

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İKİUÇLU I BOZUKLUKTA KLİNİK İYİLEŞME İLE İLİŞKİLİ  
LİPİT-LİPOPROTEİN VE LEPTİN DEĞİŞİMLERİ**

**Ayşegül GİRAY**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**HAZİRAN-2006**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
TABLolar LİSTESİ .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İkiuçlu Bozukluk .....	3
2.2. İkiuçlu Bozukluk Klinik Formları.....	3
2.3. İkiuçlu Bozukluk Epidemiyolojisi.....	5
2.4. İkiuçlu Bozukluğun Sosyal Etkileri.....	7
2.5. İkiuçlu Bozuklukta Genetik Etkenler.....	7
2.5.1. Gen ve Çevre Etkileşimiyle İlgili Modeller .....	9
2.5.2. İntihar ile İlgili Genetik Çalışmalar .....	10
2.5.3. Sonuç .....	10
2.6. İkiuçlu Bozuklukta Nörotransmitter Etkenler.....	10
2.6.1. Noradrenerjik Sistem .....	11
2.6.2. Serotonerjik Sistem .....	11
2.6.3. Dopaminerjik Sistem.....	12
2.6.4. Diğer Nörotransmitter Sistemler .....	12
2.7. Antipsikotik İlaçlar .....	13
2.7.1. Antipsikotik Seçimi.....	13
2.7.2. Duygudurum Düzenleyiciler.....	13
2.8. İkiuçlu Bozukluk Tedavisinde Kullanılan Diğer İlaçlar .....	14
2.8.1. Klasik Antipsikotikler .....	14

2.8.2. Yeni nesil Antipsikotikler .....	15
2.8.3. Benzodiazepinler .....	16
2.9. İkiüçlü Bozukluk Tedavisinde Diğer Yaklaşımlar.....	16
2.9.1. Etki Mekanizması.....	17
2.10. Leptin.....	17
2.10.1. Leptinin Yapısı.....	18
2.10.2. Leptinin Sentezi ve Yıkımı .....	18
2.10.3. Leptinin Biyolojik İşlevleri.....	19
2.11. Lipid ve Lipoprotein Metabolizması .....	21
2.11.1. Plazma Lipoproteinleri .....	22
2.11.1.1. Şilomikronların Metabolizması .....	22
2.11.1.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması.....	23
2.11.1.3. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması	23
2.11.1.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması.....	24
2.12. Psikiyatrik Hastalıklarda Obezite, Leptin, Lipid ve Lipoproteinler .....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri .....	27
3.2. Çalışma Şeması.....	27
3.3. Kullanılan Cihaz ve Gereçler.....	28
3.4. Total Kolesterol Saptanması .....	28
3.5. Trigliserit Saptanması .....	29
3.6. HDL-kolesterol Saptanması .....	30
3.7. LDL-kolesterol Saptanması.....	30
3.8. Leptin Saptanması.....	31
3.8.1. İnsan Leptin ELISA Kitinin İçeriği.....	32
3.8.2. Örneklerin Toplanması ve Çalışma için Hazırlanması ..	33
3.8.3. Leptin Ölçüm Basamakları.....	33
3.9. Vücut Kitle İndeksin Hesaplanması.....	35
3.10. İstatistiksel Analiz.....	35

4. BULGULAR .....	36
5. TARTIŞMA .....	46
6. KAYNAKLAR .....	56

## Yüksek Lisans Tezi

# İKİÜÇLÜ I BOZUKLUKTA KLİNİK İYİLEŞME İLE İLİŞKİLİ LİPİT-LİPOPROTEİN VE LEPTİN DEĞİŞİMLERİ

GİRAY, AYŞEGÜL

Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya ve Klinik Biyokimya Ana Bilim Dalı

**Tez Yöneticisi** : Doç. Dr. A. Binnur Erbağcı

Haziran-2006, Sayfa 63

## ÖZET

İkiüçlü I Bozukluğun (İB I) obezite, Diabetes Mellitus, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için yüksek risk ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Bu prospektif çalışmaya dışardan takip edilen 31 erişkin İB I hastası (18-56 yaş, 16K/15E) dahil edilmiş ve incelenmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ), serum leptin, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-k), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-k) ve trigliserit düzeyleri birinci gün (manik faz) ve 1 ay naturalistik medikal tedavi sonrası saptanmıştır.

Erkek hastalarda total kolesterol ve trigliserit düzeyleri anlamlı bir artış göstermiştir ( $p<0.05$ ). Kadın hastalarda ise total kolesterol ve LDL-k artışları anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (sırasıyla;  $p: 0.066$  ve  $p: 0.056$ ). Ancak NCEP ATP III sınıflamasına göre KVH için artmış risk taşıyan hasta sayısı hem kadın hem erkek hastalarda artış göstermiştir. Her iki cinste de VKİ anlamlı ancak küçük miktarda ( $0.56\pm 0.14 \text{ kg/m}^2$ ) artmış, ancak serum leptin düzeylerinde benzer bir değişim saptanmamıştır. Tedavi öncesi-sonrası leptin değişimi bağımlı değişken olarak kabul edilen genel doğrusal model sonuçları cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı ve önceki hecme tipinin anlamlı etkisini göstermektedir (%68.7,  $p<0.007$ ).

Sonuçlarımız İB I hastalarında klinik iyileşmenin anlamlı VKİ ve serum lipit ve/veya lipoprotein değişimleri ile her iki cinste farklı özellik taşıyan ilişkisini göstermektedir. Bu değişim ilaçların doğrudan veya dolaylı etkisinden ve yaşam tarzı değişikliklerinden kaynaklanabilir. Ayrıca sistemik lipit ve lipoprotein değişimlerinin hücre membran lipit bileşenlerini etkileyerek duyudurum üzerine olumlu etki göstermesi de söz konusu olabilir.

**Anahtar kelimeler** : İkiüçlü I Bozukluk, Vücut Kitle İndeksi, LDL-k, leptin, kolesterol, trigliserit

**M.S. Thesis**

**LIPID-LIPOPROTEIN AND LEPTIN CHANGES ASSOCIATED WITH FULL REMISSION IN  
BIPOLAR I DISORDER**

GİRAY, AYŞEGÜL

Gaziantep University, Graduate School of Health Sciences  
Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry

**Supervisor :** Assoc. Prof. Dr. A. Binnur Erbağcı

June-2006, 63 pages

Bipolar I disorder (BD I) has been associated with increased risk for obesity, Diabetes Mellitus, metabolic syndrome and cardiovascular disease (CVD).

Thirty-one adult outpatients (18-56 years, 16F/15M) with BD I at manic phase were recruited and interviewed for this prospective study. Body Mass Index (BMI), serum leptin, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and triglycerides were analysed at first day (manic phase) and after 1 month's naturalistic medical therapy.

In male subjects total cholesterol and triglycerides levels were significantly increased ( $p<0.05$ ). In female subjects total cholesterol and LDL-c increments did not reach significance level ( $p:0.066$  and  $p:0.056$  respectively). However according to the NCEP ATP III classification, number of patients carrying increased risk for CVD increased in both male and female patients. In both sexes serum leptin levels did not accompany significant but relatively small ( $0.56\pm 0.14$  kg/m<sup>2</sup>) BMI rises. According to the general linear model, pre-after treatment leptin changes as the dependent variable, sex, beginning age and previous attack type were significant contributors (68.7%,  $p<0.007$ ).

These results suggest that remission in BD I is associated with significant BMI and systemic lipid and/or lipoprotein differences in both sexes, but in different patterns. These differences may be due to direct or indirect effect of drugs and life style changes. However it is also possible that alterations in plasma lipid and lipoproteins could positively affect mood by affecting cell membrane lipid content.

Key words : Bipolar I disorder, Body Mass Index, cholesterol, leptin, triglycerides, LDL-c

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans dönemimde, gerçekten bana her türlü sabır, iyi niyet, tahammül gösteren ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım ve saygıdeğer hocam Sayın

Doç. Dr. A. Binnur Erbağcı' ya, bana burada geçirdiğim süre zarfında gösterdikleri anlayışları ve bilimsel katkılarından dolayı bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet Tarakçioğlu, bölümümüz hocaları sayın Doç. Dr. Necat Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. İclal Geyikli ve deney safhasında yardımlarını esirgemeyen Uzman Dr. Rukiye Deveci, Arş. Gör. Dr. Nurdan Özlü Ceylan ve Yük. Kim. Emine Namıduru' ya teşekkürü bir borç bilirim.

Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Haluk Savaş hocama bana bölümlerinde yüksek lisans tezimi yapma olanağı sağlamaları ve her türlü bilimsel katkılarından dolayı ayrıca aynı bölümde Arş. Gör. Dr. Feridun Bülbül' e tez aşamamda gösterdiği anlayışı ve yardımlarından dolayı gönülden teşekkürler.

Okul müdürüm Emin KAPLAN' a göstermiş olduğu iyi niyet, sıkılmadan beni dinleyen öğretmen arkadaşlarıma, daima destek aileme samimiyet ve ilgilerinden dolayı teşekkür ederim.

Ayşegül GİRAY

## TABLolar LİSTESİ

	Sayfa
<b>Tablo 1:</b> Cinsiyete göre ayrılan iki uçlu bozukluk hastalarının yaş dağılımı.....	36
<b>Tablo 2:</b> İB hastalarının 1. ve 30. gün BRS, HDÖ ve CGI skorları.....	37
<b>Tablo 3:</b> Erkek hastalarda 1. ve 30. gün saptanan total kolesterol, trigliserit, HDL-c, VLDL-c ve LDL-c düzeyleri.....	38
<b>Tablo 4:</b> Kadın hastalarda 1. ve 30. gün saptanan total kolesterol, trigliserit, HDL-c, VLDL-c ve LDL-c düzeyleri.....	40
<b>Tablo 5 :</b> Her iki cinste 1. ve 30. gün saptanan lipit düzeylerinin ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı erişkin tedavi paneli III'e göre gruplandırılması.....	40
<b>Tablo 6:</b> Erkek hastalarda 1. ve 30. gün saptanan VKİ ve serum leptin değerleri.....	43
<b>Tablo 7:</b> Kadın hastalarda 1. ve 30. gün saptanan VKİ ve serum leptin değerleri.....	44
<b>Tablo 8:</b> İB hastalarında 1. ve 30. gün saptanan leptin düzeyleri arasındaki farkın bağımlı değişken olarak kabul edildiği genel doğrusal analiz sonuçları.....	46
	47



## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1:</b> Tedavi öncesi dönemde saptanan leptin düzeyleri.....	39
<b>Şekil 2:</b> Birinci ve 30. günlerde erkek hastalarda saptanan trigliserit, total kolesterol, LDL-c, HDL-c düzeyleri.....	41
<b>Şekil 3:</b> Birinci ve 30. günlerde kadın hastalarda saptanan trigliserit, total kolesterol, LDL-c, HDL-c düzeyleri.....	42
<b>Şekil 4:</b> Birinci ve 30. günlerde erkek hastalarda saptanan leptin düzeyleri....	45
<b>Şekil 5:</b> Birinci ve 30. günlerde kadın hastalarda saptanan leptin düzeyleri....	46

## **SEMBOLLER VE KISALTMALAR**

AA	Atipik Antipsikotikler
ACAT	Açıl Kolesterol Açıl Transferaz
Apo B-48	Apolipoprotein B-48
Apo B-100	Apolipoprotein B-100
ATP	Erişkin Tedavi Paneli (Adults Treatment Panel)
BRS	Bech-Rafaelsen Mani Skalası
CGI	Klinik Global İzlenim
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DD	Duygudurum Düzenleyiciler
DM	Diabetes Mellitus
DSM-IV	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 4. Baskı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV)
ELİSA	Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
EKT	Elektrokonvülsif Tedavi
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
HDL-k	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HDÖ	Hamilton Depresyon Ölçeği
HMG	3-Hidroksi-3-metilglutaril
İB	ikiuçlu Bozukluk
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LCAT	Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LDL-k	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MARCKS	Myristoylated alanine-rich C kinase substrate
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NPY	Nöropeptid Y

NTM	Nörotransmitter
TAP	Tipik Antipsikotik
TPH	Triptofan Hidroksilaz
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL -k	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
5-HT <sub>2C</sub>	Serotonin (5-hidroksitriptamin-2C)

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İkiüçlü bozukluk (İB), tekrarlayan hecmelerle seyreden, hecmeler sırasında kişinin biliş, düşünme, algılama, duygulanım, çevre ile uyum sağlama gibi temel merkezi sinir sistemi (MSS) işlevlerinin bozulabildiği ve bu hecmeler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği, kronik gidişli bir bozukluktur (1,2).

Mental hastalığı olan çoğu bireyin primer bakımının sınırlı olması nedeniyle hekimler psikiyatrik hastalıklar ve/veya tedavileriyle ilişkili fiziksel risklere özen göstermektedirler (2). IB hastaları obezite, metabolik sendrom, Diabetes Mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için genel populasyondan daha yüksek risk taşımaktadırlar. Obezite ayrıca depresyon, anksiyete ve diğer psikiyatrik hastalıklar için de risk oluşturmaktadır (3). İB hastalarında kilo artışı ve dislipidemi için risk faktörleri arasında ko-morbid aşırı yeme bozukluğu, depresif ataklar, aşırı karbonhidrat tüketimi, egzersiz yokluğu bulunmaktadır. Ancak çevresel faktörlerin psikiyatrik hastalıklarda görülen metabolik bozuklukların tek nedeni olmadığı, belirli psikiyatrik tanılar ve tedavilerin metabolik sendrom riski gelişimine olumsuz etkileri bilinmektedir (2).

Duygudurum düzenleyiciler (DD) örneğin, lityum ve divalproeks İB hastalarında kilo artışı ve takiben tedaviye uyumsuzluk ile ilişkilidir. Atipik antipsikotikler (AA) ekstrapiramidal sendromlar ve tardiv diskinezi için azalmış risk taşıdığı, negatif semptom ve bilişsel disfonksiyona karşı etkinliği daha güçlü olduğu için İB'de yaygın şekilde kullanılmaktadır. AA kullanımının da kilo artışı ve dislipidemi ile ilişkisi bilinmektedir (2,3,4 -10). Bu yan etkiler DM ve KVH riskini artırırken, diğer taraftan hastaların tedaviye uyumunu da etkileyebilmektedir. Amerikan Diabet Birliği bazı atipik antipsikotiklerin kullanımında rutin tarama ve takip yapılmasını önermektedir. Bu takip ve mental hastalıkları olan riskli hastaların tümüne genellenebilir. Tedavi öncesi yaklaşım obezite, DM, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için öz ve soy geçmiş sorgulaması, boy ve ağırlık, bel çevresi, kan basıncı, açlık plazma glukozu ve lipit profilini içermektedir (2,11).

Leptin başlıca beyaz ve kahverengi yağ dokusu hücrelerinden salgılanan, vücut yağ miktarı hakkında hipotalamusa bilgi aktararak besin alımı ve enerji tüketimini düzenleyen bir hormondur (12,13). Yüksek serum düzeyleri sıklıkla leptin direnci ve obezite ile ilişkilidir (14,15). Leptinin duygudurum üzerine etkilerini kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve nöropeptid Y (NPY) aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir (16-18). NPY hipotalamusta iştah uyarıcı önemli bir moleküldür. Glukokortikoidler ve insülin NPY düzeylerini uyarırken, leptin ve östrojenlerin baskıladığı saptanmıştır (19,20).

Plazma lipid düzeylerinin de duygudurum üzerine etkileri ileri sürülmüştür. Kolesterol düşürmeye yönelik tedavi yaklaşımlarının impulsif-agresif davranışlara veya intihara bağlı ölüm riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Düşük kolesterol düzeyleri, depresyon, dikkat dağınıklığı, antisosyal kişilik gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Leptinin yağ asiti ve trigliserit sentezini azaltarak ve yağ oksidasyonunu artırarak hücre içi lipit konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (21).

Bu ileriye dönük ve kendi içinde kontrollü çalışmada bir grup İB hastasının manik atak ve 30 günlük tedavi sonrasında sağlanan ötimik dönemde leptin, trigliserit, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-k) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-k) düzeylerini ve VKİ'lerini saptayarak klinik iyileşme ile lipit, lipoprotein ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin hastaların bireysel özelliklerinden bağımsız değerlendirilmesini amaçladık. Duygudurum değişiklikleri ile bu parametreler arasındaki ilişkinin yönü çalışmamızda saptanmamış ancak tartışılmıştır. Bu çalışma artmış risk taşıyan psikiyatrik hastalarda Vücut Kitle İndeksi (VKİ), plazma lipit ve lipoproteinlerinin takip ve tedavi planlanmasında değerlendirilmesinin önemli olabileceğine dikkat çekmektedir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. İKİUÇLU BOZUKLUK**

İkiuçlu bozukluk (İB) belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini kapsayan karışık hecmelerle giden ve bu hecmeler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği, süregen seyirli ve hecmelerle seyreden bir duygulanım bozukluğudur (1, 22).

Hastaların yaşamları süresince içine girdikleri tüm hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif, daha küçük bir kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır (1). Her iki dönemin ortak özelliği, kişinin duygu durumunda olağan gidişten farklı nitelikte ve süreklilik gösteren duygusal bir yaşantı olmasıdır. Bu farklılık, depresif dönemde duygulanımda izlenen elem ve keder yönünde (disfori) ya da manik dönemde izlenen neşe tarzında bir artıştır (öfori) (22). Mani belirtilerinin süre ve şiddet olarak daha hafif seyrettiği durumlar ise "hipomani" olarak adlandırılır (1).

Hem depresif hem de manik döneme ait belirtilerin bir arada bulunduğu karışık özellikli olgularda ise, tabloya neşeden çok iritabilite (huzursuzluk) hakim olup (disforik mani), bu tablolar da tipik görünümlü tablolar kadar sık rastlanmaktadır (1). Manik ya da depresif hecmeler bir yıl içinde dört veya daha fazla izleniyorsa, bu duruma "Hızlı Döngülü İkiuçlu Bozukluk" adı verilmekte olup, bu tablolar kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir (22).

### **2. 2. İKİUÇLU BOZUKLUK KLİNİK FORMLARI**

İkiuçlu hastaları kendi içinde taşıdıkları ortak özelliklere göre alt gruplara ayırma hem teorik hem de klinik pratikte önemlidir. Klinik olarak her bir alt grubun ilaçlara yanıtı değişkenlik gösterebilir. Kuramsal olarak bu ayrımların hastalığın etiyoloji ve patogenezinin anlaşılması açısından da ilerleme sağlayabileceği ileri sürülmektedir (23).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV (DSM IV) sınıflandırmasında (1994) 4 tip İB yer almıştır; İB I, İB II, Siklotimi ve Başka Türü Adlandırılmayan İB. DSM IV antidepresan tedavinin yol açtığı manik nöbetleri "maddenin neden olduğu manik hecme" tanımı altında ayrıca ele alarak, bunları İkiüçlü I bozukluğunun içine dahil etmemiştir. Öte yandan karışık ve hipomanik hecmeler için de ayrı ölçütler getirmiştir (1).

DSM IV-TR sınıflandırması (2000) DSM IV' ten farklı olmayıp, burada yer alanlar;

- I . İkiüçlü I ve İkiüçlü II bozukluk,
- II. Siklotimik bozukluk,
- III. Başka türlü adlandırılmayan İB,
- IV. ...'e bağlı duygudurum bozukluğu, (genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlıdır)
- V. Başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu

İkiüçlü I bozukluk: Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir ya da daha fazla manik ya da karışık hecmelerle seyreden dönemler izlenir. Tanı için manik hecmenin görülmesi gereklidir. Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir major depresif hecme izlenir (tanı için depresif hecmenin görülmesi şart değildir). Manik ya da depresif hecmeler, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi, ilaç kötüye kullanımı, ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. İkiüçlü I bozukluğa kadın ve erkeklerde benzer oranlarda rastlanır (1).

İkiüçlü II bozukluk: Geçmişte ya da şu anda bir ya da daha fazla major depresif hecme izlenmelidir ve en az bir hipomanik hecme bulunmalıdır. Duygudurum hecmeleri, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi ya da ilaç kötüye kullanımı, depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bu bozukluk, bazen "hipomanik hecmelerle giden

tekrarlayıcı major depresif hecme" olarak da isimlendirilir. İkiüçlü II bozukluk, kadınlarda daha sık izlenir (1).

Akiskal'ın İkiüçlü Bozukluk Altıtipini Sınıflandırması (2000) (24):

İkiüçlü I bozukluk: En az bir manik hecmenin varlığı gereklidir. İkiüçlü I hastalarda aşırı psikotik belirtiler ya da şizoaffektif varyantlar da izlenebilir.

İkiüçlü II bozukluk: Tekrarlayıcı kendiliğinden hipomanik ve depresif hecmeler vardır. İkiüçlü II'nin de tekrarlayıcı kısa hipomani siklotimi ve depresyon atakları gibi çeşitli varyantları vardır.

Silik İB (soft bipolarity/pseudounipolar): Hipertimik mizaç ve ailede ikiüçlü öyküsü vardır.

İkiüçlü III bozukluk: Antidepresan ilaçlarla hipomanik nöbet izlenen depresif hastalardır. Bu ilaçları kullanan hastaların yaklaşık %10'u böyle hecmelerle karşılaşmaktadır.

Disforik mani: Mani belirtilerine, en az iki depresif belirti eşlik etmektedir.

Spontan hipomani: 1 -3 gün süren ve 4 günden kısa olan hipomanik ataklardır.

Tekuçlü depresyon: Hipomani, siklotimi, hipertimik bozukluk ya da ikiüçlü aile öyküsü olmayan depresif hastalardır.

### **2. 3. İKİÜÇLÜ BOZUKLUK EPİDEMİYOLOJİSİ**

Epidemiyolojik araştırmalar, tüm duygudurum bozukluklarının 40 yaşın altında daha sık izlendiğini ortaya koymuştur. Major Depresif Bozukluk 20-40 yaş arasında başlarken, İB daha erken yaşta başlamakta olup, ortalama başlangıç yaşı 20 civarındadır. Kadın ve erkekte başlama yaşı önemli fark göstermemektedir (1). İkiüçlü bozukluğun yaşam boyu riski % 0,5 ile % 1,5 arasındadır. Hastaların % 10'unda ilk hecme 50 yaşından sonra başlamaktadır. % 20-30' unda ise ilk hecme 21 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (1).

Cinsiyet ve kültürel etkenlerin İB üzerine etkisi saptanmamıştır. Kadın/erkek oranı=1 olmasına rağmen, hecmeler cinsiyete göre farklılık göstermektedir.



Örneğin; erkeklerde ilk başlangıç hecmeleri daha çok manik olup, daha sonrasında da manik hecmeler kadınlara oranla daha sıktır. Erkeklerde manik hecmeler daha sık, kadınlarda ise depresif hecmeler daha sıktır. Kadınlar daha fazla karışık hecme yaşamaktadır. Ailesinde ikiüçlü bozukluk olan hastalarda risk artarken, ayrı yaşayan ve boşanmış kişilerde risk ayrıca artmaktadır (1).

Sosyoekonomik duruma ilişkin veriler kesin değildir. Kentlerin kenar mahallelerinde yaşayanlarda merkezi bölgelerde yaşayanlara göre risk daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanında, son yıllarda, daha çok şehirlerde ve üst sosyoekonomik düzeyde izlendiğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Erkek ikiüçlü hastalarda daha fazla madde kötüye kullanımı ve alkol kullanım bozukluğu bildirilmektedir (1).

Hastalar yaşam boyu ortalama 8 -10 hecme geçirirler. Ancak hızlı döngülü ikiüçlü hastalarda olduğu gibi, bazı hastalar çok daha fazla sayıda atak geçirmektedir. Hastaların %28'inde hecmeler mevsimsel özellik göstermektedir. Hastalığın kalıtsal yüklülüğü sonucunda bir sonraki nesilde tekrarladığı zaman başlama yaşı daha erken, prognoz daha kötü seyretmektedir (1).

Erken başlayan olgular (18 yaşından önce), geç başlayanlara göre (40 yaşından sonra) daha fazla psikotik hecme, daha fazla karma hecme, daha fazla oranda panik bozukluğu birlikteliği gösterirler. Yine erken başlayanların birinci derece akrabalarında duygudurum bozukluğu öyküsü de daha fazladır. Bunlar genel olarak daha ağır seyrederek ve koruyucu lityum tedavisine daha düşük yanıt verirler. Hastaların % 40'ının tedavi görmediği ve % 15-25'inin intihar ettiği ileri sürülmektedir. Tüm duygudurum bozukluklarının % 10-20'sini ikiüçlü bozukluklar oluşturmaktadır (1).

İkiüçlü hastalardaki intihar girişimlerinin ölümcül sonuçlanma olasılığı, genel popülasyondaki oranlardan 15 kat fazladır. İkiüçlü depresyondaki hastalarda intihar davranışı ise ikiüçlü manidekinden 35 kat daha fazladır (1).

Özetle; ikiüçlü bozukluğun yaşam boyu riski: % 0,5-1,5 olup, 20'li yaşlarda başlar, kadın erkek, oranı eşittir. Aile öyküsü olanda, ayrı yaşayanda, sıktır. %66 hastada bir başka eksen I bozukluğu olup, erkekte alkol madde kullanımı sıktır. İkiüçlü bozukluğu olan hastaların % 28'inde hecmeler mevsimsel özellik gösterir. Erkeklerde, genellikle ilk hecme ve sonraki hecmelerde mani sıktır, Kadınlarda, genellikle ilk hecme ve sonrakilerde depresyon sıktır, Kadınlarda daha fazla karışık hecme izlenir (1).

## **2. 4. İKİÜÇLÜ BOZUKLUĞUN SOSYAL ETKİLERİ**

Genel topluma oranla; ikiüçlü hastalardaki boşanma oranı 3 kat daha fazladır. İşsizlik oranı 2 kat daha fazladır. İntihar oranı 30 kat daha fazla olup, hastaların % 25-50'si yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunur ve %10-15'i intihar sonucu yaşamlarını kaybederler. Manik dönemde aşırı para harcama, trafik kazası yapma ya da suç işleme gibi kişinin kendine ve çevreye zarar verici olaylar ya da alkol madde kötüye kullanımı da çok sık izlenebilir. Tedavi harcamaları, hastaneye yatırılma, iş gücü kaybı vb. nedenlerle ekonomik kayıplara neden olabilir (23).

## **2.5. İKİÜÇLÜ BOZUKLUKTA GENETİK ETKENLER**

İkiüçlü hastalarla yapılan aile çalışmaları hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir. İkiüçlü bozukluğu olan kişilerin I. derece akrabalarında İB riski % 4.5 tur. Normal popülasyonda ise bu oran çok daha düşüktür (% 0. 4 -1.6). Buna karşın ikiüçlü bozukluğu olanların akrabalarında tekuçlü bozukluk oranı daha yüksektir (% 14,8). İkiüçlü depresyon ile major depresif bozukluk arasında yapılan karşılaştırmalar ise, genetik etkenlerin ikiüçlü depresyonda daha önemli olduğunu göstermektedir (25). İkiüçlü I bozukluğu olan hastaların, I. derece akrabalarında İB I görülme oranı çeşitli araştırmalarda % 4 - 24 arasında bulunmuştur. Her iki ebeveynde İB olması halinde çocukta ortaya çıkma olasılığı % 75' tir (25).

Biyolojik anne-babasinda duygudurum bozukluğu hikayesi olan çocuklar, sağlıklı anne-babaya evlatlık verilseler bile, bunlardaki İB oranının yüksek olduğu görülmektedir. Buna karşın sağlıklı anne-babadan doğup, duygulanım bozukluğu olan aileye evlatlık verilen çocuklarda ikiüçlü hastalık oranı yüksek değildir. Bu veriler de hastalık oluşumunda genetik etkenlerin rol oynadığını desteklemektedir (1).

İkiz çalışmalarında, monozigotik ve dizigotik ikizler karşılaştırılmış ve monozigotiklerde hastalığa dizigotlardan 3 kat daha fazla rastlandığı öne sürülmüştür (konkordans oranları 0,22 ye karşı 0,67). Bu da hastalığın genetik geçiş gücünün yüksek olduğunu göstermektedir. Yine konkordans oranlarındaki bu belirgin fark, major bir genetik bileşenin rol oynadığını desteklemektedir (25).

Eğer iki genetik lokus bir kromozomda yakın olarak bir arada bulunuyorsa, genetik olarak bağlantıdan söz edilmektedir. Bağlantı analizlerinde gen haritalanması için bu ilişkiler üzerinde durulmaktadır (1). Duygudurum bozuklukları ve özellikle de İB ile yapılan bağlantı çalışmaları, ikiüçlü bozukluğun güçlü bir genetik zemininin olduğunu göstermekte ve bir kaç kromozom alanında bozukluk olabileceğini göstermektedir. Duygudurum bozukluklarının karmaşık ve heterojen yapısı genetik araştırmalarda önemli bir sorun olup, bu da araştırmaların gücünü azaltmaktadır. İkiüçlü ailelerle yapılan bir araştırmada, kromozom 4p üzerinde Dopamin reseptörü D-5 geni ile alfa-2 reseptör geni arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (1).

X kromozomuyla ilgili çalışmalar: Önceleri X kromozomuyla ilgili olarak penetransı tam olmayan, X dominant kalıtımla geçişten söz edilmekteydi. X kromozomu üzerindeki tartışmaların başlangıçtaki kuvveti azalmakla beraber, bazı ailelerde hastalığın X kromozomu ile bağlantılı olabileceği bugün de ileri sürülmektedir. X kromozomu üzerinde yerleşmiş olan faktör IX ile ikiüçlü hastalık arasında olası bir bağlantıdan söz edilmiştir (1).

Radhakrishna ve ark. (26)'nın yaşları 25-40 arasında değişen 13 ikiçüklü bozukluğu olan Türk hastada yaptıkları çalışmada kromozom 20p11.2-q11.2 lokusunun bu bozukluğa güçlü bir şekilde yatkınlaştırıcı rol oynadığını bulmuşlardır.

Nörotransmitter (NTM) metabolizmasında rol alan proteinler: Tirozin hidroksilaz, tirozinaz enzimleri, dopamin D-2 reseptörü, dopamin D-4 reseptörü, triptofan hidroksilaz genleri monoaminergik nöronal iletimde önemli rol oynadığından, bu alanların ikiçüklü ve tekuçlu bozukluklarda rol oynayabileceği düşünülmektedir (1). Serotonin taşıyıcısı, ACE geninin I/D polymorfizmi, 3, 5, 6, 12, 16, 18, 21. kromozomlarla ilgili çalışmalar sitozin-adenozin-guanin trinukleotidlerinin ardı sıra tekrarlarında artma (antisipasyon fenomeni) ile ilgili sonuçlar üzerinde de durulmaktadır. Major depresyonda serotonerjik sistemdeki işlev bozukluğunun varlığı gösterilmiş ve serotonin almaçlarına seçici olarak etki eden ilaçların da depresyonu etkili olarak tedavi edebildiği izlenmiştir. Bu nedenle serotonin taşıyıcısı ile ilgili genetik bir anormalliğin varlığı düşünülmüştür. Ancak taşıyıcı genin bir allelinin var olması tekuçlu depresyon için yüksek risk oluşturmaktaysa da, ikiçüklü hastalar için bu ilişki bulunamamıştır. Tirozin hidroksilaz geni ile İkiçüklü bozukluk arasında ise zayıf bir ilişki kurulmuştur (1).

### **2.5.1. Gen Ve Çevre Etkileşimiyle İlgili Modeller**

Gen ve çevre etkileşimiyle ilgili bazı modeller de ileri sürülmekte olup, bunlar içinde şu ikisi ön planda yer almaktadır: Birinci modele göre bireydeki hastalık ana-babadan kalıtılmakta, çevresel şartlar da hastalığın ortaya çıkmasında hazırlayıcı rol oynamaktadır. Bu modelde genlerin etkisi ile çevre etkisi bağımsız kuvvetler olarak ele alınmaktadır. İkinci modelde ise genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimi daha fazla olup, genetik kalıtım doğrudan çevresel etkenlerce etkilenmektedir. Örneğin depresif hecmenin ortaya çıkışı çevreden gelen etkiler zeminde var olan genlerin ifadesini (ekspresyon) etkilemektedir (1).

### **2.5.2. İntihar İle İlgili Genetik Çalışmalar**

Çalışmalar intihar davranışı ile genetik yapının ilgili olabileceğini desteklemektedir. İntihar davranışı ailesel geçiş göstermektedir. Ailede intihar öyküsünün varlığı hem intiharları hem de girişim sayısını artırmaktadır (1).

Postmortem çalışmalar serotonin düzeyinin frontal korteks ve beyin sapında azaldığını desteklemektedir. Postmortem reseptör çalışmaları intihar kurbanlarında presinaptik ve postsinaptik serotonin almaçlarının etkilenmiş olduğunu göstermiştir (1).

### **2.5.3. Sonuç**

Bütün bu araştırmalar, ikiçülu bozukluğun klasik Mendel genetik yasalarıyla kalımsal geçiş göstermediğini ve tek bir genetik alanla belirlenen dominant geçişe de uymadığını göstermektedir (1). Özetle, İB, birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik -poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktoriyel) bir kalıtım ile genetik geçiş göstermektedir (1).

## **2.6. İKİUÇLU BOZUKLUKTA NÖROTRANSMİTTER ETKENLER**

İkiçülu bozukluğun patofizyolojisinin anlaşılması, çoğunlukla tedaviden yola çıkılarak olmuştur. Örneğin; rezerpin kullanımının depresyona neden olabilmesine karşın manik belirtileri azalttığının gözlenmesi ve daha sonra da bu ilacın mono aminleri azalttığının gösterilmesi, depresyonun mono aminlerdeki azalma, maninin ise tersine mono aminlerde artma ile ortaya çıktığı görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur. Böylece uzun süredir geçerliliğini koruyan "mono amin varsayımı" ortaya çıkmıştır (27).

### **2.6.1. Noradrenerjik Sistem**

Araştırmaların çoğu, monoaminerjik, özellikle de noradrenerjik sistem işlevlerinde artış olduğunu ileri sürmektedir. Manik epizod sırasında noradrenalin metabolitlerinin plazmada arttığı bilinmektedir. Sinaptik aralıkta katekolamin miktarını arttıran stimulanlar, ya da trisiklik antidepresanlar manik nöbetlere neden olabilmektedir. Öte yandan, adrenerjik-kolinerjik sistem arasındaki denge bozukluğu üzerinde de durulmuş ve kolinerjik yetersizliğin maninin ortaya çıkmasında önemli bir etken olabileceği öne sürülmüştür (27).

### **2.6.2. Serotonerjik Sistem**

Serotonin metabolizmasıyla ilgili görüşler de ileri sürülmektedir. Serotoninin beyin fonksiyonlarını inhibe edici ve kolaylaştırıcı yönleri vardır. Örneğin, önemli bir uyku, iştah, vücut sıcaklığı, metabolizma ve cinsellik düzenleyicisidir. Serotonin inhibitörleri, memeliler ve sürüngen türlerinde agresif davranışları meydana getirirler. Serotonerjik nöronlar, hipotalamus hücrelerinin, uyku-uyanma döngüsü, vücut sıcaklığı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen fonksiyonları gibi düzenli sirkadien ritmlerinin düzenlenmesini noradrenalin ve dopamin ile birlikte yönlendirir. 5-HT' in sinirsel iletimi (nörotransmisyonu), genetik kontrol altındadır. Bununla birlikte, 5-HT' in düzeyleri akut streste artarken, kronik streste azalır (27).

Serotonin öncülü L-Triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır. Buna karşın, triptofan eksikliği özellikle daha önce depresif bozukluk geğirmiş hastalarda depresif belirtilere neden olmakta ve bu nedenle triptofan eksikliğinin serotonerjik disfonksiyonu olan ve ilerde depresyon geliştirmesi muhtemel kişileri saptamada kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ancak depresyonlu hastaların birinci derece yakınlarında bu etki gösterilememiş, ayrıca iki uçlu hastalarda yapılan araştırmalarda da, triptofan eksikliği ile manik ya da depresif epizodların etkilenmediği ileri sürülmüştür (1,27).

Serotonerjik sistemin iki uçlu bozukluktaki rolü, lityumun serotonerjik sistem üzerindeki etkisi nedeniyle gündemde kalmaktadır.

Psikotrop ilaçlar; serotonini

- 1- Serotonerjik nöronun depolama kapasitesini azaltarak,
- 2- Serotonin sentezini inhibe ederek,
- 3- Serotonini metabolize eden monoamin oksidaz enzimini inhibe ederek,
- 4- Gerialım taşıyıcılarını inhibe ederek etkileyebilir (1).

Birçok ilaç; serotonin ve norepinefrin sentezini, depolanmasını, salınmasını ve gerialımını çeşitli yerlerde etkiler (1, 27).

### **2.6.3. Dopaminerjik Sistem**

Mani tablolarının kokain, L-Dopa vb. gibi dopaminerjik maddeleri artıran ilaçlarla uyarılabilmesi, buna karşın antipsikotik ilaçlar gibi dopamin antagonistlerinin anti-manik etkinliğe sahip olması, mani oluşumunda dopaminerjik sistemin rolünün de tartışılmasına neden olmuştur. Manide dopaminerjik sistemin aktivitesinde uyarılma vardır. Manik epizod sırasında beyin omurilik sıvısında dopamin metaboliti olan homovalinik asit serotonin metaboliti 5-Hidroksi indol asetik asit ve sodyum düzeyleri yüksek bulunmuştur. Depresif epizotta ise bu metabolitler azalmaktadır (27).

### **2.6.4. Diğer Nörotransmitter Sistemleri**

Asetilkolinin sinaptik salınımının depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Gama amino bütirik asit (GABA) işlevinin artışıyla ilişkilendirilen antidepresan etki, GABA' nın duygudurumunun kontrolündeki olası rolünü düşündürmektedir. Beyinde glutamat reseptörlerinin blokajının duygudurumunu düzenleyici etki oluşturduğu ileri sürülmektedir (27).

## 2.7. ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

Bugün için IB'lerin kesin bir tedavisi yoktur. Ancak uygulanan tedavi morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Tedavide amaçlanan epizodların sıklığını, şiddetini ve psikososyal sonuçlarını azaltmak, epizodlar arasındaki psikososyal işlevselliği artırmaktır. Akut alevlenmelerin tedavisi, rekürrenslerin önlenmesi, epizodlar arasındaki işlevselliği artırmak ve hastayı ve ailesini bilgilendirmek, içgörü kazandırmak ve desteklemek, ikiçülu hastalara tedavi yaklaşımının önde gelen amaçları olarak görülebilir (27).

### 2.7.1. Antipsikotik Seçimi

Ağır ya da psikotik özellikler içeren manik dönemin sağaltımında atipik ve klasik antipsikotikler duygudurum dengeleyiciye ek olarak kullanılabilir. Atipik ve klasik antipsikotikler arasında seçim yaparken her iki grubun olumlu ve olumsuz özellikleri (klasik antipsikotiklerin tardif diskinezi riski, depresif belirtileri tetikleme riski; atipik antipsikotiklerin yüksek maliyeti ve kilo artışı, hiperprolaktinemi gibi yan etkileri vb.) dikkate alınmalıdır (28).

### 2.7.2. Duygudurum Düzenleyiciler

Günümüzde kullanılan duygudurum dengeleyici ilaçların başlıcaları; lityum, karbamazepin ve valproattır. Diğerleri; lamotrijin, gabapentin ve topiramaf' tır (27,28).

**Lityum:** Lityum manik ve depresif epizotların akut tedavisinde ve hastayı tekrarlayıcı manik ve depresif epizodlardan korumada etkilidir. Ayrıca lityumun hecmeler arasında görülen duygudurum oynamalarını da azalttığı bilinmektedir. Lityumun etki düzeneği ile ilgili pek çok görüş ileri sürülmekle birlikte klinik etkisini hangi yolla oluşturduğu netlik kazanmamıştır. Diaçilgliserol, inositol trifosfat, cAMP gibi ikinci habercilerin düzeylerinde azalma, Na-K ATPaz aktivitesinde değişime yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca triptofanın serotonerjik hücre içine girişini ve serotoninin presinaptik salınımını etkileyerek serotonerjik iletimi arttırmaktadır (27).



Lityumun proteinkinaz-C aktivitesinde azalmaya yol açtığı da ileri sürülmektedir. Myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) zarla ilişkisi olan bir fosfoprotein substrattır. Protein kinaz C aktivasyonu ile MARCKS fosforile olur ve aktif hale geçer. Lityumun kronik kullanımı ile duygudurumu düzenleyici etkisinde MARCKS önemli bir hedef alanı olarak gündeme getirilmektedir (27). Lityum tedavisinin ilerleyen dönemlerinde hastaların %4'ünde hipotiroidizm görülmektedir. Kilo alımı en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Kilo artışı lityumun karbonhidrat metabolizması üzerine karmaşık etkisi ile ortaya çıktığı gibi, hipotiroidizmden de kaynaklanabilir (27,28).

**Valproik asit:** Valproatın antiepileptik ve duygudurum düzenleyici etkilerinin düzeneği kesin olarak bilinmemekle birlikte, en çok destek gören varsayıma göre GABA işlevlerini güçlendirmesiyle ortaya çıkmaktadır. Valproatın hücreye sodyum girişini azaltıp, potasyum çıkışını artırarak hücrenin uyarılma yeteneğini azalttığı ve böylece genel bir inhibisyon oluşturduğu da ileri sürülmektedir (27,28).

**Karbamazepin:** Karbamazepinin etki düzeneği genel olarak, iyon kanalları ve NTM' ler üzerine olan etkisiyle açıklanmaya çalışılmaktadır (27,28).

İkiüçlü bozukluk tedavisinde kullanılan diğer duygu durum düzenleyiciler: gabapentin, lamotrijin' dir.

## **2.8. İB TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR**

### **2.8.1. Klasik antipsikotikler**

Klorpromazin ve haloperidol, uzun yıllardır akut manide etkili ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Bunların dışında; pimozid, thiotiksen ve zuklopentiksol de manik epizod sırasında referans ilaçlar olarak kullanılmıştır. Antipsikotik ilaçlar sadece sedatif değil, aynı zamanda antimanik etkileri de olan ilaçlardır.

**Klorpromazin:** Fenotiyazin türevidir. Beyinde postsinaptik mezolimbik dopaminerjik ve alfa-adrenerjik reseptörleri ve hipotalamik hipofizer hormonların salgılanmasını baskılar. Retiküler aktive edici sistemi baskılayarak bazal metabolizmayı, vücut ısısını, uyanıklığı, vazomotor tonusu ve emezisi etkilediği düşünülmektedir (27,28).

### 2.8.2. Yeni nesil antipsikotikler

Manik hecme sırasında etkinliği üzerinde en çok çalışılan ilaçlar; klozapin, risperidon, olanzapin ve ketiapindir. Bu ilaçların ikiçülu bozuklukta kullanımının yararlı olduğu bildirilmektedir. Yeterli düzeyde duygudurum düzenleyici almasına rağmen epizotların tekrarladığı hastalarda ya da sık döngülü seyir gösteren bu ilaçlar da kullanılmaktadır (27,28).

**Klozapin:** Dibenzodiazepine türevidir. Etki düzeneği; karma reseptör aktivitesi gösterir. Beyinde striatal bölgeden çok mezolimbik bölgeyi etkiler. Dopamin, serotonin, adrenerjik alfa-1, alfa-2 ve histamin-1 reseptörlerini değişken kuvvetlerde bloke eder. Histamin-1 reseptör blokajı ile %4 kilo alımı yapar (27,28).

**Ketiapin:** Dibenzothiazepin türevidir. Bu ilacın, antipsikotik etkinliği, dopamin tip 2 (D2) ve serotonin tip 2 (5-HT2) antagonizminin bir bileşimi aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, beyinde birçok nörotransmitter reseptörünün bir antagonistidir. Kilo artışı ve tokluk serum trigliserit ve kolesterol düzeylerinde artış izlenebilir (27,28).

**Risperidon:** Benzisoksazol türevidir, karışık serotonin-dopamin antagonistidir. Konstipasyon, gastrointestinal rahatsızlık, ağız kuruluğu, dispepsi, kusma, abdominal ağrı, bulantı, iştahsızlık, kilo alma gibi yan etkileri mevcuttur (27,28).

**Olanzapin:** Thienobenzodiazepin türevidir. Beyinde mezolimbik bölgeye etkilidir, karma reseptör aktivitesi gösterir. Serotonin, dopamin, adrenerjik alfa-1 ve histamin-1 reseptörlerini bloke eder. Ağız kuruluğu, konstipasyon, karın ağrısı, kilo alma, iştah artması gibi yan etkileri mevcuttur. Kilo alımıyla bağlantılı olarak tip 2 diabet olgu birimi vardır (27,28).

### 2.8.3. Benzodiazepinler

**Klonazepam:** Güçlü bir benzodiazepin olan klonazepam 7-nitrobenzodiazepin türevidir; antikonvulzan etkinliği nedeniyle myoklonik ve absans nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır. GABA etkinliğini arttırarak etkinlik gösterdiği düşünülmektedir ( 27,28).

**Lorezepam:** Kısa etkili bir benzodiazepin olan ilaçtır (27,28).

## 2.9 İKİÜÇLÜ BOZUKLUK TEDAVİSİNDE DİĞER YAKLAŞIMLAR

Elektrokonvülsif Tedavinin (EKT) antikonvulzan etki gösterdiği bilinmektedir. İB depresif ve akut manik döneminde belirtilerin yatıştırılmasında antipsikotiklere yakın düzeyde etkilidir (1,27,28). Hezeyan, stuporlu ve intihar olasılığı olan depresyonlar, hızlı döngülü gidiş gösteren depresif dönemler ile ağır manik eksitasyonlar ve disforik mani bilateral EKT'ye iyi yanıt verir. EKT'nin ilaçlardan yarar görmeyen dirençli dönemlerde ya da manik epizotta kullanılan ilaçların ağır yan etkilere sebep olması durumlarında, (örneğin; lethal katatoni, maling hipertermi gibi) uygulanması önerilmektedir.

Bazı hastalarda EKT'nin profilaktik etkisi olduğu da bildirilmektedir. Hiçbir ilaca yanıt alınamadığı durumlarda ve çok gerektiğinde bir seçenek olarak idame EKT tedavisi de uygulanabilir (27,28).

### 2.9.1. Etki Mekanizması :

EKT'nin istenen etkileri ve yan etkilerinin görülebilmesi için bilateral jeneralize konvulsiyonun oluşturulmuş olması gerekir. Bu katılmalarla, psikiyatrik belirtilerin azalması arasındaki ilişkiyi bulmak üzere (1) nörokimyasal ve (2) nörofizyolojik araştırmalar yapılmaktadır.

(1) Nörokimyasal varsayım, bir dizi EKT uygulamasından sonra görülen klinik düzelmenin nörotransmitter işlevindeki değişiklikler sonucu ortaya çıktığını ileri sürmektedir.  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin "down regülasyonu", postsinaptik serotonin reseptörlerinde artış, GABA sentez ve salınımının azalması, muskarinik asetik kolin reseptörlerinde azalma ile ilgili araştırma verileri bulunmaktadır.

(2) İdiyopatik epilepsiye nörofizyolojik yaklaşım, katılma sırasında metabolik yönden hiperaktif olan bölgelerinin katılmadan hemen sonra oldukça hipoaktif olduğunu göstermiştir. Nörokimyasal ve nörofizyolojik bulgularla ilişkili olabilecek bir gözlem EKT' nin antikonvulsan etki göstermesidir yani EKT' nin yinelenmesi hastanın konvulsiyon eşiğini yükseltmektedir (27,28).

### 2.10. LEPTİN

Leptin yağ dokusundan salgılanan, santral sinir sistemi ve periferik organlar arasında beslenme durumunun bir sinyali olarak görev alan bir hormondur. Leptin, 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından obezite geninin bir ürünü olarak keşfedildi (29). Leptinin biyolojik aktivitesinin yokluğunun hayvanlarda obezite ile sonuçlandığının gösterilmesiyle insan obezitesinin tedavisinde leptinin potansiyel kullanımı üzerine geniş araştırmalar yapıldı. Ayrıca obezite ile ilgili hastalıkların araştırılmasında leptin, yeni bir patofizyolojik belirteç olarak değerlendirilmiştir (29,30).

### 2.10.1. Leptinin Yapısı

Leptin, 167 amino asitlik bir peptid olarak sentezlenir. Amino ucundaki 21 amino asitlik sinyal peptid mikrozomlar içine translokasyonu takiben molekülden ayrılır. Dolaşımdaki leptin 146 amino asitlik bir peptittir ve 14.000-16.000 dalton molekül ağırlığına sahiptir. İnsan leptini, fare ve sıçan leptini ile % 83-84 homoloji göstermektedir. Leptinin kristal yapısı dörtlü heliks yapısı ile uzun zincirli helikal yapıli sitokin ailesine benzemektedir (29).

### 2.10.2. Leptinin Sentezi ve Yıkımı

Leptin obezite geninin (ob gen) ürünüdür. Leptin geni 3 ekzon ve 2 introndan ibarettir ve insanlarda 7. kromozom (7q31.3) üzerinde bulunmaktadır. Bu gen 3.5 kb'lık bir mRNA içinde kopyalanmış olup 167 amino asitlik pro-hormon olan leptini kodlamaktadır. Leptin geni transkripsiyonu ve translasyonu yağ dokusunda, plasentada ve sindirim sisteminde görülmektedir. Leptin, normal vücut ağırlığında, vücut kütle indeksi ve vücut yağ yüzdesinden çok, yağ kütlesi ile daha iyi bir ilişki gösterir (3, 21, 29, 30). Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu, yağ dokusundaki leptin mRNA'sı miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Buna ilave olarak, diğer metabolik ve endokrin faktörler yağ hücrelerindeki leptin geni transkripsiyonun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadırlar. İnsülin, hayvanlarda leptin mRNA'sının önemli bir düzenleyicisidir, fakat bu etki insanlarda açık olarak bilinmemektedir.  $\beta_3$ -adrenerjik reseptör agonistleri, leptin mRNA'sının düzeylerini azaltırlar. Kadın cinsiyet hormonlarından 17- $\beta$ -östradiol, leptin mRNA'sının üretimini uyarmaktadır (3, 21, 29, 30).

Plazma leptin konsantrasyonu vücut yağ miktarı ile korelasyon göstermekle beraber, cinsiyetin de leptin düzeylerine önemli bir etkisi vardır. Aynı yağ miktarına sahip kadınlar, erkeklere göre 2 kat daha yüksek leptin düzeylerine sahiptirler. Cinsiyetler arasında leptin düzeylerindeki farklılığın cinsiyet hormonları, insülin,

büyüme hormonu, katekolaminler, vücut yağ dağılımı ve primer genetik etkilerden kaynaklandığı kabul edilmektedir (3, 21, 29, 30).

Enerji alımında ve büyüme-gelişmedeki değişiklikler serum leptin konsantrasyonlarını etkileyebilir. İnsan ve hayvan çalışmalarında, kilo kaybının leptin düzeylerini azalttığı, kilo artışının ise plazma leptin konsantrasyonunu önemli derecede arttırdığı tespit edilmiştir. Yağ dokusundaki yağ miktarı artışı da leptin üretimini artırır . Ayrıca plazma leptin konsantrasyonları, metabolik hormonlar ve vücudun enerji ihtiyaçlarından da etkilenmektedir (3, 21, 29, 30).

İnsan leptini, beyaz yağ dokusu hücrelerinden sirkadiyen ve pulsatil bir tarzda salgılanmaktadır. Leptin salgısı noktürnal bir artış gösterir. Plasentada da en az yağ dokusundaki kadar leptin sentezi gerçekleşir. Leptinin, fetüs için bir büyüme faktörü olarak veya anneden fetüse beslenme durumunun bir sinyali olarak fonksiyon görebileceği belirtilmiştir (3, 21, 29, 30).

İnsan leptinin plazma yarılanma ömrü  $24.9 \pm 4.4$  dakikadır. Obezlerde ve vücut ağırlığı normal olan bireylerde leptinin plazma yarılanma ömrü aynıdır. Dolaşımda leptinin bu kısa yarı ömrü başlıca glomerüler filtrasyon aracılı renal klirensle bağlıdır (3, 21, 29, 30).

### **2.10.3. Leptinin Biyolojik İşlevleri**

Leptin, yağ hücresinden beyine metabolik durumu aktaran bir sinyaldir. Leptin hipotalamus, damar gelişimi, otonom sinir sistemi, adrenal bez, over, pankreas adacık hücreleri, hipofiz bezi ve kemik iliği üzerinde santral ve periferik etkilere sahiptir. Bu etkiler leptinin ilgili organlardaki özgül reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar (3, 21, 29, 30).

Leptinin temel işlevi, vücut ağırlığını düzenlemektir. Leptin obezite karşıtı bir hormondur. Leptin hipotalamustaki reseptörleri üzerinden nöropeptid Y (NPY) gibi iştah artırıcı peptitlerin sentezini baskılayarak gıda alımını kısıtlamakta ve enerji tüketimini arttırmaktadır. Leptinin beyinde etki gösterebilmesi için kan beyin engelini

geçmesi ve hipotalamustaki hedeflerine ulaşması gerekmektedir. Leptinin beyine geçişi, doyurulabilir özel taşıyıcı bir sistem ile sağlanmaktadır (29-32).

Periferik leptin konsantrasyonlarındaki dakikalık dalgalanmalar, hipotalamus-hipofiz-over ve hipotalamus-hipofiz-adrenal bez eksenlerini etkilemektedir. Bu da leptinin davranış, stres ile ilişkili endokrin işlev ve üreme üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Nöroendokrin işlevini düzenlenmesinde leptin önemli bir role sahiptir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın işlevinin düzenlenmesine leptin katkıda bulunmaktadır. Plazma leptin konsantrasyonları ile adrenokortikotropik hormon düzeyleri arasında ters bir ilişki vardır. Leptin, böbreklerde ve adrenal bezde sempatik sinir sistemi etkinliğini arttırmaktadır. Leptin üremede de anahtar bir role sahiptir. Leptin geni eksikliği olan hipogonadizmi yetişkinlerde üreme sisteminin olgunlaşması leptin tedavisi ile uyarılabilir. Hipotalamus-hipofiz-over ekseninin hormonları ve leptin arasında dinamik bir ilişki vardır. Menstrüel siklusun orta ve geç foliküler evresi sırasında plazma leptin konsantrasyonları LH ile uyumlu bir artış göstermektedir. Geceleri serum leptin ve östradiol düzeylerinde uyumlu bir artış izlenir. Böylece leptin ve hipotalamus-hipofiz-over aksının hormonları arasındaki bu kapalı ilişki, beslenme durumu ve üreme fonksiyonu arasındaki bağlantıyı sağlar (3, 29, 31). Ayrıca leptinin damar gelişimini ve hematopoezisi uyarıcı fonksiyonlarının da olduğu gösterilmiştir. Sindirim sisteminde de leptin reseptörleri vardır, ancak leptinin sindirim sistemindeki rolü açık değildir. Leptinin pankreas adacık hücrelerinde insülin salgısını düzenleyici etkileri de vardır (21, 29, 31).

Leptin, gıda alımını sınırlayan ve enerji tüketimini arttıran obezite karşıtı bir hormon olmasına rağmen, obezlerde leptin düzeyleri daha yüksektir. Leptinin sentezi, salgılanması, dolaşımda taşınması, kan beyin engelini geçişi, reseptörlerine bağlanması veya sinyal iletim yolundaki bozukluklar nedeniyle, leptinin beklenen etkileri görülmemekte ve sonuçta obezite ortaya çıkmaktadır. Leptin geni eksikliği veya leptin reseptör bozukluğunun, hayvanlarda obeziteye sebep olduğu tespit edilmiştir. Ancak şimdiye kadar sadece birkaç obez insanda leptin reseptörü veya leptin geninde bir bozukluk tanımlanmıştır. Bununla beraber insanlarda obez kişilerin çoğu yüksek leptin düzeylerine sahiptirler. Böylece insan obezitesi leptin direncinin bir sonucu olabilir (30-32). Hiperfaji, obezite, DM ve insülin direncine duyarlık,

büyümenin gecikmesi, hipotiroidizm, vücut ısısında azalma, enerji tüketiminde azalma, immün işlevlerinde azalma, infertilite, plazma glukokortikoid düzeylerinde artış ve kemik gelişiminin bozulmasının leptin eksikliği veya leptin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda leptin molekülü veya leptin reseptöründeki mutasyonların; çocuklarda obeziteye, yetişkinlerde ise morbid obezite ve hipogonadizme sebep olduğu rapor edilmiştir. Leptin mutasyonu veya leptin eksikliği olan kişiler, biyosentetik insan leptini ile tedaviden fayda görürlerken, leptin reseptör mutasyonu olanlarda bu tedavinin faydası görülmemiştir (29,30).

## **2.11. LİPİD VE LİPOPROTEİN METABOLİZMASI**

Lipitler polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan ekstrakte edilebilen, hidrofobik organik moleküllerin heterojen bir grubudur. Sulu çözeltilerde çözünmediklerinden dolayı, vücutta membran lipidleri ve adipositlerdeki gibi triaçilgliserol damlacıkları olarak bulunurlar ve plazmada lipoprotein partiküller olarak taşınırlar. Plazma lipoproteinleri apolipoproteinler olarak adlandırılan özgün proteinler ve lipidlerin moleküler kompleksleridir. Bu dinamik partiküllerin sentez, yıkım ve plazmadan uzaklaştırılmaları sabit bir denge durumundadır. Lipoproteinlerin partikülleri başlıca; şilomikronlar, VLDL, LDL ve HDL'den meydana gelir. Lipoproteinler hem lipitleri plazmada taşıırken çözünür tutmak hem de lipid içeriklerini dokulara verebilmek için etkili bir mekanizma işlevini yerine getirirler (33).



## 2.11.1. Plazma Lipoproteinleri

### 2.11.1.1. Şilomikronların Metabolizması

Şilomikronlar barsak mukoza hücrelerinde üretilir ve besinsel triaçilgliserol, kolesterol ve kolesterol esterlerini ayrıca bu hücrelerde yapılan ilave lipidleri periferik dokulara taşırlar. Barsak mukoza hücreleri tarafından salıverilen partikül "nascent" şilomikron olarak adlandırılır ve apolipoprotein B-48 (apo-B48) içerir. Şilomikron plazmaya ulaştığında apolipoprotein E ve apolipoprotein C' leri alarak hızla değişikliğe uğrar. Şilomikronların aldığı bu apoproteinlerin kaynağı dolaşımdaki HDL' dir. Şilomikronlar içindeki triaçilgliseroller lipoprotein lipaz tarafından serbest yağ asitleri ve gliserole yıkılarak iskelet kası ve yağ dokusu başta olmak üzere kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer tarafından kullanılır. Bu enzim başlıca yağ ve kas hücreleri tarafından sentez edilir ve salgılanır. Lipoprotein lipaz dolaşımdaki lipoprotein partiküllerinde bulunan apo CII tarafından aktive edilir. Triaçilgliserolün hidroliziyle oluşan serbest yağ asitleri doğrudan komşu kas ve yağ hücrelerine girebilirler ya da hücreler tarafından alınıncaya kadar serum albuminine bağlı olarak kanda taşınabilirler. Şilomikron çekirdeğindeki triaçilgliseroller lipoprotein lipaz tarafından yıkılırken, boyutları küçülür yoğunluğu ise artar. Ayrıca C apoproteinleri de HDL' ye geri dönerek şilomikron kalıntılarını oluşturur (33).

Şilomikron kalıntıları, kolesterol esterleri, fosfolipid, protein ve bir miktar triaçilgliserol içerirler. Şilomikron kalıntıları apo E, apo B-48 ile birlikte karaciğer reseptörleri tarafından tanınır, hidroliz edilir, kolesterol ve fosfolipitlerin azotlu bazları (örneğin; kolin, etanolamin) vücut tarafından tekrar kullanılabilir. Şilomikrondan salınan kolesterol, hücrenin 3-Hidroksi-3-metilglutaril redüktaz (HMG-redüktaz) içeriğinde bir azalmaya neden olarak ve ayrıca enzimi allosterik olarak inhibe ederek karaciğerin de novo kolesterol sentez hızını düzenler (33).

### **2.11.1.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması**

VLDL'ler karaciğerde üretilir. Bu lipoproteinler büyük çoğunlukla triaçilgliserollerden oluşmuştur. İşlevleri lipidleri karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. VLDL'ler karaciğerden apolipoprotein B-100 (apoB-100) ve A-I' i içeren olgunlaşmamış VLDL partikülleri olarak salıverilirler. Bunlar dolaşımdaki HDL' den de apo C-II ve E almalıdırlar. VLDL' ler dolaşımda yapısal değişikliğe uğrarlar. Triaçilgliserolleri lipoprotein lipaz tarafından yıkılır, bu durum VLDL'nin boyutlarının küçülmesine ve daha yoğun olmasına neden olur. C ve E apolipoproteinlerinden oluşan yüzey bileşenleri HDL' ye transfer edilir. Son olarak kolesterol esterleri bir yer değiştirme reaksiyonuyla HDL'den VLDL'ye transfer edilir. Bu tepkime, kolesterol ester transfer proteini tarafından sağlanır. Bu değişikliklerden sonra, VLDL plazmada LDL' ye dönüştürülür (33).

### **2.11.1.3. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması**

LDL partikülleri apo B-100' ü tutar fakat diğer apolipoproteinlerini HDL' ye verir. LDL, VLDL' den çok daha az triaçilgliserol içerir ama kolesterol ve kolesterol esterleri içerikleri yüksektir. LDL partiküllerinin ana işlevi periferik dokulara kolesterol sağlamaktır. Bunu hem hücre yüzeyine temas ettiklerinde membranları üzerine serbest kolesterolü bırakarak hem de apo B-100' ü tanıyan hücre yüzey membranlarındaki reseptörlere bağlanarak yaparlar. Kolesterol, amino asitler, yağ asitleri ve fosfolipid salıverilir. Bu bileşikler hücre tarafından yeniden kullanıma alınırlar (33).

Endositozla alınmış kolesterolün hücre kolesterol içeriği üzerine etkisi birkaç şekilde meydana gelir. Birincisi, HMG CoA redüktaz aktivitesi de novo kolesterol sentezinin azalması için kolesterol tarafından inhibe edilir. İkincisi eğer kolesterol bazı yapısal ve sentezsel amaçlar için gerekli değilse açıl CoA kolesterol transferaz (ACAT) tarafından esterleştirilir. ACAT bir yağ asidini bir açıl CoA türevinden kolesterole transfer eder ve böylece hücrede depolanabilen bir kolesterol esteri oluşturur. LDL alımı için reseptör alıcılı oldukça özgün yola ek olarak, dolaşımdaki makrofajlar yüksek düzeyde çöpçü reseptör aktivitesine sahiptir. Geniş bir ligand bağlama özgünlüğüne sahip bu reseptörler kimyasal olarak değişikliğe uğramış

LDL'nin endositozitesine aracılık edebilirler. Dolaşımdaki LDL'yi reseptörler tarafından tanınabilen ligandlara dönüştüren kimyasal değişiklikler apolipoprotein B'nin asetilasyonu veya oksidasyonudur (33).

#### **2.11.1.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması**

HDL partikülleri karaciğerde sentezlenir ve ektositoz ile kana salınırlar. Bu partiküller bir grup önemli işlevi yerine getirirler. Apo C-II'nin dolaşımdaki bir deposu olarak görev alırlar, ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolü uzaklaştırırlar, esterleştirirler, kolesterol esterlerini VLDL ve LDL'ye yer değiştirme reaksiyonuyla (triacilgliserollerle değiştirerek) transfer ederler ve kolesterol esterlerini karaciğere taşırlar. HDL karaciğerde yıkılır ve kolesterol salınır. Apo C-II, HDL'den VLDL ve şilomikronlara transfer edilir. Apo C-II lipoprotein lipazın aktivatörüdür. HDL dokulardan aldığı serbest kolesterolü lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT) esterleştirir (33).

HDL partikülleri sadece diğer plazma lipoproteinlerinin normal metabolizması için gereksinim duyulan apolipoproteinlerin kaynağı olarak hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda şilomikron kalıntıları ve LDL'lerin kendilerine ait hücre yüzey reseptörlerine bağlanmalarından ve hücre içine alınmalarından önce bu apoproteinlerin çoğunu geri alırlar. Yeni salgılanan HDL'ler ağırlıklı olarak esterleşmemiş kolesterol, fosfolipid (daha ziyade fosfatidilkolin) ve apo E, apo A, apo C'nin dahil olduğu bir grup apolipoproteinleri içeren disk şeklinde partiküllerdir. Bu partiküller kolesterol olarak hızla küresel partiküllere dönüşürler. Serbest kolesterol HDL tarafından bir kez alındıktan sonra, LCAT tarafından esterleştirilir. LCAT karaciğerde sentezlenen bir plazma enzimidir ve apo A-I'i tarafından aktifleştirilir. Bu enzim sayesinde fosfatidilkolinin 2. karbonuna bağlı yağ asidi doğrudan kolesterole transfer edilir. Oluşan hidrofobik kolesterol HDL içinde etkili bir biçimde tutulur ve artık membrana transfer edilemez. Ester kolesterolün HDL'den uzaklaştırılmasını sağlayan tek mekanizma onun kolesterol ester transfer proteini tarafından VLDL'ye transfer edilmesidir. Daha sonra da bu partikül bir hücre tarafından alınmaya kadar burada kalır. Plazmadaki kolesterolün yaklaşık üçte ikisi yağ asidi ile esterleştirilir. Küresel HDL partikülleri karaciğer tarafından reseptör aracılı endositoz yolu ile alınır ve kolesterol esterleri yıkılır. Kolesterol böylece ya lipoproteinlerin bünyesinde tekrar

paketlenir veya safra asitlerine dönüştürülür ya da vücuttan uzaklaştırılmak için safraya salgılanır (33).

## **2.12. PSİKİYATRİK HASTALIKLARDA OBEZİTE, LEPTİN, LİPİD VE LİPOPROTEİNLER**

Obezite çağımızda giderek yaygınlaşan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyet içeriğinin değişmesi ve egzersiz yokluğu kilo artışına katkıda bulunan çevresel etmenler arasında bulunurlar. VKİ'nin yüksek olması hipertansiyon, koroner arter hastalığı, DM ve inme ile anlamlı ilişki göstermektedir.

Psikiyatrik hastalıklarla ilişkili metabolik bozukluklar, önceden var olması ya da psikiyatrik hastalıklar veya tedavileri sonrasında meydana gelmesinden bağımsız olarak psikiyatristler için önem taşımaktadır. Mental hastalığı olan çoğu bireyin primer bakımının sınırlı olması nedeniyle hekimler psikiyatrik hastalıklar ve tedavileri ilişkili fiziksel risklere özen göstermektedirler. Psikiyatrik hastalıklar ve/veya tedavileri kilo artışı, glukoz disregülasyonu, insülin direnci, koroner arter hastalığı, DM ve inme gibi ciddi sorunlara yol açmaktadırlar. Bazı psikiyatrik tanılar ve tedavilerin metabolik yan etkilerinin bilinmesi tedavilerin seçiminde karar aşamasının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu bilgiler özellikle diyabet, obezite ve dislipidemi için risk taşıyan veya bu hastalıkları olan hastalar için önem taşımaktadır (2,3).

Metabolik sendrom yüksek plazma glukozu, yüksek kan basıncı, hipertrigliseridemi, HDL-k düzeylerinde düşme ve bel çevresinde artış özelliklerin en az üç tanesini içerir, insülin aracılı glukoz geri-alımının azalması ve hiperkoagülasyon ile karakterizedir. Depresif belirtilerin, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi etkilediği iyi bilinmektedir. Ayrıca depresyonun kötü glisemik kontrol ve diabetle ilişkisi bulunmaktadır. Klinik depresyonu olan hastalarda, glukoz tolerans testlerine artmış insülin ve glukoz yanıtları saptanmıştır. Bunun tam tersi de geçerlidir; diyabetik hastalarda depresif belirtilerin daha sık görüldüğü ve hastalarda kişisel bakım eksikliğine yol açtığı gözlenmiştir (2).

İB hastaları obezite için de genel popülasyondan daha yüksek risk taşımaktadırlar. İB hastalarında kilo artışı ve obezite için risk etmenleri arasında komorbid aşırı yeme bozukluğu, depresif ataklar, aşırı karbonhidrat tüketimi, egzersiz yokluğu ve kilo artışı ile ilişkili tedaviler bulunmaktadır (2).

Ancak çevresel faktörlerin psikiyatrik hastalıklarda görülen metabolik bozuklukların tek nedeni olmadığı da bilinmektedir. Belirli psikiyatrik tanılar ve çeşitli tedavilerin metabolik bozuklukların gelişimine olumsuz etkileri bilinmektedir. Duygudurum düzenleyiciler örneğin, lityum ve divalproeks İB hastalarında kilo artışı ve takiben tedaviye uyumsuzluk ile ilişkilidir. Vestergaard ve ark. profilaktik lityum tedavisi alan İB hastalarında tedavi öncesinde ve belirli aralıklarla vücut ağırlığını saptamışlardır. Lityum tedavisinin ilk 1-2 yılında vücut ağırlığının arttığını (ort. 4 kg) daha sonra sabit kaldığını göstermişlerdir. Kilo artışı tedavi öncesi vücut ağırlığı ile ve antidepresanların birlikte kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Atipik antipsikotikler ekstrapiramidal sendromlar ve tardiv diskinezi için azalmış risk taşıdığı, negatif belirti ve bilişsel işlev bozukluğuna karşı etkinliği daha güçlü olduğu için İB'de yaygın şekilde kullanılmaktadır. AA kullanımının da kilo artışı ve dislipidemi ile ilişkisi bilinmektedir (2,3,4 -10). Amerikan Diabet Birliği, bazı AA'ların kullanımında rutin tarama ve takip yapılmasını önermektedir. Bu takip ve mental hastalıkları olan riskli hastaların tümüne genellenebilir. Tedavi öncesi yaklaşım obezite, DM, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiovasküler hastalık için öz ve soy geçmiş sorgulaması, boy ve ağırlık, bel çevresi, kan basıncı, açlık plazma glukozu ve lipit profilini içermektedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ**

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimine tedavi amacıyla başvuran, DSM-IV tanı ölçütlerine göre İB tanısı alan, manik hecme geçirmekte olan 31 erişkin hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubu 18-56 yaşları arasında (ort: 32.8, SH:1.8 yıl), 31 (16K/15E) hastadan oluşturulmuştur. Yapılan değerlendirmede ilaç bağımlılığı veya süregen fiziksel hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Klinikte tedavileri için tipik veya atipik antipsikotik ilaç ve antimanik başlanan hastalarda ilaç seçimi araştırmadan bağımsız olup, naturalistik olarak belirlenmiştir. Hastaların 21'i başvuru sırasında (manik dönem) daha önce tedavi almamış veya tedaviyi bırakmış veya sadece EKT almışlardı. Dördü atipik antipsikotik (AA), biri duygudurum düzenleyici (DD), beşi (DD+AA) tedavilerini alıyorlardı. Bir aylık tedavi süresinde hastaların yedisi AA, beşi tipik antipsikotik (TAP), biri DD, sekizi (AA+DD), altısı (DD+TAP) ile tedavi edildiler.

Hastaların tanıları en az iki uzman hekim tarafından konulmuştur. Hasta ve yakınlarından bilgilendirilmiş yazılı onay ve yerel etik kurul onayı alınmıştır.

#### **3.2 ÇALIŞMA ŞEMASI**

Çalışmaya katılan 31 hastanın 0. gün ilk geliş (manik hecme sırasında) ve 30. gün olmak üzere, Bech-Rafaelsen Mani Ölçeği (BRS), Klinik Global İzlenim (CGI), Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) bilgileri saptanmıştır.

Hastalardan tedavi öncesi 12-14 saat açlıktan sonra saat 08:00-10:00 arasında rutin tetkikler için kan alırken 5mL venöz kan örneği düz tüpe alınmış ve serum örnekleri lipid, lipoprotein ve leptin analizleri için çalışma tarihine kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda saklanmıştır.

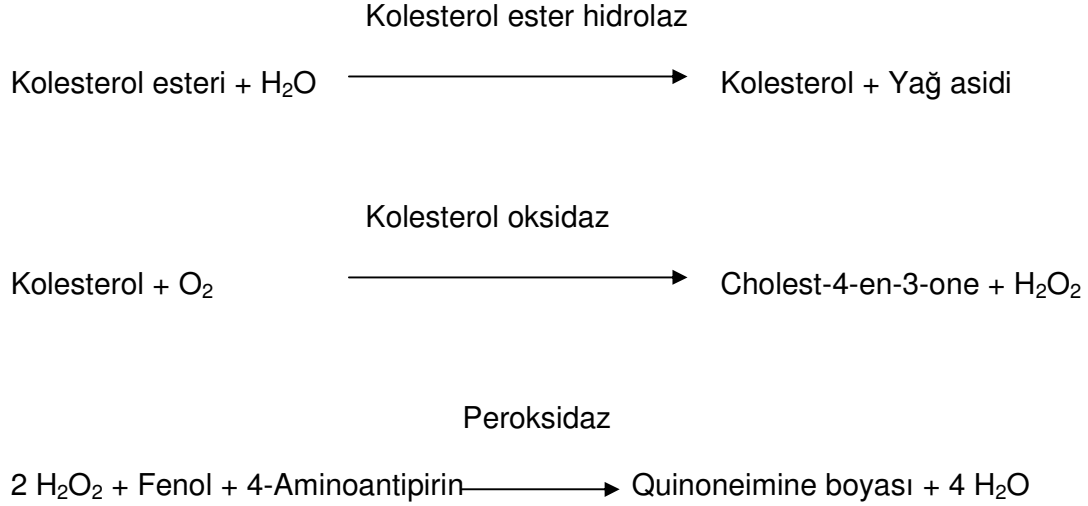
### **3.3. KULLANILAN CİHAZ VE GEREÇLER**

- Çeşitli ayarlanabilir otomatik pipet (Brand, Almanya).
- Vakumlu 5 mL'lik antikoagülansız tüpler (Greiner, Almanya).
- Santrifüj (Juan MR 1822, Fransa).
- Benmari (Nüve, Türkiye).
- Vortex (Janke-Kunkel VF 2, Almanya).
- Mikroplate sallayıcısı (Heidolph- Vibramax 100, Almanya).
- Strip yıkayıcı (ELx 50 Auto Strip Washer, Bio-Tek, ABD).
- Mikroplate okuyucu (ELx 800 Universal Microplate Reader, Bio-Tek, ABD).
- Spektrofotometre (Shimadzu UV- 1601, Japonya).

### **3.4. TOTAL KOLESTEROL SAPTANMASI**

Serum total kolesterol düzeyleri Spinreact marka CHOD-POD, enzimatik, kolorimetrik total kolesterol ticari kiti (Spinreact, SA, Spain) kullanarak spektrofotometrede ölçüldü. Enzimatik total kolesterol ölçüm yönteminde serumda bulunan kolesterol esterleri, kolesterol ester hidrolaz enzimi ile serbest kolesterole dönüştükten sonra sonra serbest kolesterol, kolesterol oksidaz enzimi ile cholest-4-en-3-on'a yıkılır. Bu tepkime sırasında total kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak hidrojen peroksit açığa çıkmaktadır. Ortamdaki hidrojen peroksit, peroksidaz enzimi ile renkli bir bileşiğe dönüştürülerek bu bileşiğe ait renk 505 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu ölçüm yöntemi yaklaşık 600-700 mg/dL kolesterol konsantrasyonuna kadar doğrusaldır.

Serum total kolesterol düzeylerinin ölçülmesi ile ilgili reaksiyonların özeti şu şekildedir:

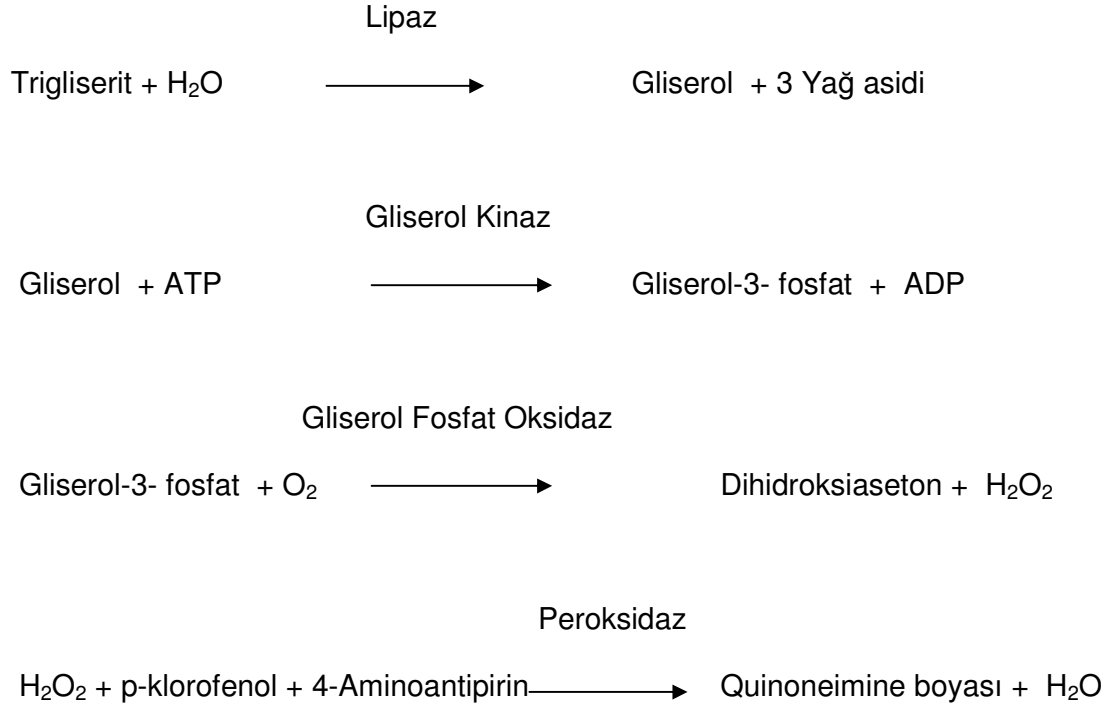


### 3.5. TRİGLİSERİT SAPTANMASI

Serum total kolesterol düzeyleri Spinreact marka CHOD-POD, enzimatik, kolorimetrik trigliserit ticari kiti (Spinreact, SA, Spain) kullanarak spektrofotometrede ölçüldü. Bu yöntem ile trigliserit analizinde trigliseritler önce lipaz enzimi ile gliserol ve yağ asitlerine yıkılır. Gliserol, gliserol kinaz enzimi ile gliserolfosfata çevrilir. Bu tepkime sırasında açığa çıkan hidrojen peroksit konsantrasyonu trigliserit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Ortamdaki hidrojen peroksit, peroksidaz enzimi ile renkli bir bileşik olan quinoneimine çevrilir ve renk 505 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür. Enzimatik trigliserit ölçüm yöntemleri, 700 mg/dL trigliserit konsantrasyonuna kadar doğrusaldır.

Serum trigliserit düzeylerinin ölçülmesi ile ilgili tepkimelerin özeti şu şekildedir:





### 3.6. HDL-KOLESTEROL SAPTANMASI

Serum HDL-k düzeyleri Spinreact marka direkt, enzimatik, kolorimetrik HDL-k ticari kiti (Spinreact, SA, İspanya) kullanarak spektrofotometrede ölçüldü. Spinreact marka HDL-k ticari kiti sadece HDL-k çözünmesine olanak tanıyan deterjan bazlı bir ayırım sağlamaktadır. HDL-k dışındaki lipoproteinler yüzeylerindeki deterjanın absorpsiyonu nedeni ile enzimlerle reaksiyona girememektedir. HDL-k dışındaki kolesterol fraksiyonlarının reaktivitesi engellendikten sonra kolesterol ölçümü total kolesterol ölçümüne benzer şekilde seyretmektedir. Serumdaki HDL-k konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak, tüm tepkime sonunda açığa çıkan bileşiğe ait renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçülür.

### 3.7. LDL-KOLESTEROL SAPTANMASI

LDL-k düzeylerinin tespitinde en sık kullanılan dolaylı yöntemde; total kolesterol, HDL-k ve trigliserit ölçümü yapılır ve LDL-k hesaplanır. VLDL-k konsantrasyonu  $[\text{Trigliserit}]/5$  faktörü ile hesaplandı. Bu etmenin esası VLDL'deki trigliserit/kolesterol oranına dayanmaktadır. Daha sonra total kolesterolden HDL-k ve VLDL-k çıkarılması ile LDL-k düzeyleri hesaplandı. Bu formül Friedewald ve arkadaşları tarafından bulunmuş ve Friedewald denklemi olarak adlandırılmıştır (34). Friedewald denklemi şu şekildedir:

$$\text{LDL-k} = \text{Total Kolesterol} - [\text{HDL-k} + (\text{Trigliserid} / 5)]$$

Friedewald denklemi, trigliserit konsantrasyonu 400 mg/dL'nin altında olduğu zaman geçerlidir. Trigliserit konsantrasyonu 400 mg/dL'nin üzerinde olan örneklerde şilomikronlar, şilomikron kalıntıları ve VLDL kalıntıları da bulunduğu için  $[\text{Trigliserit}]/5$  faktörü uygulanamaz; çünkü, bu parçacıkların hepsi normal VLDL'ye göre daha yüksek trigliserit/kolesterol oranına sahiptirler. Bu yüzden trigliserit konsantrasyonu 400 mg/dL'nin üzerinde olan olgularda LDL-k düzeyleri hesaplanmadı .

### 3.8. LEPTİN SAPTANMASI

Serum leptin düzeyleri enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü (81). Ölçümler için Bio Source-International marka ticari leptin kiti kullanıldı (Human Leptin ELISA, BioSource International, California, ABD).

İnsan Leptin ELISA kiti, katı faz iki basamaklı sandviç tip immünassay prensibiyle çalışmaktadır. Ölçümde; standartlar, kontroller ve serum veya plazma örnekleri, monoklonal insan anti-leptin antikoru ile kaplanmış mikrotitrasyon kuyucuklarına eklenir. Takiben biyotinlenmiş ikinci bir monoklonal insan leptin antikoru reaksiyon ortamına eklenir. Birinci inkübasyon sırasında örnek, kontrol ve standartlardaki leptin bir epitopu ile immobilize antikora, diğer bir epitopu ile sıvı fazdaki biyotinlenmiş antikora bağlanır. Sıvı fazda bulunan fazla antikorum uzaklaştırılmasından sonra Streptavidin-Peroksidaz enzimi tepkime ortamına eklenir. Enzim biyotinlenmiş

antikora bağlanarak sandviçin dördüncü elemanını oluşturur. İkinci bir inkübasyon ve yıkama ile serbest enzimin uzaklaştırılmasından sonra substrat çözeltisi eklenir. Bağlı enzim ile reaksiyona giren substrattan ortaya çıkan renkli ürün örnekteki leptin konsantrasyonu ile ilişkilidir.

İnkübasyona tabi tutulur. İnkübasyon ve yıkama sonrasında kuyucuklar, horseradish peroksidaz enzimiyle işaretli başka bir insan anti-leptin antikor ile muamele edilir. İkinci bir inkübasyon ve yıkama basamağından sonra, kuyucuklara ilgili enzimin substratı olan tetrametilbenzidin eklenir. Tepkimeyi durdurmak için asidik bir çözelti eklenir. Substratın enzimatik yıkımının derecesi, çift dalga boyunda (450 ve 620 nm) absorbans ölçümüyle tespit edilir. Ölçülen absorbans, serumdaki leptin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. İnsan leptin standartları ile çizilen standart eğri grafiğinden çalışılan örneklerin leptin konsantrasyonları hesaplanır. İnsan Leptin ELISA kiti için en düşük ve yüksek ölçüm sınırı 3.5 ve 1000 pg/ml dir. Ölçümlerdeki değişkenlik katsayısı ölçüm içinde % 3.0 ile % 3.8 arasında, ölçümler arasında ise % 3.9 ile % 4.6 arasında değişmektedir.

Gerikazanım serumda %91, EDTA veya heparinle elde edilen plazmada %92 olarak saptanmıştır. Biosource International Leptin ELISA 1000 ng/mL konsantrasyonlarda insan IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-16, IFN- $\gamma$ , GM-CSF, OSM, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , LIF, MCP-1, G-CSF, GRO, IP-10, TNF- $\alpha$ , MCP-3, MCP-4, RANTES, EGF, GRO- $\alpha$ , CSF, NAP-2, eotaxin ve sıçan leptini ile çapraz reaksiyon göstermemektedir.

### **3.8.1. İnsan Leptin ELISA kitinin İçeriği**

1. İnsan Anti-Leptin antikor ile kaplanmış mikrotitrasyon kuyucukları: Bir mikropate içinde 96 kuyucuk bulunur. Bu kuyucukların iç yüzeyleri insan anti-leptin antikorları kaplanmıştır.
2. İnsan leptin standartları: 0, 1, 2, 10, 55, 120 ng/ml konsantrasyonlarında rekombinant insan leptini içerirler.

3. İnsan leptin kontrol serumları: Düşük ( $7.4 \pm 2.2$  ng/ml) ve yüksek ( $28.8 \pm 8.6$  ng/ml) konsantrasyonda insan leptini içerirler.
4. İnsan leptin antikor-enzim konjugat konsantresi: Bu konsantre, biotin konjugatı ile işaretli insan anti-leptin antikoru içermektedir.
5. Ölçüm tamponu, 8 mM sodyum azid içerir.
6. Antikor-Enzim Konjugat çözeltisi: Antikor-Enzim Konjugatı streptavidin-peroksidaz 100 kat konsantre ve 3.3 mM thymol içerir.
7. Antikor-Enzim konjugat, streptavidin-peroksidazın % 0.05 proclin içeren dilüe çözeltisidir.
8. Tetrametilbenzidin kromojen çözeltisi: Hidrojen peroksitli sitrat tamponu içinde tetrametilbenzidin içeren bir çözeltidir.
9. Yıkama çözeltisi konsantresi: İyonik olmayan bir deterjan ve tuz tamponu içermektedir. Çalışma sırasında deiyonize su ile 25 kat sulandırılır.
10. Reaksiyonu Durdurucu Çözelti: 0.2 Molar konsantrasyonunda sülfürik asit içerir.

### **3.8.2 . Örneklerin toplanması ve çalışma için hazırlanması**

Venöz kandan elde edilen açlık serum örnekleri  $-20$  °C'da saklandı. Örnekler bir defadan fazla dondurulup çözündürülmedi. Belirgin hemoliz veya lipemi bulunan örnekler kullanılmadı. Çalışma öncesinde dondurulmuş örneklerin oda ısısında çözünmesi beklendi ve ölçümlere başlamadan önce çözünmüş örnekler iyice karıştırıldı.

### **3.8.3. Leptin Ölçüm Basamakları**

1. Bütün kitler ve örneklerin sıcaklığının oda ısısına ( $\sim 25$  °C) gelmesi beklenir ve daha sonra nazik bir şekilde alt-üst edilerek iyice karıştırılır.
2. Mikroplate'te kullanılacak mikrotitrasyon kuyucukları işaretlenir.
3. Yarı otomatik bir pipet ile 100 mikrolitre Ölçüm tamponu eklenir (kör hariç).
4. Standartlar, kontroller ve örneklerden uygun kuyucuklara 100 mikrolitre pipetlenir.

5. Biotin-antihuman leptin'den (Biotin konjugatı) 100 mikrolitre pipetlenir, kromojen körü hariç, eklenir.
6. Orbital düzlemde karıştırma yapan bir karıştırıcı üzerinde mikrotitrasyon kuyucukları 500 – 700 rpm'de oda ısısında (~25 °C) 2 saat bekletilir.
7. Otomatik bir mikroplate yıkayıcı ile mikroplate 4 defa yıkanır ve yıkama sonrası emici bir kağıt ile mikroplate kurutulur.
8. Antikor-Enzim Konjugat çözeltisi hazırlanır: Antikor-Enzim Konjugat Konsantresinden (streptavidin-HRP) 100 mikrolitre alınır ve 12 mL ölçüm tamponu ile karıştırılır.
9. Orbital düzlemde karıştırma yapan bir karıştırıcı üzerinde mikrotitrasyon kuyucukları 500 – 700 rpm'de oda ısısında (~25 °C) 30 dakika bekletilir.
10. Otomatik bir mikroplate yıkayıcı ile mikroplate 4 defa yıkanır ve yıkama sonrası emici bir kağıt ile mikroplate kurutulur.
11. Her kuyucuğa, yarı otomatik bir pipet ile 100 mikrolitre tetrametilbenzidin kromojen çözeltisi eklenir.
12. Orbital düzlemde karıştırma yapan bir karıştırıcı üzerinde mikrotitrasyon kuyucukları 500 – 700 rpm'de oda ısısında (~25 °C) 30 dakika bekletilir. Bu bekleme süresi içinde, kuyucukların direkt güneş ışığına maruz kalmaması gerekir.
13. Her kuyucuğa, yarı otomatik bir pipet ile 100 mikrolitre reaksiyonu durdurucu çözelti eklenir.
14. Kuyucuklar içindeki kromojen ve stop çözeltisi, çözeltinin absorbansı iki saat içinde mikroplate okuyucu ile 450 nm dalga boyunda okunur.

### 3.9. VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN HESAPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen bütün bireylerde boy ve ağırlık ölçümleri standart mezür ve baskül ile yapıldıktan sonra vücut kitle indeksleri (35) aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{Vücut Kitle İndeksi} = \frac{\text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{[\text{Boy (m)}]^2}$$

### 3. 10. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS 10.0 (SPSS Inc.) istatistik programı kullanıldı. Sonuçlar Ortalama  $\pm$  Standart Hata veya Medyan (Min.-Maks.) şeklinde sunuldu. Hastaların manik dönem (1. gün) ve 30. güne ait verilerinden normal dağılım özelliği gösterenler bağımlı gruplar arasındaki farkın anlamlılık testi, normal dağılım özelliği göstermeyenler Wilcoxon Signed Rank test ile analiz edildi. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeylerinde saptanan değişime çeşitli etmenlerin katılımı genel doğrusal model ile araştırıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde 0.05'den küçük p değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma grubu 18-56 yaşları arasında (ort: 32.8, SH:1.8 yıl) 16 kadın ve 15 erkek hastadan oluşturulmuştur. Çalışma grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Cinsiyete göre ayrılan ikiçülu bozukluk hastalarının yaş dağılımı

Yaş (yıl)	N	Ortalama± SH	Alt-üst sınırlar
Kadın	16	32.6 ±2.8	18-56
Erkek	15	31.9 ±2.1	22-48

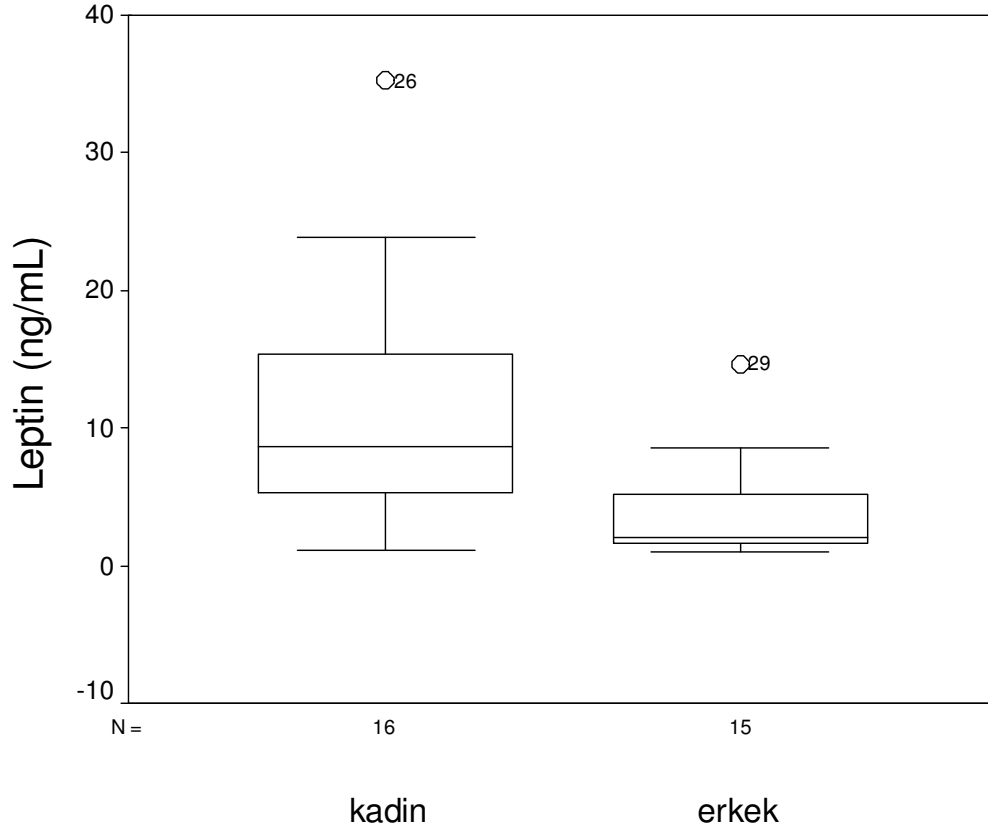
(p>0.05)

Çalışmaya katılan 31 hastanın 1. gün (manik hecme sırasında) ve 30. gün saptanan Mani Ölçekleri (BRS), Klinik Global İzlenim (CGI), Hamilton Depresyon Ölçekleri (HDÖ) Tablo 2'de görülmektedir. İkiçülu bozukluk hastalarında manik hecme ve 30. gün BRS ve CGI ölçeklerinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır (sırasıyla p:0.001 ve p<0.005). HDÖ ölçeklerinde farklılık anlamlı değildir (p>0.05).

Tablo 2. İB hastalarının manik hecme ve ötimik dönem BRS, HDÖ ve CGI skorları

	1. gün	30. gün	Anlamlılık
BRS	25.2±1.6	6.6±1.4	0.000
CGI	5.8±0.2	6.0±0.6	0.007
HDÖ	2.8±0.5	1.4±0.3	0.648

Lipit ve lipoprotein metabolizmasının ve leptin düzeylerinin cinsiyete göre önemli farklılıklar göstermesi nedeniyle bu parametreler ve tedavi sonrasında ortaya çıkan farklılıkların değerlendirilmesi kadın ve erkek hastalarda birbirinden bağımsız olarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 1’de kadın ve erkek hastalarda tedavi öncesi dönemde saptanan leptin düzeyleri görülmektedir (p:0.006).



Şekil 1. Tedavi öncesi dönemde saptanan leptin düzeyleri. Şekilde görülen dikdörtgen alt ve üst çeyrekler arasında kalan değerleri, ortadaki çizgi medyanı temsil etmektedir. Dikey çizgiler minimum ve maksimumları göstermekte, uç değerler ayrı noktalar şeklinde ifade edilmiştir.



Erkek hastalarda (n:15) 1. gün (manik hecme sırasında) ve 30. gün saptanan total kolesterol, trigliserit, HDL-k, VLDL-k ve LDL-k düzeyleri Tablo 3'te sunulmuştur (Şekil 2). Erkek hastalarda tedavi sonrasında total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır (sırasıyla p:0.05 ve p:0.038). HDL-k ve LDL-k düzeyleri anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

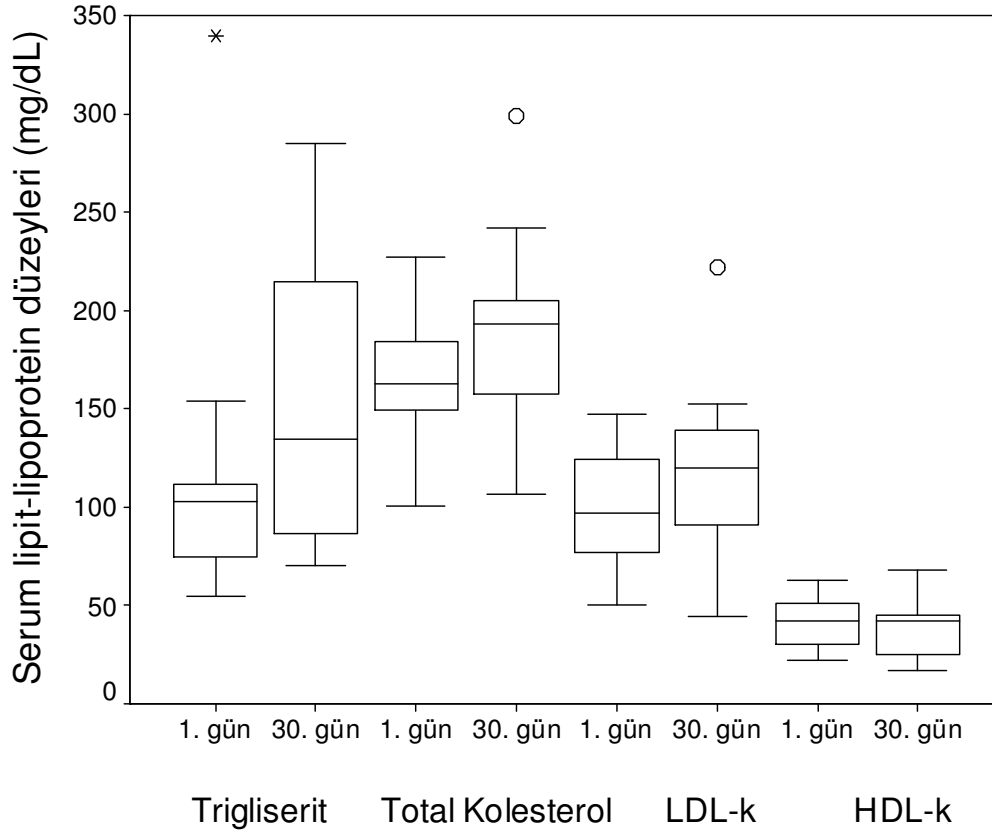
Tablo 3. Erkek hastalarda (n:15) 1. gün ve 30. gün saptanan total kolesterol, trigliserit, HDL-k, VLDL-k ve LDL-c düzeyleri

	1. gün	30. gün	Anlamlılık
Total kolesterol (mg/dL)	165.6 ± 8.1	186.8 ± 12.4	0.05
Trigliserit (mg/dL)	111.0 ± 17.7	152.4 ± 18.2	0.038
HDL-k (mg/dL)	40.8 ± 3.4	39.0 ± 4.0	0.691
LDL-k (mg/dL)	102.5 ± 6.7	117.4 ± 10.8	0.156

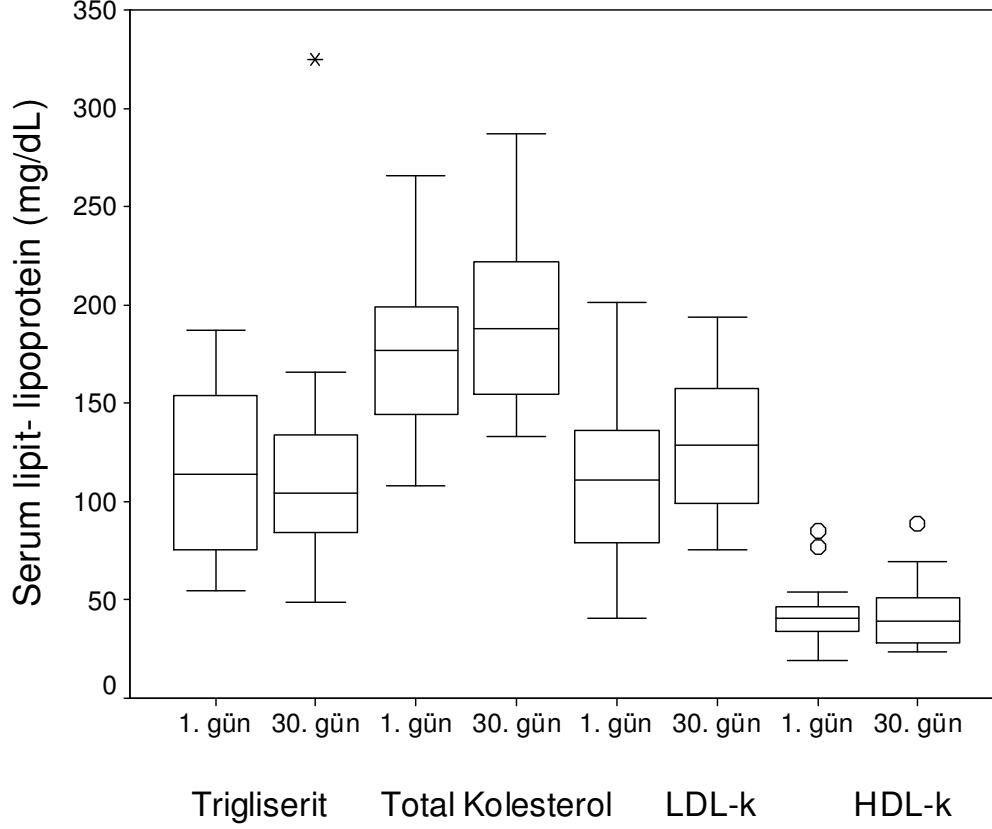
Kadın hastalarda 1. gün (manik hecme sırasında) ve 30. gün saptanan total kolesterol, trigliserit, HDL-k, VLDL-k ve LDL-k düzeyleri Tablo 4'te sunulmuştur (Şekil 3). Kadın hastalarda total kolesterol ve LDL-k düzeylerinde önemli bir artış gözlenmiş ancak bu değişimler anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (sırasıyla p:0.066 ve p:0.056). Trigliserit ve HDL-k düzeyleri ise değişiklik göstermemiştir (p>0.05).

Tablo 4. Kadın hastalarda (n:16) 1. gün ve 30. gün saptanan total kolesterol, trigliserit, HDL-k, VLDL-k ve LDL-k düzeyleri

	1. gün	30. gün	Anlamlılık
Total kolesterol (mg/dL)	177.6 ± 11.0	193.0 ± 11.0	0.066
Trigliserit (mg/dL)	115.1 ± 10.8	117.8 ± 16.0	0.623
HDL-k (mg/dL)	43.0 ± 4.4	42.4 ± 5.0	0.679
LDL-k (mg/dL)	112.0 ± 11.0	127.1 ± 8.7	0.056



Şekil 2. Birinci ve 30. günlerde erkek hastalarda saptanan trigliserit, total kolesterol, LDL-k, HDL-k düzeyleri. Şekilde görülen dikdörtgenler alt ve üst çeyrekler arasında kalan değerleri, ortadaki çizgi medyanı temsil etmektedir. Minimum ve maksimum değerler dikey çizgiler, uç değerler ise ayrı noktalar şeklinde gösterilmiştir.



Şekil 3. Birinci ve 30. günlerde kadın hastalarda saptanan trigliserit, total kolesterol, LDL-k, HDL-k düzeyleri. Şekilde görülen dikdörtgenler alt ve üst çeyrekler arasında kalan değerleri, ortadaki çizgi medyanı temsil etmektedir. Minimum ve maksimum değerler dikey çizgiler, uç değerler ise ayrı noktalar şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 5. Her iki cinsten 1. gün ve 30. gün saptanan lipit düzeylerinin ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı erişkin tedavi paneli III'e göre gruplandırılması

		Kadın n:16		Erkek n:15	
		1. gün	30. gün	1. gün	30.gün
Total	<200	13	10	13	9
kolesterol	200-239	1	3	2	4
(mg/dL)	240 ve >240	2	3	-	2
Trigliserit	<150	12	13	13	8
(mg/dL)	150-199	4	3	1	2
	200-499	-	-	1	5
	500 ve >500	-	-	-	-
HDL-k	<40	8	9	7	7
(mg/dL)	41-59	6	5	7	6
	60 ve >60	2	2	1	2
LDL-k	<100	7	4	8	5
(mg/dL)	100-129	5	4	5	5
	130-159	2	4	2	4
	160-189	1	3	-	-
	190 ve >190	1	1	-	1

Her iki cinsten manik ve ötimik dönemlerde saptanan lipit düzeylerinin ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) erişkin tedavi paneli III (ATPIII)'e göre gruplandırılması Tablo 5'te gösterilmiştir (36). Buna göre total kolesterol düzeyi 200 mg/dL üzerinde olan kadın hasta sayısı manik dönemde üç iken tedavi sonrası bu sayı altıya (%18.8/ %37.5), erkek hastalarda ise ikiden altıya (%13.3/ %40) yükselmiştir. Başlangıç trigliserit düzeyleri 150 mg/dL üzerinde olan hasta sayısı ise kadınlarda dört, erkeklerde iki olarak saptanmış, tedavi sonrası dönemde sırasıyla üç ve yedi (sırasıyla; K %25/ %18.8, E %13.3/%46.7) olarak değişiklik göstermiştir. HDL-k düzeyi 40 mg/dL altında olan hasta sayısı

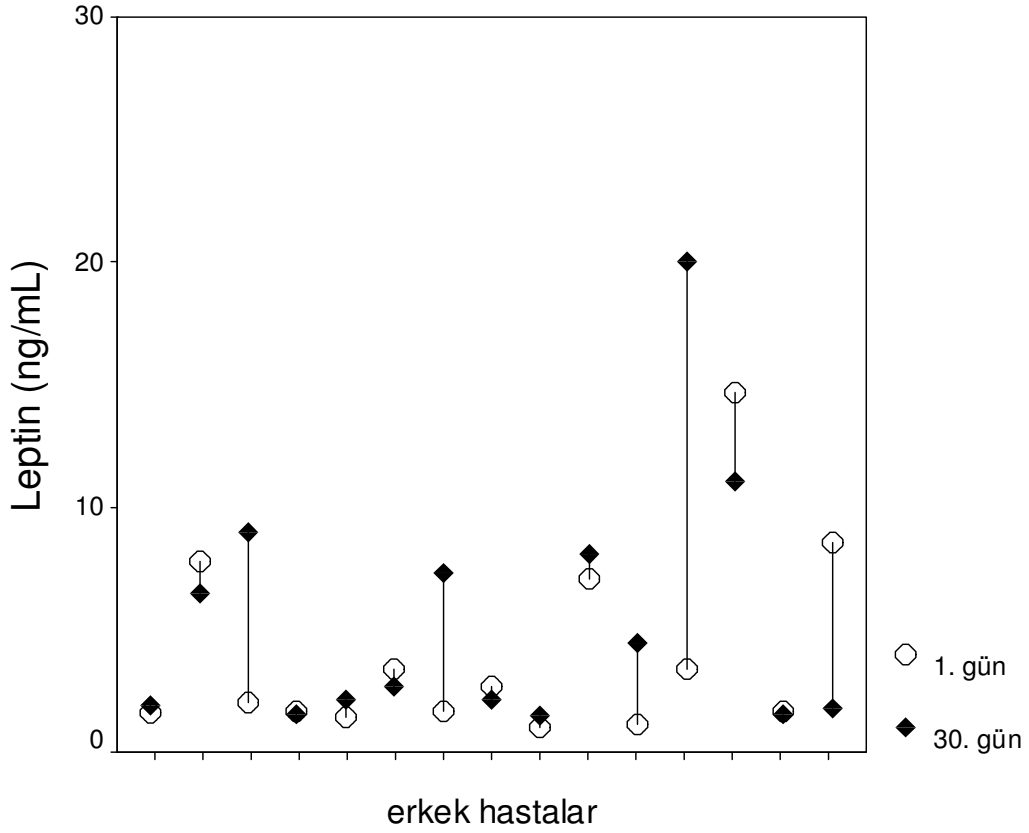
erkeklerde değişiklik göstermemiş (%46.7), kadınlarda yediden sekize (%43.8/ %50) yükselmiştir. LDL-k düzeyi 100 mg/dL üzerinde olan hasta sayısı kadınlarda dokuzdan 12'ye (%56.3/ %75), yediden 10'a (%46.7/ %66.7) yükselmiştir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların %29'u fazla kilolu (VKİ:25- 29.9 kg/m<sup>2</sup>, n:9; 6K, 3E), %12.9'u ise obez (VKİ>30 kg/m<sup>2</sup>, n:4; 4K) olarak saptanmıştır. Hastaların %6.5 'inin zayıf (VKİ<20 kg/m<sup>2</sup>, n:2; 2E) olduğu görülmüştür. Cinsiyete göre ayrılan alt gruplarda obezite sıklığı kadınlarda %25, fazla kilo sıklığı kadınlarda %37.5 ve erkeklerde %20 olarak saptanmıştır. 30. günde bu sayıların değişmediği ve hiçbir hastanın VKİ ile ilgili olarak bulunduğu kategorinin dışına çıkmadığı gözlenmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastalarda kilo artışı (ort±SH: 0.56±0.14, min-max: 0-2 kg) olarak saptanmıştır.

Erkek hastalarda 1. gün (manik hecme sırasında) ve 30. gün saptanan VKİ ve leptin değerleri Tablo 6 ve Şekil 4' te sunulmuştur. Erkek hastalarda tedavi sonrasında VKİ'inde anlamlı bir artış saptanırken sistemik leptin düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir (sırasıyla p:0.013, p>0.05).

Tablo 6. Erkek hastalarda (n:15) manik hecme ve ötimik dönemde saptanan VKİ ve serum leptin değerleri [Medyan (min.-maks.)]

	1. gün	30. gün	Anlamlılık
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 (20.1-32.1)	23.4 (20.1-32.5)	0.013
Leptin (ng/mL)	2.0 (1.0-14.7)	2.7 (1.5-20.0)	0.460

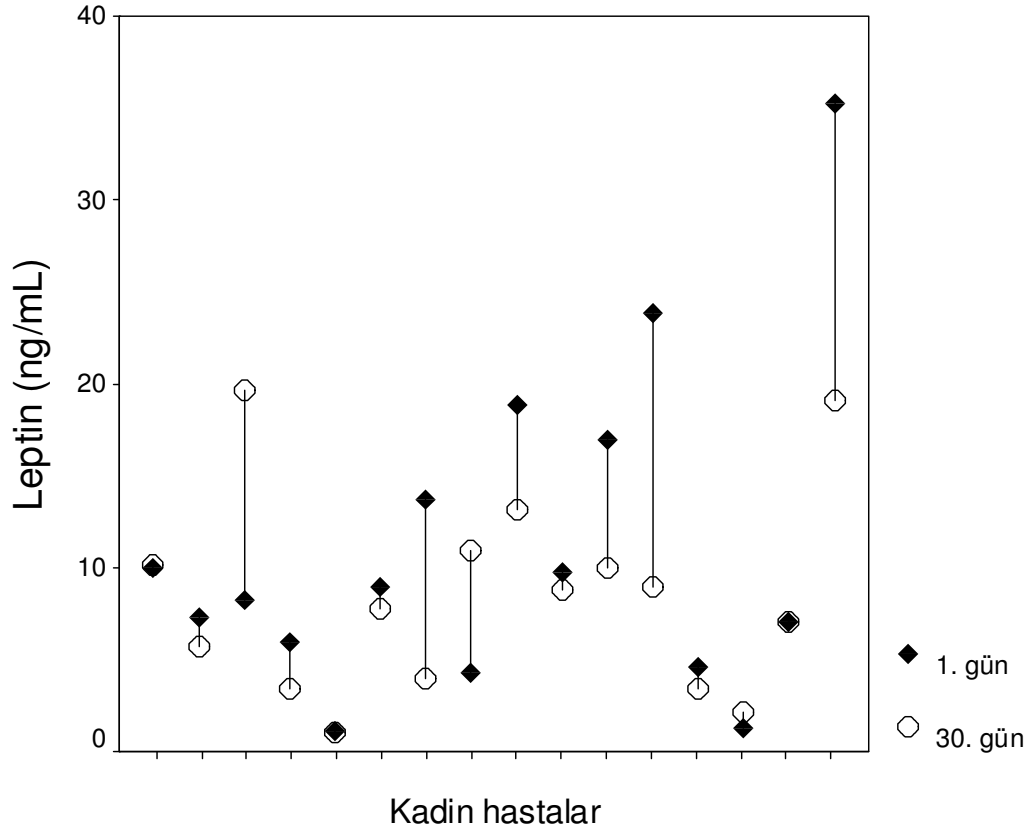


Şekil 4. Birinci ve 30. günlerde erkek hastalarda saptanan leptin düzeyleri. Her hasta için saptanan değerler ayrı noktalar şeklinde gösterilmiştir.

Kadın hastalarda 1. gün ve 30. gün saptanan VKİ ve leptin değerleri Tablo 7 ve Şekil-5'de sunulmuştur. Kadın hastalarda tedavi sonrasında VKİ'inde anlamlı bir artış saptanırken sistemik leptin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (sırasıyla  $p:0.028$ ,  $p>0.05$ ).

Tablo 7. Kadın hastalarda (n:16) 1. gün ve 30. gün saptanan VKİ ve serum leptin değerleri [Medyan (min.-maks.)]

	1. gün	30. gün	Anlamlılık
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	24.3 (19.9-44.1)	24.5 (19-44.1)	0.028
Leptin (ng/mL)	8.6 (1.1-35.2)	8.3 (1.0-19.7)	0.061



Şekil 5. Birinci ve 30. günlerde kadın hastalarda saptanan leptin düzeyleri. Her hasta için saptanan değerler ayrı noktalar şeklinde gösterilmiştir.

İB hastalarında 1. ve 30. günlerde saptanan leptin düzeyleri arasındaki farkın bağımlı değişken olarak kabul edildiği genel doğrusal model analizi sonuçları Tablo 8'de sunulmuştur. Cinsiyet, tedavi öncesi ve sonrası dönemler arasındaki VKİ farkı, hastalık başlangıç yaşı, EKT, bir önceki hecme tipi ve hastanın başvuru sırasında tedavi alıyor olmasını içeren modele göre cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı ve bir önceki hecme tipi serum leptin düzeylerindeki değişime etkili etmenler olarak saptanmıştır. Bu model İB hastalarında tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeyi farklılıklarının %68.7'sini açıklamaktadır ( $p<0.007$ ).

Tablo 8: İB hastalarında 1. ve 30. günlerde saptanan leptin düzeyleri arasındaki farkın bağımlı değişken olarak kabul edildiği genel doğrusal analiz sonuçları

	B	Anlamlılık
Cinsiyet	18.377	0.018
VKİ farkı ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0.103	0.980
Başlangıç yaşı (yıl)	-0.568	0.000
EKT	10.874	0.808
Bir önceki hecme tipi mani	1.556	0.039
Bir önceki hecme tipi hipomani	-10.816	
Bir önceki hecme tipi depresyon	0.0	
Önceki tedavi	10.842	0.088
$R^2$	0.687	0.007



## 5. TARTIŞMA

İB'li hastalarda ilave tıbbi bir hastalık varlığı %20-80 gibi yüksek oranda görülmeye rağmen, sıklıkla tanısı atlanabilmekte veya yetersiz tedavi edilebilmektedir. Örneğin, Craddock-O'Leary ve ark. geriye dönük bir saha çalışmasıyla DM ve hipertansiyonun IB hastalarında genel toplumdaki sıklığından daha sık görüldüğünü ancak bu hastaların daha az tıbbi takip ve tedavi aldığını göstermişlerdir (37). İB hastaları obezite, metabolik sendrom, DM, dislipidemi, hipertansiyon ve KVH için genel popülasyondan daha yüksek risk taşımaktadırlar (3,4). Bu bozuklukların artmış stres, inflamatuvar yanıt, genetik yatkınlık aracılığıyla hastalığın gelişiminin bir parçası veya hastalığın tedavisi gibi çevresel faktörlerin bir sonucu olarak meydana gelebileceği düşünülmektedir.

Fazla kilo ve obezite, KVH ve Tip 2 DM gelişimi için güçlü bir risk etmenidir ve tip 2 DM'li hastaların 2/3'ü den fazlası obezdir. VKI'si 25 olan kadınlarda, 22 olan kadınlara göre DM riskinin 5 kat, 35 olanlarda ise 93 kat arttığı bildirilmiştir (38). Obezitenin önlenmesi için risk taşıyan kişilerin saptanması, tedavi maliyetini düşürmek, hastalıkla ilişkili yetiyetimini azaltmak veya yaşam kalitesi ve beklentisini artırmak açısından önem taşımaktadır (39). Obezite ayrıca depresyon, anksiyete ve diğer psikiyatrik hastalıklar için de risk oluşturmaktadır (3).

Obezite ve İB arasındaki ilişki son yıllarda araştırma konusu olmuş ve İB'lerin normal topluma göre daha obez olduğu ancak obezitesi olan hastalarda İB gelişme riskinin arttığına dair bir kanıt bulunmadığı bildirilmiştir. Farmakolojik tedavi ve duygulanım atakları hem iştahı hem fiziksel aktiviteyi etkileyerek obezite riskini arttırmaktadır. İB'lerde obezite hayat boyu depresif ve manik atakların sayısının fazla olması, atakların ciddi ve tedaviye daha zor yanıt veren formda olması ile ilişkili bulunmuştur (37). Bu çalışmalarda İB'nin tedavisi için kullanılan

lityum, valproik asit ve olanzapin gibi duygudurum düzenleyicilerin ve atipik antipsikotiklerin kilo artışı ile ilişkisi olabileceği de ileri sürülmüştür (40).

İB hastaları duygudurumları ötimik olduğunda bile toplumdan daha sık, fazla kilolu veya obez olabilmektedirler. Ötimik kadın hastalarda obezite ve fazla kilo prevalansı referans grupla karşılaştırıldığında, sırasıyla 1.5 ve 1.8 kat artmıştır. Obezite erkek ötimik hastalarda daha yüksek prevalans göstermektedir. Her iki cinste de gövdesel obezite daha sık bulunmaktadır (37).

Çalışma grubumuzdaki hastalarda fazla kilo ve obezite sıklığı sırasıyla, %29 ve %12.9 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaların %6.5' inin zayıf olduğu görülmüştür. Cinsiyete göre alt gruplara ayrıldığında, kadınlarda obezite sıklığı %25, fazla kilo sıklığı %37.5 bulunmuştur. Erkeklerde obeziteye rastlanmazken fazla kilo sıklığı %20 olarak saptanmıştır. İB' ta saptanan obezite prevalansları ile ilgili farklı değerler ileri sürülmektedir. Fagiolini ve ark. 171 İB hastasında obezite sıklığını %45, fazla kilo sıklığını %29 olarak bildirmiştir (41). McElroy ve ark. 644 İB hastasında obezite sıklığını %21, fazla kilo sıklığını %31 ve aşırı obez sıklığını %5 olarak bulmuşlardır (42). Elmslie ve ark. Yeni Zelanda' da 89 ötimik İB hastasında yaptıkları çalışmada kadınlarda fazla kilo sıklığını %44 ve obezite sıklığını %20 olarak saptamış ve bu oranların sağlıklı toplumdan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Erkek hastalarda ise fazla kilo sıklığının sağlıklı toplumdan farksız (%29) ancak obezite sıklığının yüksek (%19) olduğunu bulmuşlardır (43). Fagiolini ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada, 50 İB hastasında aşırı kilo sıklığını %36 ve obezite sıklığını ise %32 olarak saptamış aşırı kilolu ve obez hastaların depresif atak geçirme oranını da yüksek bulmuşlardır (44). Başka bir çalışmada NHANES-III' e göre İB hastalarında fazla kilo sıklığı %35 ve obezite sıklığı %31 olarak bulunmuştur (45). 1948 yılında Amerikan toplumunda psikiyatrik hastalarda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada aşırı kilo sıklığı %28.2 olarak bulunmuştur (46).

Ancak beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzının toplumun geleneksel, ekonomik ve sosyal özelliklerinin etkisine açık olması ve genetik farklılıklar nedeni ile obezite ve fazla kilo sıklığının ulusal ve bölgesel farklılıklar gösterebildiği de bilinmektedir. Bu nedenle çalışma grubumuz için saptadığımız obezite sıklığını

Türk toplumu genelinde yapılan çalışmalarda saptanan obezite prevalansı ile karşılaştırdık.

Türkiye’de metabolik sendrom ile ilişkili bozuklukların epidemiyolojisi hakkında yapılmış büyük çalışmaların sayısı çok fazla değildir. T.C Sağlık Bakanlığı’ nın 2000-2002 yılları arasında gerçekleştirdiği 30 yaş üzeri 15.468 Türk vatandaşını kapsayan ”Sağlıklı Kalp İçin Sağlıklı Beslenme” çalışmasında obezite sıklığı %35.8 olarak saptanmıştır ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmüştür (47). Ülke çapında yapılan çok merkezli bir diğer çalışmada obezite Türk erkeklerinde %25.3, kadınlarında %44.2 olarak bulunmuştur (48). Ayrıca ”Sağlıklı Kalp İçin Sağlıklı Beslenme” çalışmasında Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri obezite prevalansının en yüksek olduğu bölgeler olarak saptanmıştır (47). Ancak bu çalışmalardan farklı olarak Satman ve ark. Türk toplumunda obezite sıklığını düşük bulmuşlardır; obezite prevalansı erkeklerde % 12.9, kadınlarda % 29.9, ortalama % 22.3 olarak bildirilmiştir (49). Türk çocuklarında da fazla kilo ve obezite prevalansı sırasıyla %10.6, obezite %1.6 olarak saptanmıştır (50). Bu sonuçlar Türk toplumunda obezite sıklığının bölgesel değişiklik gösterebildiğini ve bu konu ile ilgili yeterli veri oluşmadığını düşündürmektedir. Çalışma grubumuz sağlıklı kontrol grubu içermemekle birlikte, sonuçlarımız Türk toplumunda yapılan çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde genel kanının aksine İB’de manik atak sırasında obezite ve fazla kilo sıklığının sağlıklı toplumdan daha yüksek olduğunu destekler nitelikte değildir.

Gergerlioğlu ve ark. Gaziantep bölgesinde yaptıkları ve 61 İB hastasını kapsayan bir çalışmada hastalarda VKİ’ yi  $25.14 \pm 3.78$  (ort. $\pm$ SD); kontrollerde ise  $24.05 \pm 2.84$  olarak saptamışlardır (3). Bizim çalışma grubumuzda ise VKİ (ort $\pm$ SH) toplamda  $25.1 \pm 0.9$ , kadınlarda  $25.9 \pm 1.6$  ve erkeklerde  $24.2 \pm 0.9$  olarak saptanmıştır, benzerlik göstermektedir ve normal kilo ile uyumludur.

Tipik olarak VKİ ölçümleri obez veya fazla kilolu insanları saptamak için kullanılır. Bel çevresi ve bel-kalça oranı, abdominal yağın göstergesi olduğu için obezitenin tanınmasında daha fazla önemlidir. Çünkü abdominal yağ dislipidemi, hipertansiyon ve glukoz intoleransı ile daha fazla ilişki gösterir. Artmış bel çevresi normal kiloluda dahi artmış hastalık riskine işaret eder (3). Obez kişilerde tip 2 DM

gelişme riski 2 kat fazla iken bu risk abdominal obezitesi olanlarda 10 kat fazladır. Psikiyatrik hasta topluluklarında görülen fazla yağ dokusunun genellikle santral dağılım gösterdiğinin ve bel çevresinin artmasına yol açtığını göstermektedir (51). Ancak çalışmamızda bel çevresi saptanmamıştır.

İB tedavisi seyrinde kilo artışı görülmesini açıklayan çeşitli nedenler ileri sürülmektedir. Basson ve ark. vücut ağırlığını etkileyen etmenleri bazal VKİ' nin düşük olması, genç yaş, iyi klinik sonuç olarak saptamış ve mental hastalığı olan çoğu hastanın antipsikotik tedavi eklenmeden önce de obez veya fazla kilolu olduğunu bildirmişlerdir (52). Elmslie ve ark. İB hastalarında besin alımı ve fiziksel aktiviteyi sağlıklı bireylerle karşılaştırmışlardır. Kadın hastalarda enerji tüketiminin, her iki cinste de sükroz tüketimi ve karbonhidratlardan sağlanan enerji yüzdesinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Kilo artışına kültürel etkinin de katkısı olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, ABD toplumunda obezite ve aşırı obezite sıklığı Avrupalı hastalardan daha sık görülmektedir (53).

İB tedavisi seyrinde görülen kilo artışının kullanılan ilaçların etkisi sonucu ortaya çıktığı çeşitli araştırmacılar tarafından desteklenmiştir. Hekim tarafından kontrol edilebilir bir değişken olması nedeniyle en fazla deneysel araştırılmış etken olduğu söylenebilir. Antipsikotik tedaviler özellikle yeni kuşak AA'ler geniş farmakolojik profiller taşımaktadır. Bu ajanların, aktivitesini gösterdiği çeşitli NTM subtipleri besin tüketimi ve enerji homeostazisinin santral veya periferik olarak etkileyen kompleks bir kaskatta yer alarak vücut ağırlığını etkileyebilirler (54). Klinik çalışmalarda kilo artışı genellikle en sık görülen yan etki olarak bildirilmiştir. Kilo artışı sıklıkla klozapin ve olanzapin ve daha az oranda risperidon ve ketiapin ile ilişkilidir. Diavalproeks de kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur (2). Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> ve Histamin-H<sub>1</sub> reseptör antagonizması artmış iştaha yol açabilir (54). Wirsing ve ark. klozapin, olanzapin ve risperidon gibi serotonin 5-HT<sub>2C</sub> afinitesi olan tedavilerin kilo artışıyla ilişkisi olmadığını saptamışlardır. Metabolik yan etkileri daha az olan ilaçlar giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Ancak vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol alan peptid, hormon, NTM sistemler ve reseptörlerinin sayıca çokluğu bir hastada belirli bir ilaçla tedavi sırasında kilo artışını tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır (54).

Son yıllarda psikiyatrik hastalıkların seyrinde ve psikotropik ilaç kullanımına bağlı olarak leptin düzeylerini konu alan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Leptin, besin alımını, seksüel davranışı, lokomasyonu düzenler ve uyku-uyanıklık düzenlemesi ile etkileşir. Manik ataklar da besin alımında değişiklikler, uyku-uyanıklık düzenlenmesinde, lokomasyonda ve cinsel davranışlarda değişikliklerle seyrederek (55). Bu benzerlik ve İB' un kilo artışı ile seyretmesi İB' ta leptin düzeyleri değişimini olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda İB' ta manik atak ve 30 günlük tedavi sonrasında sağlanan klinik iyileşme döneminde VKİ ve leptin düzeyleri değişimini hastaların bireysel özelliklerinden bağımsız değerlendirilmesini sağlayan ileriye dönük ve kendi içinde kontrollü düzenleme ile her iki cinste de VKİ'inde anlamlı bir artış saptadık ancak sistemik leptin düzeylerinde buna paralel bir fark gözlemlenemedi. VKİ'deki artışın sistemik leptin düzeylerinde de artışa yol açması beklenir. Bu değişim normal koşullarda kilo artışı ile orantılı olarak meydana gelir. Çalışmamızda VKİ ile birlikte leptin artışının olmayışı sürenin kısa olması veya hasta grubunda kilo artışının düşük olmasından (ort±SH: 0.56±0.14, min-max: 0-2 kg) kaynaklanabilir. McIntyre ve ark. İB'lerde antipsikotiklerle indüklenen kilo artışının plazma leptin düzeyleriyle ilintili olduğunu göstermiş, dolaşımdaki leptin düzeyleri değişiminin ancak 4. ayda anlamlılık kazandığını bildirmişlerdir. Vücut ağırlığındaki %10' luk artışın plazma leptin düzeylerini 3 ile 4 kat arttırdığı ileri sürülmektedir. McIntyre ve ark. ise tedavinin 6. ayı itibariyle %13' lük kilo artışının leptin düzeylerini %56 arttırdığını göstermişlerdir. Ancak VKİ ve leptin düzeyleri arasındaki kontrol edilen homeostazisin hızlı kilo artışı döneminde bozulabileceğini ileri süren çalışmalar da vardır (31). İntihar eğilimi ve girişimi olan hastalarda, VKİ sağlıklı kontrollerden farksız ancak leptin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (21). Benzer şekilde, remisyonunda olan İB I hastalarında VKİ kontrol grubundan farksız bulunurken, leptin düzeyleri anlamlı olarak düşüktür (55). Gergerlioğlu ve ark., AA veya AA+DD veya DD kullanan ötimik ikiçüklü bozukluk hastalarında VKİ ve sistemik leptin düzeylerini kontrollerden farksız bulmuşlardır. Ancak AA kullananların leptin düzeyleri sağlıklı kontrollerden farklılık göstermektedir (3). Atmaca ve ark. 8 haftalık lityum tedavisi sonrasında 15 yatan İB hastasında leptin düzeylerinin VKİ ile birlikte anlamlı artışını saptamışlardır. Ancak bu çalışmada kilo artışı daha belirgin (65.2±8.3 ile 75.1±6.5), süre daha uzundur ve hastaların tümü lityum-monoterapisi almışlardır (32).

Bazı AA'ler ile ilgili kilo artışının, leptin artışıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (56). Klozapin ve olanzapin tedavi öncesi vücut ağırlığından bağımsız olarak serum leptin düzeylerini arttırmaktadır. Az sayıda çalışma olmasına karşın leptindeki artışın ketiapinle orta düzeyde, risperidon ile minimal düzeyde olduğu söylenebilir (2).

Leptin düzeylerinin duygudurum üzerine etkileri de araştırılmıştır. Atmaca ve ark. YMRS skorlarındaki değişimi, leptin ve vücut ağırlığı değişimiyle ilişkili bulmuşlardır (32). Bu ilişki MSS' de leptinerjik ve serotonerjik sistemler arasındaki etkileşimden kaynaklanabilir. Sıçanlarda seçici bir serotonin geri-alım inhibitörü olan fluoksetinin plazma leptin düzeylerini düşürdüğü ve leptin uygulamasının serotonin döngüsünü uyardığı gösterilmiştir (21, 57). İntihar girişimi olan hastaların bu eğilimi, düşük serotonin aktivitesinin agresif davranış ve intihar girişimine eğiliminden kaynaklanabilir (21). Obezite, DM, metabolik sendrom ve duygudurum bozuklukları arasındaki ortak patofizyolojik ilişkinin hiperkortizolemi olabileceği ve hiperkortizoleminin tekuçlu ve ikuçlu bozuklukta da görüldüğü ileri sürülmüştür (40). Leptinin hücre içi lipit konsantrasyonu, yağ asiti ve trigliserit sentezini azaltıp, yağ oksidasyonunu etkilediği bildirilmiştir (32). Leptin bu etkisi ile dolaylı olarak lipit düzeyleri aracılığı ile de duygu durum üzerine etkili olabilir. Azalmış plazma kolesterolünün nöronal membranlarda kolesterol/fosfolipit oranını düşürerek membran akışkanlığı, viskozite ve işlevini değiştirerek, serotonin reseptörleri ve serotonerjik iletiyi bozabileceği düşünülmektedir (55). Postsinaptik serotonin reseptör işlevi ve sinapstaki serotonin geri-alınımı, duygudurum değişikliği ile ilişkili olabilir (58).

Psikiyatrik hastalıklarda kardiyovasküler işlevler üzerine yapılan ilk çalışmalar hastaların aldığı tedaviden bağımsız olarak KVH riskini değerlendirmeye yöneliktir. Artmış risk, trombosit agregasyonundan, diyet gibi yaşam stili değişikliklerine uzanan geniş bir spektrumla ilişkilendirilmiştir. Serum kolesterol, LDL-k ve HDL-k düzeylerindeki değişiklikler, KVH için iyi bilinen risk etmenleridir. Daha zayıf bir ilişki göstermekle birlikte yüksek trigliseritler de, KVH için bağımsız risk etmenidir. Yüksek trigliseritler, obezite ve diyabetle ilişkilidir.

Yüksek trigliseritlerle ilişkili diğer etmenler arasında aşırı alkol tüketimi, yüksek karbonhidratlı diyetler sayılabilir (54).

Çalışmamızda her iki cinste 1. ve 30. günlerde saptanan lipit düzeylerinin NCEP-ATPIII'e göre (36) gruplandırılması sonucunda total kolesterol düzeyi 200 mg/dL üzerinde olan kadın hasta oranı manik dönemde %18.8 iken tedavi sonrası bu oran %37.5'e, erkek hastalarda ise %13.3'den %40'a yükselmiştir. Başlangıç trigliserit düzeyleri 150 mg/dL üzerinde olan oran kadınlarda %25'den %18.8'e, erkeklerde %13.3'den %46.7'ye olarak değişiklik göstermiştir. HDL-k düzeyi 40 mg/dL altında olan hasta oranı erkeklerde değişiklik göstermemiş %46.7 olarak saptanmış, kadınlarda bu oran %43.8' den %50' ye yükselmiştir. LDL-k düzeyi 100 mg/dL üzerinde olan oran kadınlarda %56.3' den %75' ye, erkeklerde %46.7' den %66.7' ye yükselmiştir. Sonuçlarımızı Türk 2000-2002 yılları arasında T.C Sağlık Bakanlığı' nın 30 yaş üzeri 15.468 Türk vatandaşını kapsayan "Sağlıklı Kalp İçin Sağlıklı Beslenme" çalışmasında saptanan dislipidemi prevalansı ile karşılaştırdık (47). Bu çalışmada ortalama total kolesterol düzeyleri 4.92 mmol/L (erkeklerde 4.91 mmol/L, kadınlarda % 4.92 mmol/L), hiperkolesterolemi prevalansı erkeklerde % 29.89, kadınlarda % 28.35; ortalama LDL düzeyi 2.92 mmol/L (erkeklerde 2.96 mmol/L, kadınlarda 2.90 mmol/L), yüksek LDL prevalansı erkeklerde % 29.89, kadınlarda % 28.35; ortalama HDL düzeyi 1.10 mmol/L (her iki cinste aynı); düşük HDL prevalansı erkeklerde % 25.16, kadınlarda % 32.39; ortalama trigliserit düzeyi 1.76 mmol/L (erkeklerde % 1.8 mmol/L, kadınlarda % 1.75 mmol/L); hipertrigliseritemi prevalansı % 35.54 (erkeklerde % 40.72, kadınlarda % 33.72) olarak bulunmuştur (47). Buna göre çalışma grubumuzu oluşturan İB hastalarında hiperkolesterolemi sıklığı manik dönemde genel toplumdan düşük, 30. günde ise yüksektir. LDL-k ve HDL-k düzeyi bozukluklarına genel toplumdan daha sık, hipertrigliseritemiye daha seyrek rastlanılmıştır. Sanisoğlu ve ark., Onat ve ark., Mahley ve ark. ortalama total kolesterol, LDL-k ve HDL-k düzeylerinin Kuzey Avrupa ve Akdeniz toplumlarından daha düşük olduğunu göstermişlerdir (47).

Atmaca ve ark. remisyondaki İB ve manik ataklı hastalarda serum total kolesterol düzeylerini sağlıklı kontrollere oranla düşük bulmuşlardır (55). Manik dönemlerdeki düşük kolesterol düzeylerinin, artmış fiziksel aktivite ve beslenme

davranışlarındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (55). Ghaemi ve ark. manik hastalarda total kolesterol düzeyini, depresif ve karışık dönemlere göre daha düşük bulmuşlardır. VKI, yaş, alkol kullanımı ve cinsiyet bu farklılığı açıklamamaktadır (59). Atmaca ve ark. intihar girişimi bulunan hastalarda düşük serum kolesterol düzeyi saptamışlardır. Bu hastalarda ayrıca kolesterol ve leptin düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyon bulunmuştur (21).

Psikiyatrik hastalıkların tedavi sürecinde de lipit ve lipoprotein metabolizmasının etkilendiği ileri sürülmektedir. AA, İB tedavisinde tek tedavi veya mani veya psikoz belirtilerinin rahatlatılmasında destekleyici tedavi olarak önem kazanmaktadır (2). Eylül 2003' te U.S. Food and Drug Administration AA' in ambalajları içeriğinde metabolik bozukluklarla ilgili uyarılar içermesi gerektiğini bildirmiştir. Amerikan Diabet Birliği, 2004 yılında klozapin ve olanzapinin metabolik bozukluklarla ilişkisi en güçlü olan iki AA olduğunu bildirmiştir. AA ile metabolik bozukluklar arasında kilo artışı, plazma lipitlerinin ve leptin düzeylerinin değişimi ve insülin intoleransı ve DM bulunmaktadır (2). AA' le ilişkili ana bozukluklar arasında insülin direnci ve DM bulunmaktadır. Tip 2 DM ve diabetik ketoasidoz, klozapin ve olanzapin ile ilişkili bulunmuştur. İlaçla indüklenen diabette doz azaltılması ve tedavinin kesilmesinin belirtileri iyileştirdiği ve diabetin düzeldiği görülmüştür (2). Isojarvi ve ark., divalproeksin santral obezite, hiperinsülinemi, lipit bozuklukları ve hiperandrojenizme yol açtığını göstermişlerdir. Melkersson ve Dahl klozapin ile ilişkili olarak trigliserit düzeylerinde artış olduğunu, kolesterol düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermiştir. Olanzapin ise hem hipertrigliseridemi hem hiperkolesterolemi ile ilişkilidir. Çalışmada 7 aylık tedavi sonrasında hipertrigliseridemi hastaların %62'sinde, hiperkolesterolemi %85'inde görülmüştür. Bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır. Jafari ve ark. olanzapin veya risperidon tedavisine, divalproeks eklenmesi ile total kolesterol düzeylerinde düşme veya değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Casey ve ark. olanzapin-divalproeks kombinasyonunun total kolesterol düzeylerini değiştirmedeğini, risperidon-divalproeks kombinasyonunun küçük bir düşmeye sebep olduğu bildirmişlerdir. Risperidon, aripiprazol ve ziprasidonun lipit düzeylerine etkisi ise çok azdır veya yoktur. Olanzapin ve risperidondan, ziprasidona geçişte ağırlık, VKI, total kolesterol ve trigliseriti içeren metabolik bozukluklarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (2,3).



Çalışmamızda İB I hastalarında tedavi sonrasındaki lipit ve lipoprotein değişimleri değerlendirildiğinde erkeklerde total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin (sırasıyla; p:0.05, p:0.038) arttığı, kadınlarda ise istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmayan total kolesterol ve LDL-k düzeyi (sırasıyla; p:0.066, p:0.056) artışlarının olduğu gözlenmiştir. Bu değişiklikler kullanılan farmakolojik ajanların doğrudan veya kimyasal medyatörler üzerindeki dolaylı etkisinden kaynaklanabilir. Ancak klinik iyileşme ile ilgili etmenlerin olası etkisi de göz önüne alınmalıdır. Bu ajanların yol açtığı hiperkolesterolemi ve obezite gibi değişimlerin klinik iyileşmeye katkısı da söz konusu olabilir. Zira düşük kolesterol düzeylerinin, astenik vücut tipinin depresyonla ilişkisi de bilinmektedir. Ghaemi ve ark. İB ve major depresyon hastaları arasında total kolesterol düzeylerinin farklı olmadığını ancak İB hastalarının kolesterol düzeylerinin içinde buldukları duyguduruma göre farklılık gösterdiğine işaret etmişlerdir, bu da kolesterol düzeylerinin duygudurum akut değişikliklerden etkilendiğini göstermektedir (59). Azalmış plazma kolesterolünün nöronal membranlarda kolesterol/fosfolipit oranını düşürerek membran akışkanlığı, viskozite ve işlevini değiştirerek, serotonin reseptörleri ve serotonerjik iletiyi bozabileceği düşünülmektedir (55). Postsinaptik serotonin reseptör işlevi ve sinaptaki serotonin geri-alınımı, membran geçirgenliği duygusal durumlarla ilişkili olabilir (58).

Plazma trigliserit düzeyleri beslenme alışkanlıkları ve yüksek kalori tüketimiyle hızlı değişime açıkken, kolesterol ve alt gruplarının endojen olarak düzenlendiği bilinmektedir. Manik dönemde hipertrigliserideminin seyrek görülmesi bu dönemdeki yaşam stiliyle ilgili olabilir. Tedavi sonrası hiperkolesterolemi oranının artması kullanılan farmakolojik tedavilerle ilişkili olabilir.

Sonuç olarak çalışmamız manik atak geçiren İB I hastalarında bir aylık farmakolojik tedavi ile sağlanan klinik iyileşmenin her iki cinste VKİ artışına yol açtığını ancak küçük boyutlu bu değişimin serum leptin düzeylerine yansımadığını göstermektedir.

Bu süreç aynı zamanda erkek hastalarda total kolesterol ve trigliserit artışı, kadın hastalarda ise istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmayan (sırasıyla; p:0.066 ve p:0.056) total kolesterol ve LDL-k artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu değişimler farmakolojik ajanların direkt veya NTM sistemleri aracılığı ile indirekt etkisinden ve/veya yaşam stili değişikliklerinden kaynaklanabilir. DM ve KVH için riskli hastalarda sakınca oluşturan yüksek total kolesterol, LDL-k, trigliserit ve düşük HDL-k düzeylerinin membran lipit bileşenlerini etkileyerek NTM reseptör işlevini olumlu etkileyebileceği de olasılıklar arasındadır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Özen, ME.: İkiuçlu bozuklukta triptofan hidroksilaz geni polimorfizmi: Bir ön çalışma. Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2004.
2. Hamer, AM.: Metabolic considerations in psychiatric disorders. *Psychiatric Times* 2004.
3. Gergerlioğlu, HS., Savaş, HA., Çelik, A., Savaş, E., Yumru, M., Tarakçioğlu, M., Atmaca, M.: Atypical antipsychotic usage related higher serum leptin levels and disabled lipid profiles in euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2006; 53(2):108-12.
4. Ertuğrul, A., Meltzer, HY.: Antipsychotic drugs in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 277-84.
5. Hirschfeld, RM.: The efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 15-21.
6. Yatham, LN.: Efficacy of atypical antipsychotics in mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 9-14.
7. Yatham, LN.: Acute and maintenance treatment of bipolar mania: the role of atypical antipsychotics. *Bipolar Disord* 2003; 2: 7-19.
8. Vacheron-Trystram, MN., Braitman, A., Cheref, S., Auffray, L.: Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale* 2004; 30: 417-24.
9. McCormack, PL., Wiseman, LR.: Olanzapine: a review of its use in the management of bipolar I disorder. *Drugs* 2004; 64: 2709-26.

10. Tohen, M., Chengappa, KN., Suppes, T., Baker, RW., Zarate, CA., Bowden, CL., Sachs, GS., Kupfer, DJ., Ghaemi, SN., Feldman, PD., Risser, RC., Evans, AR., Calabrese, JR.: Relapse prevention in bipolar I disorder: 18 month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 337-45.
11. McIntyre, RS., McCann, SM., Kennedy, SH.: Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 273-81.
12. Prolo, P., Wong, ML., Licino, J.: Leptin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1285-1290.
13. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, JM.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
14. Spiegelman, BM., Flier, JS.: Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104: 531-43.
15. Sahu, A.: Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004; 145: 2613-20.
16. Elmquist, JK., Elias, CR., Saper, CB.: From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22: 221-232.
17. Uehara, Y., Shimizu, H., Ohtani, K., Sato, N., Mori, M.: Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effect of leptin. *Diabetes* 1998; 47: 890-893.
18. Deuschle, M., Blum, WF.: Englaro, P., Schweiger, U., Weber, B., Pflaum, CD., Heuser, I.: Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Hormone Metab Res* 1996; 28, 714-717.

19. Auwerx, J., Steals, B.: Leptin. *Lancet* 1998 ; 351 : 737-742.
20. Zukowska-Grojec, Z.: Neuropeptid I: a novel sympathetic stress hormone and more. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 219-233.
21. Atmaca, M., Kuloğlu, M., Tezcan, E., Üstündağ, B. : Serum Leptin and Cholesterol Values in Suicide Attempters. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 124-127.
22. Angst, J., Ernst, C.: Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacology* 1993; 8, 211-215.
23. Akiskal, HS., Hantouche, EG., Bourgeois, ML.: Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from french national study. *J Affect Disord* 1998; 50: 175-186.
24. Akiskal, HS.: The milder spectrum of bipolar disorders: diagnostic, characterologic and pharmacologic aspects. *Psychiatric Annals* 1987; 17: 33-37.
25. Belmaker, RH.: Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004; 351: 476-86.
26. Radhakrishna, U., Senol, S., Herken, H., Gucuyener, K., Gehrig, C., Blouin, JL., Akarsu, NA., Antonarakis, SE.: An apparently dominant bipolar affective disorder (BPAD) locus on chromosome 20p11.2-q11.2 in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 39-44.
27. Işık, E. (2003). *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*; İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaacılık.
28. Vahip, S., and Yazıcı, O. (Eds.). (2003). *Türkiye Psikiyatri Derneği duygudurum bozuklukları bilimsel çalışma birimi: İkiüçlü duygudurum bozuklukları sağaltım kılavuzu; bilimsel çalışma birimleri dizisi 1-İstanbul.*

29. Çiçek, HK.: Gaziantep Bölgesindeki Koroner Arter Hastalıklarında Hiperhomosisteinemi Sıklığının Geleneksel ve Yeni Risk Faktörleri ile İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2004.
30. Kocabaş, R.: Tip 2 Diabetes Mellitus' lu Hastalarda Serum Leptin Düzeyleri, Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2003.
31. McIntyre, RS., Mancini, DA., Basile, VS., Srinivasan, J., Kennedy, SH.: Antipsychotic-Induced Weight Gain: Bipolar Disorder and Leptin. *J Clin Psychopharmacology* 2003; 23: 323–327.
32. Atmaca, M., Kuloğlu, M., Tezcan, E., Üstündağ, B.: Weight Gain and Serum Leptin Levels in Patients on Lithium Treatment. *Neuropsychobiology* 2002;46:67–69.
33. Champe., PC., Harvey., RA. (Eds.)(1997). Lippincott' s Illustrated reviews: Biyokimya. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
34. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
35. Puhakainen I, Koivisto VA, Yki-Järvinen H. No reduction in total hepatic glucose output by inhibition of gluconeogenesis with ethanol in NIDDM patients. *Diabetes* 1991; 40:1319-1327.
36. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
37. McLaren., KD., Marangell., LB.: Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Annals of General Hospital Psychiatry* 2004; 3: 7.

38. Colditz, G.A., Willet, W.C., Stampfer, M.J., Rotnitzky, A., Manson, J.E.: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; (122) 481-486.
39. Yumuk, V.D., Hatemi, H., Tarakçı, T., Uyar, N., Turan, N., Bağrıaçık, N., İpbüker, A.: High prevalence of obesity and diabetes mellitus in Konya, a central Anatolian city in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; (70):151-158.
40. Toalson, P., Ahmed, S., Hardy, T., Kabinoff, G.: The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *J Clin Psychiatry* 2004;6:152–158.
41. Fagiolini, A., Frank, E., Scott, JA., Turkin, S., Kupfer, DJ.: Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005; 7: 424-430.
42. McElroy, SL., Frye, MA., Suppes, T., Dhavale, D., Keck, PE. Jr., Leverich, GS., Altshuler, L., Denicoff, KD., Nolen, WA., Kupka, R., Grunze, H., Walden, J., Post, RM.: Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 207-213.
43. Elmslie, JL., Silverstone, JT., Mann, JI., Williams, SM., Romans, SE.: Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 179-184.
44. Fagiolini, A., Frank, E., Houck, PR., Mallinger, AG., Swartz, HA., Buysse, DJ., Ombao, H., Kupfer, DJ.: Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 528-533.
45. Hedley, AA., Ogden, CL., Johnson, CL., Carroll, MD., Curtin, LR., Flegal, KM.: Prevalence of overweight and obesity US children, adolescents, and adults, 1992-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-50.

46. Bellnier, T.J.: The prevalence of metabolic disturbances in schizophrenic and bipolar I patients prior to antipsychotic use. In: 156 th Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), San Francisco, CA, May 17-22, 2003 (Abstract 739).
47. Sanisoğlu, S.Y., Öktenli, Ç., Haşimi, A., Yokuşoğlu, M., Uğurlu, M.: Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6: 92.
48. Onat, A., Sansoy, V., Soydan, I., Tokgözoğlu, L., Adalet, K.: Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Sağlığı. Ohan, İstanbul, 2000.
49. Satman, I., Yılmaz, T., Şengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Baştar, I., Tütüncü, Y., Sargın, M., Dinççağ, N., Karşıdağ, K., Kalaca, S., Özcan, C., King, H.: The TURDEP Group: Population study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.
50. Krassas, G.E., Tsametis, C., Baleki, V., Constantinidis, T., Unluhizarci, K., Kurtoğlu, S., Keleştimur, F., Balkan Group for the study of obesity. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004 Aug; 1 Suppl 3: 460-4.
51. McIntyre, R.S., Mancini, D.A., Basile, V.S.: Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: (suppl 23): 23-29.
52. Basson, B.R., Kinon, B.J., Taylor, C.C., Szymanski, K.A., Gilmore, J.A., Tollefson, G.D.: Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 231-238.
53. Elmslie, J.L., Mann, J.I., Silverstone, J.T., Williams, S.M., Romans, S.E.: Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 486-491.



54. Kabinoff., GS., Toalson., PA., Healey., KM., McGuire., HC., Hay., DP.: Metabolic Issues with Atypical Antipsychotics in Primary Care: Dispelling the Myths. *J Clin Psychiatry* 2003; 5: 6-14.
55. Atmaca, M., Kuloğlu, M., Tezcan, E., Üstündağ, B., Bayık, Y.: Serum Leptin and Cholesterol Levels in Patients with Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46:176–179.
56. Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinez-Selch, D., Kühn, M., Uhr, M., Pollmacher, T.: Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156:312–314.
57. Leibowitz, SF., Alexander, JT.: Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* 1998;44:851– 864.
58. Pae., C-Un., Kim., JJ., Lee., SJ., Lee., C., Paik., IH., Lee., CU.: Aberration of cholesterol level in first-onset bipolar I patients. *Journal of Affective Disorders* 83 (2004) 79–82.
59. Ghaemi, SN., Shields, GS., Hegarty, JD., Goodwin, FK.: Cholesterol levels in mood disorders: high or low? *Bipolar Disord* 2000; 2: 60–64.