. An analysis of lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 1982; 17: 1003-1008.
- 73) Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H ve ark. Is the arginine- nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2003; 47: 61- 65.
- 74) Derin D, Yazıcı A, Erkoc S. Sizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2001; 11: 174- 1782.
- 75) Akyol O, Herken H, Uz E, Fadilloğlu E, Unal S, Soğut S ve ark. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic

patients The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26: 995–1005.

- 76) Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Savas HA et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psych Research*. 2002; 36: 309–315.
- 77) Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(1): 283-285.
- 78) Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Alvir JM, Snyder PJ, Lieberman JA. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(10): 1437-1447.
- 79) Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 413-437.
- 80) Nilni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjørbak C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000; 275: 36124-36133.
- 81) Rybakowski F, Slopian A, Tyszkiewicz-Nwafor M. Inverse relationship between leptin increase and improvement in depressive symptoms in anorexia nervosa. *Neuro Endocrinol Lett* 2014; 35: 64-67.
- 82) Beumer W, Gibney SM, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *J Leukoc Biol* 2012; 92: 959-975.
- 83) Shelton RC, Miller AH. Inflammation in depression: is adiposity a cause? *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 41-53.
- 84) Falcao-Pires I. The apelinergic system: a promising therapeutic target. *Expert Opinion Therapeutic Targets* 2010;14, 633–645.
- 85) Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3(5): 705-13.
- 86) Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1764-1771.

- 87)** Kawamata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 2001; 1538(2-3): 162-171.
- 88)** Roberts EM, Newson MJ, Pope GR, Landgraf R, Lolait SJ, O'Carroll AM. Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *Journal of Endocrinology* 2009; 202 453–462.
- 89)** Wozniak S, Gee L, Wachtel M, Frezza E. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Digestive Diseases and Sciences* 2009; 54(9): 1847-1856.
- 90)** Foldes G, Horkay F, Szokodi I, et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 308(3): 480-485.
- 91)** Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol* 2005; 24(10): 1263-76.
- 92)** Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *Journal of Neurochemistry* 2000; 74(1): 34-41.
- 93)** Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, Imai N, Yoshida S, Toya Y, Fukamizu A, Kitamura H, Umemura S. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2006; 26(6): 1267-1272.
- 94)** Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology and Function. *Pharmacological Reviews* 2010; 62(3): 331-342.
- 95)** Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, Mo JR, Wang NB, Wang YJ, Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides* 2012; 33(1): 132-138.
- 96)** Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience* 2002; 113: 653-662.

- 97)** Taheri S, Murphy K, Cohen M, et al. The Effects of Centrally Administered Apelin-13 on Food Intake, Water Intake and Pituitary Hormone Release in Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 291: 1208–1212.
- 98)** Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, Lin Y, Fujii K, Iida M. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regulatory Peptides* 2005; 125: 55–59.
- 99)** O’Carroll A-M, Don AL & Lolait SJ. APJ receptor mRNA expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus: regulation by stress and glucocorticoids. *Journal of Neuroendocrinology* 2003; 15: 1095–1101.
- 100)** Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regulatory Peptides* 2005; 132: 27–32.
- 101)** Christensen, L. The effect of food intake on mood. *Clinical Nutrition* 2001; 20: 161–166.
- 102)** Licinio-Paixao J. Hyperinsulinemia; a mediator of decreased food intake and weight loss in anorexia nervosa and major depression. *Medical Hypotheses* 1989; 28: 125–130.
- 103)** Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor antagonists to treat depression and anxiety. *Journal of Psychiatric Research* 1999; 33: 181-214.
- 104)** Kokare DM, Dandekar MP, Singru PS, Gupta GL, Subhedar NK. Involvement of Alpha-MSH in the social isolation induced anxiety and depression-like behaviors in rat. *Neuropharmacology* 2010; 58: 1009-1018.
- 105)** Stogner KA, Holmes PV. Neuropeptide-Y exerts antidepressant-like effects in the forced swim test in rats. *European Journal of Pharmacology* 2000;387: 9–10.
- 106)** Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience* 2008; 11: 752-753.
- 107)** Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1431–7.

- 108)** Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M. “Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin”, *Science*, 2005; 307: 426-430.
- 109)** Beltowski, J. “Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity?”, *Med Sci Monit*, 2006; 12: 112-119.
- 110)** Kendal-Wright CE, Hubbard D, Bryant-Greenwood GD. Chronic stretching of amniotic epithelial cells increases pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF/visfatin) expression and protects them from apoptosis. *Placenta*. 2008; 29: 255–265.
- 111)** Hector J, Schwarzloh B, Goehring J, Strate TG, Hess UF, et al. TNF-alpha alters visfatin and adiponectin levels in human fat. *Horm Metab Res*. 2007; 39: 250–255.
- 112)** Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia*. 2006; 49: 1909-1914.
- 113)** Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ. Elevated plasma levels of visfatin/pre-B cell colony–enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 91: 295-299.
- 114)** Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004; 113(9): 1318-27.
- 115)** Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006; 49: 744-7
- 116)** Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer HJ, McGehee RE Jr, Fried SK, Kern PA: Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 666-672.
- 117)** Süheyla Görar, Cavit Çulha, Yavuz Selim Demir, Rüştü Serter, Yalçın Aral. Visfatin: Obezite ve Metabolik Sendrom ile İlişkisi. *Türk JEM*. 2010; 14: 35-8.
- 118)** Dostalova I, Sedlackova D, et al. Serum visfatin levels in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Physiological Research* 2009; 58: 903–907.

- 119) Dahmen N, Manderscheid N, Helfrich J, Musholt PB, Forst T, et al. Elevated Peripheral Visfatin Levels in Narcoleptic Patients. *PLoS ONE* 2008; 3(8): 2980.
- 120) Sainsbury A, Zhang L. Role of the arcuate nucleus of the hypothalamus in regulation of body weight during energy deficit. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 109–119.
- 121) Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(4): 271-9.
- 122) Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322: 193-4.
- 123) Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1): 18-23.
- 124) Ergün A. Yağ hücrelerinden salınan maddeler, resistin ve insülin direnci. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56(1): 25-30.
- 125) Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin/ Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-g action in humans. *Diabetes* 2001; 50(10): 2199-202.
- 126) Weber-Hamann B, Kratzsch J, Kopf D, Lederbogen F, Gilles M, Heuser I, Deuschle M. Resistin and adiponectin in major depression: the association with free cortisol and effects of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res.* 2007; 41: 344–350.
- 127) Zeugmann S, Quante A, Heuser I, Schwarzer R, Angheliescu I. Inflammatory biomarkers in 70 depressed inpatients with and without the metabolic syndrome. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71: 1007–1016.
- 128) Brunetti L, Orlando G, Recinella L, Michelotto B, Ferrante C, Vacca M. Resistin, but not adiponectin, inhibits dopamine and norepinephrine release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol.* 2004; 493: 41–44.
- 129) Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, et al. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2012; 46: 389–393.
- 130) Soeiro-de-Souza MG. Lithium decreases plasma adiponectin levels in bipolar depression. *Neurosci Lett* 2014; 564: 111-4.

- 131)** Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Arica S, Can Y, Erduran D. Serum adiponectin and resistin levels in patients with obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2012; 136: 979–982.
- 132)** Dostalova I, Kunesova M, Duskova J, Papezova H, Nedvidkova J. Adipose tissue resistin levels in patients with anorexia nervosa. *Nutrition.* 2006; 22: 977–983.
- 133)** L Brunetti, B Michelotto, G Orlando, M Vacca. Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 372: 237–240.
- 134)** Kay SR, Flszbein A, Opfer LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin.* 1987; 13(2): 261.
- 135)** Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Goğuş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1999; 14(44): 23-32.
- 136)** Guy W. *Assessment Manual for Psychopharmacology.* Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication 1976; 218–222.
- 137)** Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *Journal of Endocrinology* 2013; 219(1): R13-R35.
- 138)** Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & Therapeutics* 2005;107: 198 – 211.
- 139)** Cheng B, Chen J, Bai B, Xin Q. Neuroprotection of apelin and its signaling pathway. *Peptides* 2012;37: 171–173.
- 140)** Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, Mo JR, Wang NB, Wang YJ, Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides* 2012; 33(1): 132-138.
- 141)** Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neuroscience Letters* 2003;353: 1–4.
- 142)** Licinio-Paixao J. Hyperinsulinemia; a mediator of decreased food intake and weight loss in anorexia nervosa and major depression. *Medical Hypotheses* 1989;28: 125–130.

- 143)** Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor antagonists to treat depression and anxiety. *Journal of Psychiatric Research* 1999; 33: 181-214.
- 144)** Ziora K, Os'wiecimska J, S'wietochowska, Ziora D, Ostrowska Z, Stojewska M, Klimacka-Nawrot E, Dyduch A, Błon'ska-Fajfrowska B. Assessment of Serum Apelin Levels in Girls with Anorexia Nervosa. *Journal of Clinic Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 2935-2941.
- 145)** Zhang CR, Xia CM, Jiang MY, et al. Repeated electroacupuncture attenuating of apelin expression and function in the rostral ventrolateral medulla in stress-induced hypertensive rats. *Brain Research Bulletin* 2013; 53-62.
- 146)** Krist J, Wieder K, Kloting N, et al. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obesity Facts* 2013; 6: 57-69.
- 147)** Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, Garcia-Fuentes E. Apelin Levels Are Increased in Morbidly Obese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Obesity Surgery* 2009; 19: 1574–1580.
- 148)** Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology* 2013; 139: 909-918.
- 149)** Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp Gerontol.* 1999; 34: 721-732.
- 150)** Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24(suppl 2): S80-S85.
- 151)** Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. *Neuroscience.* 2002; 113: 607-615.
- 152)** Waldstein SR, Siegel EL, Lefkowitz D, et al. Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004; 35: 1294-1298.

- 153)** Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*. 2003; 61: 76-80.
- 154)** Basoglu C, Oner O, Gunes C, Semiz UB, et al. Plasma orexin A, ghrelin, cholecystokinin, visfatin, leptin and agouti-related protein levels during 6-week olanzapine treatment in first-episode male patients with psychosis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010; 25: 165–171.
- 155)** Filippatos TD, Deremezis CS, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J. Endocrinol. Invest*. 2007; 30: 323–326.
- 156)** Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism* 2007; 56:565–570.
- 157)** Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocelak P, Semik-Grabarczyk E, Holecki M, Dabrowski P, Skorupa A. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007; 56: 1131–1134.
- 158)** Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Wu MT, Lai MM, Lin CC. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism* 2007; 56: 1216–1220.
- 159)** Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006; 91: 3165–3170.
- 160)** Marietta Stadler et al. Effects of smoking cessation on b-cell function, insulin sensitivity, body weight, and appetite. *European Journal of Endocrinology* 2014; 170: 219–227
- 161)** Lopez-Bermejo A, de ZF, az-Silva M, Vicente MP, Valls C, Ibanez L. Cord serum visfatin at term birth: maternal smoking unmask the relation to foetal growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 77–81.
- 162)** Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared With Insulin in Women With Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2009; 113(1): 193-205.

- 163)** Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany). 2003; 81(4): 218-26.
- 164)** Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 331-5.
- 165)** Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 57-63.
- 166)** Yang J, Li M, Wu CY, Wang H, Xu QS, Deng JY. Reduced resistin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83:1471-4.
- 167)** Reilly M.P, Lehrke M, Wolfe M.L, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932-9.
- 168)** Sundén-Cullberg J, Nyström T, Lee ML, Mullins GE, Tokics L, Andersson J, et al. Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35(6): 1536-42.
- 169)** Koch A, Gressner OA, Sanson E, Tacke F, Trautwein C. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Crit Care* 2009; 13(3): R95.
- 170)** Cekmez F, Canpolat FE, Cetinkaya M, Aydinöz S, Aydemir G, Karademir F, et al. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. *Eur Cytokine Netw* 2011; 22(2): 113-7.
- 171)** Sana S, et al. Putative roles of circulating resistin in patients with asthma, COPD and cigarette smokers. *Disease Markers* 2011; 31: 1–7.
- 172)** Moretti E, Collodel G, Mazzi L, Campagna M, Iacoponi F, Figura N. Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele. *Fertil Steril*. 2014; 102(2): 354-60.

8. EKLER

Ek 1: Sosyodemoğrafik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

ADI/ SOYADI:

ADRES VE TELEFON:

YAŞ(YIL):

CİNSİYET: 1) ERKEK 2) KADIN

SİGARA KULLANIYOR MU? 1) HAYIR 2) EVET

KİLO (KG): BOY (CM): VKİ (KG / M2):

HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ YAŞI:

HASTALIK SÜRESİ(YIL):

HASTANEYE YATIŞ SAYISI:

İNTİHAR GİRİŞİMİ VAR MI 1) YOK 2) VAR

ŞİZOFRENİ ALT TİPİ :

1)PARANOİD OLANTİP2)PARANOİD OLMAYAN TİP

ŞİZOFRENİ AİLE ÖYKÜSÜ VAR MI 1) YOK 2) VAR

PANNS SKORU:

KGİ:

Ek-2: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS)**POZİTİF VE NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (PANSS)**

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ								GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ							
P1. Sanrılar	1	2	3	4	5	6	7	G1. Bedensel kaygı	1	2	3	4	5	6	7
P2.Düşünce dağınıklığı	1	2	3	4	5	6	7	G2: Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
P3. Varsanılar	1	2	3	4	5	6	7	G3. Suçluluk duyguları	1	2	3	4	5	6	7
P4. Taşkınlık	1	2	3	4	5	6	7	G4. Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
P5. Büyüklük duyguları	1	2	3	4	5	6	7	G5. Manyerizm ve vucut durumu	1	2	3	4	5	6	7
P6. Süphecilik/kötülük görme	1	2	3	4	5	6	7	G6. Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
P7. Düşmanca tutum	1	2	3	4	5	6	7	G7. Motor yavaşlama	1	2	3	4	5	6	7
								G8.İşbirliği Kuramama	1	2	3	4	5	6	7
NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ								G9. Olağan dışı düşünce içeriği	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda küntlük	1	2	3	4	5	6	7	G10. Yönelim bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
N2.Duygusal İçe çekilme	1	2	3	4	5	6	7	G11. Dikkat azalması	1	2	3	4	5	6	7
N3. İlişki kurmada güçlük	1	2	3	4	5	6	7	G12. Yargılama ve içgörü eksikliği	1	2	3	4	5	6	7
N4. Pasif/kayıtsız biçimde kendini toplumdaki çekme	1	2	3	4	5	6	7	G13. İrade bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
N5. Soyut düşünme güçlüğü	1	2	3	4	5	6	7	G14.Dürtü kontrolsüzlüğü	1	2	3	4	5	6	7
N6. Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	1	2	3	4	5	6	7	G15. Zihinsel aşırı uğraşı	1	2	3	4	5	6	7
N7. Stereotipik düşünme	1	2	3	4	5	6	7	G16. Aktif biçimde sosyal kaçınma	1	2	3	4	5	6	7

1: Yok 2: Çok Hafif 3: Hafif 4: Orta 5: Orta/Ağır 6: Ağır 7: Çok ağır

PUANLAMA: Pozitif belirtiler:
Toplam

Negatif belirtiler:

Genel psikopatoloji:

Ek-3: Klinik Global izlenim ÖlÇeği

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

Ek-4: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmanın Konusu	: İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarının serum apelin, visfatin ve resistin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması
Araştırmanın Amacı	: İlk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarının serum apelin, visfatin ve resistin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması
Katılma Süresi:	12 ay
Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı:	90

Bu çalışmada ilk atak psikoz ve kronik şizofreni hastalarının serum apelin, visfatin ve resistin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması yapılacaktır. Bu nedenle sizlerden kolunuzdaki toplar amarlardan 1 defa kan alınacaktır. Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. Herhangi bir sorun olduğunda gerekli işlem hemen hastanede yapılacaktır. Sizin kimliğinizle ilgili bilgiler tamamen gizli tutulacaktır. Bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	
VASI VEYA VEKİL	
Adı Soyadı: Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza:
Yakınlığı:	
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Doç. Dr. Mustafa ARI Adresi: M.K.Ü Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD	Telefon : 0 326 2291000/3531 Faks : 0 İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Doç. Dr. Mustafa ARI Adresi: M.K.Ü Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD	Telefon : 0 326 2291000/3531 Faks : 0 İmza
TANIK:	
Adı Soyadı: Görevi Adresi:	Telefon : (0) Faks : (0) İmza

NOT: Bu belge dört örnek halinde hazırlanacak, birer örnek araştırmacı, gönüllü, tanık ve kurum tarafından saklanacaktır.

9-ÖZGEÇMİŞ

12.04.1986 yılında Gaziantep'te doğdum. İlk ve orta öğrenimimi tamamladıktan sonra 2000 yılında Fıtnat Nuri Tekerekođlu Anadolu Lisesi'ne başladım. 2004 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi'ne başladım, 2010 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nden mezun oldum. 2010-2011 yılları arasında İstanbul Esenler Toplum Sağlığı Merkezine bağlı olarak pratisyen hekim statüsünde aile hekimi olarak görev yaptım. 2011 Ağustos ayında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda asistan doktor olarak görev yapmaya başladım, 2012 Aralık ayında halen görev yapmakta olduğum Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na asistan doktor olarak yatay geçiş ile geldim.