



T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞUNDA METABOLİK  
SENDROM VE HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL EKSENLE  
İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BAYRAM YILDIZ

**KAYSERİ-2008**



T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞUNDA METABOLİK  
SENDROM VE HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL EKSENLE  
İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BAYRAM YILDIZ

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Mustafa Tayfun Turan

**KAYSERİ-2008**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
KISALTMALAR .....	ii
TABLO LİSTESİ .....	iii
ŞEKİL LİSTESİ .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
DENEKLER VE YÖNTEM .....	23
BULGULAR .....	29
TARTIŞMA.....	40
KAYNAKLAR .....	49
EKLER .....	63
TEZ ONAY SAYFASI .....	79

## **TEŐEKKÖR**

Uzmanlık eğitimime katkıları için hocalarıma, psikiyatri kliniği personeline ve desteklerinden dolayı aileme teőekkÖr ederim.

## KISALTMALAR

<b>5-HT</b>	: 5-Hidroksitriptamin ya da Serotonin
<b>AA</b>	: Atipik Antipsikotik
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACTH</b>	: Adreno cortico trophic hormon
<b>ADH</b>	: Anti diüretik hormon
<b>ATP-III A</b>	: Amerikan Kalp Birliği tarafından yenilenen Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
<b>BAG</b>	: Bozulmuş açlık glikozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glikoz toleransı
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>CRH</b>	: Corticotropin releasing hormon
<b>DD</b>	: Duygudurum Düzenleyicisi
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>DHEA-S</b>	: Dehidroepiandrosteron-sülfat
<b>DM</b>	: Dabetes mellitus
<b>DSM-IV</b>	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Dördüncü Baskı,
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GABA</b>	: Gama Amino Butirik Asit
<b>HDL</b>	: High Dansiteli Lipoprotein
<b>HPA</b>	: Hipotalamik-Pituiter-Adrenal
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICD</b>	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>İUDB</b>	: İki uçlu duygudurum bozukluğu
<b>KVH</b>	: Kardiyo vasküler hastalık
<b>MS</b>	: Metabolik Sendrom
<b>METSAR</b>	: Metabolik Sendrom Araştırması
<b>NCEP-ATP-III</b>	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
<b>OGTT</b>	: Oral Glikoz Tolerans Testi
<b>SF-36</b>	: Kısa Form-36
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TRH</b>	: Tirotropin releasing hormon
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1</b> : Metabolik sendrom tanı kriterleri .....	13
<b>Tablo 2</b> : Metabolik sendrom risk grupları .....	16
<b>Tablo 3</b> : Atipik antipsikotiklerin reseptör afiniteleri ve kilo alımı .....	17
<b>Tablo 4</b> : Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri .....	30
<b>Tablo 5</b> : Hastaların klinik özellikleri.....	30
<b>Tablo 6</b> : Hasta ve kontrollerin leptin-ghrelin düzeyleri .....	30
<b>Tablo 7</b> : Hasta ve kontrollerin metabolik değerleri.....	31
<b>Tablo 8</b> : Hasta ve kontrollerde metabolik sendrom oranları .....	31
<b>Tablo 9</b> : Hasta ve kontrollerin metabolik sendrom açısından cinsiyet dağılımları.....	32
<b>Tablo 10</b> : DST'ye kortizol ve DHEAS cevabı .....	32
<b>Tablo 11</b> : Hasta ve kontrollerin DST'ye kortizol cevapları .....	32
<b>Tablo 12</b> : Hasta ve kontrollerin DST'ye DHEAS cevapları.....	33
<b>Tablo 13</b> : Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testine kortizol cevapları.....	34
<b>Tablo 14</b> : Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testine DHEAS cevapları .....	33
<b>Tablo 15</b> : Metabolik sendrom olan ve olmayan hastalarda leptin değerleri .....	36
<b>Tablo 16</b> : İlaç gruplarında metabolik sendrom yüzdeleri.....	37
<b>Tablo 17</b> : İlaç gruplarının metabolik parametreler ve ilaç kullanım sürelerinin karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 18</b> : DD+AA kullanan ve DD kullanan hastaların leptin değerleri .....	38
<b>Tablo 19</b> : Hasta grubundaki korelasyonlar.....	39

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 1:</b> Hastaların ilaç kullanım dağılımları .....	29
<b>Şekil 2:</b> Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testine kortizol cevapları .....	34
<b>Şekil 3:</b> Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testine DHEAS cevapları .....	35

## ÖZET

**Amaç:** İki uçlu duygudurum bozukluğunda hastalığın kendisi ve kullanılan ilaçlar kilo alımı, metabolik değişiklikler ve metabolik sendroma neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı iki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda metabolik sendrom sıklığının ve ilaç kullanımı ile bu metabolik bozuklukların ilişkisinin araştırılmasıdır. Duygudurum düzenleyici ve duygudurum düzenleyici ile kombine atipik antipsikotik kullanan hastalarda ilaçların hangi mekanizma ile metabolik sendroma yol açtığına anlaşılabilmesi açısından metabolik parametrelerin yanı sıra leptin, ghrelin düzeyleri ve hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen aktivitesi de bu çalışmada incelenecektir.

**Denekler ve Yöntem:** Bu çalışmaya sadece duygudurum düzenleyici ve duygudurum düzenleyici ile kombine atipik antipsikotik kullanan, remisyonda olan 105 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü alındı. Deneklerin biyokimyasal parametreleri, leptin ve ghrelin hormon düzeyleri ölçüldü. HPA eksenin değerlendirilmesi için hasta ve kontrollere deksametazon supresyon testi ve adrenokortikotropik hormon stimülasyon testi yapıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontroller arasında metabolik sendrom sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Duygudurum düzenleyici ile kombine atipik antipsikotik kullanan hastalarda metabolik sendrom oranı tek başına duygudurum düzenleyici kullanan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Hasta grubunda adrenokortikotropik hormon stimülasyon testine kortizol ve dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) cevapları incelendiğinde pik ve eğri altı alan değerler kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Duygudurum düzenleyici ile kombine atipik antipsikotik kullanan hastalarda ghrelin düzeyi duygudurum düzenleyici kullanan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Hasta grubunda leptin düzeyi kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. Duygudurum düzenleyici ile kombine atipik antipsikotik kullanan hastalarda da leptin düzeyi kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti.

**Sonuç:** Duygudurum düzenleyici ile kombine atipik antipsikotik kullanan hastalarda metabolik sendrom oranının ve ghrelin düzeyinin sadece duygudurum düzenleyici kullanan hastalardan yüksek bulunması atipik antipsikotiklerin ghrelini artırarak kilo aldırıldığını ve bu yolla metabolik sendroma neden olduğunu düşündürmektedir. İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen



aktivitesi ile metabolik sendrom arasında bir ilişki yok gibi görünmektedir. Leptinin iki uçlu hastalarda kilo artışı ile ilişkisi olabilir ancak bu hastalarda metabolik sendrom gelişimine katkısı olmayabilir. Hastada obezite, ailede diyabet öyküsü, hiperglisemi gibi risk faktörleri varsa ilaç seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Risk faktörlerinin olması halinde ve atipik antipsikotik tedavi başlanan hastalarda metabolik parametrelerin belli aralıklarla takibi gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Ghrelin, hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen, iki ulu duygudurum bozukluğu, leptin, metabolik sendrom.

# **THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC SYNDROME AND HIPOTALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS IN BIPOLAR DISORDER**

## **ABSTRACT**

**Aim:** In bipolar disorder, the disorder itself and drugs used for the treatment may cause weight gain, metabolic changes and metabolic syndrome. The aim of the study was to evaluate the prevalence of metabolic syndrome and the relationship between drug use and metabolic disturbances in bipolar disorder. In this study, in terms of understanding that the drugs could cause metabolic syndrome with which mechanisms, metabolic parameters as well as levels of leptin and ghrelin, and activity of hypothalamopituitaryadrenal axis were investigated in patients using mood stabilizers alone or combined with atypical antipsychotic drugs.

**Subjects and Methods:** After obtaining informed consent, 105 patients with remitted bipolar disorder using mood stabilizers alone or combined with atypical antipsychotic drugs and 20 healthy subjects were enrolled to the study. Biochemical parameters and levels of leptin and ghrelin hormones were measured in the subjects. Dexamethasone suppression test and adrenocorticotrophic hormone stimulation test were applied to the subjects to examine the activity of hypothalamopituitaryadrenal axis.

**Results:** There were no statistically important differences between the patients and the controls for the prevalence of metabolic syndrome. Rate of metabolic syndrome was significantly higher in patients using combined mood stabilizers and atypical antipsychotic drugs than in those using mood stabilizers alone. When we examined the cortisol and the dehydroepiandrosterone sulfate responses to the adrenocorticotrophic hormone stimulation test, we found that peak values and area under the curve were significantly higher in patient group than in control group. Levels of ghrelin were significantly higher in patients using combined mood stabilizers and atypical antipsychotic drugs than in those using mood stabilizers alone. Levels of leptin were significantly higher in patient group than in control group. Levels of leptin were also significantly higher in patients using combined mood stabilizers and atypical antipsychotic drugs than in control group.

**Conclusion:** It is suggested that atypical antipsychotic drugs increasing levels of ghrelin may cause weight gain and metabolic syndrome, because we only found that the rate of metabolic syndrome and levels of ghrelin were significantly higher in patients using mood stabilizers combined with atypical antipsychotic drugs than in those using mood stabilizers alone. It seems to be no relationship between the activity of hypothalamopituitaryadrenal axis and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. Levels of leptin may be related to weight gain in patients with bipolar disorder, but may not contribute to the development of metabolic syndrome in these patients. Clinicians must be careful for the choice of drug, if there are risk factors such as obesity, family history of diabetes and hyperglycemia in the patients with bipolar disorder. Measurement of metabolic parameters is needed in certain periods, when initiating treatment with atypical antipsychotic drugs in case of risk factors.

**Key words:** Ghrelin, hypothalamopituitaryadrenal axis, bipolar disorder, leptin, metabolic syndrome

## GİRİŞ VE AMAÇ

Psikotik bozukluğu olan hastalarda obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 diyabet gibi fiziksel hastalıklar giderek artan bir oranda görülmektedir. Son zamanlarda araştırcılar bu hastalıkların bir arada görölmesini metabolik sendrom kapsamı içinde değerlendirmeye başlamışlardır (1). Şizofrenisi ve duygulanım bozukluğu olan bireylerde diyabet ve obezite gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin de yüksek prevelansta görüldüğü ve genel populasyona göre 1,5-2 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm (mortalite) oranını artırır (2). Klinik çalışmalarda bazı atipik antipsikotiklerin (AA) metabolik sendroma yol açan yan etkileri gösterilmiştir (3). Bu yan etkiler bu hasta grubunda zaten artmış olan kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskini daha da yükseltir. Bu nedenle, kilo artışı yapan psikotrop ajanların kullanımı, psikotik bir hastanın takibinde hekimler için ilave bir komplikasyon eklemenin yanı sıra maliyet açısından da ciddi sorun oluşturmaktadır (2).

Metabolik Sendrom (MS), diğer adıyla ‘Sendrom X’ ya da “Dismetabolik Sendrom” 1960’lardan beri bilinen, patogenezinde en önemli neden olarak insülin direncinin yattığı (4), merkezî yağlanmada artış, lipid profillerinde damar sertliğine yol açan bozulma, kan basıncında artış ve açlık kan şekeri yüksekliği gibi bazı metabolik parametrelerin bozulduğu, dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir (5).

Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde MS sıklığı ATP-III'e göre % 21.8 olarak bulunmuştur (6). Türkiye'de yapılan Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı ATP III' e göre % 33,9 olarak saptanmıştır (7). Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasının sonuçlarına göre MS'un 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37'sinde bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir (8).

İki uçlu duygudurum bozukluğu olan 171 hastada yapılan bir çalışmada MS sıklığı ATP-III'e göre %30 olarak bulunmuştur (12). Türkiye'de İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada ATP-III'e göre MS sıklığı erkeklerde %29.5, kadınlarda %36.2 olarak bulunmuştur (9).

Atipik antipsikotiklerin duygu durum bozuklukları, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde birçok avantajı nedeniyle yaygın kullanımının yanı sıra ciddi endokrin yan etkileri bulunmaktadır. Atipik antipsikotiklerin kullanımı hem diyabet hem de MS riskini artırır; bu ilaçların metabolik etkileri kendini kilo alımı, glukoz metabolizma bozuklukları ve dislipidemi şeklinde belli eder (10). Wirshing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atipik antipsikotiklerin kilo alımına sebep olma riskleri şu şekilde sıralanmıştır: Klozapin ve olanzapin ile en fazla; bunları risperidon ve ketiapin eşit etki ile izlemekte; ziprasidon ve aripiprazolün eşit etkili olarak daha az riske sahip olduğu bildirilmiştir (11). Tandon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada atipik antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserid artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin, olanzapin, ketiyapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanmıştır (12).

Leptinin iştah azaltıcı yolla gıda alımının düzenlenmesinde rolü vardır (13). Leptinin ya da leptin reseptörlerinin azalması insanlar ve hayvanlarda obeziteye neden olur. Bununla birlikte bir çok obez insanda leptin konsantrasyonu yüksek bulunmaktadır. Bunun nedeninin leptin direnci ya da artan yağ dokusundan salgısının artması olabileceği düşünülmektedir (14). Atipik antipsikotik kullanımı ile de plazma leptin düzeyi ve kilo alımı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (15, 16, 17).

Ghrelin leptinin merkezi sinir sistemindeki iştah azaltıcı etkisine zıt etki yapar (18). Atipik antipsikotiklerin ghrelin düzeyini artırdığını gösteren çalışmalar vardır (19, 20). Başka bir çalışmada risperidon ve olanzapinin ghrelin düzeylerinin artırmadığı bildirilmiştir (21). Palik ve arkadaşları; Ghrelin düzeyinde yükselmenin oreksijenik etkisinin atipik

antipsikotik ilaçlara bağlı diyabet gelişimi ve kilo alımına katkısı olabileceğini söylemişlerdir (20)

Obezite, duygudurum bozuklukları ve metabolik sendrom arasındaki ortak fizyopatolojik ilişkinin hiperkortizolemi olabileceği düşünülmektedir. Hiperkortizolemi hem diyabetlilerde (22, 23), hem de unipolar ve bipolar hastalarda (24, 25) görülür. Hiperkortizolemi major depresyonlu hastalarda görülen visseral obeziteye yol açar (26, 27). Visseral obezite insülin rezistansı ve diyabetle ilişkilidir (28). Subklinik Cushing sendromunun da visseral obezite ve insülin direnç sendromuna nisbeten sık bir neden olabileceği düşünülmüştür (29). Metabolik sendromda hipotalamik-pituiter-adrenal eksen aktivitesinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (30, 31).

Bu çalışmanın amacı iki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda metabolik sendromun duygudurum düzenleyici (DD) ve AA ilaçlarla ilişkisinin araştırılmasıdır. Metabolik sendroma sebep olan muhtemel mekanizmaların açıklığa kavuşmasına yardımcı olmak amacıyla metabolik parametrelerin yanı sıra leptin, ghrelin düzeyleri ve HPA eksen aktivitesi de bu çalışmada incelenecektir.

## GENEL BİLGİLER

### İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞU

İki uçlu duygudurum bozukluğu (İUDB) belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini kapsayan karma epizodlarla giden ve bu epizodlar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygu durumu haline (ötimi) dönebildiği bir hastalıktır (32). Yaklaşık 2500 yıldan beri insanlığın en sık görülen hastalıkları arasında tanımlanmasına rağmen duygudurum bozuklukları ancak yakın zamanlarda önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında en acil sağlık sorunlarını sıraladığı listesinde depresyonu dördüncü sıraya koymuştur (33).

### Tarihçe

Eski din kitaplarında, Yunan ve Latin yapıtlarında ağır depresyon ve mani nöbetleri geçiren hastalar anlatılmıştır. Homeros, İlyada Destanı'nda "mani" (Yunanca öfke ve gazap anlamında) sözcüğünü kullanmıştır. "Melankoli" deyimini M.Ö. 400'lü yıllarda uykusuzluk, yememe, keder, irritabilite, umutsuzluk halindeki görünüm için ilk olarak Hipokrat kullanmış (34) ve bunu kara safraya bağlamıştır (35). Kapadokya'lı Areteus melankoli ve mani arasında bir bağlantı olduğunu, aynı hastaların bu iki hastalığı farklı zamanlarda yaşadığını gözlemlemiştir (32). Klinik tarihçiler iki uçlu bozukluk kavramının 19. yüzyılda geliştiğini öne sürerler. 19. yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini ve klinik belirtilerini yazmışlarsa da; hepsini psikoz manyak depresif adı

altında toparlamayı, hastalığın belirtilerini, gidiş ve sonlanışının tanımlanmasını Kraepelin (1896) başarmıştır (35). Leonhard'ın (1957) mani ve aile öyküsünün varlığı ile ayırttığı iki uçlu duygudurum bozukluğu kavramı betimleyici yaklaşımın temelini oluşturan ICD ve DSM sistemlerinde yerini almıştır (34).

### **Sınıflandırma**

DSM IV'e göre duygudurum bozuklukları, depresif bozukluklar, iki uçlu bozukluklar, genel tıbbi bir duruma bağlı duygudurum bozukluğu ve madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu biçiminde sınıflandırılır. İki uçlu duygudurum bozukluğunda (yani iki uçlu I bozukluğu, iki uçlu II bozukluğu, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan iki uçlu bozukluk) manik, mikst ya da hipomanik epizotlar vardır (36).

İki uçlu I bozukluğu, bir ya da birden fazla manik ya da mikst epizotla belirlidir; genellikle majör depresif epizodlar eşlik eder. İki uçlu II bozukluğu, depresyona ek olarak hipomaninin bulunmasıdır. İki uçlu hastaların içinde ortak özellikleri taşıyanları 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 etyoloji ve patogenezinin anlaşılması açısından da ilerleme sağlayabileceği ileri sürülmektedir (32).

### **Tanı**

DSM-IV'e göre kişiye "İki uçlu duygudurum bozukluğu" tanısı konulabilmesi için en az bir kez mani, hipomani ya da mikst atak yaşaması gerekmektedir. Manik, mikst, hipomanik ve depresif atak DSM-IV tanı kriterleri eklerdedir (Ek 1-4).

### **Epidemiyoloji**

İki uçlu bozukluğun genel nüfus içinde görülme sıklığının %1 olduğu şeklinde klasik bilgi gün geçtikçe daha çok sorgulanmakta, günümüzde bu gruptaki bozuklukların genel nüfusun %5'inde ve bütün depresyonlar içinde %50'lere varan oranlarda görüldüğüne dair ikna edici veriler bulunmaktadır. İki uçlu bozukluğun sınırlarındaki bu genişleme büyük ölçüde iki uçlu bozukluk tip II'nin daha iyi saptanabilmesine bağlıdır. İki uçlu bozukluğun başlama yaşı 20 civarındadır. Tek uçlu depresyona zıt olarak iki uçlu bozuklukta görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark yoktur (33).



Akiskal 2000 yılında farklı araştırmacıların verilerini ortaya koymuş ve iki uçlu bozukluk görölme oranlarının %0.3 ile %8.3 arasında olduğunu belirtmiştir (32).

### **Etyoloji**

İki uçlu bozukluğun etyolojisi bugüne kadar kesin olarak gösterilememiştir (37). Hastalığın ortaya çıkmasında etkin olduğu ileri sürölen etkenler şöyledir:

#### **a. Genetik Etkenler:**

İki uçlu hastalarla yapılan aile ęalıřmaları, hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir (32). İki uçlu I bozukluğu oranı 1. derece akrabalarda kontrollere oranla 8-10 kat artmıştır (37). Moleküler biyoloji ęalıřmalarında 5,11 ve X kromozomları ile iki- uçlu I bozukluğu arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de, belli bir gen ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki ortaya konamamıştır (38). X kromozomu üzerinde yerleşmiş olan faktör IX (koagulasyon faktörü) ile iki uçlu hastalık arasında olası bir bağlantıdan söz edilmiştir (39). Kimi kromozomlardaki (son yıllarda özellikle 18. kromozom) gen konumları (lokus) üzerindeki ęalıřmaların umut verici olduğu ve önümüzdeki birkaç yıl içinde iki uçlu bozukluğun genetiğinin ęözölebileceęi bildirilmektedir (35).

Araştırmalar iki uçlu bozukluğun klasik Mendel genetik yasalarıyla kalıtımsal geğiş göstermediğini, polimorfik ve multifaktöriyel bir kalıtım ile genetik geğiş gösterdiğini ortaya koymaktadır (33).

#### **b. Nörotransmitter ęalıřmaları:**

Son zamanlarda duygudurum bozukluklarında nörotransmitter etkinliğinin niceliğinden ęok reseptörlerin yoğunluğu ve duyarlılığı (sensitivitesi) üzerinde durulmaktadır.

Noradrenerjik sistem: Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve "Noradrenerjik-kolinerjik" sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir (40). Manik epizod sırasında noradrenalin metaboliti 3-metoksi4-hidroksifenilglükolün plazmada arttığı bilinmektedir. Sinaptik aralıkta katekolamin miktarını artıran stümülanlar, ya da trisiklik antidepresanlar manik nöbetlere neden olabilmektedir (32).

Serotonerjik sistem : Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır (9). Serotoninin uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı, gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevi vardır. Serotonin, adrenalın ve dopamin ile birlikte amaçlı devinim işlevlerinde, saldırgan davranışların bastırılmasında etkin yer alır (35).

Diğer nörotransmitterler: Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır (32). Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü manide yükseldiği düşünülmektedir (37). Asetilkolinin sinaptik salınımının artmasının depresyon, azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir (32). Gaba amino bütirik asit (GABA) gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vasopressin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (37).

### **c. İyon Sistemleri**

Sodyum: Manik epizod sırasında hücre içi sodyum düzeyinin arttığı, iyileşme döneminde ise normale döndüğü gözlenmiştir. Antimanik etkili antikonvülzanlar hızlı sodyum kanallarında inhibisyon yaparak etki gösterirler (32).

Kalsiyum: Kalsiyumun nöral iletide çok önemli bir rolü vardır. Kalsiyum kanal blokörlerinin antimanik etkinliğinin olması da, kalsiyumun etyolojideki rolünü desteklemektedir (32).

### **d. Nöroendokrin Düzenleme**

Hipotalamus nöroendokrin düzenlemenin merkezinde yer alır ve bir çok nörotransmitterden gelen nöronal uyarıyı alır. Mizaç bozukluğuna sebep olarak nöroendokrin eksenin kısmî bozukluğundan bahsetmek mümkünse de (örneğin tiroid eksen, adrenal eksen), bu düzensizliklerin de temelde beyin bozukluğunu yansıtıyor olması ihtimali üzerinde daha çok durulmaktadır. Duygudurum bozuklukları ile ilgili majör nöroendokrin eksenler adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenleridir (37). Depresyonda büyüme hormonu yanıtının azalması, LH salgısında azalma, vazopressin ve kalsitonin salgısında bozukluklar izlenmektedir. İki uçlu olgularda tirotropin releasing hormona tiroid stimulan hormon cevabı artmaktadır. Depresyonda TRH'ye TSH yanıtı azalır ve serum T4 düzeyi yükselir, hipertiroidide duygulanım kamçılanırken, hipotiroidide çökkünlük sık görülür. Nöroendokrin dizgenin bozukluklarında en iyi belirlenmiş olan, hipofizden ACTH

salgılanmasının artmasıyla birlikte ACTH'ye karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir (35).

#### **e. İmmünolojik Etkenlerin Rolü**

İmmün sistem tarafından üretilen bazı sitokinler (örneğin; interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör, interferon alfa, beta ,gama vb. ) bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri roller de üstlenirler (32).

Yüksek interlökin-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışı sendromu" belirtileri, depresyonun bazı vejetatif belirtilerine benzemektedir. Hastalık davranışı sendromunda depresyon sırasında hücrel bağışıklık sistemi baskılanmaktadır. İki uçlu bozuklukta hem depresif hem manik epizodlarda hücrel immünitede artış gözlenmektedir (32).

### **İUDB Tedavisi**

#### **a) Duygudurum Düzenleyici İlaçlar**

##### **i. Lityum**

Lityum alkali metaller grubundandır. Doğada çeşitli tuzları bulunur. Karbonat tuzu duygudurum düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Lityumun antimanik etkinliği Cade tarafından bulunmuştur. Lityum vücutta metabolize olmaz, böbreklerden değişmeden atılır (41).

Lityum karbonata en çok yanıt veren manik hastanın klinik profili; disforik maniden daha çok öforik maninin klasik görünümü, önceki dönem sayısının daha az olması ve hızlı döngülü olmayan gidiş (ör: bir yılda dört ataktan az); eşlik eden anksiyete ve madde kötüye kullanımı bozukluğunun veya şizofren hastalığın olmaması ve özellikle lityuma iyi yanıtla dair aile öyküsü varsa pozitif aile öyküsü ya da birinci derecede akrabalarda birincil affektif hastalık olması şeklindedir (33).

Uzun süreli lityum kullanımı tüberoinfundübül yolda dopamin düzeyini ve dönüşümünü artırır. Dopamin reseptör aşırı duyarlılığı azalır. Hipokampus gibi bazı beyin bölgelerinde serotonin salınımını artırır. Bu etkiyi olasılıkla triptofan geri emilimini ve postsinaptik serotonin reseptörlerinde etkinliği artırarak yapar. Bu etkileri ile bir serotonin agonisti olarak işlev görür (42).

Lityum kullanan hastalarda diffüz toksik olmayan guatr sıktır. Sıklıkla tedavinin başında ortaya çıkan poliüri birkaç günde geçer. Poliüri ve polidipsinin görülme sıklığı

başlangıçta %60 civarındayken, bunların %20-25'i süregen bir hal alır. Bu yan etkide anti diüretik hormonun (ADH) merkezî etkilenmesi değil, ADH'nin hedef organdaki etkisi engellenmektedir (42). Lityumun santral diyabetes insipitus yaptığını belirten çalışmalar da vardır (43).

Kilo artışının etki düzeneği tam bilinmemekle birlikte susuzluk ve polidipsinin artması, lityuma bağlı hipotiroidizm, insülin benzeri etkisi nedeni ile karbonhidrat metabolizması değişikliklerinin olması, kalori alımının artması, beraberinde antipsikotik ve antidepresan kullanımının olması sayılabilir. Hastalarda tedavinin ilk ayında %30, beşinci ayında %42 oranında kilo alımı görülür. Uzun süreli tedavide insidansın %10-42 arasında olduğu bildirilmektedir. Kilo alma sorunu tedavi öncesi kilo sorunu olanlarda daha sıktır (41).

## **ii. Valproat**

Avrupa'da 1960'lı yılların ortalarından itibaren mani tedavisinde sodyum valproat ve valproik asit kullanılmaya başlanmıştır. Plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda valproatın antimanik etkinliği kanıtlanmıştır. Akut manide birlikte kullanımında gerek duyulan antipsikotik dozunu önemli ölçüde azaltır (41).

Siklotimik hastalarda valproatın kan seviyesi 50µg/ ml seviyesinde iken yanıt alınabilmektedir. Manik hastalarda bu aralık 50- 100 µg/ml arasındadır. 100 µg/ ml üzerinde nörolojik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (44).

Klinik etkisi 7-14 günde başlar. Hızlı siklus, disforik ve karışık mani, nörolojik bozuklukların varlığı (EEG bozukluğu, kafa travması öyküsü, mental retardasyon, panik atak öyküsü), lityuma cevapsızlık olanlar valproata daha iyi yanıt vermektedirler (41).

Yan etkileri arasında gastrointestinal sistem yan etkileri, alopesi, letarji, periorbital ödem, yorgunluk, titreme, kilo alma, sedasyon, trombositopeni, hepatik işlev bozukluğu, adet bozuklukları, polikistik over, fetüste nöral tüp defektleri, obezite, hiperandrojenizm, insüline direnç sayılabilir (45).

## **iii. Karbamazepin**

İUDB'de kullanımına dair ilk raporlar 1971 yılında olmuştur (46). Hızlı döngü, disfori ve mikst atak, ailede hastalık öyküsünün olmaması, maninin şiddetinin az olması, hastalığın seyirinde daha çok maninin görülmesi karbamazepine cevabın daha iyi olacağını gösteren işaretlerdir (41).

En sık görülen yan etkileri diplopi, bulanık görme, yorgunluk, bulantı ve ataksi gibi nörolojik yan etkilerdir. Bu etkiler genellikle dozla ilişkilidir, gelip geçicidir ve dozun azaltılmasıyla birlikte çoğu zaman geriye döner. Daha az sıklıkla karşılaşılan yan etkiler deri döküntüleri, hafif lökopeni, hafif trombositopeni, hiponatremi ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir (41).

## **b) Atipik Antipsikotikler**

### **i. Klozapin**

Atipik antipsikotikler arasında ilk denenen ve etkinliği görülen ilaç klozapindir. Ancak çift kör ve kontrollü çalışmalar yoktur. Mani tedavisinde etkinliği % 72-77 kadardır (41).

### **ii. Olanzapin**

Klozapinin kimyasal bir türevidir. Olanzapinin antimanik ve antidepresan etkisi vardır (46). İki uçlu I'de FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Kontrollü çalışmalarda yanıt olasılığı % 49-65'dir. Adolesans çağı akut manilerinde etkinliği % 71'dir. Yan etkiler arasında kabızlık ve ağız kuruluğu sıktır. Olanzapine bağlı akut hemorajik pankreatit bildirilmiştir. Kilo alma ciddi bir sorundur. Bir yıl ilaç kullananlarda yaklaşık 11–12 kg. kilo alımı olmuştur (47, 48). Hiperglisemi yapma potansiyeli vardır. Diyabetik ketoasidoza sebep olabilir, trigliseridleri yükseltebilir (49, 50). Kilo, açlık kan şekeri, trigliserid takipleri yapılmalıdır. Düşük dozlarda antidepresan özelliği vardır (41).

### **iii. Risperidon**

Bir benzizoksazol türevidir. Risperidonun akut manide etkinliği 2 haftada belirginleşir, 2-6 haftada yanıt oranı %50-100 kadardır (41). Güçlü bir 5-HT<sub>2a</sub> antagonistidir. Prolaktin düzeyini yükseltir (51, 52), kilo aldırıcı etkisi, ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkisi, sersemlik, hipotansiyon, somnolans, bulantı gibi yan etkileri vardır; antikolinergik etkileri yoktur.

#### **iv. Amisülpirid**

Düşük dozlarda dopaminerjik iletimi arttırıp şizofreninin negatif belirtileri üzerine etkili olduğu bildirilmiştir; yüksek doz uygulamasında ise pozitif belirtiler üzerine etkilidir. Antikolinergik etkinliği yoktur, kardiyovasküler sistemi etkilemez ya da etkisi minimaldir. Limbik sistem seçiciliği sebebiyle EPS yan etki riski düşüktür. Prolaktin düzeyini arttırır. Başağrısı, cinsel işlev bozukluğu, somnolans, hiperkinezi, insomnia, anksiyete, ajitasyon, tremor, uykusuzluk görülebilen yan etkilerdir (41).

#### **v. Ketiypin**

Pulsatil dopamin salınımına sebep olur, prolaktin artışına sebep olmaz. EPS yapma potansiyeli oldukça azdır. Minimal antikolinergik etkisi vardır. Diğerlerine göre cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı azdır, sedatiftir. Somnolans, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kabızlık gibi yan etkileri vardır (41).

### **METABOLİK SENDROM**

Metabolik sendrom (MS) bir multisistem bozukluğu olarak tanımlanır. Ciddî psikiyatrik hastalığı olanlarda genel popülasyona oranla daha sık görüldüğü iddia edilen metabolik sendrom (1) bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalıklar topluluğudur (53).

Bu sendromun başlıca elemanları; insülin direnci, hiperinsülinemi, bozulmuş Glukoz toleransı, yüksek trigliserid (TG) düzeyi, düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyleri, hipertansiyon (HT) ve abdominal obezitedir (54). Son yıllarda insülin rezistansı ile ilgili birkaç kardiyovasküler risk faktörü de metabolik sendroma dahil edilmiştir. Bunlar vasküler inflamasyon bozuklukları ve hipofibrinolizdir (55).

Metabolik sendrom, sendrom X ve insülin rezistans sendromu terimlerinin hepsi; obezite (abdominal yağlanma), HT, dislipidemi, hiperürisemi ve Glukoz homeostasis bozukluklarını (örn. insülin direnci, Glukoz intoleransı, hiperinsülinemi veya tip 2 diyabet) hatırlatan bir grup metabolik ve kardiyovasküler anormalliği tanımlayacak şekilde adlandırılmıştır (55).

Metabolik sendromun temelinde yatan esas fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı Glukoz kullanımına direncidir. MS gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri nedeni ile bir salgın haline gelerek ateroskleroze bağlı kardiyovasküler hastalık (KVH)'ların sıklığında artışa yol açmakta (53) ve bu hastalıklar nedeniyle mortaliteyi artırmaktadır (56). MS'nin gelişmesine; genetik faktörler, sedanter yaşam tarzı, düzensiz diyet, sigara içimi, madde kötüye kullanımı ve ilerleyici kilo alımı gibi faktörler katkıda bulunmaktadır (53).

### **Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

En sık kullanılan metabolik sendrom tanı kriteri Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) tarafından tanımlanmıştır (57). Diğer bir tanımlama Amerikan Kalp Birliği tarafından yenilenen Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli ölçütleridir (ATP-III A) (58). Hem ATP-III hem de ATP-III A tanımlamalarında MS için 5 ölçüt belirlenmiş ve bunlardan herhangi üçünün bulunması MS olarak tanımlanmıştır. Her iki tanımlama arasındaki tek fark açlık kan Glukozu sınırının ATP-III ölçütlerine göre 110 mg/dl, ATP-III A ölçütlerine göre 100 mg/dl olarak kabul edilmesidir. En son tanımlama ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılmıştır (59). Bu tanımlamada da MS tanısı için 5 ölçüt belirlenmiştir. Bel çevresi uzunluğu daha aşağı çekilmiş ve tanı için bu ölçüt pozitif olmak kaydıyla ek olarak 2 ölçütün daha pozitif olması koşulu aranmıştır. Bunun yanında tüm tanımlamalar için antihipertansif tedavi alıyorsa kan basıncıyla ilgili ölçüt, insülin ya da hipoglisemik tedavi alıyorsa kan şekeri ile ilgili ölçüt pozitif olarak kabul edilir (60) (Tablo 1).

NCEP ATP III, bu kriterlerden ayrı olarak metabolik sendrom bileşenlerini de tanımlamıştır. Bu bileşenler arasında kriterlere yansımamış olan, ama her yeni çalışmayla artan bir ilgiyle karşılanan iki konu daha vardır: Bunlar; proinflamatuvar durum ve protrombotik durumdur (57).

NCEP ATP-III kılavuzunda hekimlerin klinik pratiklerinde kolaylıkla kullanılabileceği ölçülebilir bir tanımlama öngörülmüştür, bugün için NCEP ATP-III klavuzu daha yaygın olarak kabul görmekte ve kullanılmaktadır (57).

**Tablo 1:** Metabolik sendrom tanı kriterleri

	<b>ATP-III</b>	<b>ATP-III A</b>	<b>IDF</b>
<b>Bel çevresi (cm)</b>	Erkek>102 Kadın>88	Erkek>102 Kadın>88	Erkek≥94 Kadın≥80
<b>Kan basıncı (mm/hg)</b>	≥130/85	≥130/85	≥130/85
<b>HDL (mg/dl) (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)</b>	Erkek<40 Kadın<50	Erkek<40 Kadın<50	Erkek<40 Kadın<50
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	≥150	≥150	≥150
<b>Glikoz (mg/dl)</b>	≥110	≥100	≥100

**ATP-III=** Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli,

**ATP III-A=** Amerikan Kalp Birliği tarafından yenilenen Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli ölçütleri,

**IDF=** Uluslararası Diyabet Federasyonu,

### **Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi**

Metabolik Sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. 2000’li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir (53). Amerika Birleşik Devletleri’nde erişkinlerde MS sıklığı ATP-III’e göre %21.8 olarak bulunmuştur (6). Türkiye’de yapılan METSAR sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı ATP III’e göre %33,9 olarak saptanmıştır (7). Ülkemizde Onat ve arkadaşları tarafından 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan TEKHARF çalışmasının 2000 yılı takibine ilişkin veritabanı incelendiğinde metabolik sendromun 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37’sinde bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir (8, 61, 62). Fagiolini ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada İUDB olan hastalarda metabolik sendrom sıklığını %30 bulmuşlardır (63). Türkiye’de yapılan bir çalışmada Yumru ve arkadaşları İUDB olan hastalarda %32 oranında metabolik sendrom tespit etmişlerdir (9).

### **Metabolik Sendromun Komponentleri**

#### **Abdominal Obezite**

Obezite hem iç organlarda hem de subkutan dokuda yağların artmasına bağlı bir durumdur. Kilo alımının özellikle tehlikeli olanı iç organlardaki veya diğer bir ismiyle



abdominal (santral) obezitedir (64). Her santral kilo alma eğilimi olan birey metabolik sendromlu olabilir (65). Vücut yağ dokusu oranının fazlalığı, Tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite gelişiminde genetik yatkınlık, beslenme ve fiziksel aktivite ile metabolizmanın karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Öte yandan, obezitenin düşük dereceli bir inflamasyon durumu olduğu da kabul edilmektedir. Obez kişilerde vücuttaki yağ dağılımı ile obeziteye bağlı komplikasyonlar arasında ilişki vardır (65). Abdominal obezite, bel çevresinin kadınlarda 88 ve erkeklerde 102 cm olması halinde düşünülmektedir. Bu değerler adolesanlar ve Aşyalılarda biraz daha düşük olabilmektedir (66). Bel çevresinin artışı dislipidemi ve KVVH'ları kapsayan çok sayıda olumsuz sonuçla ilişkilidir (67). Visseral yağ dokusu sadece enerji kaynağı değil aynı zamanda bir endokrin organ da sayılmaktadır. Dolaşıma pek çok sitokin ve polipeptid salgıladığı gösterilmiştir. Yağ dokusundan salgılanan ve adipositokinler olarak adlandırılan TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adinopektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküllerin insülin direnci, HT ve ateroskleroz gelişiminde rol aldıkları düşünülmektedir (55, 68).

### **Dislipidemi**

Dislipidemi lipid düzeyinin normal olmadığı bir durumdur (67). İnsülin direncinden dolayı oluşan dislipidemi; plazma trigliserid (TG>150 mg/dl) düzeylerinin yükselmesi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-high density lipoprotein) kolesterol düzeylerinin düşmesi (erkeklerde <40mg/dl, kadınlarda <50mg/dl) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL-low density lipoprotein) düzeylerinin artması ile karakterizedir (69). Yükselmiş açlık plazma trigliserid düzeyi potansiyel insülin rezistansı için önemli bir işarettir (70). Dislipidemisinin sonucu oldukça aterojeniktir (71) ve bu durum yol açtığı sorunlar nedeniyle çok önemlidir. Ateroskleroz; koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalıklarına yol açarak dünyada en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (72).

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon, metabolik sendromlu hastaların 1/3'ünde görülür. NCEP ATP-III'e göre sistolik tansiyon arteriyal 130 mm Hg veya üzerinde olması ve diastolik tansiyonun 85 mm/Hg üzerinde olması metabolik sendrom açısından risk olarak kabul edilir. Hipertansiyon sıklıkla dislipidemi, Glukoz intoleransı ve abdominal obezite ile birlikte görülür. Obez olmayan HT hastalarında da insülin direnci gözlenmektedir (73). HT'li hastaların %50 kadarında insülin direnci ve hiperinsülinemi bulunduğu saptanmıştır. Uygun farmakolojik ilaçlarla kan

basıncının düşürülmesi insülin direncini geriletirken (74) insülin direncinin tedavi edilmesi de kan basıncının düşmesine yardımcı olabilir ve insülin duyarlılığını arttıran bazı ilaçların (glitazon pioiglitazon, rosiglitazon gibi) kan basıncını azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (75, 76). İnsülin direncinin direkt olarak HT gelişimine ve diğer anormal vasküler değişikliklere bağlı olduğu (68), ve endotelial hücre fonksiyonu ile vasküler sinyalleşmeyi (nitrik oksit gibi mediatörler ile) direkt olarak etkilediği bildirilmiştir.

### **Glukoz Homeostasis Bozuklukları (insülin direnci, glukoz intoleransı, DM)**

İnsülin direnci metabolik sendromun temelindeki esas patolojik olaydır. MS tanısı konmuş ancak henüz hiperglisemisi olmayan ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk altında olan çok fazla bireyde de insülin direnci gözlenmektedir (71). Abdominal obezitesi olan kişilerde, kontroller ile karşılaştırıldığında insülin tayini ile beraber yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) kan şekeri düzeyleri aynı olmasına rağmen, yüksek insülin düzeyleri saptanmıştır. Yani obez kişinin kan şekerini belli bir düzeyde tutmak için obez olmayan kişiye nazaran daha fazla insüline gereksinim vardır (77). İnsülinin doğrudan lipid metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Gerçekte hiperlipidemi ve hipertrigliseridemi insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı bulunmaktadır (78).

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanımlamasında açlık Glukoz seviyelerinin 110 ile 126 mg/dl arasında olması kabul edilirken, yakın zamanda alt sınır daha da aşağıya çekilerek 100 ile 126 mg/dl arası olması önerilmiştir (79). Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise, oral Glukoz tolerans testinin (OGTT)'nin 2. saat değerlerinin 140 ile 200 mg/dl bulunmasıdır. BAG ve BGT birarada olabileceği gibi birbirinden bağımsız olarak da bulunabilir. Bu hastalarda diyabetes mellitus ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar diyabet gelişebilir. Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır (80).

### **Metabolik Sendromda Risk Faktörleri ve Etyoloji**

Metabolik sendrom prevalansı yaşla artar. 20'li yaşlardaki kişilerin %10'unda görülürken, 60'lı yaşlardaki kişilerin %40'ında görülmektedir. Metabolik sendrom siyah ırkta ve Meksika kökenli amerikalılarda daha siktir. Beden kitle indeksi (BKİ) %25'ten fazla olduğunda metabolik sendrom riski artar. Abdominal obezitenin artması da metabolik

sendrom gelişme riskini arttırmaktadır. Tip 2 diyabet veya gestasyonel diyabet açısından aile hikayesinin bulunması; MS gelişme riskini arttırır. Kişide HT, kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu bulunması da MS görülme sıklığını arttırır (81). Ayrıca hiperfaji, diyetle artmış yağ içeriği, sigara kullanımı, azalmış fiziksel aktivite, kanın pıhtılaşma anormallikleri, adipoz doku fizyolojisinde değişiklik, seks hormon anormallikleri, pituiter adrenal fonksiyon değişiklikleri, stresle başa çıkma zorlukları da metabolik sendromla bağlantılı faktörlerdendir (56). Metabolik sendrom risk grupları tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2:** Metabolik sendromda risk grupları

Yaş	Yüksek karbonhidrat alımı
Düşük aile geliri	Sigara kullanımı
Fiziksel hareketsizlik	Postmenapozal durum
Artmış beden kitle indeksi ( $BKİ \geq 25$ )	

### **Kalıtsal Faktörler**

İnsanda insülin sentezi beta hücresi nükleusu içindeki 11 no’lu kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan insülin geni tarafından yönetilir (82). İtalya’da yapılan bir çalışmada Adinopektin geninin 11391 pozisyonundaki A alelinin varlığı ile obezite, artmış açlık plazma glukozu ve düşük HDL arasında ilişkili bulunmuştur (83). Amerikadaki bir topluluk olan Amishlerde ghrelin genindeki varyantların, metabolik sendrom ile bağlantısı açıklanmıştır. Matur ghrelinin, yemeyi uyardığı ve insülin sinyal regülasyonu ile glukoz homeostasisinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelin’in geni olan GHRL’deki mutasyonların metabolik sendrom için risk oluşturabileceği bildirilmiştir (84).

### **ANTİPSİKOTİKLERİN METABOLİK YAN ETKİLERİ**

Atipik antipsikotikler, ekstrapiramidal yan etkilerinin düşüklüğü nedeniyle tercih edilmelerine rağmen, daha önce tipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında aynı ölçüde sorun oluşturmayan bazı yan etkileri de psikiyatrinin gündemine taşımışlardır. Bunların başlıcaları; kilo alımı, diyabetes mellitus ve lipid profili üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle ortaya

çıkan kardiyovasküler sorunlardır. Söz konusu yan etkiler “Metabolik Sendrom” olarak adlandırılan klinik tabloda bulunan önemli belirtiler arasındadır (85).

### Kilo alımı

Kilo alımı yalnızca atipik antipsikotiklerle değil, tipik antipsikotik kullanımı sırasında da görülür (86). FDA başlangıç ağırlığından %7 daha fazla bir ağırlık artışını kilo alımı olarak kabul etmektedir (11).

Kilo alımı klozapin ve olanzapinle çok yüksek; ketiyapin, zotepin, klorpromazin ve tioridazin ile yüksek; risperidon ve sertindol ile orta; ziprasidon, amisülpirid, haloperidol, flufenazin, pimozid ve molindon ile düşük düzeylerde bulunmuştur (87). Bazı ilaçların kilo artışı ve reseptör ilişkisi tablo 3’te özetlenmiştir.

**Tablo 3:** Atipik antipsikotiklerin reseptör afiniteleri ve kilo alımı

İlaç	5-HT <sub>2a</sub>	5-HT <sub>2c</sub>	H <sub>1</sub>	Kilo artışı
Klozapin	+++++	+++++	+++++	+++
Olanzapin	+++++	+++++	+++++	+++
Ketiyapin	+++++	++++	+++	++
Risperidon	+++++	-	-	+
Ziprasidon	+++++	+++++	++++	-

Vücut kitle indeksi düşük kişilerin yüksek olanlara göre daha fazla kilo almaya eğilimli ve tedavinin başında vücut kitle indeksi düşük olanlarda daha fazla kilo artışı olduğu gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalarda ilaç dozu ile kilo artışı arasında bir korelasyon olmadığı görülmektedir (88, 89). Bir çalışmada da tedavi öncesi daha düşük kiloda olanlarda olanzapin ile daha fazla kilo artışı olduğu; cinsiyet, yaş, günlük tedavi dozu ve tedavi süresinin kilo değişiminde etkisiz olduğu vurgulanmıştır (90).

### Glikoz Metabolizması Bozuklukları

Glukoz metabolizmasının bozulması atipik antipsikotiklerin kilo artışı yan etkileriyle yakından ilişkilidir. Kilo artışına yol açan antipsikotiklerle periferik insülin direncine neden olan antipsikotiklerin benzer olması bu ilişkiyi doğrular niteliktedir (91).

İlaçların tip 2 DM oluşturma düzenekleri ise, insülin üretimi ve salınımını engelleme, insülin etkinliğini azaltma, pankreatik beta hücre işlevlerini etkileme ve bu hücreleri hasara uğratma olabilir (92).

1994'ten beri yayınlanan atipik antipsikotik tedavisi sırasında DM ve hiperglisemi vaka bildirimleri gözden geçirildiğinde en sık klozapinle (93, 94) ardından olanzapinle (95, 96, 97) ortaya çıktığı görülmektedir. Literatürde; ketiyapin (98, 99) ve risperidon (100) tedavisiyle DM ve hiperglisemi daha az sıklıkla bildirilmiştir.

### Lipid Profili üzerine etkileri

Kilo alımının bir diğer önemli sonucu trigliseridlerdeki artıştır. Bu durum yol açtığı sonuçlar nedeniyle önemlidir. Yüksek trigliserid düzeyi koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve diğer ciddi komplikasyonların riskinin artmasına yol açar (11).

Yeni kuşak antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserid artışı) yapma eğilimlerine göre en fazla yapandan en az yapana doğru klozapin, olanzapin, ketiyapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanmıştır (12).

Tipik antipsikotik alan hastalarla karşılaştırıldığında klozapin ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek serum trigliserid düzeyleri saptanmıştır (101, 102). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ketiyapin, olanzapin ve haloperidol karşılaştırılmış; olanzapin kullanan grupta haloperidol ve ketiyapin kullanan gruba göre trigliserid düzeylerinde daha büyük bir artış saptanmıştır (103).

## **HİPOTALAMİK-PİTUİTER-ADRENAL EKSEN**

Hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) eksen, strese cevabın merkezidir ve kompleks bir geribildirim ağı ile düzenlenir. Eksenin aktivasyonu hipotalamusun içindeki portal ven dolaşımına paraventriküler nükleuslarından kortikotropin releasing hormonun (CRH) salınımı ile meydana getirilir ve bu da ön hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınımı ile sonuçlanır ve ACTH da adrenal bez korteksinden kortizol salınımını uyarır. Obezite, duygudurum bozuklukları ve metabolik sendrom arasındaki ortak fizyopatolojik ilişkinin hiperkortizolemi olabileceği düşünülmektedir. Hiperkortizolemi, hem diyabetlilerde (23), hem de tek uçlu ve iki uçlu hastalarda (104) görülür. Bazı çalışmalarda, sıklıkla hiperkortizolemi nedeninin kısmen fiziksel stres veya ruhsal strese bağlı olabileceği söylenmiştir (105, 106). Bir başka hipotez de; çevresel stresi, metabolik

sendroma yol açan fizyolojik olayları başlatan hipotalamik aşırı aktivite ve kortizol salınımıyla ilişkilendirir (105). Uzun süreli stres, obezite ile ilişkili hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir. Aşırı stres ve HPA eksenin kronik aktivasyonu arasında biyolojik bir korelasyon vardır. Artmış feed-forward aktivite CRH ya da sitokinlerin (interlökin-6 gibi) salınımının artmasına neden olur ya da glukokortikoid reseptör rezistansı nedeniyle azalmış geribildirim aktivitesi hiperkortizolemiye yol açabilir (107). Metabolik sendromlu bireylerde açlık plazma kortizol düzeyinin yükseldiğini ve hipotalamik-pituitier-adrenal eksen aktivitesinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (31). Major depresyonlu hastalarda görülen hiperkortizolemi visseral yağlanmaya yol açar (26). Visseral yağlanma insülin rezistansı ve diyabetle ilişkilidir (28). Subklinik Cushing sendromunun da visseral yağlanma ve metabolik sendroma neden olabileceği düşünülmektedir (29). Glukokortikoidlerin yağ dokusu üzerine insülin aracılığı ile olan etkilerinin yanı sıra, insülin rezistansı, visseral yağlanma, dislipidemi ve HT'den oluşan metabolik sendrom gelişimi üzerinede etkileri vardır (108).

Bazı steroidlerin nöronal uyarılabilirliği değiştirebildikleri bulunmuştur. Bu özelliğe sahip olan steroidlere “nöroaktif steroidler” adı verilmiştir. Nörosteroidlerin akut ve kronik stres, depresyon, anksiyete, bellek, uyku ve yeme davranışı gibi birçok önemli davranışsal ve biyokimyasal cevapları kontrol ettiği düşünülmektedir (109). Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfat türevi dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) gibi nörosteroidlerin bilişsel fonksiyonları düzenleyebileceğine dair deliller vardır. Serumdaki DHEAS düzeyleri beyindeki düzeylerinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (110). DHEA'nın antiglukokortikoid özellikleri ve DHEA ile DHEA-S'in beyindeki GABA-A, NMDA ve sigma reseptörleri üzerindeki nöromodülatör etkileri; strese cevap, anksiyete, agresif davranışlar, öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonlar ve semptomların şiddetine katkıda bulunabilir. Psikoz ya da şizofrenide serum DHEA düzeyini araştıran bazı çalışmalarda; DHEA düzeyini düşük, yüksek ya da sağlıklı kontrollerden farksız bulunmuştur (111). Metabolik sendromda, DHEA-S düzeylerinin bakıldığı bir başka çalışmada kontrol ve hasta gurubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (112). Strese bağlı hiperkortizolizm ve visseral obezite ve onların kardiyovasküler ve diğer sonuçları etkilenen bireylerde mortalite riskini 2-3 kat artırır ve onların beklenen yaşam süresini bir kaç yıl kadar kısaltır (108).

## LEPTİN

Leptin, Zhang ve arkadaşları (113) tarafından keşfedilen bir polipeptit hormondur ve iştahı azaltarak besin alımının düzenlenmesinde rol almaktadır (13). Adipoz hücrelerden kaynaklanan bu sitokin, vücuttaki yağ düzeyi ile orantılı olup besin alımını azaltır, sempatik sinir sisteminin termojenik etkinliğini artırır ve nöropeptid Y ile birlikte bir geribildirim halkası oluşturur (114). Asıl sentez yeri beyaz yağ dokusudur ve daha az miktarda da kahverengi yağ dokusu, mide, iskelet kası, plasenta ve meme dokusundan salınır (115). İnsülin adipozitlerden leptin salınımını düzenleyen temel uyarıcıdır. Uzun süreli insülin artışı leptin salınımını artırır (116). HPA eksenin yetersiz kontrolü obezite ve yetersiz leptin düzeyi ile ilişkili olabilir (117). Leptinin fizyolojik rollerinden birisi de, yiyecek alımını sınırlamaktır ve leptin eksikliği hiperfajiye yol açmaktadır. Yağ asitlerinin ve trigliseridlerin sentezini azaltarak ve lipid oksidasyonunu artırarak intrasellüler lipid konsantrasyonunu etkilediği rapor edilmiştir (118). Leptin ya da leptin reseptörlerinin azalması insanlar ve hayvanlarda obeziteye neden olur. Bununla birlikte birçok obez insanda leptin konsantrasyonu yüksek bulunmaktadır. Bunun nedeni olarak; leptin direnci ya da artmış yağ dokusundan salgısının artması olabileceği düşünülmektedir (14). Leptin düzeylerinde yükselme, kilo ve kan lipid düzeylerinde artış ile paralellik gösterir. İnsanlarda, dolaşımdaki leptin düzeyi, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi ile yakından ilişkilidir. Vücut yağ kitlesindeki azalma leptin düzeyinin azalması ile sonuçlanır ve böylece besin alımı artırılır (119). Serum leptin konsantrasyonu ile total kolesterol, trigliserid ve vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (120). Hiperlipidemi ve hiperleptinemi riski atipik antipsikotiklerden klozapin ve olanzapin ile en yüksektir (91). Atipik antipsikotikler içinde en çok kilo artışı yapan klozapin ve olanzapin adipozitlerden leptin salınımını uyararak (116) serum leptin düzeylerini belirgin şekilde artırmaktadır (114). Atipik antipsikotiklerin neden oldukları kilo alımının artmış leptin düzeyi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (118). Ayrıca diğer bazı çalışmalarda atipik antipsikotiklerin kullanımı ile plazma leptin düzeyi ve kilo alımı arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (16). Halen, antipsikotiklere bağlı obezite ve diğer metabolik anormalliklerde leptinin spesifik rolü üzerine az miktarda kanıt vardır (87).

## GHRELİN

Ghrelın, 28 aminoasitlik polipeptid yapısında bir hormondur (121) ve endojen büyüme hormonu salgılayan reseptörlerin endojen ligandı olduğu bilinmektedir (20). Erişkinlerde büyük oranda mide fundus mukozasının oksintik hücrelerinden salgılanır. Bu temel salgılanma bölgesi dışında daha az olarak barsaklar, kalp, üreme organları, pankreasta alfa ve beta hücreler, granüositler, T hücreleri, tiroid, hipotalamus, böbrek ve plesantada bulunmaktadır. Ghrelın reseptörleri merkezi sinir sistemi, tiroid bezi ve pankreas gibi endokrin organlar, kalp, adale, adipoz doku ve gastrointestinal bölgelerde bulunmaktadır (20). Keşfedilen ilk etkisi büyüme hormonu salgısını artırmasıdır ve bunun yanında prolaktin, ACTH, glukagon, kortizol, aldosteron ve epinefrinin salınımını da artırmaktadır. Açlık durumunda kanda en yüksek düzeyde bulunur ve yiyecek alımı ile miktarı azalır. Ghrelın; yemek yemeyi, besin kullanımını, enerji kullanımını ve iştahı düzenlemektedir (122). Diğer önemli bir etkisi de oreksijenik (iştah açıcı) etkisidir. Bu etkisi santral sinir sisteminde leptin etkisi ile zıttır (116). Ghrelın düzeyi, açlık kan şekeri ve oral Glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları ile de bağlantısız bulunmaktadır. Aynı araştırma sonucu Palik ve arkadaşları ghrelın düzeyinde yükselmenin oreksijenik etkisinin atipik antipsikotik ilaçlara bağlı diyabet gelişimi ve kilo alımına katkısı olabileceğini söylemişlerdir (20). Atipik antipsikotik tedavi ve yüksek serum ghrelın düzeyi arasındaki ilişki bilinmemektedir fakat atipik antipsikotikler, monoaminerjik reseptörlere yüksek afiniteye sahip olup, monoaminerjik transmisyonun modifikasyonu yüksek ghrelın düzeyine katkıda bulunabilir. Böylece yiyecek alımı ve vücut ağırlığını artırır (20). Bir çalışmada ise risperidon ve olanzapinin ghrelın düzeylerini artırmadığı bildirilmiştir (21). Bir araştırmada tip 2 diyabet ya da insülin direnci olan hastalarda ghrelın seviyeleri düşük bulunmuştur ve yapılan bir diğer çalışmada ise Tip 2 diyabet gelişme riski yüksek olan obez ve Pima Hintli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük ghrelın düzeyleri tespit edilmiş (20), bu durumun ağırlık artışı veya kaybının göstergesi olmadığı belirtilmiştir. Başka bir araştırmada da düşük ghrelın seviyesi metabolik sendromun bir indikatörü olduğu bildirilmiştir (122).

Ghrelinin, karbonhidrat metabolizması üzerine bazı etkilere sahip olduğu düşünölmektedir. Ghrelinin intravenöz yolla verilmesi pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını inhibe eder. İnsanlarda, insülin ve ghrelın düzeyi arasındaki ilişki üzerine olan veriler çelişkilidir. Muhtemelen; insülin, ghrelın sekresyonunu inhibe ederek dolaşımdaki



ghrelin düzeylerini azaltır. Ghrelin hepatositlerde glukoneojenezisi st m le eder, preadiposit ayrımını st m le eder, vücut yağ kitlesini artırır ve leptinin anoreksijenik etkisini inhibe eder (18).

Hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin oranları geribildirim mekanizması ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır (122).

## **DENEKLER VE YÖNTEM**

### **I. DENEKLER**

Bu çalışmaya, Mart 2007-Mart 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-IV (36) teşhis kriterlerine göre İUDB tanısı konan, 18-65 yaşları arasında (yaş ortalaması  $36,76 \pm 11,90$ ), 46'sı erkek, 59'u kadın olmak üzere remisyonda olan 105 hasta alınmıştır. Hastalardan 46'sı duygudurum düzenleyici (21'i lityum, 16'sı valproik asit ve 9'u lityum ile birlikte valproik asit), 59'u duygudurum düzenleyici ile birlikte atipik antipsikotik (52'si olanzapin, 4'ü ketiapin, 2'si risperidon ve 1'i amisülpirid) kullanmaktaydı.

Tanı, birbirinden bağımsız olarak bir kıdemli psikiyatri asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından klinik görüşme ile konulmuştur ve hastalar çalışma boyunca hastanede kalmışlardır. Hasta ve kontrollerde metabolik sendrom tanısı NCEP-ATP III tanı kriterlerine göre konmuştur. Bu kriterlerde bulunan beş parametreden üçünün varlığında denekler metabolik sendrom tanısı almıştır.

Hastalar için dışlama kriterleri:

- Eş zamanlı veya geçmişte ilave psikiyatrik hastalık öyküsü,
- Son 6 ay içinde elektro konvulzif tedavi yapılmamış olması,

- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıklar,
- Tıbbî bir nedene bağlı duygudurum bozukluğu bulunan hastalar,
- Kadınlarda oral kontraseptif kullanımı,
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olması.

Kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü olan, hasta grubu ile aynı yaş aralığında (yaş ortalaması  $40.25 \pm 10.69$ ), bilinen herhangi bir psikiyatrik, nörolojik ve metabolik hastalığı olmayan, 11'i erkek, 9'u kadın 20 sağlıklı kişi değerlendirilmeye alınmıştır.

Kontroller için dışlama kriterleri:

- Psikiyatrik hastalık öyküsü,
- Sigara dışında madde kullanımı veya bağımlılığı,
- Epilepsi, kafa travması gibi organik beyin bozukluğu yapacak nörolojik hastalıklar,
- Kadınlarda oral kontraseptif kullanımı,
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olması.

Hasta ve kontroller; fizik, psikiyatrik ve nörolojik muayeneleri, rutin biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılarak seçilmiştir.

Araştırma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunca 05.12.2006 tarih ve 01/417 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Hasta ve kontrollere, planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onayları alınmıştır.

## **II. YÖNTEM**

Hastalar yedi gün hastanede yatırılmıştır. Tüm hastaların ve kontrollerin bel çevreleri (bel çevresini ölçmek için iliak tepenin ilk sınırlarının düzeylerinde abdomen ölçülür), kilo ve boyları ölçülerek beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanmıştır.

Kan basıncı ölçümleri (civalı sfingomanometre ile hasta oturur durumda iken, ölçüm öncesi kahve ve sigara içmeden, en az beş dakika istirahat sonrası) yapılmıştır.

Hastalara yapılan işlemler şu şekilde idi:

### **Psikometrik ölçümler:**

- Hastalara “Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği” (HDRS, Hamilton Depression Rating Scale) (123) uygulanmıştır. Bu test 17 soru içerir. Hastada depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Tanı koydurmaz. En yüksek puan 53’tür. Türkçe formunun güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (124) (Ek 5).
- Hastalara “Young Mani derecelendirme Ölçeği” (YMRS, Young Mania Rating Scale) (125) uygulanmıştır. Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmıştır. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Türkçe formunun güvenilirliği Karadağ ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (126) (Ek 6).
- Hasta va kontrollere “Kısa Form 36” (SF-36, Medical Outcomes Study Short Form-36 Health Survey Questionnaire) (127) uygulanmıştır. Bu test 36 maddeden oluşmaktadır. Özellikle fiziksel hastalığı olanlarda yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilmiştir. Sağlıklı deneklerde ve psikiyatrik hastalığı olanlarda da kullanılmaktadır. Sağlık durumunun olumlu ve olumsuz yönlerini değerlendirebilir. Sekiz alt boyuttan oluşur. Türkçe formunun güvenilirliği Koçyiğit ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (128) (Ek 7).

### **Hormonal ölçümler:**

- 1. gün: Hastalardan ve kontrollerden 8 saat açlıktan sonra; açlık kan şekeri, trigliserid (TG), HDL kolesterol, leptin ve ghrelin düzeylerini ölçmek amacıyla antekübital venden sabah 08:00’da kan örneği alınmıştır.
- 2. gün: hasta aç iken bazal kortizol ve bazal DHEAS hormon düzeylerini ölçmek amacıyla sabah 08:00’da (0.dakika) kan örneği alınmıştır ve sonra hastaya 1 mikrogram ACTH (Synacthen ampul) verilerek ACTH stimülasyon testi yapılmıştır ve 30, 60, 90, 120. dakikalarda tekrar serum kortizol ve DHEAS düzeylerine bakmak amacıyla kan örneği alınmıştır.
- 4. gün: hastalardan ve kontrollerden sabah 08:00’da aç iken bazal kortizol ve bazal DHEAS hormon düzeyleri için kan örneği alınmıştır ve Deksametazon supresyon

testi (DST) için, 0.5 mg deksametazon (Decort tablet) 6 saat arayla günde 4 kez olmak üzere 2 gün verilmiştir ve son dozdan 5 saat sonra sabah 08:00'da aç iken serum kortizol ve DHEAS düzeylerine bakmak için kan örneği alınmıştır.

Kortizol, DHEAS ve leptin kan örnekleri alınışından itibaren iki saat içinde santrifüj edildikten sonra analiz edilinceye kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır. Ghrelin için alınan kan örneklerine her 1 ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 20-30 µl eklenmiştir.  $-4^{\circ}\text{C}$ 'de soğuk santrifüj edildikten sonra elde edilen örneklere 1/10 hacim kadar 1 N HCL eklendi ve analiz edilinceye kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

Kontrol grubuna ise; aynı şekilde biyokimyasal ve hormonal ölçümler yapılmıştır. SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulanmıştır.

### **Biyokimyasal analiz:**

Serum ghrelin düzeyi ELİSA (Biovendor) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0,8 pg/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları 109 pg/ml konsantrasyonda sırasıyla %2,9 ve %3,4 idi.

Serum leptin düzeyi IRMA (DSL-23100i) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0,10 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 13,50 ng/ml konsantrasyonda %4.9, 14.35 ng/ml konsantrasyonda %5.3 idi.

Serum kortizol düzeyi RIA (DSL-2100) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 0.3 µg/dl, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 19.21 µg/dl konsantrasyonda %5.3, 19.18 µg/dl konsantrasyonda %8.9 idi.

Serum DHEAS düzeyi RIA (DSL-3500) kiti ile ölçüldü. Sensitivite limiti 17 ng/ml, ölçüm içi ve ölçüm arası varyasyon katsayıları sırasıyla 1870 ng/ml konsantrasyonda %7.8, 1734 ng/ml konsantrasyonda %10.0 idi.

Hasta ve kontrollerin Deksametazon supresyon testine ve ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevapları aşağıdaki gibi hesaplanmıştır :

1. DST'ye hormonların cevabını değerlendirmek için deksametazon sonrası kortizol ve DHEAS cevabındaki değişim ( $\Delta$  değerleri) hesaplanmıştır.

**$\Delta$ kortizol DST: (bazal kortizol değeri) – (DST sonrası kortizol değeri)**

**$\Delta$ DHEAS DST: (bazal DHEAS değeri) – (DST sonrası DHEAS değeri)**

2. ACTH stimölasyon testine hormonların cevabını değerlendirmek için ACTH sonrası kortizol ve DHEAS cevabındaki maksimum değişim ( $\Delta$  değerleri) hesaplanmıştır.

**$\Delta$ kortizol ACTH: (ACTH sonrası maksimum kortizol değeri)-(bazal kortizol değeri)**

**$\Delta$ DHEAS ACTH: (ACTH sonrası maksimum DHEAS değeri)-(bazal DHEAS değeri)**

3. Pik kortizol ve pik DHEAS değerleri hesaplanmıştır.

**Pik Kortizol: ACTH sonrası maksimum kortizol değeri**

**Pik DHEAS: ACTH sonrası maksimum DHEAS değeri**

4. ACTH stimölasyon testine hormonların cevabını değerlendirmek için ACTH sonrası kortizol ve DHEAS cevabındaki eğri altı alan (EAA) hesaplanmıştır.

**EAA kortizol: kortizol düzeyi x zaman**

**EAA DHEAS: DHEAS düzeyi x zaman**

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Elde edilen bütün verilerin dağılımının normal olup olmadığı “Kolmogorov-Simironov” testi ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrollerin demografik ve klinik özellikleri arasında fark olup olmadığı normal dağılım gösteren veriler için “Bağımsız Örnekler t” testi ile, normal dağılım göstermeyen veriler için “Mann-Whitney U” testi ile araştırılmıştır.

Hasta ve kontrollerin cinsiyet dağılımı, metabolik sendrom oranları “Ki-Kare” testi ile karşılaştırılmıştır.

Hasta ve kontrollerin bazal hormon değerleri, pik değerleri, delta ve eğri altı alan (EAA= hormon düzeyi x zaman) değerlerini karşılaştırmak için “ANCOVA” testi uygulanmıştır. Hastalık durumu ve cinsiyet sabit faktörler; yaş, BKİ, sigara eş değişken (covariate) olarak alınmıştır.

ACTH stimölasyon testi ve DST’ye hormon cevaplarının anlamlı olup olmadığı hasta ve kontrollerde ayrı ayrı tekrarlayan ölçümler “ANOVA” testi ile araştırılmıştır. Ölçüm zamanları (DST için bazal ve deksametazon sonrası; ACTH stimölasyon testi için bazal, 30, 60, 90, 120. dakikalar) denekler için değişkenler olarak, yaş ve BKİ, sigara eş değişken olarak alınmıştır.

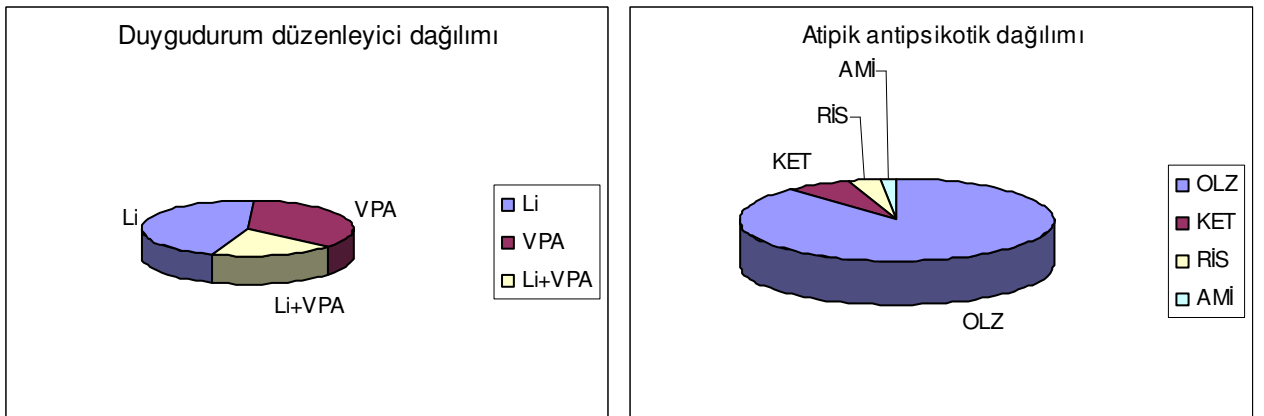
Metabolik sendromu olanlar ve olmayanların ve ilaç gruplarının (DD kullanan ve DD+AA kullanan hastalar) klinik özellikleri ve hormonal değerleri de yine aynı testlerle karşılaştırılmıştır.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile hormon değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için “Pearson Korelasyon” testi uygulanmıştır.

## BULGULAR

### I. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

Bu çalışmaya iki uçlu duygudurum bozukluklu olan ancak remisyon döneminde bulunan ötimik 105 hasta alınmıştır. Hastaların 59'u DD+AA (52'si olanzapin, 4'ü ketiapin, 2'si risperidon, 1'i amisülpirid), 46'sı DD (21'i lityum 16'sı valproik asit, 9'u lityum ile birlikte valproik asit) kullanmaktaydı. Kontrol grubu; hasta grubu ile aynı yaş aralığında, bilinen herhangi bir psikiyatrik, nörolojik ve metabolik hastalığı olmayan 20 sağlıklı gönüllüden oluşturulmuştur. Hastaları ilaç kullanım dağılımı Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1: Hastaların ilaç kullanım dağılımları



Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

Demografik veriler	Hasta n=105 (ort ± SS)	Kontrol n=20 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Yaş (yıl)	36.76 ± 11.90	40.25 ± 10.69	t= 1.407 p= 0.170
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.50 ± 4.53	26.82 ± 3.26	t= 0.663 p= 0.508
Cinsiyet: Erkek	46 (%43.80)	11 (%55)	$\chi^2=0.848$ p= 0.464
Kadın	59 (%56.20)	9 (%45)	

n: Denek sayısı, BKİ: Beden kitle indeksi

Hastaların klinik özellikleri tablo 5’de özetlenmiştir.

**Tablo 5:** Hastaların klinik özellikleri

Klinik Özellikleri	Hasta n=105 (ort ± SS)
Hastalık başlama yaşı	25.59 ± 9.16
Hastalık süresi (yıl)	11.26 ± 8.59
İlaç kullanım süresi (ay)	75.83 ± 50.33
HDDÖ skoru	6.10 ± 1.49
YMRS skoru	7.79 ± 1.76

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, YMRS: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

## II. Hasta ve kontrol gruplarının leptin ve ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların leptin düzeyi kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ghrelin düzeyinde anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6).

**Tablo 6:** Hasta ve kontrollerin leptin-ghrelin düzeyleri

Hormonlar	Hasta n=105 (ort ± SS)	Kontrol n=20 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Leptin (ng/ml)	9.24 ± 6.68*	5.99 ± 4.34	F=3.999 df=1, 122 p=0.048
Ghrelin (pg/ml)	112.46 ± 22.48	110.40 ± 15.90	F=0.055 df=1, 116 p=0.815

\* Kontrollerinkinden yüksek

### III. Hasta ve kontrol gruplarının metabolik sendrom yönünden karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu arasında metabolik sendrom parametreleri olan bel çevresi, tansiyon, trigliserid, HDL ve açlık kan şekeri düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 7).

**Tablo 7:** Hasta ve kontrollerin metabolik değerleri

Metabolik Değerler	Hasta n=105 (ort ± SS)	Kontrol n=20 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Bel Çevresi (cm)	Kadın: 101.27 ± 11.12	Kadın: 98.66 ± 9.00	t= 0.668 p=0.506
	Erkek: 102.23 ± 11.10	Erkek: 99.18 ± 11.97	t= 0.808 p=0.422
Diastolik TA (mmHg)	77.38 ± 10.42	79.50 ± 7.59	Z=1.122 p=0,262
Sistolik TA (mmHg)	116.66 ± 13.27	117.50 ± 10.69	Z=0.438 p=0,661
Trigliserid (mg/dL)	139.62 ± 85.22	110.65 ± 75.37	Z=1.822 p=0.068
HDL (mg/dL)	Kadın: 38.39 ± 8.11	Kadın: 37.22 ± 8.19	t=0.404 p=0.688
	Erkek: 31.91 ± 7.70	Erkek: 31.36 ± 9.46	t= 0.206 p=0.422
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	88.13 ± 24.58	84.65 ± 12.84	Z=0.283 p=0.777

Hastaların %29.5'inde ve kontrollerin %20'sinde metabolik sendrom bulunmakla birlikte gruplar arasında metabolik sendrom sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $\chi^2=0.756$ , p=0.282). (Tablo 8).

**Tablo 8:** Hasta ve kontrollerde metabolik sendrom oranları

Gruplar	MS var n (%)	MS yok n (%)	Toplam	Karşılaştırma
Hasta	31 (%29.5)	74 (%70.5)	105 (%100)	$\chi^2=0.756$ , p=0.282
Kontrol	4 (%20)	16 (%80)	20 (%100)	

Hastalarda ve kontrollerde metabolik sendrom varlığı yönünden kadın, erkek dağılımına bakıldığında her iki grupta da cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (hasta ve kontrollerde sırasıyla  $\chi^2=0.374$ , p=0.667 ve  $\chi^2=1.818$ , p=0.285 ) (tablo 9).

**Tablo 9:** Hasta ve kontrollerin metabolik sendrom açısından cinsiyet dağılımları

Gruplar	MS var		MS yok		Toplam
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
Hasta	16	15	43	31	105
Kontrol	3	1	6	10	20

#### IV. Hasta ve kontrol gruplarında deksametazon supresyon testine kortizol ve DHEAS cevapları

Hasta ve kontrollerin DST'ye kortizol ve DHEAS cevapları tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile karşılaştırıldı. Greenhouse-Geisser düzeltmesi yapıldıktan sonra deksametazona kortizol ve DHEAS cevabında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede baskılanma olduğu tesbit edilmiştir (tablo 10).

**Tablo 10:** DST'ye kortizol ve DHEAS cevabı

Hormonlar	Hasta		Kontrol	
	Bazal	DST sonrası	Bazal	DST sonrası
Kortizol	16.99 ± 6.30	2.00 ± 1.36 <sup>a</sup>	16.81 ± 8.21	1.77 ± 1.01 <sup>b</sup>
DHEAS	6312.70 ± 6501.79	1767.78 ± 1323.99 <sup>c</sup>	3835.25 ± 2724.33	1726.60 ± 1658.56 <sup>d</sup>

- Bazal değerlere göre anlamlı derecede baskılanma var (a:F=552.619, p=0.000; b:F=67.446, p=0.000; c:F=89.994, p=0.000; d:F=18.256, p=0.000)

Hasta ve kontrollerin bazal kortizol, DST sonrası kortizol ve delta kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 11).

**Tablo 11:** Hasta ve kontrollerin DST'ye kortizol cevapları

Hormonlar	Hasta n=105 (ort ± SS)	Kontrol n=20 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Bazal kortizol (µg/dl)	17.33 ± 8.52	14.88 ± 6.14	F=1.931 df=1, 120 p=0.167
DST sonrası kortizol (µg/dl)	2.00 ± 1.36	1.77 ± 1.01	F=0.601 df=1, 115 p=0.440
Δ Kortizol	14.98 ± 6.37	15.03 ± 8.18	F=0.251 df=1, 115 p=0.617

Hasta ve kontrollerin bazal DHEAS, DST sonrası DHEAS, delta DHEAS ve DHEAS/kortizol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 12).

**Tablo 12:** Hasta ve kontrollerin DST'ye DHEAS cevapları

Hormonlar	Hasta n=105 (ort ± SS)	Kontrol n=20 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Bazal DHEAS	6312.70 ± 6501.79	3835.25 ± 2724.33	F=2.148 df=1, 120 p=0.145
DST sonrası DHEAS	1747.78 ± 1823.99	1726.60 ± 1658.56	F=0.016 df=1, 115 p=0.899
Δ DHEAS	4381.63 ± 4618.79	3573.30 ± 3740.09	F=0.675 df=1, 115 p=0.413
DHEAS/Kortizol oranı	365.47 ± 274.79	338.85 ± 394.76	F=0.051 df=1, 115 p=0.822

## V. Hasta ve kontrol gruplarında ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevapları

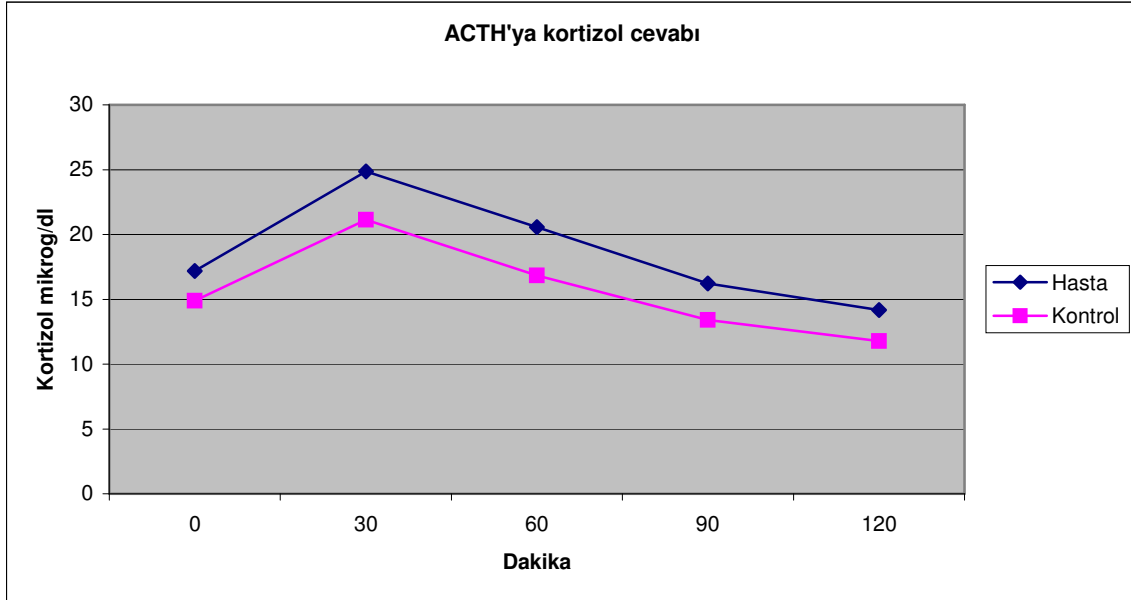
Hasta ve kontrollerin bazal kortizol ve delta kortizol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların pik kortizol ve EAA kortizol değerleri kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (tablo 13).

**Tablo 13:** Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testine kortizol cevapları

Hormonlar	Hasta n=105 (ort ± SS)	Kontrol n=20 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Bazal kortizol	17.33 ± 8.52	14.88 ± 6.14	F=1.931 df=1, 120 p=0.167
Δ kortizol	9.48 ± 6.78	6.70 ± 8.44	F=1.142 df=1, 120 p=0.287
Pik kortizol	26.81 ± 11.00*	21.58 ± 6.70	<b>F=4.544 df=1, 120</b> <b>p=0.035</b>
EAA kortizol	2321.44 ± 793.77*	1891.60 ± 454.86	<b>F=6.387 df=1, 120</b> <b>p=0.013</b>

\*Kontrollerinkinden yüksek

Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testinde bazal kortizol ile ACTH sonrası kortizol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**sırasıyla F=52.990, p=0.000 ve F=15.849, p=0.000**) (şekil 2).



**Şekil 2:** Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testine kortizol cevabı

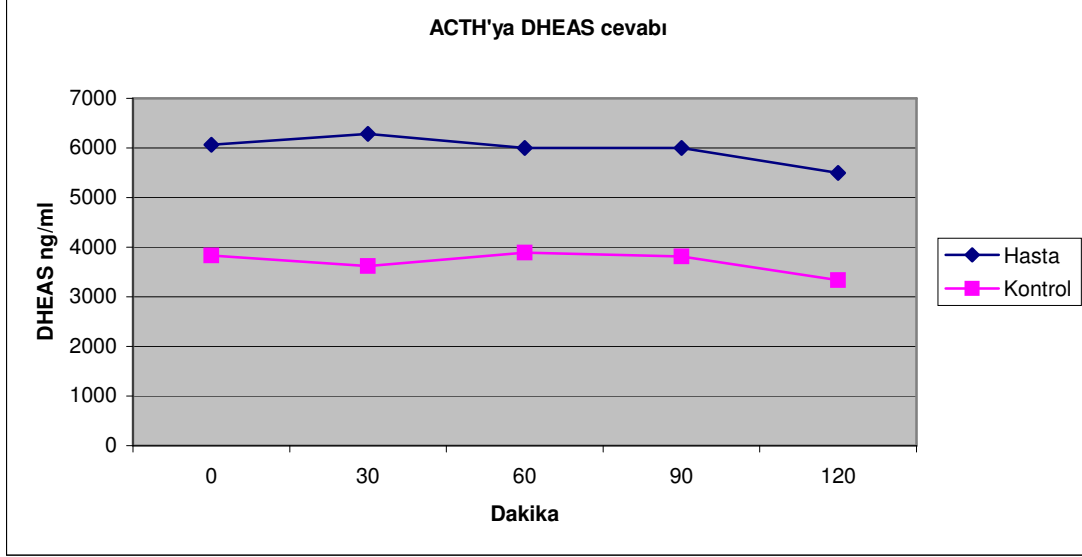
Hastaların bazal DHEAS, ACTH stimülasyon testinde delta DHEAS düzeyleri ve DHEAS/kortizol oranları kontrollerinkine kıyasla yüksek olma eğilimi göstermesine rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların pik DHEAS, EAA DHEAS düzeyleri kontrollerinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(Tablo 14).

**Tablo 14:** Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testine DHEAS cevapları

Hormonlar	Hasta n=105 (ort ± SS)	Kontrol n=20 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Bazal DHEAS (ng/ml)	6312.70 ± 6501.79	3835.25 ± 2724.33	F=2.148 df=1, 120 p=0.145
Δ DHEAS	1944.78 ± 3858.65	1194.20 ± 1615.19	F=0.896 df=1, 120 p=0.346
Pik DHEAS (ng/ml)	8257.48 ± 6846.63*	5029.45 ± 3234.64	<b>F=4.017 df=1, 120</b> <b>p=0.047</b>
EAA DHEAS	727448.00 ± 619853.62*	447333.00 ± 280176.94	<b>F=5.148 df=1, 121</b> <b>p=0.025</b>
DHEAS/Kortizol oranı	384.22 ± 434.20	266.41 ± 178.09	F=0.863 df=1, 120 p=0.355

\*Kontrollerinkinden yüksek

Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testinde bazal DHEAS ile ACTH sonrası DHEAS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $F=1.342$ ,  $p=0.256$  ve  $F=0.638$ ,  $p=0.590$ ) (şekil 3).



Şekil 3: Hasta ve kontrollerin ACTH stimülasyon testine DHEAS cevabı

## VI. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların hormonal değerlerinin karşılaştırılması

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların ACTH stimülasyon testindeki bazal kortizol, pik kortizol, delta kortizol ve EAA kortizol değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların ACTH stimülasyon testindeki bazal DHEAS, pik DHEAS, delta DHEAS, EAA DHEAS değerleri ve DHEAS/kortizol oranı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların DST'deki bazal kortizol, DST sonrası kortizol, delta kortizol değerleri açısından aralarında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunmamıştır.

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların DST'deki bazal DHEAS, DST sonrası DHEAS, delta DHEAS değerleri ve DHEAS/kortizol oranı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların leptin ve ghrelin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 15).

**Tablo 15:** Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda leptin değerleri

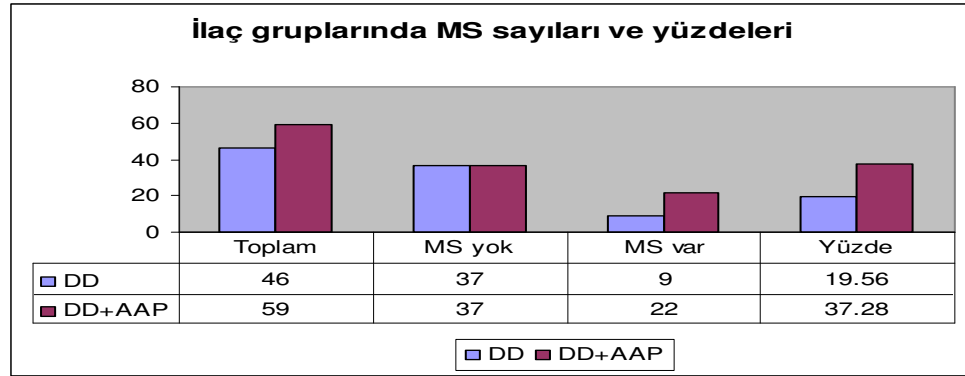
Hormonlar	MS olan hastalar n=31 (ort ± SS)	MS olmayan hastalar n=74 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Leptin (ng/ml)	9.53 ± 6.43	9.12 ± 6.82	F=0.931 df=1, 100 p=0.337
Ghrelin (pg/ml)	112.20 ± 25.06	112.15 ± 21.47	F=0.328 df=1, 96 p=0.568

## VI. İlaç grupları ile kontrollerin hormonal ve metabolik değerlerinin karşılaştırılması

İlaç grupları ve kontroller 3 farklı grup olarak karşılaştırıldığında ACTH stimülasyon testindeki kortizol ve DHEAS değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Aynı grupların DST'deki kortizol ve DHEAS değerleri arasında da anlamlı fark bulunmamıştır.

Duygudurum düzenleyici ile birlikte atipik antipsikotik alan 59 hastanın 22'sinde (%37.28), tek başına duygudurum düzenleyici alan 46 hastanın 9'unda (%19.56) metabolik sendrom varlığı tesbit edilmiştir. Bu 2 ilaç grubu metabolik sendrom sıklığı açısından karşılaştırıldığında DD + AA kullanan hastalarda metabolik sendrom tek başına DD kullananlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $\chi^2=3.902$ , p=0.038) (Tablo 16).

**Tablo 16:** İlaç gruplarında MS yüzdeleri



İlaç grupları metabolik sendrom parametreleri açısından karşılaştırıldığında bel çevresi ve açlık kan şekeri düzeyleri DD + AA kullananlarda tek başına DD kullananlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İlaç grupları arasında BKİ değerlendirildiğinde DD + AA kullananlarda sadece DD kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek BKİ saptanmıştır. İlaç grupları arasında ilaç kullanım ve hastalık süreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 17).

**Tablo 17:** İlaç gruplarının metabolik parametreler ve ilaç kullanım sürelerinin karşılaştırılması

Klinik ve metabolik veriler	DD+AA kullanan n=59 (ort ± SS)	DD kullanan n=46 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Yaş	38.15 ± 12.55	34.97 ± 10.88	t=1.361 p=0.176
İlaç kullanma süresi	69.30 ± 36.48	84.21 ± 63.34	t=1.423 p=0.159
Hastalık süresi	11.38 ± 9.34	11.10 ± 7.63	t=0.165 p=0.869
BKİ	28.29 ± 4.46*	26.49 ± 4.47	<b>t=2.046 p=0.043</b>
Bel Çevresi (cm)	104.13 ± 10.92*	98.56 ± 10.56	<b>t=2.629 p=0.010</b>
Diastolik TA (mmHg)	77.28 ± 10.47	77.50 ± 10.47	t=0.103 p=0.918
Sistolik TA (mmHg)	118.30 ± 13.28	114.56 ± 13.11	t=1.439 p=0.153
Trigliserid (mg/dL)	142.88 ± 80.95	135.45 ± 91.13	t=0.441 p=0.660
HDL (mg/dL)	35.83 ± 8.16	35.14 ± 9.07	t=0.407 p=0.685
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	91.72 ± 28.64*	82.08 ± 13.76	<b>t=2.255 p=0.027</b>

\* DD kullananlardan anlamlı derecede yüksek

Duygudurum düzenleyici ile birlikte atipik antipsikotik kullanan hastaların leptin düzeyleri tek başına duygudurum düzenleyici kullanan hastalardan yüksek olma eğiliminde



olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ghrelin düzeyi ise duygudurum düzenleyici ile birlikte atipik antipsikotik kullananlarda tek başına duygudurum düzenleyici kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Duygudurum düzenleyici ile birlikte atipik antipsikotik kullanan hastaların leptin düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (tablo 18).

**Tablo 18:** DD+AA kullanan ve DD kullanan hastaların leptin değerleri

Hormonlar	DD+AA kullanan n=59 (ort ± SS)	DD kullanan n=46 (ort ± SS)	Kontrol n=20 (ort ± SS)	Karşılaştırma
Leptin (ng/ml)	10.17 ± 6.42 <sup>a</sup>	8.05 ± 6.89	5.99 ± 4.34	F=3.954 df=1, 75 p=0.050
Ghrelin (pg/ml)	116.48 ± 24.87 <sup>b</sup>	107.46 ± 18.13	110.40 ± 15.90	F=5.261 df=1, 96 p=0.024

a: DD+AA kullananlarla kontrol grubu arasında

b: DD+AA kullananlarla sadece DD kullananlar arasında

### VIII. Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

Hastaların yaşı ile bel çevresi arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Yaş ile leptin ve ghrelin düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Beden kitle indeksi ile leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Beden kitle indeksi ile ghrelin düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Ghrelin düzeyleri ile bel çevresi arasında ilişki bulunmamıştır. Ghrelin düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Hastalık süresi ile bel çevresi, BKİ, sistolik ve diyastolik tansiyon, kan şekeri, trigliserid düzeyi arasında pozitif ilişki bulunmuştur. İlaç kullanım süresi ile bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon, BKİ ve trigliserid düzeyi arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Hasta grubundaki önemli korelasyonlar tablo 19'da verilmiştir.

**Tablo 19:** Hasta grubundaki korelasyonlar

	<b>Bel çevresi</b>	<b>Kan şekeri</b>	<b>Sistolik tansiyon</b>	<b>Diastolik tansiyon</b>	<b>Trigliserid</b>	<b>BKİ</b>	<b>Leptin</b>	<b>Ghrelin</b>
<b>Yaş</b>	r=0.347 p=0.000	r=0.262 p=0.007	r=0.432 p=0.000	r=0.440 p=0.000	r=0.300 p=0.002	r=0.347 p=0.000	r=0.011 p=0.909	r=0.113 p=0.258
<b>BKİ</b>	r=0.839 p=0.000	r=0.119 p=0.226	r=0.403 p=0.000	r=0.417 p=0.000	r=0.300 p=0.002	1	r=0.453 p=0.000	r=0.016 p=0.872
<b>Hastalık süresi</b>	r=0.351 p=0.000	r=0.198 p=0.043	r=0.398 p=0.000	r=0.479 p=0.000	r=0.334 p=0.001	r=0.350 p=0.000	r=0.016 p=0.867	r=0.070 p=0.486
<b>Bel çevresi</b>	1	r=0.216 p=0.027	r=0.428 p=0.000	r=0.424 p=0.000	r=0.347 p=0.000	r=0.839 p=0.000	r=0.310 p=0.001	r=0.094 p=0.348
<b>Leptin</b>	r=0.310 p=0.001	r=0.014 p=0.884	r=0.014 p=0.885	r=0.082 p=0.408	r=0.019 p=0.848	r=0.435 p=0.000	1	r=0.215 p=0.031
<b>Ghrelin</b>	r=0.094 p=0.348	r=0.028 p=0.782	r=0.096 p=0.340	r=0.008 p=0.934	r=0.041 p=0.686	r=0.016 p=0.872	r=0.215 p=0.031	1
<b>İlaç kul. süresi</b>	r=0.283 p=0.003	r=0.181 p=0.065	r=0.363 p=0.000	r=0.390 p=0.000	r=0.379 p=0.000	r=0.372 p=0.000	r=0.002 p=0.983	r=0.129 p=0.199

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel bulguları:

- I. Hasta ve kontroller arasında metabolik sendrom sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. DD + AA kullanan hastalarda MS oranı tek başına DD kullanan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.
- II. Hasta grubunda ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevapları incelendiğinde pik ve EAA değerler kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.
- III. DD + AA kullanan hastalarda ghrelin düzeyi DD kullanan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.
- IV. Hasta grubunda leptin düzeyi kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. DD + AA kullanan hastalarda da leptin düzeyi kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti.

### **Metabolik Sendrom Oranlarının Değerlendirilmesi**

Genel popülasyonda MS sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda çok farklı oranlar bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda MS görülme sıklığı sağlıklı erişkinlerde % 23.1 olarak bildirilmiştir (129). İtalya'da yapılan bir çalışmada

sağlıklı erişkinlerde %16.4 oranında MS saptanmıştır (130). Ülkemizde sağlıklı erişkin nüfusta metabolik sendrom sıklığı ile ilgili çalışmalarda da değişik oranlar bulunmuştur. Kozan ve arkadaşları 2005 yılında %33.9, Onat ve arkadaşları 2001 yılında %37 ve Sanisoğlu ve arkadaşları 2006 yılında %17.9 oranında metabolik sendrom rapor etmişlerdir (7, 131, 132). Bu farklı oranların nedeni çalışmaya alınan kişilerin yaş ortalaması, yaşam biçimi ve etnik kökeni olabilir.

İki uçlu hastalarda obezite (133, 134), diyabet (135, 136), dislipidemi (135, 137, 138) ve HT'yi (139) değerlendiren çalışmalar bulunmasına rağmen metabolik sendromla ilgili çalışmalar son zamanlara kadar yapılmamıştı. Fagiolini ve arkadaşları tarafından Amerika'da yapılan bir çalışmada hastanede yatan 171 iki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastada MS sıklığı %30 bulunmuştur (63). Norveç'te yapılan bir çalışmada 110 hastada %21.5 oranında (140), İspanya'da yapılan başka bir çalışmada 194 hastada %22.4 oranında metabolik sendrom tespit edilmiştir (141). Türkiye'de iki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada ATP-III'e göre MS sıklığı %32 olarak bulunmuştur (9). Türkiye'deki hastalarda MS sıklığı Avrupa'daki hastalardan yüksek, Amerika'daki hastalara yakın düzeydedir.

Bilindiği kadarıyla İUDB'de metabolik sendrom sıklığı ile ilgili daha önceki çalışmalarda; hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmayıp sağlıklı kişilerde yapılan metabolik sendrom prevalans çalışmalarına atıf yapılarak hastalarda yüksek metabolik sendrom oranları bildirilmiştir. Bu çalışmada 105 hastanın 31'inde (%29.5) ve 20 kontrolden 4'ünde (%20) metabolik sendrom saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada bulunan hastalardaki metabolik sendrom oranı Sanisoğlu ve arkadaşlarının sağlıklı erişkin nüfusta bulunduğu orandan yüksek (132), Kozan ve arkadaşları ile Onat ve arkadaşlarının bulunduğu orandan biraz düşüktür (7, 131).

Bu çalışmada 59 kadın hastanın 16'sında (%27), 46 erkek hastanın 15'inde (%32) metabolik sendrom saptanmıştır. Cinsiyetler arasında metabolik sendrom sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Metabolik sendromun cinsiyet farkı gösterip göstermediği konusunda fikir birliği yoktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda MS görülme sıklığı erkeklerde % 24 ve kadınlarda % 23.4 olarak saptanmış ve kadınlar ile erkeklerin benzer MS görülme sıklığına sahip oldukları bildirilmiştir (6). İtalya'da yapılan bir çalışmada genel popülasyonda MS görülme sıklığı kadınlarda %15,

erkeklerde %18 olarak bildirilmiştir (130). Onat ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında MS görülme sıklığı erkeklerde % 27 ve kadınlarda % 38.6 olarak bildirilmiştir (131). Sanisoğlu ve arkadaşları ülkemizde MS görülme sıklığını kadınlarda % 27.3 ve erkeklerde %10 olarak bildirmişlerdir (132). Kozan ve arkadaşları da MS görülme sıklığını kadınlarda % 39.6 ve erkeklerde % 28 olarak bildirmişlerdir (7). İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalarda da kadın ve erkek hastalarda değişik oranlarda MS bildirilmiştir. Amerika'da yapılan bir çalışmada İUDB'li kadınlarda %29, erkeklerde %31 oranında MS saptanmıştır (63). İspanya'da yapılmış bir çalışmada kadınlarda %25.9, erkeklerde %19.3 oranında MS bildirilmiştir (141). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kadın hastalarda %36.2, erkek hastalarda %29.5 oranında MS saptanmıştır (9). Ülkemizde 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada da İUDB'li hastalarda cinsiyetler arasında MS sıklığı açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir (142). Ülkemizde sağlıklı erişkinlerde kadınlarda MS daha sık görülürken İUDB'li hastalarda cinsiyet farkı bulunmamaktadır. Bunun nedeni olarak erkeklerin çalışma ve sosyal hayatta daha aktif olması ve hastalık ortaya çıktığında sosyal ve mesleki işlevselliğin azalıyor olması düşünülebilir.

İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalar kullandıkları ilaca göre gruplandırıldığında DD+AA kullanan 59 hastanın 22'sinde (%37.2), sadece DD kullanan 46 hastanın 9'unda (%19.5) metabolik sendrom tespit edilmiştir. Yumru ve arkadaşlarının 2007 yılında 125 hastada yapmış olduğu çalışmada tek başına AA kullanan hastalarda %54.5, DD+AA kullanan hastalarda %24.2, tek başına DD kullanan hastalarda %23.7 oranında MS tespit edilmiştir (9). Yumru ve arkadaşları 2008'de yaptıkları çalışmada AA grubunda %51.6, DD grubunda %20.6 oranında MS rapor etmişlerdir (142). Correll ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada AA kullananlarda DD kullananlara göre yüksek oranda MS bildirmişlerdir (143). Bu çalışmada DD+AA kullanan hastalardaki MS oranının yüksek olmasının sebebi kilo alımı ile ilişkisi kuvvetli olan olanzapinin kombinasyonda yüksek oranda kullanılması olabilir. Yumru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DD+AA kombinasyonunda daha az oranda olanzapin kullanılmıştır. Ayrıca Yumru ve arkadaşlarının bu çalışmasının çift merkezli (İstanbul ve Gaziantep) oluşu da MS görülme sıklığının bölgesel farklılıkları nedeniyle problem oluşturabilir. Atipik antipsikotiklerin kilo aldırma mekanizması konusunda değişik görüşler vardır. Serotonerjik iletimi bloke eden ilaçların yiyecek tüketimini arttırdığı ve bu nedenle kilo alımına sebep olduğu bilinmektedir (144).

Olanzapin ve klozapin yüksek afiniteli 5HT<sub>2c</sub> reseptör antagonistleridir (95). Kilo alımıyla histaminerjik reseptör afinitesi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. H<sub>1</sub> blokajı iştahı attırmaktadır (11, 145). Klozapin en yüksek histaminerjik aktiviteye sahip antipsikotiktir. Klozapini sırasıyla olanzapin, risperidon ve ketiyapin takip etmektedir. Söz konusu sıralama kilo alımıyla histaminerjik etkinlik arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir (11, 145). H<sub>1</sub> afinitesi arttıkça sedasyon etkisinin arttığı da bilinmektedir. Sedasyonun aktivite azlığına ve bazal metabolizma hızının azalmasına neden olması ile kilo alımını arttırması beklenebilir (116). Glukoz metabolizmasının bozulması AA'ların kilo artışı yan etkileriyle yakından ilişkilidir. Kilo artışına yol açan antipsikotiklerle (klozapin, olanzapin gibi) periferik insülin direncine neden olan antipsikotiklerin aynı olması bu ilişkiyi doğrular niteliktedir. Klinik olarak obezite bulunmadığında bile karın bölgesinde yağ artışı insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığı konusunda ipucu verir (146, 147). Bu çalışmada DD+AA kullanan hastalarda tek başına DD kullananlara göre kan şekeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada tek başına bel çevresi ele alındığında hasta grubunda bel çevresi ölçümleri kontrollere göre biraz yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlaç grupları değerlendirildiğinde yukarıda belirtilenlere paralel olarak DD+AA kullananlarda sadece DD kullananlara göre anlamlı derecede yüksek bel çevresi ölçümleri bulunmuştur. Bel çevresi ölçümü merkezi tip yağlanma düzeyini göstermektedir. Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) 2005 yılında yaptığı metabolik sendrom tanımlamasında bel çevresi uzunluğunu daha aşağı çekmiş ve bu kriterin tanı için mutlaka olması gerektiğini belirtmiştir (59). Kato ve arkadaşları (2004) metabolik sendromun merkezi tip yağlanma ile ilişkisinin obezite (beden kitle göstergesi) ile olandan daha güçlü olduğunu vurgulamaktadır. Yani yağlanmanın miktarından çok dağılımı risk oluşturmaktadır. Bu nedenle Kato ve arkadaşları (2004) tek başına bel çevresi ölçümünün MS'un önemli bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir (148). Yaptıkları çalışmada klozapin kullanan hastalarda bel çevresi ölçümü sadece duygudurum düzenleyici kullanan hastalardan daha yüksek çıkmıştır (148). Bu sonuç klozapin kullanımının merkezi tip yağlanma ile doğrusal bir ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. İki uçlu duygudurum bozukluğunun kendisi belki de bel çevresinde yağlanma nedeni olabilir. Hastalardaki sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma, inaktivite, iştah değişiklikleri ve kullanılan ilaçlar da bel çevresinde artışın nedeni olabilir.

## HPA Eksen Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada bazal DHEAS ve kortizol düzeyi hastalarda yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların DST'ye kortizol ve DHEAS cevabı ile kontrollerin cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevapları incelendiğinde; pik ve eğri altı alan değerleri hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti. Bu bulgu hastalarda HPA eksen aktivitesinin artmış olduğunu göstermektedir. Bu artış ACTH stümilasyonu sonrası olduğu için bunun sebebi adrenal bezlerin aşırı duyarlılığından dolayı olabilir. Depresyonda HPA eksen hiperaktivitesini açıklayan mekanizmalardan birisi adrenal aşırı duyarlılığı olarak gösterilmiştir (149). Krishnan (1993) bu artmış cevabın olası düzeneği olarak adrenokortikal hücrelerde hipertrofi, hiperplazi veya ACTH reseptörlerinde artmış duyarlılık üzerinde durmuştur (150). İUDB'li hastalarda HPA eksen aktivitesi ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Manik ve depresif epizoddaki İUDB'li hastalarda depresyondakine benzer HPA eksen disregülasyonu gösterilmiştir. İlginç olan remisyonda da bu disregülasyonun devam etmesidir (151). İUDB'li hastalardaki HPA eksen disregülasyonunun genetik olabileceği düşünülerek yapılan Münih duyarlılık çalışmasında; ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü olan 54 kişide deksametazon-CRH testine İUDB'li hastalara benzer cevaplar bulunmuştur (152). Bu disfonksiyonun hastalığın bir potansiyel nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu ancak büyük örneklem grupların longitudinal incelenmesi ile ortaya konabilir. HPA eksen disregülasyonu iki uçlu hastalarda bir trait marker olabilir. Depresyonda HPA eksen anormalliklerinin antidepresan tedavi ile normale döndüğü (153, 154), Kunzel ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada ise normale dönmediği bildirilmiştir (155). Bschor ve arkadaşları lityum güçlendirme tedavisi alan dirençli unipolar depresyonlu hastalarda CRH stimülasyon testine kortizol cevabının arttığını göstermişlerdir (156). Bu çalışmadaki bazı hastaların lityum kullanıyor olması ACTH stimülasyonuna kortizol cevabını artırmış olabilir.

Başlıca adrenal bezlerden kaynaklanan DHEAS'nin gonadlar ve beyinde de yapıldığı bildirilmiştir. Serumdaki DHEAS düzeyleri beyindeki düzeylerinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (110). Büyük oranda adrenal bezlerden salgılandığı bilinen DHEAS'nin düzenlenmesinden sorumlu olan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Hipofizden salınan ACTH'nin adrenal bezlerden DHEA yapımını uyardığı genel olarak kabul edilse de, belirli

durumlarda kortizol ve DHEA salınışı arasında bir takım farklılıklar olduğu bilinmektedir (110). Psikoz ya da şizofrenide serum DHEA düzeyini araştıran bazı çalışmalar; DHEA düzeyini düşük, yüksek ya da sağlıklı kontrollerden farksız bulmuşlardır (111). İUDB'li hastalarda DHEA düzeyini araştıran bir çalışmada kontroller ile hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir (157). Pik ve EAA kortizol ve DHEAS yüksekliği adrenal bezin zona fasikülata ve zona retikularisinde duyarlılık artışı olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada metabolik sendromu olan 31 hasta ile metabolik sendromu olmayan 74 hastanın DST ve ACTH stimülasyon testine kortizol ve DHEAS cevapları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum zaten HPA eksen aktivitesinde artış olan İUDB'li hastaların değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Metabolik sendromu olan İUDB'li hastalarda HPA eksen aktivitesini araştıran başka bir çalışmaya literatürde rastlanmadı. Normal popülasyonda metabolik sendromun HPA eksen ile ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkilidir. HPA eksen disregülasyonuna bağlı orta derecede hiperkortizoleminin metabolik sendrom etyolojisinde rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır, metabolik sendromda HPA eksen aktivitesini inceleyen çalışmalarda ACTH stimülasyon testine abartılı cevaplar gösterilmiştir (30, 31, 158). Fakat Ward ve arkadaşları başka bir çalışmada 122 erkek hastada metabolik sendrom ve metabolik sendrom komponentlerinin HPA eksen ile ilişkisinin olmadığını belirtmişlerdir (159).

Sonuç olarak İUDB'li hastalarda HPA eksen aktivitesi ile MS arasında bir ilişki yok gibi görünmektedir.

### **Ghreltin Düzeyinin Değerlendirilmesi**

Bu çalışmada DD+AA kullanan hastaların ghreltin düzeyleri ( $116.48 \pm 24.87$  pg/ml) DD kullanan hastaların ghreltin düzeylerinden ( $107.46 \pm 18.13$  pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Murashita ve arkadaşları olanzapin alan 7 şizofrenili hastada ghreltin düzeylerini yüksek bulmuşlardır (19). Bir başka çalışmada ise risperidon ve olanzapinin ghreltin düzeylerini artırmadığı bildirilmiştir (21) ancak bu çalışmada ilaç kullanım sürelerinin oldukça kısa olması ve hasta sayısının az olması bunun sebebi olabilir. Atipik antipsikotik tedavi ve yüksek serum ghreltin düzeyi arasındaki ilişki bilinmemektedir fakat atipik antipsikotikler, monoaminerjik reseptörlere yüksek afiniteye sahiptir, monoaminerjik transmisyonun modifikasyonu yüksek ghreltin düzeyine katkıda bulunabilir



ve böylece yiyecek alımı ve vücut ağırlığını artırır (20).

Bu çalışmada metabolik sendromu olan hastalarda ghrelin düzeyi  $112.20 \pm 25.06$  pg/ml, metabolik sendromu olmayan hastalarda  $112.15 \pm 21.47$  pg/ml bulunmuştur. Şişman kişilerde aşırı beslenmeye cevap olarak ghrelin seviyesinin azaldığı bilinmektedir (160). Tip 2 diyabet ya da insülin direnci olan hastalarda serum ghrelin seviyeleri düşük bulunmuştur (161). Düşük ghrelin düzeyi metabolik sendromunda bir indikatörüdür (162). Bu çalışmada MS olan hastalarda ghrelin seviyesinin MS olmayanlarla aynı olmasının sebebi çalışmadaki 31 metabolik sendromlu hastadan 22'sinin ghrelin düzeyini arttırdığı bilinen atipik antipsikotik kullanımı olabilir. DD+AA kullanan 22 metabolik sendromlu hastanın ghrelin düzeyi ortalaması  $115.14 \pm 28.44$  pg/ml, sadece DD kullanan metabolik sendromlu 9 hastanın ghrelin düzeyi ortalaması  $108.66 \pm 14.88$  pg/ml olarak tespit edilmiştir.

MS oranlarının ve ghrelin düzeyinin DD+AA kullanan hastalarda sadece DD kullananlara göre yüksek bulunması AA'ların ghrelini artırarak iştah artışı yaptığını ve bu durumun kilo artışı ve MS'nin sebebi olabileceğini düşündürmektedir.

### **Leptin Düzeyinin Değerlendirilmesi**

Bu çalışmada İUDB'si olan hastaların leptin düzeyi ortalaması ( $9.24 \pm 6.68$  ng/ml) ile kontrollerin leptin düzeyi ortalamasından ( $5.99 \pm 4.34$  ng/ml) anlamlı derecede yüksekti. Hastalar ilaç gruplarına ayrıldığında DD+AA kullanan hastaların leptin düzeyi ortalama  $10.17 \pm 6.42$  ng/ml saptanmıştır. DD+AA kullanan hasta grubunun leptin düzeyi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sadece DD kullanan hastalarda leptin düzeyinin kontrollerden yüksek olmaması DD+AA kullananlarda yüksek olması leptinin AA kullanımına bağlı yükseldiğini düşündürmektedir. Serum leptin düzeyleri ile duygudurum bozuklarının tedavisinde kullanılan ilaçların ilişkisini inceleyen bir çok çalışma vardır. Bir çalışmada Atmaca ve arkadaşları lityum tedavisi alan 15 İUDB'li hastada hastalık süresi ile leptin seviyesi arasında pozitif ilişki bulmuş ve leptinin lityuma bağlı kilo alımıyla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (118). Atmaca ve arkadaşları İUDB'li hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada ortalama kolesterol düzeyleri ile leptin arasında pozitif ilişki bulmuşlardır (163). Mc Intyre ve arkadaşları 11 risperidon ve 10 olanzapin alan toplam 21 İUDB'li hastada yaptıkları çalışmada, 6 ay boyunca serum leptin, kolesterol ve kilo düzeylerini incelemişler ve 4. aydan sonra özellikle olanzapin kullananlarda belirgin olarak serum leptin düzeyinde artış bulmuşlar, antipsikotiklere bağlı kilo alımının multifaktöriyel olmakla beraber leptinin bu süreçte rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (17).

Bu çalışmadaki bulgular atipik antipsikotiklerin leptin düzeyini arttırdığını belirten çalışmalarla uyumaktadır (17, 163). Bu çalışmadaki hasta gurubunda en fazla olanzapin kullandığı göz önüne alındığında olanzapinin leptin düzeyini artırdığı düşünülebilir. İnsülinin yağ dokusunda leptin üretimini uyardığı bilinmektedir (164). Serum leptin düzeylerinin yüksekliğinin obezite ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (165). İnsanlarda, dolaşımdaki leptin düzeyi, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi ile yakından ilişkilidir (119). Leptin düzeyindeki artışın hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (166). Melkersson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, olanzapin kullanan hastalarda leptin düzeyindeki yükselmenin insülin düzeyindeki artışa ve insülin direncine bağlı olduğunu saptamışlar; olanzapinin beta hücrelerine ve insülin salınımına doğrudan etki yapabileceğini ileri sürmüşlerdir (167).

Bu çalışmada da metabolik sendromu olan 31 hasta ve metabolik sendromu olmayan 74 hastanın leptin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yumru ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada metabolik sendromu olan ve metabolik sendromu olmayan İUDB'li hastalarda leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir (142). Obeziteli çocuklarda leptin düzeyleri ve MS arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada da benzer şekilde MS ile leptin düzeyleri arasında bir ilişki saptanamazken obezite ile leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (168).

Negatif enerji dengesinin mevcut olduğu açlık ve anoreksia nervosa gibi durumlarda leptin düzeyi azalırken, ghrelin düzeyi artmakta, pozitif enerji dengesinin mevcut olduğu aşırı beslenme ve obezite gibi durumlarda ise ghrelin düzeyi azalırken, leptin düzeyi artmaktadır (169). Bazı çalışmalarda serum ghrelin düzeyleri ile leptin düzeyleri ve BKİ arasında negatif ilişki bulunduğu bildirilmiştir (19). AA kullanan şizofreni ve psikoz hastalarında leptin ve ghrelin düzeylerinin birlikte çalışıldığı bir çalışmada leptin ve ghrelin arasında negatif korelasyon saptanmıştır (170). Bu çalışmada leptin ve ghrelin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Burada primer olayın ghrelinin yükselmesi olduğu ve sonrasında leptinin kompensatuar olarak yükseldiği düşünülebilir.

Sonuç olarak leptin İUDB'li hastalarda kilo artışı ile ilişkili olabilir ancak bu hastalarda MS gelişimine katkısı olmayabilir.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Bu çalışmada MS sıklığı araştırılması açısından kontrol sayısı azdı. Kontrol sayısının az olması DST ve ACTH stimülasyon testi yapılmasına bağlıydı. Bu çalışmanın kesitsel olması ve hastalarda hormon düzeyleri ile metabolik parametrelerin bir kez değerlendirilmesi ilaçların kullanımına bağlı metabolik değişiklikleri göstermesi açısından yetersizlik oluşturabilir. İlaç kullanmayan hasta grubunun oluşturulamaması metabolik değişikliklerin ilaca mı yoksa hastalığın kendisine mi bağlı olduğunun gösterilmesi açısından kısıtlılık oluşturabilir.

### **Sonuç:**

Bu çalışmada duygudurum düzenleyici ile kombine atipik antipsikotik kullanan hastalarda tek başına duygudurum düzenleyici kullananlara göre daha yüksek oranda MS saptanmıştır. Ghrelinin MS'si olan hastalarda yüksek bulunması atipik antipsikotiklerin bu mekanizma ile MS'ye neden olabileceğini düşündürmektedir. Hastada obezite, ailede diyabet öyküsü, hiperglisemi gibi risk faktörleri varsa ilaç seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Risk faktörlerinin olması halinde ve atipik antipsikotik tedavi başlanan hastalarda metabolik parametrelerin belli aralıklarla takibi gereklidir. Metabolik yan etki gelişen hastalarda doz azaltma yerine metabolik yan etkisi daha az olan bir ilaca geçilmesi daha uygundur. Metabolik parametreler göz önüne alındığında duygudurum düzenleyici ilaçların daha güvenilir olduğu unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kobinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses; Prim care comparison. J Clin Psychiatry 2004; 6:152-158.
2. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. Am J Med. 2005 Apr; 118 Suppl 2:15-22.
3. Bakos CD, Berecz R, Degrell I. Effects of atypical antipsychotics on metabolism. Neuropsychopharma Col Hung. 2004 Jun; 6(2):86-89.
4. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). Diabetes. 1992;41:715-722.
5. Görpe U. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu, 1997, İstanbul s:47-51.
6. Ford ES, Giles WH, Dietz WH et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. Jama,2002;287:356-359.
7. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A ve ark. (2005) Türkiye Metabolik Sendrom Prevelans Çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul, 2005.
8. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal O: Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi:aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29:274-85.
9. Yumru M, Savaş HA ve ark. Atypical antipsychotic related metabolic syndrome in bipolar patients. Journal of Affective Disorders 2007; 98:247-252.
10. Bakos CD, Berecz R, Degrell I. Effect of atypical antipsychotics on metabolism. Neuropsychopharma Col Hung. 2004;6(2):86-89.
11. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2001; 62(supple.21):7-10.
12. Tandon R; jibson MD. Safety and Tolerability:How do second generation atypical compare? Current Psychosis and Therapeutics Reports 2003;1:15-21.

13. Friedman JM, Halas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-770.
14. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML; Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Engl J med* 1996; 334:292-295.
15. Hebebrand J, Blum WF, Barth N, et al. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry* 1997; 2(4):330-334.
16. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156(2):312-314.
17. McIntyre RS, Mancini DA; Basile VS, Srinivasan J, Kennedy SH. Antipsychotic-induced weight gain: Bipolar disorder and leptin. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:323-327.
18. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25:27-68.
19. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, et al. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 1:106-110.
20. Palik E, Birkas KD; Faludi G, Karadi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes research and clinical practice* 2005; 68(1):60-64.
21. Togo T, Hasegawa K, Miura S, et al. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 2:230-232.
22. Cameron OG, Kronfol Z, Greden JF, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1090-1095.
23. Hudson JI, Hudson MS; Rothschild AJ, et al. Abnormal results of dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1086-1089.
24. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, et al. The dexamethasone suppression tests in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1996;57:470-484.
25. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, et al. The dexamethasone suppression tests in patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1996;57:470-484.

26. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, et al. Increased intraabdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 1997;41:1140-1142.
27. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intraabdominal fat. *Psychosom Med* 2002;64:274-277.
28. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:3-10.
29. Bjorntorp P, Rosmond R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:297-307.
30. Phillips DIW, Barker DJP, Fall CHD, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: A link between low birthweight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 1988;83:757-760.
31. Ward AMV, Fall CHD, Stein CH, et al. Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin Endocrinol* 2003;58:500-505.
32. Işık E: Depresyon ve Bipolar Bozukluklar 1. baskı, Görsel Sanatlar Yayınevi, s:467-483, 2003.
33. Kaplan& Sadock Klinik Psikiyatri Türkçe, Çeviri editörü: Hamdullah Aydın, Ali Bozkurt 2005;1559.
34. Ceylan E, Dr. Timuçin Oral: Duygudurum Bozuklukları. 1. baskı, s: 1-11 , 2001.
35. Öztürk MO, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 10. Basım , Ankara: 2004.
36. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007.
37. Kaplan H, Saddock B, Grebb J (1994) *Synopsis of Psychiatry. Seventh Edition*, New York, s.516-523.
38. McInnis MG: Recent advances in the genetics of bipolar disorder *psychiatric annals*. 27: 482-488, 1997.
39. Mendlewicz J: Genetic linkage in bipolar illness. *Am j. Psychiatry*. Apr;142(4):520,1987.
40. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ: Cauter tryptophan depletion in bipolar disorders. *Acta neuropsychiatrica* 2000: 12(3), 69-72.

41. Yüksel N. Psikofarmakoloji, 2. baskı, Çizgi Tıp Yayınevi, s:150-157, 313-315 Ankara. 2003.
42. Shaldubina A, Agam G, Belmaker RH: The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25:855-866.
43. Turan T, Eşel E, Tokgöz B, Aslan S, Sofuoğlu S, Utaş C, Keleştimur F. Effects of short- and long-term lithium treatment on kidney functioning in patients with bipolar mood disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:561-565.
44. Bowden CL, Janicak PG; Orsulak P, et al: Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153:765-77.
45. Zarate CA Jr, Tohen M; Narendran R, et al: The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. *J Clin psychiatry* 2000; 60:232-236.
46. Tohen M, Sanger TM; Mc Elroy SL, et al: Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 156:702-790,1999.
47. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacol*1996;14:111-123.
48. Nemeroff CB. Dosing of the antipsychotic medication olanzapine. *JC Clin Psychiatry* 1997;58(suppl.10):45-49.
49. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002;63:856-865.
50. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, Mc Evoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-296.
51. Kearns A, Goff DC, Hayden D, et al: Risperidone associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 6:425-429,2000.
52. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L: Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 143:270-272,1999.
53. Özbakkaloğlu M, Demirci C: *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi* 2003;13(3):121-127.

54. AYTEKİN O. Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz. (Editor) YENİGÜN M. Her yönüyle Diabetes Mellitus (2. baskı). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2001;697-791.
55. Festa A, D' Agostino R, Howard G, et. al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
56. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:575-579.
57. Adult Treatment Panel III . Expert panel on detection and evaluation of treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Jama* 2001;285:2486-2497.
58. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JL, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
59. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes federation, Brussels 2005.
60. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı ve İlişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19(2): 124-132.
61. Onat A: Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998; 26:425-431.
62. Onat A, Sansoy V: Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998; 63:295-303.
63. 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.
64. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003;26:650-655. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001;21:881-883.
65. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of



- coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-1214.
66. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy x-ray absorptiometry in Japanese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:232-237.
  67. Keltner NL. Metabolic Syndrome: schizophrenia and Atypical antipsychotics. *Perspectives in Psychiatric care*. 2006;42(3):204-207.
  68. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2399-2403.
  69. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83:25-29.
  70. Jacob R, Chowdhury AN. Metabolic comorbidity in Schizophrenia. *Indian Med Sci*. 2008;62(1):23-31.
  71. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Managed Care*. 8(20):635-653.
  72. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453-458.
  73. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertension*. 2000;13:112-122.
  74. Mc Laughlin T, Reaven G. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics* 2000;55:28-35.
  75. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2003;26:172-178.
  76. Fullert S, Schneider F, Haak E, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5503-5506.
  77. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med*. 1998;128:524-533.

78. Melkersson K, Dahl M. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Literature review and clinical implications. *Drugs*. 2004;64(7):701-723.
79. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26:3160–3167.
80. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
81. Mayo foundation for medical education and reserarch. Metabolic synrome and risk factors. By Mayo Clinic Staff. 2004;37:454-474.
82. Yenigün M, Diabetik Sendromlar ve Hipertansiyon, Her Yönüyle Diabetes Mellitus kitabından, Editor Yenigün M, Nobel Tıp Kitabevi,2. baskı, İstanbul, 2001. sayfa 713-809.
83. Petrone A, Zaverella S, Capizzi M, et al. Adinopectin gene is associated with obesity and obesity correlated traits in childhood. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29,2003; Paris; France.
84. Steinle NI, Pollin TI, O'Connell JR, et al. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the old order Amish. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;4.
85. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri: Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:168-177.
86. Allison DB; Mentore JL, Heo M, Chandler LP. Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999: 156:1686-169.
87. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, Bapista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, managment and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:205-219.
88. Kinon BJ, Basson BR, Glimore JA, Tollefson GD. Longterm olanzapine treatmend: Weight related Health factors in schizophrenia. *J Clin psychiatry* 2001; 62:92-100.
89. Hummer M, kemler G, kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Weight gain induced by clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:437-440.
90. Lee E, Leung CM, Wong E. Atypical antipsychotics and weight gain in Chinese patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:864-866.

91. Altınbaş K, Kurt E, Oral T E. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: istisna mı kural mı? *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:259-266.
92. Comi RJ. Drug-induced diabetes mellitus. D LeRoith, SI Taylor, Jm Olsefsky(eds), *Diabetes Mellitus A Funda mental and Clinical Text'te*, ikinci baskı, Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins,2000;s.582-587.
93. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:108-111.
94. Smith H, Kenney-Herbert J, Knowles L. Clozapine induced diabetic ketoacidosis *Aust N ZJ Psychiatry* 1999; 33:120-121.
95. Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new onset diabetes mellitus. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 778-783.
96. Gatta B, Rigalleau V, Gin H. Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care* 1999; 22:1002-1003.
97. Fertig MK, Brooks VG; Shelton PS, English CW.Hyperglycemia associated with olanzapine. *J Psychiatry* 1998;59:667-669.
98. Procyshyn RM, Pande S, Tse G. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000;45:668-669.
99. Sobel M, Jagers ED, Franz MA, New-onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60:556-557.
100. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment. *Psychosomatics* 2000;41:369-370.
101. Ghaeli P, Dufresne RL. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53:2079-2081.
102. Spivak B, Lamschtein C, Talman Y. The impact of clozapine treatment on serum lipids in chronic schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:98-101.
103. Atmaca M, Kuloğlu M, tezcan E, Geçici Ö. Weight gain, serum leptin and triglyseride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Sch Research* 2003; 60;99-100.
104. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003;43:60-66.
105. Zahn TP, Carpenter WT, Mc Glashen TH. Autonomic nervous system activity in acute schizophreia: II relationships to shot-term prognosis and clinical state. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;38(3):260-266.

106. Jeanrenaud B. Central nervous system and peripheral abnormalities: clues to the understanding of obesity and NIDDM: *Diabetologia*. 1994;892:84-90.
107. Thakore JH. Metabolic Syndrome and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2005;186:455-456.
108. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53:865-871.
109. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:38-49.
110. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Rev*. 1999;30:264-288.
111. Ritsner M, Gibel A, Ram E, Mayan R, Weizman A. Alterations in DHEA metabolism in schizophrenia: Two-month case-control study. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16:137-146.
112. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP. Association of hormonal dysregulation with metabolic syndrome in older women (Data from the InCHIANTI study). *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292(1): 353-358.
113. Zhang Y, Proenca R, Malfei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-432.
114. Eraslan D, Öztürk Ö, Kayahan B ve ark. Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2006;7:167-172.
115. King PJ. The hypothalamus and obesity. *Current drug targets*. 2005;6:225-240.
116. Yüksel N, Sayın A. Antipsikotiklere bağlı metabolik yan etkiler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2006;9(1):5-16.
117. Rosmond R, Bjorntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Metab Disord*. 1998;22:1184-96.
118. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Üstündağ B. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology*. 2002;46:67-69.

119. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanism underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *Journal of psychiatric research*. 2003;37:193-220.
120. Kaplan LM. Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology*. 1998;115:997-1001.
121. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-659.
122. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk biyokimya dergisi*. 2007;32(2):76-89.
123. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatr* 1978; 45: 742-747.
124. Akdemir, S. Örel, İ. Dağ, H. Türkçapar, N. İşcan, H. Özbay. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4 (4): 251-259.
125. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978; 133:429-435.
126. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-114.
127. Ware JE; Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-483.
128. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:102-106.
129. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27:2444-2449.
130. Bo S, Ciccone G, Pearce N et al. Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome in a population of adult asymptomatic subjects. *Diabetes research and clinical practice* 2007; 75:362-365.
131. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusunu metabolik sendrom: sıklığı unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2002; 30: 8-15.

132. Sanisoğlu SY, Öktenli C, Hasimi A. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6:92.
133. Fagiolini A, Frank E, Houck PR et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar 1 disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 528-533.
134. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JJ, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 179-184.
135. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 368-373.
136. Lilliker SL. Prevalence of diabetes in a manic-depressive population. *Compr Psychiatry* 1980; 21: 270-275.
137. Sobczak S, Honig A, Christophe A et al. Lower high-density lipoprotein cholesterol and increased omega-6 polyunsaturated fatty acids in first-degree relatives of bipolar patients. *Psychol Med* 2004; 34: 103-112.
138. Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 217-234.
139. Yates WR, Wallace R. Cardiovascular risk factors in affective disorder. *J Affect Disord* 1987; 12: 129-134.
140. MP Garcia-Portilla, AS Pilar, PA Saiz et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2008; 106:197-201.
141. Yumru M, Savaş E, Gergeroğlu HS ve ark. İki uçlu bozuklukta metabolik sendrom, serum leptin düzeyleri ve tedavi ilişkisi. *Klinik psikiyatri bülteni* 2008; 18:79-83.
142. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(6): 917-923.
143. Correl CU, Fredericson AM, Kane JM et al. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 575-583.
144. Silverstone T, Goodall E. Serotonergic mechanisms in human feeding: Pharmacologic evidence. *Appetite* 1986; 7:85-97.

145. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363.
146. Matsuzawa Y, Fujioka S, Togunaka K, Tarui S. Classification of obesity with respect to morbidity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 197-201.
147. Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris LL, Shuman WP, Wahl PW, Fujimoto WY. Association of plasma triglyceride and C-peptide with coronary heart disease in Japanese-American men with a high prevalence of glucose intolerance. *Diabetologia* 1990; 33: 489-496.
148. Kato MM, Currier MB, Gomez CM ve ark..(2004) Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 6:74-77.
149. E Eşel, S Sofuoğlu. Depresyonun nöroendokrinolojisi. *Duygudurum Dizisi* 2001; 3: 132-143.
150. Krishnan KRR. Pituitary and adrenal changes in depression. *Psychiatric Annals* 1993; 23: 671-675.
151. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatric Clin N America* 2005;28:469-480.
152. Holsboer F, Lauer C, Schreiber W, et al. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 1995; 62:340-347.
153. Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U, et al. Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153: 93-99.
154. Nickel T, Sonntag A, Schill J, et al. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23:155-168.
155. Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, et al. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 2169-2178.

156. Bschor T, Adli M, Baethge C, et al. Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 470-478.
157. Gallagher P, Watson S, Smith MS, Young AH, Ferrier NI. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in Schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophrenia Research* 2007; 90: 258-265.
158. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birthweight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:245-250.
159. Ward AMV, Holly ES, Wood PJ, Dennison EM, Phillips DIW. Central hypothalamic-pituitary-adrenal activity and the metabolic syndrome: studies using the corticotropin-releasing hormone test. *Metabolism* 2004; 53:720-726.
160. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme davranışı: farmakolojik hedef moleküller. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2004; 13: 77-87.
161. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52 (10):2546-2553.
162. Ukkola O, Poykko SM, Antero Kesaniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med*. 2006; 38(4):274-279.
163. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Üstündağ B. Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 46: 176-179.
164. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
165. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104: 531-543. ve Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004; 145: 2613-2620.
166. Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Namsan B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997; 7:1-8.
167. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 742-749.



168. Hamidi A, Fakhrzadeh H, Moayyeri A, Heshmat R, Ebrahimpour P, Larijani B. Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 593–596.
169. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity . *Diabetes* 2001;50:707-709.
170. Danacı AE, Sarandöl A, Taneli F, Yurtsever F, Özlen N. Effects of second generation antipsychotics on leptin and ghrelin. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008; 32: 1434-1438.

## EKLER

### **EK-1: DSM-IV manik atak tanı kriterleri**

**DSM-IV tanı kriterlerine göre manik atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:**

**A.** En az 1 hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da iritabil, ayrı bir duygudurum döneminin olması.

**B.** Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü ya da daha fazlası (duygudurum iritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

1. Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyözite
2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saatlik bir uykudan sonra hastanın kendisini dinlenmiş hissetmesi)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi
5. Distraktibilite (dikkat dağınıklığı), yani dikkatin önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilmesi
6. Toplumsal, mesleki, eğitim, sosyal alanlarda ya da cinsel açıdan amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örneğin elindeki bütün parayı alışverişe yatırma , düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da iş yatırımları yapma.)

**C.** Bu semptomlar mikst atağın tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

**D.** Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek derecede ağırdır; ya da psikotik özellikler gösterir.

**E.** Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

**Not.** Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mani benzeri ataklar bipolar I bozukluk olarak sayılmamalıdır.

## **EK-2: DSM IV mikst atak tanı kriterleri**

**DSM-IV tanı kriterlerine göre mikst atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:**

**A.** En az 1 haftalık dönem boyunca hemen her gün, hem bir manik epizod, hem de bir majör depresif epizod için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

**B.** Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek derecede ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

**C.** Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

**Not.** Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mikst benzeri ataklar bipolar I bozukluk olarak sayılmamalıdır.

### **EK-3: DSM IV hipomanik atak tanı kriterleri**

**DSM-IV tanı kriterlerine göre hipomanik atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:**

**A.** Her zamanki nondepresif duygudurumdan belirgin şekilde farklı olan ve en az 4 gündür süren, yükselmiş, grandiyöz ya da iritabl bir duygudurumun sürekli varlığı

**B.** Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü ya da daha fazlası (duygudurum iritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:

1. Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyözite
2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saatlik bir uykudan sonra hastanın kendisini dinlenmiş hissetmesi)
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi
5. Distraktibilite (dikkat dağınıklığı), yani dikkatin önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilmesi
6. Toplumsal, mesleki, eğitim, sosyal alanlarda ya da cinsel açıdan amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örneğin elindeki bütün parayı alışverişe yatırma , düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da iş yatırımları yapma.)

**C.** Epizod, kişinin belirtisiz olduğu durumu ile uyuşmayan, kesin bir işlevsellik değişikliğini gösteriyor olmalıdır.

**D.** Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir olmalıdır.

**E.** Epizod, iş ve sosyal işlevsellikte önemli bir bozulmaya yol açacak ya da hospitalizasyon gerektirecek kadar şiddetli değildir ve psikotik özellikler bulunmamaktadır.

**F.** Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertroidizm) fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

**Not.** Somatik antidepresan tedavinin (örneğin ilaç, elektrokonvülsif terapi, ışık tedavisi) açıkça neden olduğu mani benzeri ataklar bipolar I bozukluk olarak sayılmamalıdır.

#### **EK-4: DSM IV depresif atak tanı kriterleri**

**DSM-IV tanı kriterlerine göre depresif atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir:**

- A.** Aşağıdaki semptomların beş (veya fazlası) 2 hafta boyunca görülecek ve önceki işlevlere nazaran bir değişiklik gösterecek; semptomların en az biri (1) depresif mod veya (2) ilgi ve zevk kaybıdır.

Not: Genel bir tıbbi durum sebebiyle olan semptomları, veya duygudurumuyla (mood-incongruent) uyumsuz delüzyon ve sanrıları (halüsinasyonlar) içermez.

1. Günün çoğunda depresif ruh hali (mood), hemen her gün, diğer yanlı raporlarda gösterilen (ör. üzgün veya boş hissetme) veya başkaları tarafından yapılan gözlemler (ör.ağlamaklı görünmesi). **Not:** Çocuklar ve ergenlerde, irritabil (kızgınlaşabilen) duygudurumu olabilir.

2. Her şeyde göze çarpan azalan ilgi ve zevk, veya hemen her şeyde, günün çoğundaki aktivitelerde, hemen her gün (yanlı beyanlar veya diğerleri tarafından yapılan gözlemlerde görüldüğü üzere)

3. Diyet yapılmadığı halde önemli kilo kaybı veya kilo alma (ör. bir ay içinde beden ağırlığının en az %5 değişimi), veya neredeyse hergün iştah artması azalması. **Not:** Çocuklarda beklenen kilo artışının olmaması göz önüne alınmalıdır.

4. Hemen her gün uykusuzluk veya aşırı uyku olması

5. Psikomotor ajitasyon veya zayıflama hemen her gün (başkaları tarafından gözlenebilen, sadece yerinde duramama veya yavaşlamanın subjektif duyguları değil)

6. Hemen her gün yorgunluk veya enerji eksikliği

7. Hemen her gün değersizlik hissi veya aşırı veya uygun olmayan suçluluk (delüzyonel olabilir) (sadece kendine kabahat bulma veya hastalık hakkında kendini suçlama değil)

8. Hemen her gün düşünme ve konsantrasyonda azalan yetenek, veya kararsızlık (hasta kendisi söyler veya başkaları tarafından gözlendiği haliyle)

9. Tekrarlanan ölüm düşünceleri (sadece ölme korkusu değil), spesifik bir plan olmadan tekrarlanan intihar düşüncesi, veya bir intihar girişimi veya intihar etmek için spesifik bir plan olması

- B.** Semptomlar Karma (Mikst) Epizod kriterini sağlamaz.
- C.** Semptomlar klinik olarak önemli üzüntü (distress) veya sosyal, iş yeteneklerinin, veya diğer önemli alanlarda işler işlev eksikliğine yol açar.
- D.** Semptomlar bir maddenin (ör. Uyuşturucu kullanımı, bir ilaç) veya genel bir tıbbi durumun (hipotiroidizm) direk psikolojik etkisinden dolayı değildir.
- E.** Semptomlar bir yakının kaybına yorulamaz, ör. sevilen bir yakının kaybı sonrası, semptomlar 2 aydan fazla sürer veya dikkate değer fonksiyon zayıflaması, değersizlikle birlikte morbid meşguliyetler, intihar ideali, psikotik semptomlar, veya psikomotor zayıflama tarafından karakterize edilir.



EK-5:

## HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	
11. İNTİHAR	(1-5)	
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	
17. AJİTASYON	(1-5)	
TOPLAM		

## YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirilmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmamıştır ancak katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15-30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

### 1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok
1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

### 2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok
1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılmayan hiperaktivite

### 3) Cinsel ilgi

0. Artma yok
1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

#### **4) Uyku**

0. Uykuda azalma tanımlamıyor
1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkâr ediyor

#### **5) İritabilite**

0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

#### **6) Konuşma hızı ve miktarı**

0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve lâf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı; durdurulamayan, sürekli konuşma

#### **7) Düşünce yapı bozukluğu**

0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uykulu konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

#### **8) Düşünce içeriği**

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, plânlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

#### **9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış**

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkâr
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

#### **10) Dış görünüm**

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

#### **11) İçgörü**

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkâr ediyor

**EK-7:****Hasta adı soyadı:****Tarih:****SF 36**

- Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?  
a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü
- Bir yıl öncesiyle karşılaştığınızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?  
a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi  
b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi  
c) Bir yıl öncesiyle hemen hemen aynı  
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü  
e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü
- Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK VE ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma			
Merdivenle çok sayıda kat çıkma			
Merdivenle bir kat çıkma			
Eğilme veya diz çökme			
Bir-iki kilometre yürüme			
Birkaç sokak öteye yürüme			
Bir sokak öteye yürüme			
Kendi kendine banyo yapma veya giyinme			

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?		
İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (rneğin daha fazla çaba gerektirmesi)		

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (rneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?		

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırnı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç
- b) ok hafif
- c) Hafif
- d) Orta
- e) şiddetli
- f) ok şiddetli.

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem evişlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi

d) Oldukça etkiledi

e) Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını gözönüne alarak, seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?						
Çok sınırlı bir insan oldunuz mu?						
Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?						
Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi?						
Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi?						

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

a) Her zaman    b) Çoğu zaman    c) Bazen    d) Nadiren    e) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır?

Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

Kesinlikle    Çoğunlukla    Bilmiyorum    Çoğunlukla    Kesinlikle

Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.

Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.

Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.

Sağlığım mükemmel.

### SF-36 DEĞERLENDİRME YÖNERGESİ

---

Puanlama	8. a aynı zamanda madde 7'de 1 ise 6
1. a 5	a 5
b 4.4	b 4
c 3.4	c 3
d 2	d 2
e 1	e 1
2. a 5	9. a, e, d ve h için;
b 4	a 6
c 3	b 5
d 2	c 4
e 1	d 3
3. a 1-2-3 1= evet çok zorluyor	e 2
b 1-2-3 2= evet biraz zorluyor	f 1
c 1-2-3 3= hayır hiç zorlamıyor	b, c, f, g ve i için;
d 1-2-3	a 1
e 1-2-3	b 2
f 1-2-3	c 3
g 1-2-3	d 4
h 1-2-3	e 5
i 1-2-3	f 6
j 1-2-3	10. a 1
4. a 1-2 1= evet	b 2
b 1-2 2= hayır	c 3
c 1-2	d 4
d 1-2	e 5
5. a 1-2 1= evet	11. a ve c için;
b 1-2 2= hayır	a 1
c 1-2	b 2
6. a 5	c 3
b 4	d 4
c 3	e 5
d 2	b ve d için;
e 1	a 5
7. a 1 ise 6	b 4
b 2 ise 5.4	c 3
c 3 ise 4.2	d 2
d 4 ise 3.1	e 1
e 5 ise 2.2	
f 6 ise 1	

---



	En düşük ham puan	Olası ham puan
Fiziksel fonksiyon: $3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j$	10	20
Rol güçl. (fiziksel): $4a+4b+4c+4d$	4	4
Ağrı: $7+8$	2	10
Genel sağlık: $1+11a+11b+11c+11d$	5	20
Vitalite (enerji): $9a+9e+9g+9i$	4	20
Sosyal fonksiyon: $6+10$	2	8
Rol güçl. (emosyonel): $5a+5b+5c$	3	3
Mental sağlık: $9b+9c+9d+9f+9h$	5	25

#### **Ölçeğin puanının hesaplanması:**

Sonuçta her alt ölçek için ayrı ayrı puanlar elde etmek olanaklıdır. SF-36 sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirmektedir. Alt ölçeklerin puanları 0 ile 100 arasında değişmektedir ve yüksek puan iyi sağlık durumunu göstermektedir. Ölçeğin toplam puanının hesaplanması söz konusu değildir.

**TC.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Araştırma Görevlisi Dr. Bayram Yıldız'a ait "İki uçlu duygudurum bozukluğunda metabolik sendrom ve HPA eksenle ilişkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 10 Ekim 2008

Başkan: Prof Dr. Ertuğrul EŞEL  
Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza

Üye: Prof Dr. Mustafa BAŞTÜRK  
Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza

Üye: Prof. Dr. Abdullah TALASLIOĞLU  
Nöroloji Anabilim Dalı

İmza

Üye: Doç. Dr. Mustafa Tayfun TURAN (Danışman)  
Psikiyatri Anabilim Dalı

İmza

Üye: Doç Dr. Kürşat ÜNLÜHIZARCI  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İmza