

T.C.
AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUK NEDENİYLE
VALPROİK ASİT KULLANAN VE METABOLİK
SENDROMU OLAN HASTALARDA ADİPONEKTİN,
LEPTİN DÜZEYLERİ VE OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SEMA AKGÜN
DANIŞMAN: DOÇ. DR. AHMET KAHRAMAN

Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 07.TIP.13 proje numarası ile desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR 2008

AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Bipolar Affektif Bozukluk Nedeniyle Valproik Asit
Kullanan ve Metabolik Sendromu Olan Hastalarda
Adiponektin, Leptin Düzeyleri ve Oksidatif Stresin
Değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan : Dr. Sema AKGÜN

Tez Savunma Tarihi: 20.08.2008

Tez Kabul Tarihi : 12.09.2008

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından BİYOKİMYA ANABİLİM DALI' nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ONAY
DEKAN

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimine başladığım günden bu yana derslerimde ve tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında çok değerli yardım ve destekleriyle hep yanımda gördüğüm değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN'a , eğitimim süresince, yardım ve desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Tülay KÖKEN'e sevgi ve saygılarımı sunarım. Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Sefa ÇELİK ve Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Ömer GEÇİCİ'ye teşekkür ederim.

Tezin biyokimyasal analizinin çalışılması esnasında yardımlarıyla yanımda olan sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Halit Buğra KOCA ve değerli eşi Öğr. Gör. Tülay KOCA'ya, Arş. Gör. Ayhan VURMAZ'a teşekkür ederim.

Destek ve yardımlarıyla bugüne kadar hep yanımda olan değerli eşim Dr. Lütfi AKGÜN'e ve aileme sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	2
2.1.METABOLİK SENDROM	2
2.1.1.Metabolik Sendromun Tanımı	3
2.1.2.Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi	5
2.1.3.Metabolik Sendromda Patogenez	6
2.1.3.1.İnsülin Direnci	7
2.1.3.1.1.İnsülin Direncinin Mekanizması	8
2.1.3.1.1.1.FFA' nin Disregülasyonu ve Adipokin Sekresyonu	8
2.1.3.1.1.2. FFA ve TNF- α	9
2.1.3.1.1.3. Adiponektin	10
2.1.3.1.1.4. Leptin	11
2.1.3.1.1.5. Ghrelin	12
2.1.3.1.1.6. Resistin	13
2.1.3.1.1.7. Diğer Adipokinler	13
2.1.3.1.1.8. Glukokortikoidler ve FFA	14
2.1.3.1.2. İnsülin Direnci ve Viseral Obezite	15
2.1.3.1.3. İnsülin Direnci ve Aterojenik Dislipidemi	15
2.1.3.1.4. İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus	17
2.1.3.1.5. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon	18
2.1.3.1.6. İnsülin Direnci ve Hiperkoagulabilite	19
2.1.3.1.7. İnsülin Direnci ve İnflamasyon	19

2.2.BİPOLAR BOZUKLUK	20
2.2.1.Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi	21
2.2.1.1. Genetik Etkenler	21
2.2.1.2. Nörotransmitter Çalışmaları	21
2.2.1.3. İyon Sistemleri	22
2.2.1.4. Nöroendokrin Düzenleme	22
2.2.1.5. İmmünolojik Etkenlerin Rolü	23
2.3. VALPROİK ASİT	23
2.3.1.Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikler	24
2.3.2.Yan Etkiler	25
2.3.3.Valproatın Metabolizma Üzerine Olan Yan Etkilerinin Olası Patogenezi	27
2.4.OKSİDATİF STRES	27
2.4.1. Serbest Radikaller	28
2.4.1.1.Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkileri	28
2.4.1.2.Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri	29
2.4.2. Antioksidanlar	30
III. MATERYAL VE METOD	31
IV.BULGULAR	36
V.TARTIŞMA	41
VI.ÖZET	50

VII.SUMMARY	51
VIII.KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone (Adrenokortikotropik Hormon)
AGRP	: Agouti Related Protein
AMP-Kinaz	: Adenozin Monofosfat-Kinaz
AOPP	: İleri Protein Oksidasyon Ürünleri
ATP III	: Adult Treatment Panel III (Yetişkin Tedavi Paneli III)
CAT	: Katalaz
CRP	: C-Reaktif Protein
IR	: İnsülin Resistansı
DM	: Diabetes Mellitus
DM2	: Tip 2 Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNP	: 2,4-Dinitrofenil hidrazin
DSM IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı IV. baskı)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTNB	: 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit
FFA	: Free Fatty Acids (Serbest Yağ Asitleri)
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GHRH	: Growth Hormone Releasing Hormone (Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon)
GnRH	: Gonadotropin-Releasing Hormone (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GST	: Glutasyon Transferaz
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit

HOCl	: Hipoklorik Asit
4-HNE	: 4-hidroksinonenal
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
IL-1β	: İnterlökin 1 β
IGF-1	:Insulin-Like Growth Factor 1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1)
KC	: Karaciğer
LPL	: Lipoprotein Lipaz
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
LH	: Luteinizing Hormone (Luteinize Edici Hormon)
MCH	:Melanin Concentrating Hormone (Melanin Konsantre Edici Hormon)
MDA	:Malondialdehid
MS	:Metabolik Sendrom
MCP-1	:Macrophage and monocyte chemoattractant protein-1 (Makrofaj ve monosit kemoatraktant protein-1)
NaOH	:Sodyum Hidroksit
NCEP	: National Cholesterol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)
NO	: Nitrik Oksit
3-NT	: 3-Nitrozin
NPY	: Nöropeptit Y
O₂⁻	: Süperoksit Anyon Radikali
OH[·]	: Hidroksil Radikali
PAI-1	:Plasminogen Activator Inhibitor 1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1)
PCC	: Protein Karbonil Bileşikleri
PON-1	: Paraoksanaz-1

PPAR-γ	: Peroksizom proliferatör Aktive Edici Reseptör – γ
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
ROI	: Reaktif Oksijen Ara Ürünleri
ROO\cdot	: Peroksil Radikali
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
RCOs	: Reaktif Karbonil Bileşikleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TCA	: Trikloroasetik asit
TEKHARF	: Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
TG	: Trigliserid
TRH	: Thyroid Releasing Hormon (Tiroid Salgılatıcı Hormon)
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein (Çok düşük Dansiteli Lipoprotein)
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VPA	: Valproik Asit

TABLULAR

Tablo 1. Metabolik sendrom ile eş anlamlı olarak kullanılan başlıca terimler	4
Tablo 2. ATP III'e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	5
Tablo 3. İnsülin direncinin yüksek kan basıncı oluşturma mekanizmaları	18
Tablo4. Metabolik Sendrom tanı kriterlerinin grup 1 ve grup 2 hastalarda ortalama değerleri	36
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının adiponektin, leptin, -SH, karbonil ve MDA değerleri	37

ŞEKİLLER

Şekil 1. Metabolik Sendromun Komponentleri	2
Şekil 2. Metabolik sendromun fizyopatolojisi	6
Şekil 3. İnsülin direnci ve metabolik sendrom gelişiminde rol oynayan faktörler	8
Şekil 4. İnsülin direncinde FFA metabolizması	17
Şekil 5. Valproata Bağlı Hiperandrojenizm/PKOS'nun Olası Patogenezi	26
Şekil 6. Serum adiponektin düzeyleri	38
Şekil 7. Serum leptin düzeyleri	38
Şekil 8. Serum –SH düzeyleri	39
Şekil 9. Serum karbonil düzeyleri	40
Şekil 10. Serum MDA düzeyleri	40

I. GİRİŞ

Bipolar affektif bozukluk (İki uçlu duygu durum bozukluğu) süregelen ve ataklarla seyreden bir ruhsal bozukluktur. Hastalığın yineleyici doğası nedeniyle yaşam boyu koruyucu ilaç kullanımı gerekmektedir. Ancak uzun süreli ilaç kullanımı beraberinde yan etki risklerini de taşımaktadır. Keşfedilmesinden yıllar sonra antikonvülzan olarak kullanılmaya başlanılan valproat, aynı dönemde bipolar bozukluk tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (1).

Psikotik bozukluğu olan ciddi psikiyatrik hastalarda obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip2 diabetes mellitus (DM2) gibi fiziksel bozukluklara giderek artan sıklıkta rastlanmaktadır. Hastalığın ilerlemesinde artmış stres, inflamatuvar yanıtlar ve genetik zedelenmeler gibi bozuklukların kendisi mi yoksa tedavi sekeline bağlı faktörlerin mi, rol aldığı tartışma konusudur (2).

Duygu durum bozuklukları ve metabolik sendromun (MS) obezite, hiperglisemi, diabetes mellitus (DM) gibi komponentleri arasındaki ilişkiler üzerine de birtakım bilgiler mevcuttur. Ancak, özellikle bipolar duygudurum bozukluğu olan hastalarda MS'a dair yapılan resmi araştırmalar sınırlıdır (2).

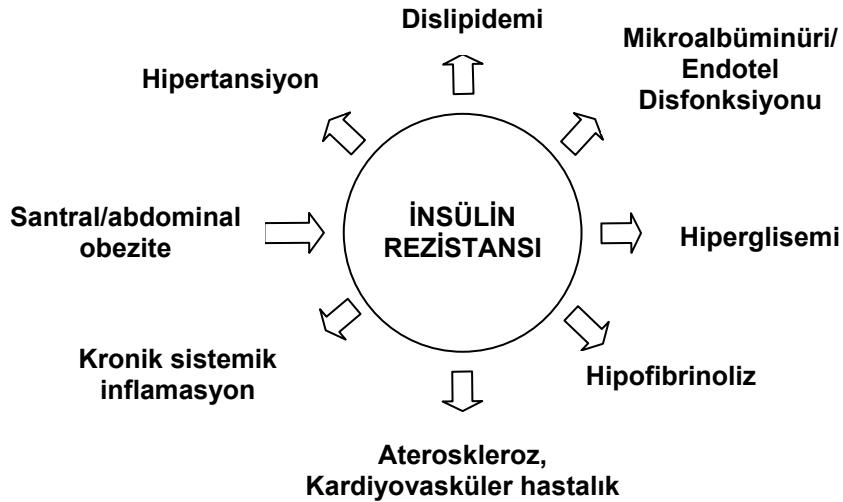
Bu çalışmada valproik asit (VPA) kullanan ve bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda metabolik sendrom için etiyolojik faktörler olarak ele alınan serum adiponektin ve leptin düzeyleri ile oksidatif hasara ilacın etkisini belirlemeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

MS dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Pandemiye doğru olan bu büyümede, hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığında değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır (3).

MS, bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümелendiği hastalıklar grubudur. MS'un başlıca komponentleri insülin direnci, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, dislipidemi, viseral obesite, hiperkoagulabilite olarak sıralanır (Şekil 1). MS patogeneğinde en önemli neden insülin resistansıdır (IR) (3).



Şekil 1. Metabolik Sendromun Komponentleri

Kilo artışı, DM, lipid metabolizma bozuklukları gibi yan etkilerin kardiyovasküler sistem başta olmak üzere, diğer sistemler üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Bu yan etkiler MS'un önemli bileşenlerini oluşturmaktadır ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında şizofreni ve kronik duygu durumu bozukluklarında MS ya da bileşenleri daha yüksek yaygınlık göstermektedir (4).

2.1.1. Metabolik Sendromun Tanımı

Günümüzde komponentleri daha iyi anlaşılmiş olan MS ilk olarak 1960'lı yıllarda tanınmaya başlanmış ve patogenezinde IR sorumlu tutulmuştur. İlk kez 1988 yılında Reaven, abdominal obezite, IR, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, bozuk karbohidrat toleransı ve/veya DM2 ile karakterli semptomlar kompleksini tanımlamış ve patogenezi tam olarak açıklanamayan bu tabloyu "Sendrom X" olarak adlandırmıştır (5).

Bir yıl sonra, Kaplan ve arkadaşları, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, IR veya DM2'den oluşan benzer bulguları taşıyan hastalardaki bu klinik antiteyi "Öldüren Dörtlü" veya orijinal adıyla "Deadly Quartet" olarak tanımlamışlardır (6). İlerleyen yıllarda sendromun komponentleri daha iyi anlaşıldıkça, bilinmeyen belirtmek üzere ilk tanımlamada kullanılan "X" terk edilmiş ve günümüzde artık MS, polimetabolik sendrom, insülin rezistans sendromu gibi isimlerle adlandırılmaya başlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Metabolik sendrom ile eş anlamlı olarak kullanılan başlıca terimler

- Plurimetabolik Sendrom
- İnsülin Direnci Sendromu
- Dismetabolik Sendrom
- Reaven'in Sendrom X'i
- Öldüren Dörtlü
- Yeni Dünya Sendromu

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında MS'u, diyabet, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon (>160/90 mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımladı (7). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırladı. Bu raporda, MS tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirildi (8) (Tablo 2).

Tablo 2. ATP III'e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

RİSK FAKTÖRÜ	TANIM
<ul style="list-style-type: none">• Abdominal Obezite (bel çevresi)<ul style="list-style-type: none">-Erkek >102 cm-Kadın >88 cm• Trigliserid >150 mg/dL• HDL<ul style="list-style-type: none">-Erkek <40 mg/dL-Kadın <50 mg/dL• Kan basıncı \geq130/85 mmHg• Açlık plazma glukozu 110-125 mg/dL	

ATP III, bu kriterlerden ayrı olarak MS bileşenlerini de tanımlamıştır ki bu bileşenler arasında kriterlere yansımamış olan, ama her yeni çalışmayla artan bir ilgiyle karşılanan iki konu daha vardır: Bunlar; proinflatuvar durum ve protrombotik durumdur (9).

2.1.2. Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

MS, 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir. Ford ve arkadaşlarına göre, özellikle 50 yaşın üzerinde sıklık daha yüksek düzeydedir (10).

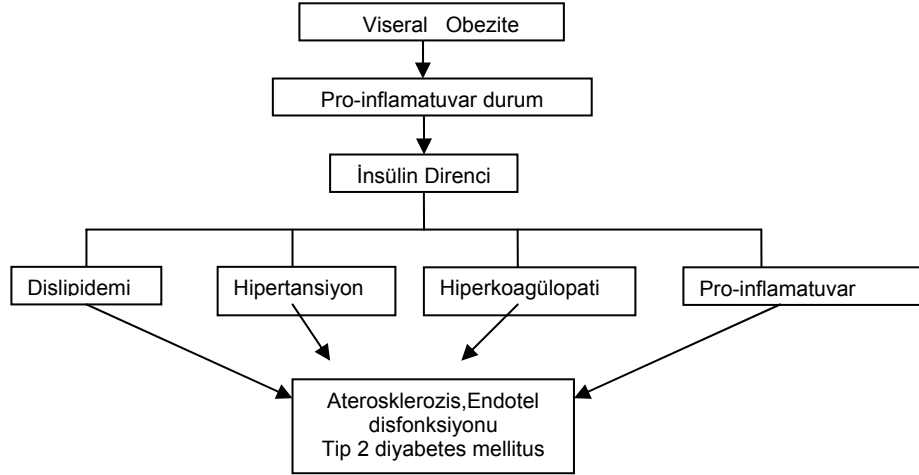
Ülkemizde Onat ve arkadaşları tarafından, 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan "Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması" (TEKHARF) çalışmasında MS, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerimizin %28'inde, kadınlarımızın %45'inde tesbit edilmiştir (11).

2.1.3. Metabolik Sendromda Patogenez

MS'un etyolojisi obezite ve yağ dokusu bozuklukları, IR ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) olarak üç kategoride incelenebilir (3).

MS'u oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, hiperkoagülopati) hepsinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır (12) (Şekil 2).

Bu hastalıklar ve insülin direnci endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (13).



Şekil 2. Metabolik sendromun fizyopatolojisi (12)

2.1.3.1. İnsülin direnci:

MS'un temelindeki esas patolojik olaydır. IR, dolaşımdaki normal insüline cevabın hedef hücrelerde zayıfladığı yaygın patolojik bir durumdur. Bu durum insülinin normal glukoz ve lipid hemostazını sağlamasında yetersizlik ile sonuçlanır. Bundan dolayı normoglisemiyi devam ettirmek için normal konsantrasyondan daha yüksek insülin konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulur (14).

β hücre sekresyonunun artmasından dolayı meydana gelen kompensatuvar hiperinsülinemi gelecekte IR'na eşlik eder. Bununla birlikte, IR'nın ana karakteristiği adipoz dokuda lipolizin inhibisyonunun bozulması, kaslarda glukoz alımının zayıflaması ve glukoneogenezin inhibisyonunun bozulmasıdır (15).

IR, obezite, MS, DM2, lipodistrofiler, polikistik over sendromu ve kronik enfeksiyonlar gibi çok sayıda hastalık ile ilişkilidir. IR'nın prevalansı %10-25 olarak rapor edilmiştir (16).

IR'nın etiolojisinde IR'nın sendromik formu ile sonuçlanan genetik faktörler ve gıda alımı, fizyolojik aktivitenin azalması, yaşlanma, sigara içme ve tiazid diüretikler, β adrenerjik antagonistler, glikokortikoidler gibi IR'na neden olan veya katkıda bulunan ilaçlar gibi çevresel faktörler yer alır (17).

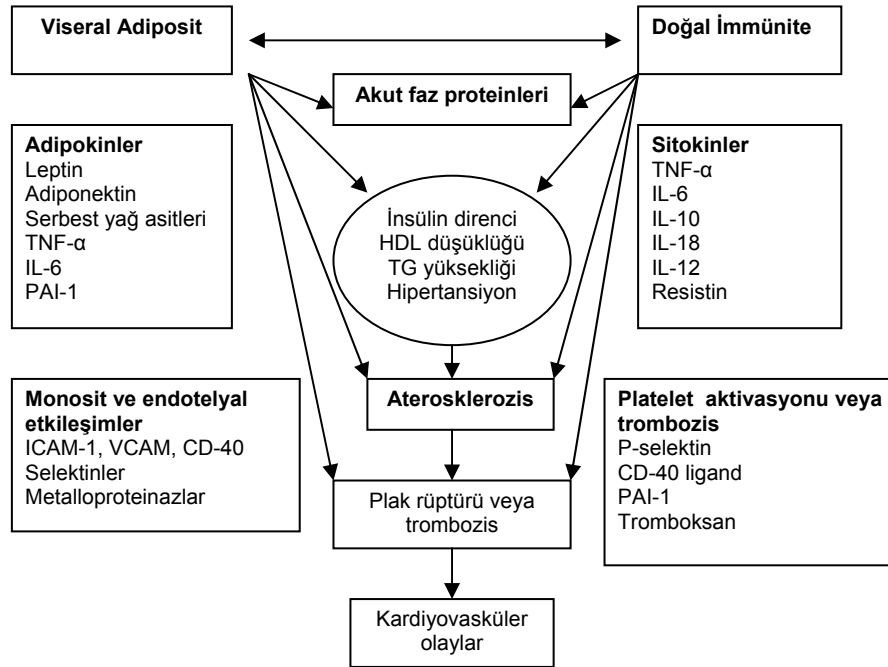
IR'da visceral adipoz doku insülinin antilipolitik etkilerine direnç gösterir ve sonuçta aşırı miktarda serbest yağ asidi (FFA) salınır. İlaveten adipoz dokudan salınan çeşitli hormonlar (adipokinler gibi) ve sitokinler de

IR'na katkıda bulunur. Zıt olarak kalori alımının kısıtlanması, kilo kaybı ve fiziksel aktivite insülin sensitivitesini düzeltir (17).

2.1.3.1.1. İnsülin Resistansının Mekanizması

2.1.3.1.1.1. FFA'nin disregülasyonu ve adipokin sekresyonu

FFA'nin salınım ve kullanım artışının IR gelişiminde kritik rol oynadığı iyi bilinmektedir. Çok sayıda çalışmada IR ile artmış Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), makrofaj ve monosit kemoatraktant protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), adipsin seviyesi ve azalmış adiponektin seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur (18) (Şekil 3).



Şekil 3. İnsülin direnci ve metabolik sendrom gelişiminde rol oynayan faktörler (19)

2.1.3.1.1.2. FFA ve TNF- α

Adipoz doku, obezlerde IR gelişmesinden kısmen sorumlu olan TNF- α 'yı çok miktarda salgılar. TNF- α FFA'ni adipoz dokudan sirkülasyona sekresyonunu başlatan ana otokrin ve parakrin faktördür. Bununla beraber adipoz dokudan adipokin salınımını hangi faktörün aktif olarak başlattığı tam olarak açık değildir. TNF- α ve FFA özellikle kas olmak üzere insüline cevap veren dokularda zayıflamış insülin sinyal iletimine neden olur. FFA'nin salınımı lipid sunma hipotezine göre(=Randle hipotezi) intermedier metabolizmada predominant substrat olarak davranır. Artmış NADH/NAD⁺ ve Asetil CoA/CoA oranı IR anlamına gelen glukoz uptake'nin azalması ile sonuçlanır (20).

Viseral adipoz doku FFA'ni direk olarak portal kan akımına sekrete eder. Bu ürünlerin periferel sirkülasyona salınımında karaciğer üzerine subkütanöz adipoz dokudan daha potent etkilidir (14).

Karaciğerde FFA'nin yüksek seviyeleri trigliserid (TG) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezi ve glukoneogenez için bol substrat temin eder. TNF- α glukoz uptake ve β oksidasyon genlerini baskılar. TNF- α 'nın sorumlu genleri upregülasyonunu izleyen dönemde de novo kolesterol sentezi olur. FFA karaciğerde fibrinojen ve PAI-1 sentezini de başlatır. FFA'nin viseral adipoz dokudan portal sirkülasyona ve daha sonra karaciğere geçmesi hepatik insülin klerensini azaltır ve bu durum hiperinsülinemiye katkıda bulunur. Aşırı TG karaciğerde birikir (14).

Kasta yüksek FFA konsantrasyonu glukoz alınımı ve oksidasyonunu azaltan β oksidasyonu başlatır. Fakat β oksidasyon FFA'ni dolaşımdan

etkili temizlemek için yetersizdir ve fiziksel aktivite eksikliğinde bu yetersizlik daha da artar (21).

Adipoz dokuda insülin tarafından sitümüle edilen lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini FFA inhibe eder ve bu nedenle FFA'nin dolaşımdan temizlenmesi imkansız hale gelir. Adipositlerde FFA olarak salınan lipidler TG olarak VLDL içinde taşınırlar ve non adipoz dokulara verilirler. Beta hücrelerinde FFA konsantrasyonunun çok olması insülin sekresyonunu zayıflatır. TNF- α adipoz dokudan eksprese edilen inflamasyon, immün cevap ve enerji balans genlerini [vascüler cell adhesion molecüle 1 (VCAM-1) , PAI-1, IL-6, İnterlökin 1 beta (IL-1 β), anjiotensinojen, resistin, leptin] upregüle eder (22).

2.1.3.1.1.3. Adiponektin

Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olan adiponektin kollagen benzeri bir plazma proteindir. Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, DM2 ve koroner arter hastalarında düşük olduğu tespit edilmiştir (23).

Ek olarak adiponektin makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların epitelyal makrofaj hücrelerine dönüşümünü baskılamaktadır. Ayrıca adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur (24).

Adiponektinin, lipodistrofi, obezite ve inflamatuvar durumlardaki IR ile güçlü ters ilişkisi mevcuttur (25). Adiponektin sadece adipositlerden salgılanır. Adiponektin insülin sensitivitesini çeşitli mekanizmalar ile oluşturur. Karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu indükler, lipid sentezini azaltır, FFA'nin alınımını azaltır ve glukoneogenezisi enzim

downregülasyonu yoluyla baskılar. Kasta adiponektin glukoz ve FFA oksidasyonunu destekler. Bu etkiler kısmen Adenozin Monofosfat-Kinaz (AMP-kinaz) aktivasyonundan dolayı meydana gelir. Böylece adiponektin plazma FFA'ni ve glukoz seviyesini azaltır (18,26).

FFA katabolizması, direk olarak veya peroksizom proliferatör-aktive edici reseptörler (PPAR- γ gibi) nükleer reseptörlerin sitimülasyonu yoluyla aktive edilir (27). Adiponektin sentezi leptin direnci veya eksikliği ile ilişkili olabilen kalori fazlalığı durumlarında zayıflar. İnsülin ve İnsülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) adiponektin sentezini sitimüle eder. Adiponektin nükleer transkripsiyon faktör κ B inhibisyonu yoluyla gen transkripsiyonunu etkiler. Adiponektin damar duvarında adhezyon moleküllerinin salınımını azaltır, makrofajların kemotaksisini ve onların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe eder, düz kas hücre proliferasyonunu ve IL-6, PAI-1 gibi ile aterogenezisi ilerleten inflamatuvar olayları inhibe eder (17). Ek olarak adiponektin TNF- α sekresyonunu baskılar (28).

2.1.3.1.1.4. Leptin

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16kDA'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir (29). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin'in, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (30). Kanda iki formda bulunur; serbest ve proteine bağlı. Leptin'in aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır (31).

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptin’in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y (NPY)’nin arkuat nükleus’dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (32).

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Adipoz dokunun azaldığı klinik durumlarda (lipodistrofiler) plazma leptin konsantrasyonu azalır. IR’nin sebebini destekleyen mekanizma adipoz doku kaybından dolayı leptin ve adiponektinin eksikliğidir. Bundan dolayı bu hormonların beraber etkileşimi IR ile ters ilişkilidir. Bu iki hormon normal insülin sensitivitesinde kritik rol oynar (33).

2.1.3.1.1.5.Ghrelin

Ghrelin gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur (34).

Ghrelin midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 amino asit içermektedir. Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştah artırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı

olduğu santral sinir sistemindeki özel n6ronlar tarafından d6zenlendiği d6ş6n6lmektedir. Besin alımını uyarıcı başlıca peptittir. Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nukleusta 6retilen “agouti-related protein”(AGRP) dir. Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak NPY ve AGRP 6zerinden yaptığı d6ş6n6lmektedir. Ghrelin hiperglisemiye uyarırken, ins6lin d6zeylerini azaltmakta, hiperglisemi ve ins6lin ise ghrelin d6zeylerini azaltmaktadır. D6ř6k ghrelin seviyelerinin MS’un bir indikat6r6 olduğu d6ş6n6lmektedir (34).

2.1.3.1.1.6. Resistin

Resistin subk6tan adipoz dokudan daha 6ok visceral adipoz dokudan sekrete edilir (18). Kemirgen obezlerde serum resistin seviyesi artmıştır ve bazı 6alışmalar resistinin IR’na katkıda bulunduğunu g6stermesine rağmen (35) bazı 6alışmalar bu sonu6ları onaylamakta yetersiz kalmıştır. İnsandaki fonksiyonu tam bilinmemektedir (18,36).

2.1.3.1.1.7. Diğer Adipokinler

Diğer adipokinler olan MCP-1, PAI-1, IL-6 ve İnterl6kin 10 (IL-10)’un IR ile ilişkisi 6alışılmıştır. MCP-1’in ins6lin ile stim6le olan glukoz alımında zayıflama ve ins6lin resept6r tirozin fosforilasyonunun k6lt6re adipositlerde zayıflaması yoluyla IR’na direk olarak karıştığı bildirilmiştir (37). MCP-1 adipositlerden sekrete edilir; makrofajları adipoz dokuya 6eker ve IL-1 ve TNF- α salınımını başlatır. Ayrıca adiposit b6y6me ve diferansiyasyonunu inhibe eder. MCP-1 makrofajları 6ekerek ve onların damar duvarında birikmesini sağlayarak aterosklerozisi başlatır (18).

PAI-1 subkütan adipoz dokudan çok viseral adipoz dokudan salınır. Viseral obezitenin IR ve MS ile güçlü ilişkisi vardır. PAI-1'in obezite ve IR'na katkıda bulunduğu ve kendisinin protrombotik aktivitesinin temelinde gelecekte kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. PAI-1 plazma seviyeleri kilo kaybından sonra ve insülin sensitizer maddeler ile tedavi sonrası azalır (18).

IL-6 ile olan çalışmalar IR ile güçlü ilişkisi olduğunu, plazma konsantrasyonu, adipoz doku ekspresyonu ve IL-6 polimorfizminin obezite ve IR ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. IL-6'nın insülin sinyalini adipogenezis ve adiponektin sekresyonunu inhibe ederek interfere ettiği gösterilmiştir (38). IL-6 IR'nı karaciğer ve adipositlerde de indükler . IL-6 'nın karaciğer ve adipositlere zıt olarak santral sinir sisteminde enerji harcanmasını artırdığı düşünülmektedir (39).

Adiponektinle benzer olarak IL-10 insülin sensitivitesini başlatan faktördür. MS olmayan obezlerde IL-10 plazma seviyeleri artmıştır fakat MS'da ise IL-10 seviyesi azalmıştır (40).

2.1.3.1.1.8. Glukokortikoidler ve FFA

Glukokortikoidler iyi bilinen insülin antagonistleridir ve bundan dolayı IR'nı indükleyebilirler. Glukokortikoidler karaciğer glukoneogenezisi ve glukoz salınımını artırır. Bundan başka periferik glukoz uptake'ini çeşitli mekanizmalar ile azaltırlar. Bunlardan bir tanesi glukoz oksidasyonunu azaltan mevcut FFA'nın artması ve bundan dolayı periferik dokulara uptake'inin artmasıdır (41).

Glukoz alınımının artmasının sonraki mekanizması iskelet kasında görülen GLUT-4 translokasyonunun glukokortikoidlerin mevcudiyetinde

inhibe olmasıdır. Glukokortikoidlerin ayrıca vazodilatasyonu insülin aracılı nitrojen oksidasyonunu indükleyerek inhibe ettiği ve glukozu düşürdüğü gösterilmiştir. Glukortikoidlerin bu etkisi artmış FFA'nin glukortikoidlerin reseptörlerine bağlanmasını artırarak potansiyelize edilir. Bütün bu mekanizmalar IR'na katkıda bulunur veya artırır (41).

2.1.3.1.2. İnsülin Direnci ve Viseral Obezite

MS'un gelişiminde viseral obezite merkezi bir rol oynamaktadır. Viseral obezite; kan basıncı, açlık kan glukozu ve insülin değerleri ile pozitif, HDL kolesterol düzeyleri ile negatif ilişki göstermektedir. FFA düzeyleri ile insülin direncinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (42).

2.1.3.1.3. İnsülin Direnci ve Aterojenik Dislipidemi

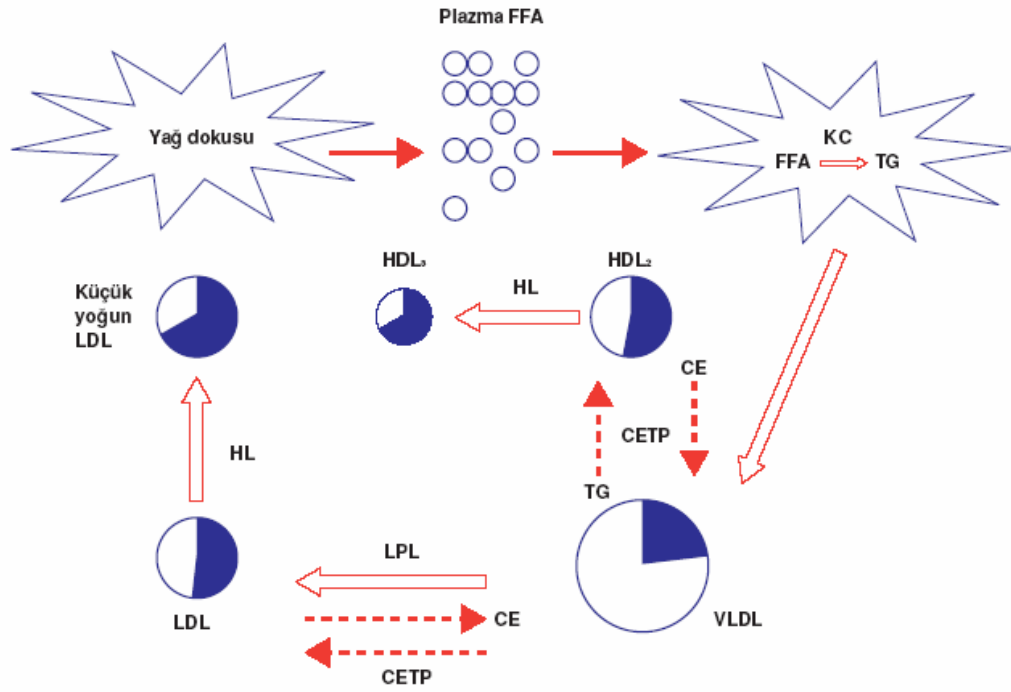
Dislipidemi, DM ve hipertansiyon oluşumunu destekleyen önemli bir faktördür. İlerlemiş ateroskleroz durumunda, dislipidemi ile beraber trombosit agregasyonu ve endotel disfonksiyonu artmıştır; aterosklerotik vasküler hastalık riski yükselmiştir. Hiperlipidemi, obezite ve insülin direnci arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. İnsülin direncinin en belirgin sebebi abdominal obezitedir. Burada da esas etken subkutan yerleşimden ziyade viseral yerleşimli yağlanmadır (43).

MS'da klasik olarak hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma mevcuttur. İnsülin karaciğerde VLDL sentezini ve TG'lerin dolaşıma geçmesini baskılar. İnsüline rezistans olduğu için VLDL sentezi ve dolaşıma geçişi artar. Keza insülin VLDL ve şilomikron katabolizmasındaki LPL enziminin aktivitesi üzerine de etkilidir. LPL

aktivitesi düşük olduğu için şilomikronların klirensi azalır. Dolaşımında şilomikron ve şilomikron kalıntılarının düzeyi artar. Keza VLDL ve VLDL kalıntıları da yetersiz LPL aktivitesi nedeniyle dolaşımında artmıştır (44).

HDL sentez mekanizmalarından bir tanesi de, VLDL yıkım ürünlerinden yapılmasıdır. VLDL yıkımı az olduğu için HDL düzeyi düşüktür. LDL molekülü VLDL'den LPL etkisi ile oluşur. Sirkülasyonda fazla miktarda VLDL bulunduğu için düşük LPL aktivitesine rağmen normal veya hafif artmış düzeyde LDL vardır. Fakat LDL'nin kompozisyonu değişmiştir (Şekil 4). LDL'nin iki alt grubu vardır. A ve B patternleri diye adlandırılır. B tipi LDL daha aterojeniktir. B tipi LDL'si yüksek oranda olanlarda miyokard infarktüsü üç misli daha sık görülür (44).

Sonuç olarak, İnsülin direnci durumunda yağ asidi oksidasyonunda defekt nedeniyle karaciğerde VLDL sentezi ve sekresyonu artmakta ,karaciğerin insülini metabolize etmesi engellenmekte ve sonuçta plazmada insülin, VLDL ve LDL seviyeleri yükselmektedir (45).



Şekil 4.İnsülin direncinde FFA metabolizması (45).

(CETP: Kolesterol ester transfer proteini, HL: Hepatik lipaz, CE: Kolesterol esterleri, KC:Karaciğer, FFA:Serbest Yağ Asitleri, TG:Trigliserid, HDL:Yüksek Dansiteli Lipoprotein, VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein,LPL: Lipoprotein Lipaz)

2.1.3.1.4. İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus:

Günümüzde metabolik sendromda özellikle diyabet mevcutsa, koroner arter hastalığına eşit mortalite riski taşıdığı kabul edilmektedir. İnsülin direnci ve FFA'lerinin artışı sonucunda karaciğerde glukoneogenez baskılanamamakta ve periferik dokularda glukoz kullanımı azalmaktadır (46).

2.1.3.1.5. İnsülin Direnci ve Hipertansiyon:

Hiperinsülinemi sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak, vasküler cevabı vazokonstriksiyon yönüne kaydırarak ve sodyum tutulumuna yol açarak kan basıncı yüksekliğine neden olur. İnsülin ve IGF-1 damardaki düz kas hücrelerinin poliferasyonuna yol açtığından, damar duvarları kalınlaşıp bu riskin daha da yükselmesine sebep olur. Damar lümeninde daralmalar perifer damar direncini artırır ve hipertansiyon ortaya çıkar (44). İnsülin direncinin hipertansiyon oluşturmada çok sayıda mekanizma ileri sürülmektedir (47)(Tablo 3).

Tablo 3. İnsülin direncinin yüksek kan basıncı oluşturma mekanizmaları (47)

1. Böbrekten sodyum ve su geri emiliminde artma
2. Diyetle tuz alımına kan basıncı duyarlılığında artma
3. Anjiyotensin II' ye karşı pressör ve aldosteron yanıtlarında güçlenme
4. Transmembran elektrolit taşınmasında değişiklikler
5. Hücre içi sodyumunda artma
6. Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinde azalma
7. Na^+/H^+ pompası aktivitesinde artma
8. Hücre içi Ca^{2+} birikiminde artma
9. Başta damar düz kasları gelmek üzere, büyüme faktörlerinin uyarılması
10. Sempatik sinir etkinliğinin uyarılması
11. Vazodilatatör prostaglandinlerin üretiminde azalma
12. Vazodilatasyonun bozulması
13. Endotelin salgısında artma

2.1.3.1.6. İnsülin Direnci ve Hiperkoagulabilite:

İnsülin direnci olan hastalarda arteriyel trombozis ve inflamasyonu uyaran koagülasyon faktörlerinde değişiklikler meydana gelir. Yaygın olarak endotel hücrelerinin aktivasyonu, LDL oksidasyonu uyarımı, faktör VII, IX ve X, protrombin ve PAI-1 düzeylerinde artma MS'daki protrombotik durumun nedenlerinden başlıcalarıdır (48).

Paraoksonaz-1 (PON1); gerek HDL'nin aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir role sahip olduğu düşünülen antioksidan bir enzimdir. PON1 düzeyinin; kardiyovasküler hastalığı olanlarda, sigara içenlerde, hiperkolesterolemide, ileri yaşta, obezitede, menopozda ve böbrek yetmezliklerinde azaldığı ortaya konulmuştur (49).

MS'lu hastalarla hasta olmayan bireyler karşılaştırıldığında MS'lu hastaların serum PON1 aktivitesinin anlamlı bir şekilde azaldığı ve lipid peroksidasyonunun anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur (50).

2.1.3.1.7. İnsülin Direnci ve İnflamasyon:

MS'da, bir inflamasyon göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve kardiyovasküler olay riski arasında bir ilişki saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan ve yaklaşık 14000 kadınının sekiz yıl takip edildiği bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri (3 mg/L üzerinde) olan MS'lu kadınlarda artmış kardiyovasküler olay sıklığı ortaya konmuştur (51).

2.2. BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk, (iki uçlu bozukluk ya da daha önceki ismi ile, psikoz manik depresif) belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif manik ya da her ikisini de kapsayan karma epizodlarla giden ve bu epizodlar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygu durum haline dönebildiği, kronik seyirli ve epizodlarla seyreden bir duygulanım bozukluğunu tanımlar. Bipolar bozukluğun genel popülasyonda yaşam boyu prevalansı, çeşitli çalışmalarda % 0,5–1,5 arasında değişmektedir. Önemli tedavi gerektiren bipolar bozukluk, olguların büyük bir kısmında hem kişiye, hem ailesine sosyal ve mesleki yükler getirir (52).

Bipolar bozukluğun Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) sınıflandırması (2000):

1. Bipolar I ve bipolar II bozukluk
2. Siklotimik bozukluk
3. Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk

DSM IV' e göre bipolar bozukluk özgül bir belirti ölçütleri dizisi ile tanımlanır. Bipolar bozukluk tip I, en az bir manik ya da karışık atağın varlığını ya da öyküsünü gerektirir, depresif atak olabilir veya olmayabilir. Bipolar II bozukluk, bipolar I bozukluktan manik atak bulunmayan hipomani varlığı ile ayrılır. Hipomani atakları kısa süreli olmaları (en az 1 hafta yerine 4 gün) ve daha az şiddetteki bozukluğa (sosyal ya da mesleki işlevlerde belirgin bozulmaya, psikiyatrik nedenlerle hastaneye yatışa, ya da psikotik özelliklere yol açmayacak kadar az etkili) neden olmaları ile maniden ayrılır. DSM IV major depresyon ölçütlerini karşılamayan depresif ataklar

ve hipomani ile görülen iki uçlu bir bozukluk yelpazesine ait siklotimiye de içerir (53).

2.2.1. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi

Bipolar bozukluğun etyolojisi bugüne kadar kesin olarak gösterilememiştir. Hastalığın ortaya çıkmasında etkin olduğu ileri sürülen etkenler şöyledir:

2.2.1.1. Genetik Etkenler:

Bipolar hastalarla yapılan aile çalışmaları, hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir. Araştırmalar bipolar bozukluğun klasik Mendel genetik yasalarıyla kalıtsal geçiş göstermediğini, polimorfik ve multifaktöriyel bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bipolar I bozukluğu oranı 1. derece akrabalarda kontrollere oranla 8-10 kat artmıştır (54).

2.2.1.2. Nörotransmitter Çalışmaları:

Son zamanlarda duygulanım bozukluklarında nörotransmitter etkinliğinin niceliğinden çok reseptörlerin yoğunluğu ve duyarlılığı (sensitivitesi) üzerinde durulmaktadır. İki ana başlık altında incelenebilir:

1. Noradrenerjik sistem: Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve "Noradrenerjik-kolinerjik" sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir (55).

2. Serotonerjik Sistem: Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır. Serotoninin uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı, gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevi vardır. Serotonin, adrenalın ve dopamin ile birlikte saldırgan

davranışların kısıtlanmasında etkin yer alır. Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır. Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü manide yükseldiği düşünülmektedir. Asetilkolinin sinaptik salınımın depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Gama Amino Bütirik Asit (GABA) gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vasopresin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülür (54).

2.2.1.3. İyon Sistemleri

Sodyum: Manik epizod sırasında hücre içi sodyum düzeyinin arttığı, iyileşme döneminde ise normale döndüğü gözlenmiştir (56).

Kalsiyum: Kalsiyumun nöral iletide çok önemli bir rolü vardır. Kalsiyum kanal blokörlerinin antimanik etkinliğinin olması da, kalsiyumun etyolojideki rolünü desteklemektedir (56).

2.2.1.4. Nöroendokrin Düzenleme

Hipotalamus nöroendokrin düzenlemenin merkezinde yer alır ve birçok nörotransmitterden gelen nöronal uyarıyı alır. Mizaç bozukluğunun nedeni açısından teorik olarak nöroendokrin aksın kısmi bozukluğundan bahsetmek mümkünse de (örneğin tiroid aksı, adrenal aks), düzensizliklerin temel beyin bozukluğunu yansıtır olması daha sıklıkla düşünülmektedir. Duygudurum bozuklukları ile ilgili majör nöro endokrin akslar adrenal, tiroid, ve büyüme hormonu akslarıdır (54).

Büyüme hormonu yanıtının azalması, Luteinize Edici Hormon (LH) salgısında azalma, vazopressin ve kalsitonin salgısında bozukluklar depresyonda izlenmektedir. Bipolar olgularda Tiroid Salgılatıcı Hormon

(TRH) 'a TSH cevabı artmaktadır. Hipertiroidide duygulanım kamçılanırken, hipotiroidide çökkünlük sık görülür. Nöroendokrin dizgenin bozukluklarında en iyi belirlenmiş olan, hipofizden Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasının artmasıyla birlikte ACTH'a karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir (57).

2.2.1.5. İmmünolojik Etkenlerin Rolü

İmmun sistem tarafından üretilen bazı sitokinler [örneğin; Interlökin-1(IL-1), IL-6, TNF, interferon alfa, beta , gama vb.] bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri roller de üstlenirler (56).

Yüksek IL-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışı sendromu" belirtileri, depresyonun bazı vejetatif belirtilerine benzemektedir. Hastalık davranışı sendromunda depresyon sırasında hücrel bağışıklık sistemi baskılanmaktadır. Bipolar bozuklukta hem depresif hem manik epizodlarda hücrel immünitede artış gözlenmektedir (56).

2.3.VALPROİK ASİT

Yapı bakımından diğer antiepileptiklerden farklıdır. VPA bir yağ asididir Kimyasal olarak ise yapısı sodyum dipropilasetattır . VPA antiepileptik bir ilaç olmasına rağmen aynı zamanda duygu durum düzenleyici olarak da kullanılmaktadır (1).

İki uçlu duygu durum bozukluğu süregen ve ataklarla seyreden bir ruhsal bozukluktur. Hastalığın yineleyici doğası nedeniyle yaşam boyu koruyucu ilaç kullanımı gerekmektedir. Ancak uzun süreli ilaç kullanımı beraberinde yan etki risklerini de taşımaktadır. Son yıllarda lityumun yanı

sıra valproatın iki uçlu duygu durum bozukluğunun akut atak sağaltımı dışında koruyucu amaçlı kullanımı ile ilgili yayınlar artmaktadır. Valproatın duygudurum düzenleyici olarak ya tek başına ya da ek sağaltım seçeneği olarak kullanımı yaygınlaşmaktadır (1).

Günümüzde anksiyete bozuklukları, major depresif bozukluk, psikotik bozukluk, alkol yoksunluğu ve bağımlılığı, tardiv diskinezi, posttravmatik stres bozukluğu, kişilik bozukluğu, demans, impulsif şiddet davranışları ile giden organik ve fonksiyonel diğer psikiyatrik durumlarda da kullanılmaktadır. Özellikle duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, impulsif davranışlar ve ajitasyon gibi durumlarda iyi klinik etkinlik göstermektedir (58).

2.3.1. Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikler

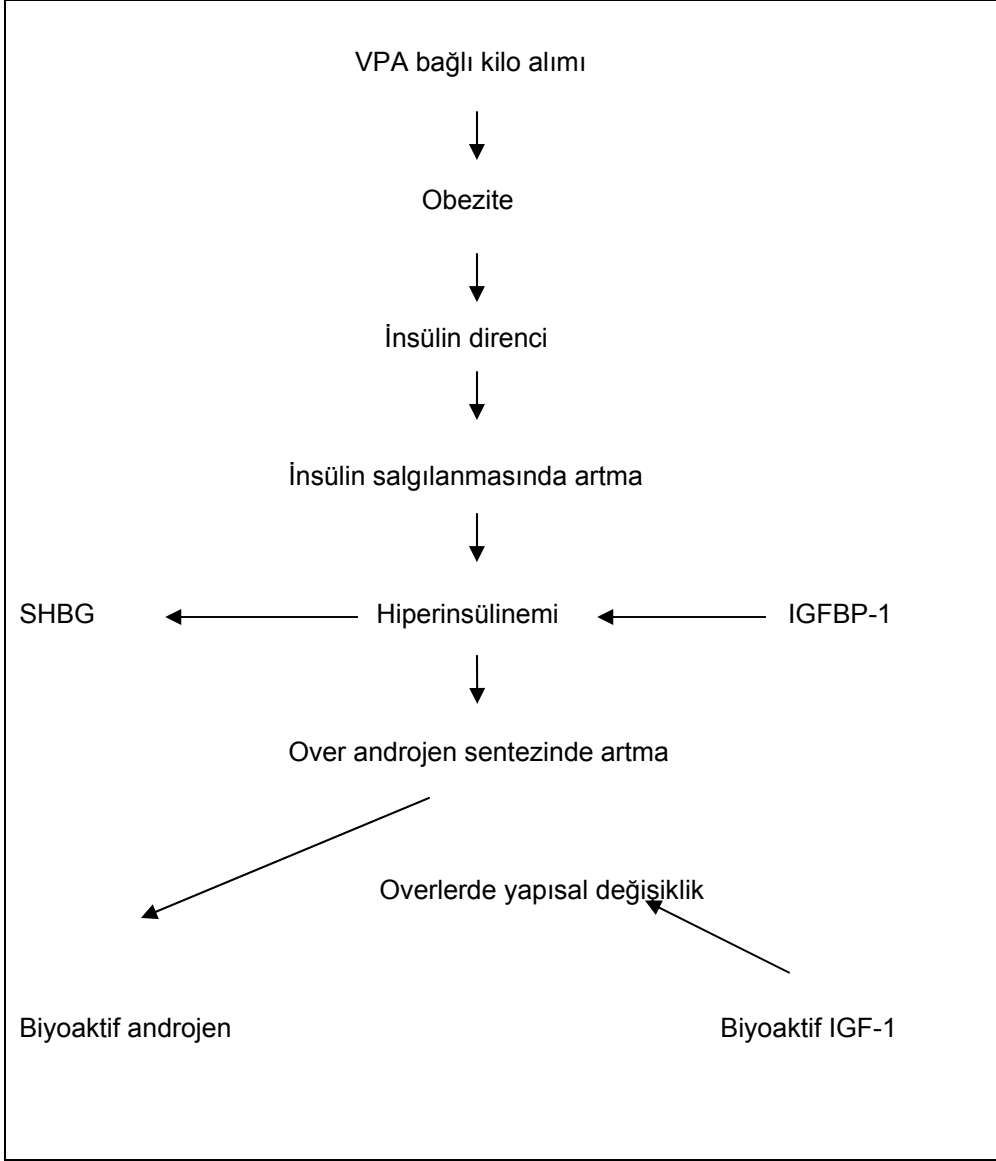
VPA'nın belirtilen psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda tedavi edici etkisinin, santral sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitter olan GABA üzerinden olduğu kabul edilmektedir. GABA'nın sentezinde ve yıkımında görev alan bazı enzimleri etkileyerek beyinde GABA düzeyini arttırmaktadır. GABA sentezinde önemli yer tutan glutamik asit dekarboksilaz aktivitesini arttırmakta ve metabolizmasında görev alan GABA aminotransferazı zayıf şekilde inhibe etmektedir. Ayrıca VPA, GABA'nın postsinaptik etkinliğini arttırmakta, nöronal membranlar üzerine direkt etkide bulunarak potasyum iletiminde artışa neden olmakta ve eksitatör bir nörotransmitter olan aspartatın meydana getirdiği nörotransmisyonu azaltmaktadır (58).

Oral olarak alındıktan sonra hızlı ve tama yakını emilir. Emilim miktarı yiyeceklerden etkilenmez. Plazma pik konsantrasyonuna ulaşma süresi yaklaşık olarak 2-8 ve yarılanma ömrü ise yaklaşık olarak 8-18 saattir. Hızlı bir şekilde vücuda dağılır ve santral sinir sistemine dakikalar içinde ulaşır. Çoğunluğu albumine olmak üzere yaklaşık %90 oranında proteinlere bağlanır. Karaciğerde büyük oranda konjugasyon ve aynı zamanda bir miktar da oksidasyon yolu ile metabolize edilir. Bazı metabolitleri antikonvülzan olarak aktiftir. İdrar ve gaita yolu ile atılır (59).

2.3.2.Yan Etkiler

Yan etkiler özellikle gastrointestinal sistem, hepatik enzimlerde yükselme ve hepatotoksite, nörolojik yan etkiler, kilo ve saç değişiklikleri, pankreatit ve hematolojik sistemle ilgili belirtilerdir. VPA kullanan hastaların yaklaşık olarak %44'ünde karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler bildirilmiştir. Bu durum benign bir seyir göstermekte ve fatal hepatotoksite seyrek olarak görülmektedir (60).

VPA ile ilgili pankreatit tablosu nadir görülmektedir. Bu yan etki genellikle tedavinin ilk 6 ayı içinde ortaya çıkmaktadır. Hematolojik yan etkiler içinde en çok trombositopeni ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda dikkatler VPA ve diğer antikonvülzan ilaçları kullanan epileptik kadın hastalarda ortaya çıkan hiperandrojenizm, menstrüel düzensizlikler ve polikistik over sendromu (PKOS) üzerine çevrilmiştir (61) (Şekil 5).



Şekil 5.Valproata Bağlı Hiperandrojenizm/PKOS'nun Olası Patogenezi (62).

(SHBG: Sex hormon bağlayan globulin, IGFBP-1: İnsülin büyüme faktörü bağlayan protein - 1, IGF-1: İnsülin büyüme faktörü -1)

2.3.3. Valproatın Metabolizma Üzerine Olan Yan Etkilerinin Olası Patogenezi

VPA kısa zincirli bir yağ asididir. VPA mitokondrial membrandan yağ asidi taşınmasında bir kofaktör olan karnitini azaltır. Karnitin yetersizliği yağ asitlerinin beta oksidasyonunu bozarak pek çok metabolik bozukluğa yol açabilir (1).

Bir afferent sinyal olan leptin, iştahın nöroendokrin yolla kontrolünde rol oynar. VPA'ya bağlı yağ hücre metabolizması bozukluklarında leptin salınımı azalır ve sonucunda iştah ve kilo artar (1).

Kilo alımı hiperinsülinemi ve dolayısıyla PKOS yapıyor olabilir. Ayrıca VPA glutamik asit dekarboksilaz etkinliğini uyarırken GABA transaminazı inhibe eder ve sonuçta beyinde GABA etkinliğini artırır, GABA agonisti gibi davranır. NPY sentezini ve hareketlerini etkileyerek besin alımı düzenlenmesinde efferent sinyal görevi yapan NPY'yi etkileyebilir (1).

Ayrıca araştırmalarda GABA'nın eksitatör GABA-A reseptörleri yoluyla direkt olarak Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) nöronlarını uyardığı gösterilmiştir. LH ani salınımının GnRH nöronlarının senkronize olarak ateşlenmesi sonucu olduğu bilinmektedir (1).

2.4. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, reaktif oksijen ara ürünlerinin (ROI) ve reaktif oksijen türlerinin, karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler ve lipidler gibi hücrel ve matriks makromoleküllerinin oksidasyonuna neden olabileceği patolojik bir durumdur (63).

Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile antioksidan defans bir denge halindedir. Yoğun ROS üretimi ya da antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur (63).

2.4.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım; bir serbest radikalın moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olduğu şeklindedir. Atomlardaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur (64).

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, deoksiribonükleikasit (DNA), karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki ROS, süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali (OH^{\cdot}), nitrik oksit (NO^{\cdot}), peroksil radikali (ROO^{\cdot}), ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (65).

2.4.1.1. Serbest Radikallerin Lipidler Üzerine Etkileri

Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipidlerdir. Plazmada ve hücre membranlarında, çoklu doymamış yağ asitlerinin, H_2O_2 ve hipoklorik asit (HOCl) ile nonenzimatik oksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin ve reaktif aldehitlerin oluşumu ile sonuçlanır . Bu lipid hidroperoksitler ve reaktif aldehitler anstabil ve malondialdehid (MDA), 4-hidroksinonenal (4-HNE), gliksal ve akrolein, izoprostanlar ile etan ve pentan gibi alkanlar meydana gelir (66).

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli oksidleyici bir radikalin membran yapısında bulunan poliansature yağ asidi zincirindeki metilen gruplarından bir hidrojen atomu uzaklaştırması ile başlamaktadır. Lipid peroksidasyonunu başlatan başlıca radikal, hidroksil radikalidir. Lipid peroksidasyonu membran yapı ve bütünlüğünün bozulması, oluşan serbest radikallerin, çeşitli hücre bileşenleri üzerine etkisi ve son ürünlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olmaktadır (67).

2.4.1.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri aminoasit oksidasyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir (68).

Protein oksidasyonu, HOCl, hidroperoksi, peroksinitrit, hidroksi ve peroksi gibi serbest oksijen radikalleri (SOR) türevleri varlığında, direkt ve indirekt birçok yolla gerçekleşebilir (86,87). Protein oksidasyon ürünleri arasında, protein karbonil bileşikleri (PCC); 3-nitrotirozin (3-NT), klorotirozin gibi yan zincir oksidasyon ürünleri; ditirozin ve protein ileri oksidasyon ürünleri (advanced oxidation protein products; AOPP) gibi çapraz bağlanma ürünleri sayılabilir. Bunların içerisinde, PCC ve AOPP, daha büyük protein fraksiyonlarını etkileyen global modifikasyon örnekleridir (69).

2.4.2. Antioksidanlar

ROS'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" olarak bilinirler (70).

Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), katalaz (CAT) ve sitokrom oksidazdır (70).

III. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda mayıs 2007-mayıs 2008 tarihleri arasında düzenlendi.

Çalışmamız 3 gruptan oluştu:

1. Kontrol grubu (n=20) : Sağlıklı grup
2. Grup 1 (n=20) : VPA kullanıp MS gelişen hastalar
3. Grup 2 (n=20) : VPA kullanıp MS gelişmeyen hastalar

Çalışmaya alınan hastaların hepsi Bakırköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde bipolar affektif bozukluk tanısı ile ötimik fazda izleniyordu ve VPA dışında pskotropik ilaç kullanmıyordu.

Tüm hasta ve kontroller endokrin, otoimmün, pulmoner, infeksiyöz ve neoplastik hastalıklar yönünden incelendi. Hipertansiyon, DM ve diğer endokrinopatiler, malignite bulunan hastalar, alkol veya madde bağımlılığı olan hastalar, kolesterol düşürücü tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu belirtilen dışlama kriterleri mevcut olmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Ayrıca kontrol grubunun psikiyatrik bir hastalığı yoktu ve herhangi bir psikotropik ilaç kullanmıyordu.

Hastaların venöz kanları sabah aç karnına antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Kanlar 2000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Alınan kan örneklerinden hazırlanan serum örnekleri çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı.

Biyokimyasal Analiz

Adiponektin ve Leptin ölçümü

Adiponektin ölçümü BioVendor (Czech Republic) marka , Leptin ölçümü DRG (Germany) marka ELİSA kitleri kullanılarak yapıldı. Ölçümler Trinity (Biotech Captia Reader, U.S.A) marka yıkayıcı ve okuyucu ile yapıldı.

Protein Karbonil Grupları Tayini

Protein karbonil grupları Levine ve arkadaşlarının modifiye spektrofotometrik metoduna göre çalışıldı (71).

Prensip:

2,4-dinitrofenilhidrazin (DNP) karbonil grupları ile birleştiğinde oluşan renkli hidrozon bileşiğinin absorbansı 360 nm dalga boyunda okutulur.

Reaktifler:

- | | |
|--------|----------|
| ➤ DNP | 10 mM |
| ➤ HCl | 2 N |
| ➤ TCA | %10, %20 |
| ➤ NaOH | 1 M |

Prosedür:

500 µl numune %20 trikloroasetikasit (TCA) ile karıştırıldı. 4000 rpm'de 15 sn kadar santrifüj edilip süpernatant döküldü. Pelet, 500 µl DNP ile karıştırılıp, 1 saat karanlıkta, oda ısısında bekletildi. Her 10 dk da bir vortelenerek peletin DNP ile muamelesi sağlandı. Daha sonra 500 µl

%20'lik TCA ile karıştırılıp 2-3 dk oda ısısında bekletildi. 4000 rpm'de 3 dk santrifüj edildikten sonra süpernatant döküldü ve aynı işlem % 10'luk TCA ile üç kez tekrarlandı. Presipitat 2 ml 1 M sodyum hidroksit (NaOH) içinde 37⁰C de 30 dk bekletilerek çözüldü. Numunenin absorbansı NaOH körüne karşı 360 nm dalga boyunda Shimadzu UV-1601 spektrofotometresinde okutuldu.

$$\epsilon_{\max} = 22000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \text{ kullanılarak sonuçlar } \mu\text{mol/L} \text{ olarak verildi.}$$

Sülfidril (-SH) Grupları Tayini

-SH grupları Koster ve arkadaşlarının spektrofotometrik metoduna göre belirlendi (72).

Prensip:

Protein -SH grupları, 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) tarafından indirgenir ve disülfid bağı oluşturularak bir kromofor (5-merkapto-2-nitrobenzoik asit) açığa çıkarılır. Oluşan kromoforun absorbansı 412 nm dalga boyunda okunur.

Reaktifler:

➤	DTNB	2 mM
➤	Potasyum fosfat tamponu (pH 7,4)	0,1 M
➤	Sodyum sitrat	%1

Prosedür:

10 µl numune üzerine 150 µl numune fosfat tamponu eklendi, 40 µl DTNP (%1 sodyum sitrat içinde) ilave edildikten sonra 5 dk 37⁰C'de bekletildi. Numunenin absorbansı 412 nm dalga boyunda reaktif körüne karşı ELISA okuyucusunda okundu.

Konsantrasyon redükte glutatyon (GSH) kullanılarak elde edilen kalibrasyon eğrisine göre hesaplandı.

MDA ölçümü

MDA ölçümü İsoocratic HPLC sistemi ile floresan dedektör kullanılarak yapıldı.

Örnek hazırlama:

- 100 µl plazma 500 µl presipitasyon reaktifi ile karıştırıldı, 10 saniye vortekslendi.
- 13 000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.
- 500 µl süpernatant 100 µl derivasyon reaktifi ile karıştırıldı, 95°C' de 60 dakika inkübe edildi.
- Hızlı şekilde soğutuldu.
- 500 µl nötralizasyon tamponu eklendi.
- HPLC sistemi içine 20'şer µl enjekte edilerek 515-553 nm dalga boyu arasında ölçüm yapıldı (akım hızı 1.0 ml/dakika ; kolon sıcaklığı ~25°C) .

Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulunun 17.01.2007/2-16 sayılı onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Oneway-ANOVA testi, grup içi karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ kabul edildi.

IV. BULGULAR

6 erkek, 14 kadından oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması $31,3\pm 3,7$ idi. 5 erkek, 15 kadından oluşan Grup 1 hastaların yaş ortalaması $46,4\pm 10,2$; 6 erkek, 14 kadın hastadan oluşan grup 2'nin yaş ortalaması $39,8\pm 7,5$ idi.

Grup 1'deki hastaların hastalık süresi $11,65\pm 7,94$ yıl, VPA dozu 975 ± 227 mg/gün, plazma VPA düzeyleri $79,19\pm 12,88$ µg/mL idi. Grup 2 hastaların hastalık süresi $12,35\pm 7,14$ yıl, VPA dozu 900 ± 262 mg/gün, Plazma VPA düzeyleri $75,69\pm 23,43$ µg/mL idi.

Hastaların tansiyon arteriyel, bel çevresi, açlık kan şekeri, HDL-kolesterol düzeyleri ve trigliserid düzeylerinin ortalamaları Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Metabolik Sendrom tanı kriterlerinin grup 1 ve grup 2 hastalarda ortalama değerleri.

	Sistolik TA (mm/Hg)	Diyastolik TA (mm/Hg)	Bel çevresi (cm)	AKŞ (mg/dl)	HDL-Kolesterol (mg/dl)	TG (mg/dl)
GRUP 1	$129,5\pm 15$	$81,7\pm 11,6$	$103\pm 13,5$	$137,1\pm 59$	$45,7\pm 11,5$	$235\pm 62,6$
GRUP 2	$118\pm 6,9$	$70\pm 7,25$	$86,8\pm 8,9$	$95,3\pm 10,7$	$56,7\pm 12$	$127,4\pm 62,3$

TA: Tansiyon Arteriyel, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG:Trigliserid

Serum adiponektin, leptin,-SH, karbonil ve MDA değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

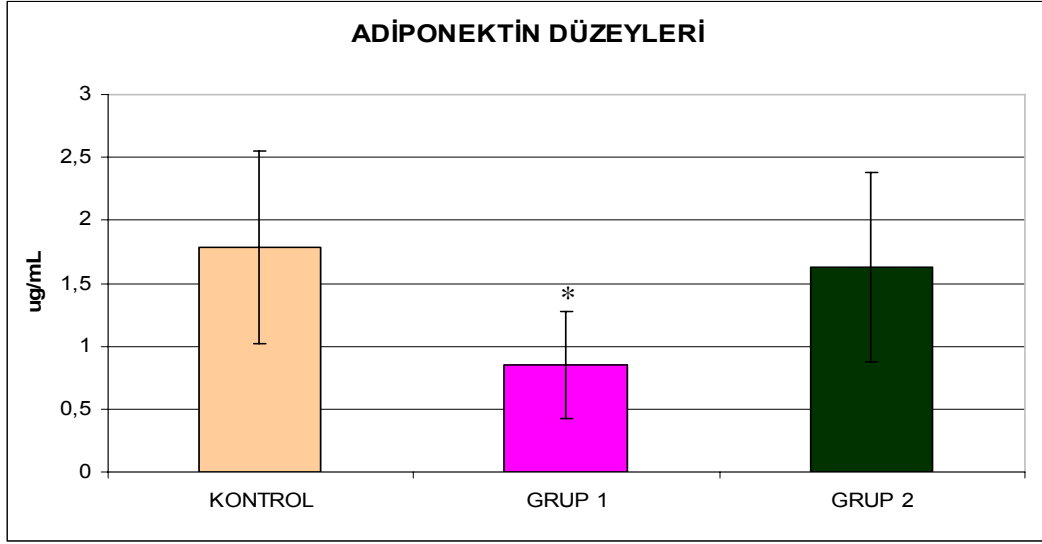
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının adiponektin, leptin, -SH, karbonil ve MDA değerleri

	Kontrol (n=20)	GRUP 1 (n=20)	GRUP 2 (n=20)
ADİPONEKTİN($\mu\text{g/mL}$)	1,787 \pm 0,761	0,850 \pm 0,422 ^a	1,626 \pm 0,751
LEPTİN(ng/mL)	10,64 \pm 7,038	44,40 \pm 21,02 ^a	26,23 \pm 11,91
SH ($\mu\text{mol/L}$)	514,90 \pm 92,15	583,35 \pm 74,11	411,70 \pm 123,66 ^b
KARBONİL($\mu\text{mol/L}$)	86,86 \pm 10,80	160,70 \pm 34,23 ^c	169,57 \pm 29,33 ^c
MDA($\mu\text{mol/L}$)	0,363 \pm 0,054	0,683 \pm 0,137 ^a	0,477 \pm 0,167

Grup 1: VPA kullanıp MS gelişen hastalar, Grup 2: VPA kullanıp MS gelişmeyen hastalar, a:Grup 2 ve kontrol grubuna göre ($p<0,001$), b:Grup 1 ($p<0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p<0,05$), c:Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)

Adiponektin düzeyleri

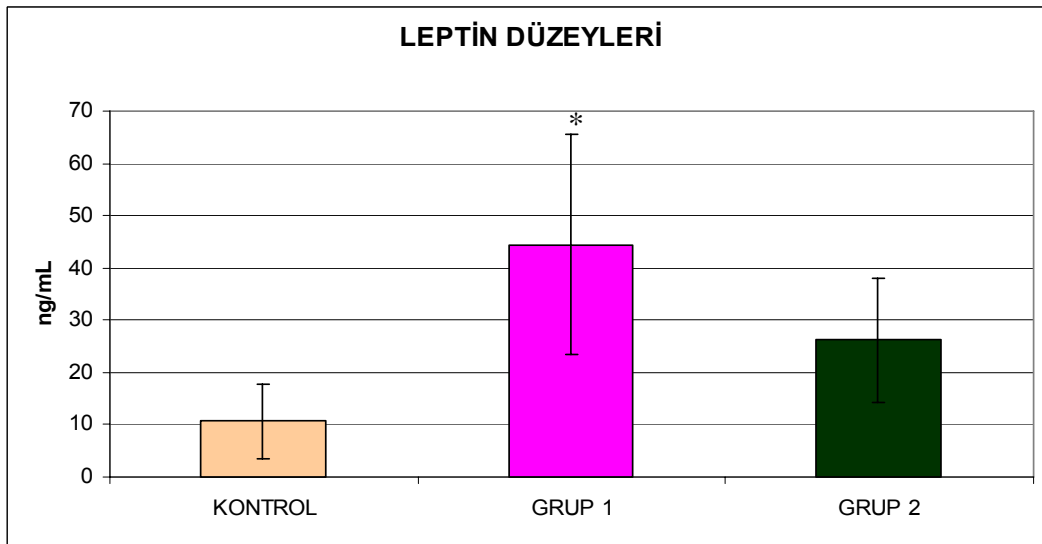
Serum adiponektin düzeyleri şekil 6'da gösterilmiştir. Bu bulgulara göre serum adiponektin düzeyleri grup 1'de grup 2 ($p<0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p<0,001$) anlamlı olarak düşük bulunmuştur.



Şekil 6: Serum adiponektin düzeyleri (* Grup 2 ve kontrol grubuna göre farklı, $p < 0,001$)

Leptin düzeyleri

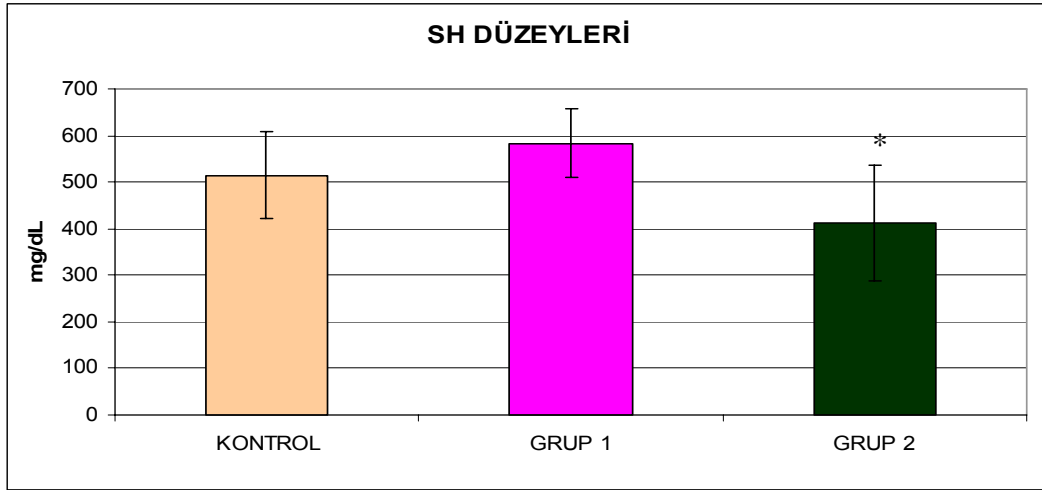
Serum leptin düzeyleri şekil 7’de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre serum leptin düzeyleri grup 1’de grup 2 ($p < 0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p < 0,001$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.



Şekil 7. Serum leptin düzeyleri (* Grup 2 ve kontrol grubuna göre farklı, $p<0,001$)

SH düzeyleri

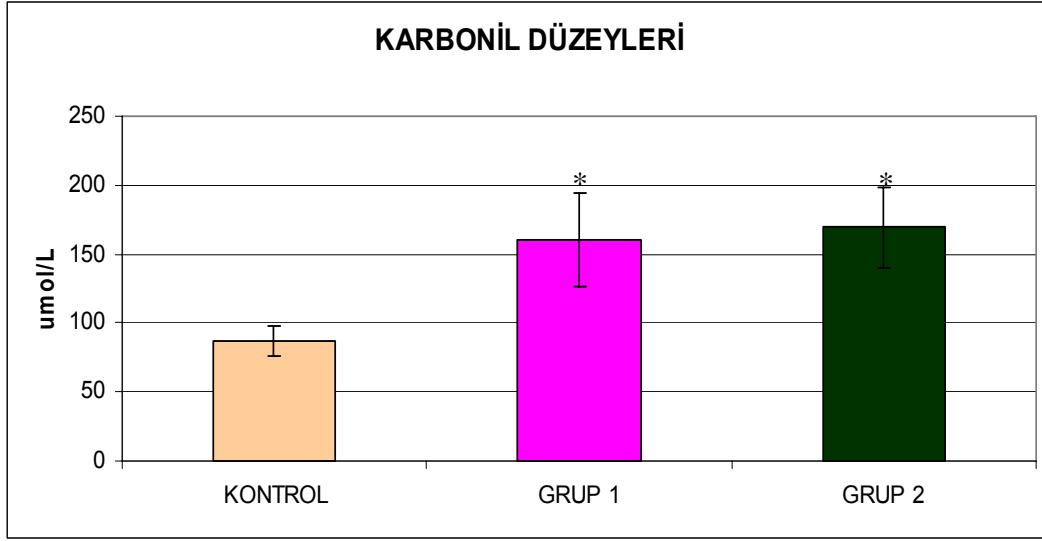
Serum -SH düzeyleri şekil 8'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre serum -SH düzeyleri Grup 2'de grup 1 ($p<0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p<0,05$) anlamlı olarak düşük bulunmuştur.



Şekil 8. Serum -SH düzeyleri [* Grup 1 ($p<0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p<0,05$) farklı]

Karbonil düzeyleri

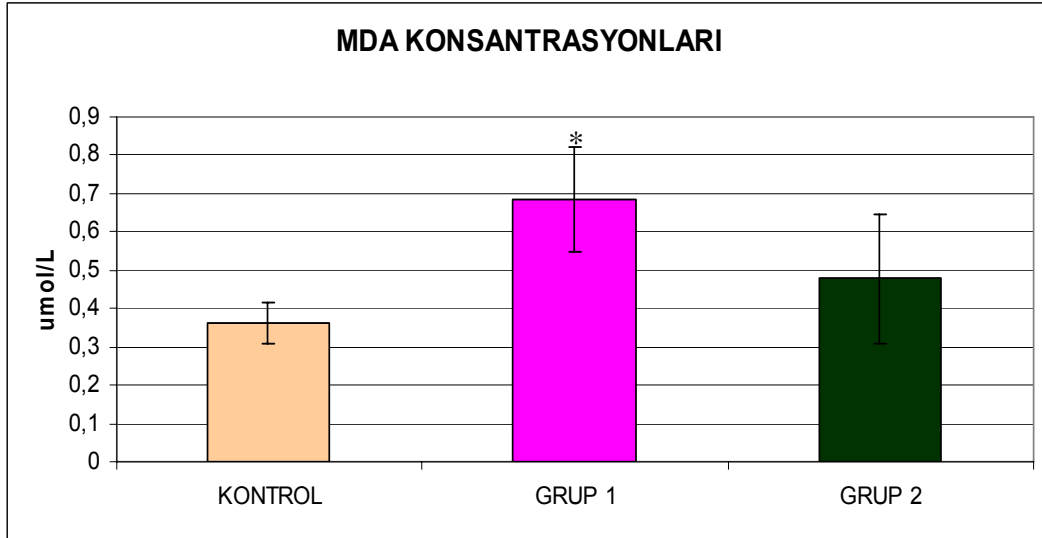
Serum karbonil düzeyleri şekil 9'da gösterilmiştir. Bu bulgulara göre serum karbonil düzeyleri grup 1 ($p<0,001$) ve grup 2 ($p<0,001$)'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.



Şekil 9. Serum karbonil düzeyleri (* Kontrol grubuna göre farklı, $p < 0,001$)

MDA düzeyleri

Serum MDA düzeyleri şekil 6'da gösterilmiştir. Bu bulgulara göre serum MDA düzeyleri Grup 1'de grup 2 ($p < 0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p < 0,001$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.



Şekil 10. Serum MDA düzeyleri (* Grup 2 ve kontrol grubuna göre farklı, $p < 0,001$)

TARTIŞMA

Birçok farklı isimle anılan, yaygın kullanılan adıyla MS olarak bilinen hastalık çağımızın prevalansı hızla artan bir hastalıdır. MS bir multisistem hastalıdır. MS'un mevcudiyeti kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar, MS bileşenleri içinde insülin direncinin diğerleri üzerine etkisini ve patofizyolojideki kritik rolünü açığa çıkarmaktadır (19).

İnsülin direnci obezite ilişkisini anlamakta; adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünün keşfi, devrim niteliğindedir. Viseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde, viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok FFA geçmekte ve karaciğerde artan TG sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilmektedir (73,74).

Çeşitli mental hastalıklarda yapılan son çalışmalarda genel populasyon ile karşılaştırıldığında artmış MS prevalansı gösterilmiştir. Kato ve arkadaşlarının 2003'te NCEP ATP III kriterlerini kullanarak yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında %60 ve duygu durum bozukluğu olan hastalarda %75 MS prevalans oranı tespit etmişlerdir (75).

Unipolar ve bipolar hastalarda MS ile ilgili araştırmalar sınırlıdır. Duygu durum bozuklukları ile obezite, hiperglisemi ve DM gibi MS komponentleri arasındaki ilişki hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Obezite ve bipolar bozukluk arasındaki ilişki çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Bu çalışmalarda bipolar bozukluğu olan hastalar genel populasyona göre daha obez bulunmuştur. Ancak obez hastalarda yüksek

bipolar hastalık insidansına rastlanmamıştır. Tüm bu çalışmalarda lityum, VPA ve çeşitli antipsikotik ajanların kullanımı kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur (76).

Pylvanen ve arkadaşlarının 2006 da yaptıkları çalışmada VPA tedavisinin yüksek serum insülin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kilo alımı VPA tedavisinin sık görülen yan etkisidir. VPA ile indüklenen hiperinsülinemi ilaca bağlı kilo alımından bağımsızdır ve kilo alımından önce gerçekleşebilir (77).

VPA tedavisi sırasında kilo alımı ve yüksek insülin konsantrasyonunun patogenezi açık değildir, çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. VPA pankreatik β hücrelerinden insülin sekresyonunu sitümüle ederek yükselmiş açlık insülin seviyelerine neden olabilir. Bundan başka VPA hepatik insülin metabolizmasını interfere ederek serum insülin konsantrasyonunda artma ve kilo alımına neden olabilir. Yüksek serum insülin seviyeleri ve obezite serum lipid profilinde değişikliklere neden olabilir. VPA kendisi bir yağ asididir ve diğer FFA'leri ile albumine bağlanma konusunda yarışır ve FFA'nin yükselmesine neden olur, insülin sekresyonunu indükler, iştahı artırır ve kilo alımına neden olur. Yüksek insülin seviyeleri FFA'nin adipoz dokudan dolaşıma salınımını inhibe eder. Yapılan çalışmalarda VPA alan hastalarda metabolik değişiklikler gözlenmesine rağmen MS VPA alan hastalarda kontrole göre daha sık gözlenmemiştir. Özellikle VPA terapisinin genç yaşta başlanması hiperinsülinemi ve diğer ilişkili metabolik değişikliklere neden olabilir (77).

Zıt olarak Verrotti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise IR, sadece kilo alan hastalarda gösterilmiş, obez olmayan VPA alan hastalarda gösterilememiştir (78).

Çalışmamızda VPA kullanan tüm hastalarda MS gözlenmemesi VPA alımının insülin sensitivitesini direk olarak değiştirmediğini, oluşan metabolik komplikasyonların obezite gelişimiyle ilişkisi olduğunu desteklemektedir.

Günümüzde yağ dokusunun bilinen fonksiyonlarına ek olarak salgıladığı adipokin adlı ürünler vasıtasıyla parakrin, otokrin ve hatta endokrin etkilere de sahip olduğu tespit edilmiştir (79).

Adiponektin adipositler tarafından salgılanır ve IR ile ters ilişkisi olan bir plazma proteindir. Arita ve arkadaşları plazma adiponektin konsantrasyonunu obez olmayan grupta obez olgulara göre daha yüksek bulmuşlardır (80). Yine Yang ve arkadaşları diyabetik olgularda plazma adiponektin seviyelerini nondiyabetik olgulara göre daha düşük bulmuşlardır. Düşük plazma adiponektin konsantrasyonu yüksek serum TG, düşük serum HDL kolesterolü ile ilişkili bulunmuştur (81).

Düşük plazma adiponektin konsantrasyonunda daha fazla kardiyovasküler risk veya MS riski gözlenebilir. İlaveten plazma adiponektin konsantrasyonu ile ilişkili çalışmalar aynı zamanda adiponektinin obezite, DM, dislipidemi, hipertansiyon, MS, IR ve diğer insülin direnci ile ilgili hastalıklara katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (82).

Bizim çalışmamızda adiponektin konsantrasyonunun MS gelişen grupta anlamlı şekilde daha düşük çıkması daha önce yapılan bu çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur ve düşük plazma adiponektin konsantrasyonunun MS'un tüm komponentleri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Başlıca yağ dokusu tarafından sentezlenen ve salgılanan leptin, hipotalamus'daki spesifik reseptörlerine etki ederek enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengeyi düzenleyerek bir tür antiobezite faktörü olarak fonksiyon görür. Zang tarafından keşfinin üzerinden henüz kısa bir süre geçmiş olmasına karşın, leptin gerek genel tıpta, gerekse psikiyatride oldukça çalışılmış göstergelerdendir. Araştırmalar arttıkça sadece gıda alımı ve enerji harcanmasıyla değil, bunun yanı sıra uyku, cinsel davranış, impulsivite gibi birçok alanda etkili olduğu görülmüştür. Bu da leptinin psikiyatride depresyon, bipolar bozukluk, intihar ve yeme bozukluğu gibi birçok durumda incelenmesinin yolunu açmıştır (83).

Leptin konusunda yapılan çalışmaların oldukça önemli bir kısmını da duygudurum bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Atmaca ve arkadaşları mani ve tam remisyonda bipolar hastalarda serum leptin ve kolesterol seviyesi arasında negatif ilişki bulmuşlardır (84).

Antonijevic ve arkadaşları depresyon hastalarında serum leptin düzeyini ve bunun nokturnal değişimini incelemişler, serum leptin düzeyinin normal sağlıklı kişilerde BMI ile ilişkili ama depresif hastalarda ilişkisiz olarak bulmuşlar ve depresif bozuklukta leptin salınımının bozulduğunu belirtmişlerdir (85).

Zıt olarak depresyon ve leptinin ilişkisi konusunda Deuschle ve arkadaşları 1996'da yaptıkları çalışmada depresyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında plazma leptin düzeyleri açısından fark bulmamışlardır (86). Güler ve arkadaşlarının ötimik bipolar ve depresif bipolar hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada da serum leptin seviyeleri ve lipid profilleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (87).

Çalışmamızda MS gelişen grup 1 hastalarda leptin seviyeleri grup 2 ve kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Leptin düzeylerinde gruplar

arasında anlamlı farklılık olması yukarıdaki çalışma ile uyumsuzdur. Bu farklılık bipolar bozukluktan ziyade MS ve komponentlerine bağlı olabilir.

Ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı (iştah), vücut kilosu, insülin ve glukoz konsantrasyonlarının azalması, db/db farelere (leptin rezistansı) ise leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır (88).

Bizim çalışmamızda özellikle grup 1 hastalarda leptin seviyelerinin grup 2 ve kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunması obezitenin primer faktör olduğunu ve bu hastalarda leptin eksikliğinden ziyade leptin direnci olabileceğini düşündürmektedir.

Pylvanen ve arkadaşları serum leptin konsantrasyonunu hem VPA alan hastalarda hem de kontrol grubundaki obez hastalarda zayıf olgulardan yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada serum leptin seviyeleri VPA alan ve kontrol obez gruplar arasında ve zayıf hasta ve kontrol grubu arasında farklı bulunmamıştır. Bu da VPA'nın tek başına leptin ile ilişkili iştah ve enerji harcanması üzerine etkili olmadığını desteklemektedir (89).

Çalışmamızda hem grup 1 hem grup 2 hastalar VPA kullanmasına rağmen sadece grup 1 hastalarda leptin seviyelerinin anlamlı yüksek olması bu yüksekliğin VPA'ya değil de grup 1'de gelişen MS komponentlerine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca her iki grupta VPA kullanmasına rağmen tüm hastalarda MS komponentlerine rastlanmaması ilaç etkisi yanında hastaların beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, sedanter yaşam tarzı ve genetik faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Oksidatif stres, aterosklerozis, esansiyel hipertansiyon, DM, hiperkolesterolemi, kronik renal yetmezlik gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Çünkü serbest radikaller endotel hücreler, lipid, protein ve nükleik asit molekülleri ile reaksiyona girerek onların yapı ve fonksiyonlarını bozarlar. Lipid peroksidasyonu en önemli serbest radikal reaksiyonlarından bir tanesidir ve lipid oksidasyon markırlarındaki değişiklikler çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (90).

Bizim çalışmamızda VPA kullanan ve bipolar affektif bozukluğu olan hastalar MS gelişen ve gelişmeyen olmak üzere gruplara ayrılmış ve serum MDA, karbonil, SH düzeyleri kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır.

VPA epilepsinin farklı formlarında yaygın olarak kullanılan anti epileptik ilaçtır. Son yapılan çalışmalar bu ilaçların oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine farklı etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu ilaçlar, özellikle VPA, oksijen bağımlı doku hasarını çeşitli mekanizmalar ile tetikler ve antioksidan sistemde değişikliğe neden olabilir. VPA'nın metabolizması vücutta serbest radikal miktarında yükselmeye neden olur. VPA akut pankreatit ve hepatotoksisiteyi tetikler ve antioksidan enzimleri de azaltır (91).

Cengiz ve arkadaşlarının anti epileptik ilaç kullanımının GR, GPx, SOD ve lipid peroksidasyonuna etkisini inceledikleri bir çalışmada VPA ile tedavi edilen hastalarda eritrosit GPx düzeyleri kontrollere oranla yüksek, GR düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Elde edilen bulgulardan ilacın SOD ve lipid peroksit düzeylerini önemli oranda etkilemediği, GPx ve GR düzeylerini değiştirdiği söylenmektedir (91).

Buna rağmen Cotariu ve arkadaşları GPx ve GR seviyelerinin tek doz VPA alımından etkilenmediğini, doz yükseltildiğinde ise seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (92).

Naghii ve arkadaşları (93) GPx'da azalma ve GR'da yükselme ile sonuçlanan antioksidan enzim değişikliklerini VPA tedavisi alan çocuk ve yetişkin hastalarda göstermişlerdir.

Son çalışmalarda lipidler, proteinler ve aminoasitler üzerinde oksidatif hasarın derecesi obez olgularda yüksek bulunmuştur. Obez olgularda diyet ve kilo kaybı ile oksidatif strese anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bununla beraber aşırı beslenmede oksidatif stresin ana nedeni tam olarak bilinmemektedir. Oksidatif stresin insan obezitesinde endotelial disfonksiyondan sorumlu majör mekanizma olduğu düşünülür ve endotelial disfonksiyon aterosklerozisin patogeneğinde erken olaydır. Son zamanlarda çeşitli çalışmalar oksidatif stresin IR ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Progresif glukoz intoleransı gelişmesinde IR'nın başlangıç defekti olması mümkündür (90).

Verrotti ve arkadaşlarının çalışmasında VPA alan hastalarda sadece obez grupta oksidan markırlarda artma ve antioksidan cevapta azalma gösterilmiştir. Bundan dolayı, VPA tedavisinin nonobezlerde tek başına oksidatif durumda değişikliğe neden olmadığı düşünülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda obezite ve oksidatif stres arasında ilişki bulunmuştur. Söz konusu çalışmada da obezlerde zayıf kontrol grubu ile kıyaslandığında oksidatif stres markerı olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve MDA seviyeleri anlamlı artış göstermiş ve bu artış kilo alımının derecesi ile direkt ilişkili bulunmuştur. Zıt olarak VPA alan nonobez hastalarda normal LDL kolesterol ve MDA seviyeleri gözlenmiştir (90).

Çalışmamızda antioksidan parametre olarak total SH ölçümleri yapılmış, MS gelişmeyen grup 2 hastalarda SH seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. MS gelişen grup 1'deki hastalarda

anlamli yüksek çıkan MDA sonuçlarına rağmen antioksidan olarak görev yapan SH düzeyleri de grup 2'ye göre yüksek bulunmuştur. Bu durum MS nedeniyle antioksidan sistemin indüksiyonundan kaynaklanabilir.

Oksidatif stresi belirlemede, lipid oksidasyonunu yansıtın MDA lmleri, sıklıkla yapılmaktadır. Cengiz ve arkadaşlarının çalışmasında VPA tedavisi alan hastalarda serum lipid peroksid seviyelerinde yükselme gözlenmiştir (89).

Çalışmamızda serum MDA düzeylerinin MS gelişen grupta anlamli olarak yüksek bulunması VPA'nın tek başına lipid peroksidasyonunda değişikliğe neden olmadığını desteklemektedir. Obezite lipid oksidasyonunda VPA'dan bağımsız bir risk faktörü olabilir.

Artın oksidatif stres lipid ve karbohidrat yapıların yanı sıra protein yapılarında da oksidasyona sebep olmaktadır. Yapılan son çalışmalar oksidatif stresin nonenzimatik olarak geri dönüşümsüz protein modifikasyonlarına yol açtığını göstermiştir. Bunun yanı sıra karbohidrat ve lipid yapıların oksidasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif karbonil bileşikleri (RCOs) de protein modifikasyonlarına yol açmaktadır (63).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre plazma protein karbonil düzeyleridir. Karbonil düzeyleri grup 1 ve grup 2 hastalarda kontrole göre anlamli yüksek bulunmuştur. Bu durum VPA tedavisine veya bipolar bozukluğa bağlı gelişmiş olabilir.

Çalışmamızı sınırlandıran faktörlerden birisi hasta sayısının az olmasıdır. Diğeri dirnl varyasyon gösteren leptin seviyesinin bir kez ölçülmüş olmasıdır. Bununla beraber tüm örnekler sabah 8.00-9.00 arasında 12 saatlik açlık sonrası alınmıştır. Ayrıca leptin ve kolesterol

seviyeleri ile ilişkili olabilecek ekonomik durum ve diğer psikososyal faktörler kontrol edilememiştir.

Sonuç olarak, bipolar bozukluğu olan ve VPA tedavisi alan tüm hastalarda MS gelişmemesi, adiponektin konsantrasyonunun MS gelişen grupta daha düşük ve leptin konsantrasyonunun yine MS gelişen grupta daha yüksek olmasında, ilacın yan etkilerinden ziyade başka faktörlerin rol oynayabileceğini (obezite, çevresel ve genetik faktörler gibi) düşündürmüştür. Yine lipid peroksidasyonu yansıtan MDA ölçümlerinin MS gelişen grupta anlamlı olarak yüksek bulunması, VPA'nın tek başına lipid peroksidasyonunda değişikliğe neden olmadığını ve protein karbonil düzeylerinin ise VPA kullanan her iki grupta yüksek bulunması sadece VPA tedavisine değil bipolar bozukluğa da bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle hastaların tedavisinde ilaç protokolünü değiştirmek yerine beslenme alışkanlığının düzenlenmesi, düzenli fiziksel aktivite, sedanter yaşam tarzından uzaklaşılması, obezitenin engellenmesi gibi pek çok faktörün birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyüz.

VI. ÖZET

AMAÇ: Psikotik ve duymu durum bozukluklarında artmış metabolik sendrom (MS) riski tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı bipolar hastalarda valproik asit (VPA) tedavisinin adiponektin, leptin seviyeleri ve oksidatif hasar üzerine etkisini belirlemektir.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışma 20 kontrol olgusu ile VPA tedavisi alan 40 bipolar hastayı içermektedir. Hastalar metabolik sendrom olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bipolar hastalık tanısı DSM IV'e göre ve metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III kriterlerine göre koyulmuştur. 40 bipolar hasta ve 20 kontrol olgusunda adiponektin, leptin, protein karbonil, -SH grupları ve MDA seviyeleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Serum adiponektin düzeyleri grup 1'de grup 2 ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Serum leptin düzeyleri grup 1'de grup 2 ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Serum -SH düzeyleri grup 2'de grup 1 ($p<0,001$) ve kontrol grubuna göre ($p<0,05$) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Serum karbonil düzeyleri grup 1 ve grup 2'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Serum MDA düzeyleri grup 1'de grup 2 ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

SONUÇ: Son yıllarda uzun süreli valproat tedavisinin insülin direnci ve/veya obesite gibi metabolik bozuklukların riskini artırdığı ileri sürülmektedir. Bununla birlikte MS'un gelişiminde genetik faktörler, sedanter yaşam tarzı, düzensiz diyet, sigara içimi ve ilerleyici kilo alımı gibi faktörler katkıda bulunmaktadır. Farmakolojik ajanların yanı sıra düzenli fiziksel aktivite ve ideal bir kiloya sahip olmak gibi sağlıklı yaşam koşullarının da tedavide ciddi yarar sağlayacağını düşünöyoruz.

VII. SUMMARY

PURPOSE: An increased risk for metabolic syndrome (MS) has been described for persons with psychotic and mood disorders. The aim of the study was to determine the influence of valproic acid (VPA) treatment on adiponectin, leptin levels and oxidative damage in bipolar disease.

MATERIAL AND METHOD: 40 bipolar patients receiving VPA monotherapy were included in this study, with 20 healthy control subjects. Patients are divided into two groups with and without metabolic syndrome. 20 bipolar patients, diagnosed according to the DSM IV, were assessed for metabolic syndrome according to the NCEP ATP III criteria. Adiponectin, leptin, protein carbonyls, -SH groups and MDA levels were measured to evaluate in 40 bipolar patients and 20 control subjects.

FINDINGS: Serum adiponectin levels were significantly lower in group 1 patients than group 2 and control subjects ($p < 0,001$). Serum leptin levels were significantly higher in group 1 patients than group 2 and control subjects ($p < 0,001$). Serum -SH levels were significantly lower in group 2 patients than group 1 ($p < 0,001$) and control subjects ($p < 0,05$). Serum carbonyl levels were significantly higher in group 1 and group 2 patients than control subjects ($p < 0,001$). Serum MDA levels were significantly higher in group 1 patients than group 2 and control subjects ($p < 0,001$).

CONCLUSION: Recently, long-term antiepileptic treatment with valproate increases the risk of metabolic disorders such as insulin resistance and/or obesity. However Genetic factors, sedentary life style, inappropriate diet habits, smoking and progressive weight gain play role in developing MS. We concluded that nevertheless of pharmacologic agents, healthy life standards like physical activity and ideal body weight are useful for the treatment.

VIII. KAYNAKLAR

1. Akdeniz F. Valproatin Kadın Üreme Endokrinolojisi Üzerine Etkileri. Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 12:301-307.
2. Bakos CD, Berecz R, Degrell I. Effect of atypical antipsychotics on metabolism. Neuropsychopharma Col Hung 2004;6:86-89.
3. Işıldak I, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35:96-99.
4. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. Prime care companion. J Clin Psychiatry 2004; 6:152-158.
5. Reaven GM. The role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607.
6. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989;149:1514.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15:539-553.
8. National Institutes of Health: Third Report of the on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III. Executive Summary. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2001-NIH publ. no. 01-3670.

9. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-581.
10. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey *JAMA* 2002;287:356-359.
11. Onat A. Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyol Dern Arfl* 1998;26:425-431.
12. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The Metabolic Syndrome. *Pathologie Biologie* 2006 ;375-386
13. Özbakkaloğlu, M.Yüzyılın salgını: metabolik sendrom. *SSK Tepecik Hast Derg* 2003;13:121-127.
14. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*. 2004;53:2735–2740.
15. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta* 2007 ;375:20-35.
16. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997;100:1166–1173.
17. Granberry MC, Fonseca VA. Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South Med J* 1999;92:2–15.
18. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548–2556.

19. Gülcü F, Parmaksız A, Kıdır M, Gürsu MF. Metabolik Sendrom. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2006;3:23-32.
20. Randle PJ, Garland PB, Newsholme EA, Hales CN. The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 1965;131:324–333.
21. Jenkins AB, Campbell LV. The genetics and pathophysiology of diabetes mellitus type II. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:331–347.
22. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF. Profiling gene transcription *in vivo* reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002;51: 3176–3188.
23. Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Nelson RG, Knowler WC, Lindsay RS, Hanson RL. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in pima indians with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4010-4017.
24. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ayobese mice. *Hepatology* 2004; 40:177-184.
25. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442–2450.
26. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511–1525.

27. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Ravussin E, Weyer C, Tataranni PA. Plasma adiponectin levels are not associated with fat oxidation in humans. *Obes Res* 2002;10: 1016–1020.
28. Aldhahi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep* 2003;3:293–298.
29. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
30. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;136:461–464.
31. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1:1311- 1314.
32. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997;136:590–591.
33. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941–946.
34. Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2005; 48: 196-201.

35. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–312.
36. Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR Jr, Willson TM, Kliwer SA, Hotamisligil GS. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2001;276:25651–25653.
37. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7265–7270.
38. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003;278:13740–13746.
39. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, Martini A, Ciliberto G, Fattori E. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* 1997;99:643–650.
40. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G, Giugliano D. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1055–1058.
41. Haourigui M, Vallette G, Martin ME, Sumida C, Benassayag C, Nunez EA. In vivo effect of free fatty acids on the specific binding of

glucocorticosteroids to corticosteroid binding globulin and liver receptors in immature rats. *Steroids* 1994;59:46–54.

42. Carey DG. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*, 1996;45:633-638.

43. Onat A. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusunu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği* 2002; 30:8-15.

44. Görpe U. “Metabolik sendrom”, *Diabetes Mellitus Sempozyumu*. 1997; 47-51.

45. Müniboğlu SK. İnsülin direnci sendromu ve aterojenik dislipidemi. *Lipid Gündemi* 2002;4-7

46. Groop L, Widén E, Ferrannini E. Insulin deficiency or insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. Error of metabolism or methods? *Diabetologia* 1993;36:1326–1331.

47. Yenigün M, *Diabetik Sendromlar ve Hipertansiyon, Her Yönüyle Diabetes Mellitus kitabından*, Editor Yenigün M, Nobel Tıp Kitabevi,2. baskı , İstanbul, 2001. sayfa 713-809

48. Miller GJ. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7:713-732.

49. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol*, 1998; 31: 329-336.

50. Senti M. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5422-5426.

51. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C- reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397.
52. Abood Z, Sharkey A, Weeb M, Kelly A, Gill M. Are patients with bipolar affective disorder socially disadvantaged? A comparison with a control group. *Bipolar Disord* 2002; 4: 243 – 248.
53. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edn. APA, Washington DC, 1994.
54. Kaplan H, Saddock B, Grebb J. *Synopsis of Psychiatry. Seventh Edition*, New York, 1994; 516-523.
55. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ. Cauter tryptophan depletion in bipolar disorders. *Acta neuropsychiatrica* 2000;12:69-72.
56. Işık E. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. 1. baskı, Görsel Sanatlar Yayınevi, 2003; 467-483.
57. Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 10. Basım, Ankara: 2004.
58. Okay İT, Kısa C, Dilbaz N. Psikiyatrik Bozukluklarda Valproat Kullanımı. *Klinik Psikiyatri* 2002;5:33-41.
59. McElroy SL, Pope HG, Keck PE. Valproate. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Seventh Edition*, 2000; 2289-2299.
60. McElroy SL, Keck PE. Valproate in psychiatric disorders: Literature review and clinic guidelines. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:23-29.

61. Davis LL, Ryan W, Adinoff B, Petty F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:1-17.
62. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996 ;39: 579-584.
63. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH, McMaster D, McNamee PT, Trimble ER. Oxidative stress in haemodialysis. *Q J Med* 1994; 87: 679-683.
64. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları, 1995; Konya.
65. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine* 2000;109 :33-44.
66. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991;11:81-128.
67. Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280:1-8.
68. Stadtman ER. Oxidation of Free Aminoacids Residues in Protein by Radiolysis and Metal Catalyzed Reactions. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 797-821.
69. Castegna A, Aksenov M, Aksenova M, Thongboonkerd V, Klein JB, Pierce WM, Booze R, Markesbery WR, Butterfield DA. Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part I. Creatine kinase BB, glutamine synthase, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1. *Free Radic Biol Med* 2002;33: 562-571.

70. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49:1341-1348.
71. Levine RL, Garland D, Oliver CN. Determination of Carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins. *Method Enzymol* 1990;186: 464-478.
72. Koster JF, Biemond P, Swaak AJ. Intracellular and extracellular sulfhydryl levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:44-46.
73. Tchernof A, Lamarchi B, Prud'homme A. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629-637.
74. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral J, Lebowitz H. Relationships of visceral adipose tissue and glucose disposal independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273:425-432.
75. Kato M, Sotelo J, de Guia C. Prevalence of the metabolic syndrome in Hispanic patients with mood disorder: a pilot study. Presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 17-22, 2003; San Francisco, Calif.
76. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The Metabolic Syndrome in Patients With Severe Mental Illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:152-158.
77. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006 ;8:643-648.

78. Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J. Child Neurol* 2002;17:256-258.

79. Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi* 2005;32:211-217

80. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79–83.

81. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002; 10:1104–1110.

82. Lu JY, Huang KC, Chang LC, Huang YS, Chi YC, Su TC, Chen CL, Yang WS. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci* 2008; Jun 6[Epub ahead of print].

83. Şengül CB, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Leptin ve psikiyatrik bozukluklar. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004;5:37-44.

84. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Ustundağ B, Bayık Y. Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46:176-179.

85. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes R, Horn R, Brabant G, Steiger A. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatry Res* 1998; 32:403-410.
86. Deuschle M, Blum WF, Schweiger, Weber B, Pflaum CD, Heuser I. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm Metab Res* 1996; 28:714-717.
87. Güler Ö, Özbulut Ö, Kurt E, Alataş G, Serteser M, Geçici Ö. Ghrelin and Leptin levels in patients with euthymic bipolar disorder and bipolar depression. *Neurology, Psychiatry and brain research* 2007;14:111-114
88. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37: 717-723.
89. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Jouko I. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002;43:514-517.
90. Verrotti A, Scardapane A, Franzoni E, Manco R, Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res* 2008;78:171-177.
91. Cengiz M, Yuksel A, Seven M. The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children. *Pharmacological Research* 2000;423-425.

92. Cotariu D, Evans S, Zaidman JL, Marcus O. Early changes in hepatic redox homeostasis following treatment with a single dose of valproic acid. *BiochemPharmacol* 1990; 40: 589-593.

93. Naghii, MR. A suggested method for the prediction of the oxidation resistance of low density lipoprotein by determination of the lag time. *Nutr Health* 2002;16: 107-112.