



T.C.

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İRİSİN, LEPTİN VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ**

DERYA KOÇ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

SİVAS-2016

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İRİSİN, LEPTİN VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ**

DERYA KOÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SevtapBAKIR

SİVAS-2016

“Şizofeni Hastalarında İrisin, Leptin ve Adiponektin Düzeyleri” adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Sevtap BAKIR

Üye

Prof.Dr. Hatice PINARBAŞI

Üye

Yard.Doç.Dr. Müjgan ERCAN

Üye (Danışman]

Prof. Dr. Sevtap BAKIR

ONAY

Bu tez çalışması 02.06.2016 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zahid Tefik AĞAOĞLU

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu ‘‘ nun 18.02.2015 tarihli 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır. Bu tez çalışması Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: T-640).

ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İRİSİN, LEPTİN VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ

Derya Koç

Yüksek Lisans Tezi - Biyokimya Ana Bilim dalı

Danışman: Prof. Dr. Sevtap BAKIR

2016, viii+ 66 Sayfa

Şizofreni psikiyatrik işlev bozukluklarının en ağıdır. Düşünüş, duyuş ve davranışlarda önemli bozukluklar görülür. Hasta kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak kendi dünyasında yaşar. Genellikle gençlik çağında başlar. Böyle zengin bir semptomatolojinin birçok beyin bölgesi ile ilişkili olabildiği artık bilinmektedir. Günümüzde beyin fonksiyonlarındaki bozukluklar kümesi olarak tanımlanmaktadır. Kilo alımı yalnız atipik antipsikotiklerle değil, klasik antipsikotik tedavisi sırasında da görülür. Antipsikotikler çeşitli mekanizmalarla kilo alımına yol açarlar, ancak bu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Kilo alımı, leptin ve gherlin gibi hormonların ve serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin dahil olduğu çok etkenli bir süreçle ilişkilendirilmektedir.

Literatürde şizofreni hastalığında birçok çalışma yapılmış; ancak buna benzer bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada 30 şizofreni tanısı konmuş hasta ve 30 sağlıklı bireyde leptin, adiponektin ve irisin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Deneysel verilere göre; hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeyleri arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Leptin ve adiponektin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark anlamlı değildir ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve sigara içimi yönünden irisin, leptin, adiponektin düzeyleri ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark anlamlı değildir ($p>0,05$).

Sonuç olarak, çalışmamızda şizofreni hastalarında irisin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı tespit edildiğinden şizofreni patogenezi ve prognozunda bir öneme sahip olmasının muhtemel olacağını düşünmekteyiz. Fakat bu parametrenin hastalıktaki rolünün daha kapsamlı çalışmalarla açığa kavuşturulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Adiponektin, Leptin, İrisin

ABSTRACT

IN SCHIZOPHRENIA, THE IRISIN, LEPTIN AND ADIPONECTIN LEVELS

Derya Koç

Mastersthesis – Department of Biochemistry

Supervisor: Prof. Dr. Sevtap BAKIR

2016, viii+66 page

Schizophrenia is the most serious of psychiatric dysfunction. Important dysregulation is seen in mentality, perception and behaviours. Patient lives in a world of his own which is far away from relationship interpersonal and facts. Generally it begins in youth. It has known that Such variety of symptomatology is related a lot of area of brain. At the present time, it is defined a clump of brain dysfunction. Weight gain is seen in treatment not only atypical antipsychotics but also classical antipsychotics. Antipsychotics cause weight gain with variety mechanism but they have not yet known. Weight gain is associated with a multi factorial process involving such hormones leptin and gherla and such sistems serotonergic, histaminergic, adrenergic and dopaminergic.

In literature there are many studies in schizophrenia but there isn't any similar study. In our study is investigated that relationship between leptin, adiponectin, irisine levels in 30 schizophrenia patient and 30 healty person.

According to experimental datas; the statistical different in the levels of irisine in patient and control group was found significant ($p < 0,05$). When leptin and adiponectin levels were compared with each groups the statical different wasn't found significant ($p > 0,05$). When patient and control groups were compared with the levels of irisine, leptin and adiponectin in terms of age, gender and smoking the statistical different wasn't found significant ($p > 0,05$).

Finally, in our study the levels of irisine in schizophrenia patient were meaningfully higher than control group. We think it would be possible to marker can beneficial on the pathogenesis and prognosis of schizophrenia. But it needs to be more exhaustive and supportive studies for role of these parameters in this disease.

Key Words: Schizoprenia, Adiponectin, Leptin, İrisine

TEŞEKKÜR

Tez alıőmam boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalıőmaktan onur duyduğum danışman hocam sayın Prof. Dr. Sevtap BAKIR' a, tecrübelerinden yararlanırken göstermiő olduğu hoőđoru ve sabırdan dolayı Dr. Serpil ERŞAN' a, eğitimim boyunca psikolojik desteği eksik etmeyen Doç. Dr. E. Erdal ERŞAN' a yoğun çalıőmalarım boyunca bana yardımcı olan bilgi ve emeğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'nın tüm ğretim üyelerine ayrıca istatistiksel analizlerim sırasında bana yol gösteren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR' a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden sevgisini, desteğini ve ilgisini esirgemeyen, her zaman hoőđoru ve sabırla yanımda olan sevgili babam Vedat KOÇ'a, sevgili annem Rabia KOÇ'a ve sevgili ablam Selda BAL'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Ebeveynlerimiz farklı olsa da 6 senedir her durumda yanımda olan kardeőlerim Yeliz BULDUK'a, FatmanurALKAZAK'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar VE ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Şizofreni	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4.Etiyoloji	5
2.1.4.1.Genetik.....	6
2.1.4.2.Nörogelişimsel Teoriler	6
2.1.4.3.Biyokimya Araştırmaları	7
2.1.4.3.1.Dopamin	7
2.1.4.3.2.Serotonin	8
2.1.4.3.3.Norepinefrin	8
2.1.4.3.4.GABA	8
2.1.4.3.5.Glutamat	8
2.1.5.Klinik Özellikler.....	8
2.1.5.1.Hastalık Öncesi Belirtiler.....	9
2.1.5.2.Prognoz	9
2.1.5.3.Tedavi	10
2.2.Adipoz Doku.....	11
2.2.1.Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri.....	13
2.2.2.Miyokinler ve Adipokinler.....	14
2.4.Leptin	20
2.5.Adiponektin	22

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1.Gereç	28
3.1.1.Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler.....	28
3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler	28
3.2.Yöntem.....	29
3.2.1.Hasta Grubu.....	29
3.2.2 Kontrol Grubu	29
3.2.3.Kan Örneklerinin Toplanması	29
3.2.4.Serumda İrisin Tayini	29
3.2.5.Serumda AdiponektinDüzeyi Ölçümü	31
3.2.6.Serumda Leptin Düzeyi Ölçümü	32
4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
5.BULGULAR.....	35
EKLER	61
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu.....	61
Ek 2. C. Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Beyazve kahverengi yağ dokusunun histolojik görüntüsü	12
Şekil 2:Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri	13
Şekil 3:İrisinin egzersiz ile etkileri	15
Şekil 4:Beyaz yağ dokusunda irisinin kahverengileşmeye etkisi	17
Şekil 5: Egzersiz ile indüklenen PGC1- α ve irisinin yağ doku üzerine etkileri	19
Şekil 7:Adiponektinin primer yapısı.....	23
Şekil 8:Adiponektinin yapısı ve formları.....	24
Şekil 9:Adiponektin Reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) Yapısı	25
Şekil 10:İrisin standart eğri grafiği	30
Şekil 11:Adiponektin standart eğri grafiği.....	32
Şekil 12:Leptin standart eğri grafiği	33

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1:Şizofreni Prevalansı.....	5
Tablo 2: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımı ve İstatistiksel Değerlendirmesi.....	35
Tablo 3: Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait İrisin, Adiponektin , Leptin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait İrisin, Adiponektin, Leptin Düzeylerinin Cinsiyet Yönünden Karşılaştırılması.....	36
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait İrisin, Adiponektin, Leptin Düzeylerinin Sigara Alışkanlığı Yönünden Karşılaştırılması	37

KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: AdenozinTri Fosfat
AN	: Aneroksiya Nevroza
DSM-I	: Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders Primary Edition
DSM-II	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Secondary Edition
DSM-III	:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition
DSM-IIIR	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition, Revised
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
DSM-IV-TR	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision
DSM-V	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
mRNA	: messenger Ribonükleik Asit
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
IL-1,6, 7, 8	: İnterlökin-1, 6, 7, 8
LPL	: Lipoprotein Lipaz
FNDC5	: Fibronektin Tip III Domain İçeren Protein
PGC1-α	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama Koaktivatör 1 Alfa
PPARγ	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama
UCP1	: Eşleşme Bozucu Protein 1
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
LIF	: Lösemi İnhibitör Faktör

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni en ağır psikiyatrik işlev bozukluklarından [1]. Duygulanım, biliş, nesne ilişkileri, kimlik, algı ve özellikle egonun gerçekliğe yönelik ve savunma işlevlerindeki bozukluklarla kendini gösterir. Hezeyanlar ve halüsinasyonlar olarak bilinen psikotik semptomlardan, fonksiyonel bozulmalara kadar geniş bir semptom spektrumunda, farklı şekillerde ortaya çıkan kronik bir akıl hastalığıdır. Günümüzde beyin fonksiyonlarındaki bozukluklar kümesi olarak tanımlanmaktadır [1, 2].

İrisin beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlayarak enerji kullanımını teşvik eden termojenik bir proteindir. İrisin egzersiz sırasında iskelet kasında bulunan fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5) moleküllerinin parçalanmasıyla dolaşıma katılır [58]. İrisinin bilinen en önemli fizyolojik rolü, beyaz yağ dokudan kahverengi yağ dokuyu geliştirmesidir ki bu gelişimi başta eşleşme bozucu protein (UCP1) olmak üzere diğer kahverengileşmeyi sağlayan protein düzeylerini arttırarak yapar [70]. Enerji deposu olarak isimlendirilen beyaz yağ doku seviyesi azalır ve depolanan enerji açığa çıkar.

Adipoz dokunun sadece lipitlerin depo edildiği yer olmadığı aynı zamanda bir faktör salgıladığı fikri ilk defa 1953’de ortaya atılmıştır [79]. Leptin 16 kDa ağırlığında 167 amino asit içeren protein yapılı bir hormon olarak 1994 yılında ilk kez tanımlanmıştır [80]. Yağ eriten hormon olarak da adlandırılan leptin, Yunancadan “leptos(ince)” kökünden türetilmiştir [81].Başlangıçta doyma ve enerji dengesi ile ilgili bir faktör olduğu düşünülmüştür [82]. Daha sonra yapılan çalışmalarla hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ile yiyecek alımı arasında düzenleme yapan çok önemli bir hormon olduğu tespit edilmiştir [83]. Birçok fizyolojik olayda (cinsel gelişim, üreme gibi) görev aldığı ispatlanmıştır [84]. Leptin esas olarak yağ dokusundan sentezlenir. Beyine enerji depolarının durumu hakkında bilgi verirken birçok nöroendokrin mekanizmayı da etkiler [81].

Adiponektin, yaklaşık 244 aminoasit içeren 30 kDa ağırlığında, insülin duyarlılığını ve enerji metabolizmasını düzenleyen bir moleküldür [115, 116]. Başlıca beyaz yağ dokudan sentez edilir ve serumdaki derişimi leptin, insülin gibi diğer major hormon derişimlerinden 1000 kat daha fazladır [117, 118]. Adiponektin sinyal alanı, kollojen

yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu C-terminal kısımdan oluşur [119] (Şekil 8). Bütün haline “full-lenght adiponektin”, serumda proteazlarla kesilerek oluşana ise “globüler adiponektin” denmiştir. Plazmada tamamına yakını full-lenght yapıda küçük bir miktarı globüler yapıda olduğu saptanmıştır [120].

Bu çalışmada, şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerde irisin, leptin ve adiponektin düzeyleri karşılaştırılmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Şizofreni

2.1.1.Tanım

Şizofreni en ağır psikiyatrik işlev bozukluklarından [1]. Duygulanım, biliş, nesne ilişkileri, kimlik, algı ve özellikle egonun gerçekliğe yönelik ve savunma işlevlerindeki bozukluklarla kendini gösterir. Hezeyanlar ve halüsinasyonlar olarak bilinen psikotik semptomlardan, fonksiyonel bozulmalara kadar geniş bir semptom spektrumunda, farklı şekillerde ortaya çıkan kronik bir akıl hastalığıdır. Günümüzde beyin fonksiyonlarındaki bozukluklar kümesi olarak tanımlanmaktadır[1, 2].

2.1.2.Tarihçe

Sistematik anlamda şizofreninin teşhis, tedavi ve araştırılması on sekizinci yüzyılın sonlarında Philippe Pinel tarafından yapılmıştır [3].

1871’de Heeber “hebefreni” yi, 1874’te Kahlbaum “katatoni”yi tanımlamış 1896’da Kraepelin bu iki hastalığa paranoid ve basit tipleri de ekleyerek hepsini “Dementia Praecox” (erken bunama) adı altında toplamıştır [4]. Dementia Praecox belirtileri arasında varsanılar, etkilenme yaşantıları, muhakeme ve düşünce akışı bozuklukları, duygulanımda sığlaşma vardır. Hebefrenik, katatonik ve paranoid tiplerinin tanımlandığı bozukluğun etiolojisinin endojen olduğu ve manik depresif bozukluk ve paranoyadan belirti ve seyir kapsamında farkları olduğu belirlenmiştir [5]. 1911 yılında İsviçreli ruh hekimi Bleuler tarafından Kraepelin’in formülasyonu tamamlanmıştır. Bu bozukluğun temelinde çağrışımlardaki gevşeme olan zihinsel işlevlerdeki çözümler vardır.

Bozukluğu tanımlayıcı diğer durumlar duygulanımda sığlaşma, uygunsuz duygulanım, ambivalans, otizm ve dikkat bozukluğudur. Bleuler şizofreni grubu hastalıkları etiolojisi ve patojenezi farklı olan ve ortak bir dizi klinik özelliği olan çok sayıda bozukluk olarak tanımlamıştır [6, 7].

1930’larda şizofreni için ileri sürdüğü birinci sıra belirtileri tanımlayan Kurt Schneider’e göre psikiyatrik tanı klinik tabloya dayalıdır. Daha sonra yapılan çalışmalar algı, duyu, his, dürtüye yönelik olan Schneider’in birinci sıra belirtilerinin şizofreniye ait olmadığını belirtmiştir [6].

1974'te Strauss ve arkadaşları iki profilden bahsetmişlerdir. Bu profiller varsanılar, sanrılar ve dezorganize düşüncelerin oluşturduğu pozitif belirtiler ve normal işlevlerin kaybolması, duygusal geri çekilme ve bilişsel kayıplarla karakterizedir [8].

Psikiyatrik bozuklukların sınıflandırılması 1952 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Primary Edition (DSM-I) ölçeğiyle başlamıştır. Sonraki yıllarda ise 1968'de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Secondary Edition (DSM-II), 1980'de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition (DSM-III), 1987'de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition, Revised (DSM-III-R), 1994'de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), 2000'de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) ve 2013'de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-V) ölçütleri ile şizofrenik bozukluk Kraepelin'in yaklaşımı çerçevesinde tanımlanmıştır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Psikiyatrik epidemiyoloji çalışmaları 19.yüzyılda, çağdaş anlamda epidemiyolojik yöntemler kullanılan ilk araştırma ise 1895'te Jenny Koller tarafından yapılmıştır. Koller bu araştırmasında saldırganlığı, 285 hasta ve 370 sağlıklı bireyde incelemiş ve bu araştırma psikozların genetik epidemiyolojisi çalışmalarına öncülük etmiştir [9]. Şizofreni ile yapılan çalışmalarda, bu hastalığın sıklığı ve yaygınlığı yerleşimler veya toplumlar arasında farklılıklar olduğunu ortaya çıkarmıştır [10, 11]. Dünyada şizofreninin sıklığının ve yaşam boyu yaygınlığının eşit olduğu söylenmektedir ancak bazı ülkelerde daha yüksek, bazı ülkelerde ise daha düşük yaşam boyu yaygınlık oranları bildirilmektedir. Şizofreni kişisel ve ekonomik sorunlara yol açan önemli sağlık sorunlarından biridir. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı ortalama %1'dir ve yaşam süresi %20 daha kısadır [12].

Şizofreni cinsiyet açısından farklılık göstermektedir. Erkeklerde en sık ortaya çıktığı yaş dönemi 15-25 iken bu dönem kadınlarda 25-35 yaşlarıdır. Kadın hastaların üçte biri, erkek hastaların yarısından fazlası ilk kez 25 yaşından önce psikiyatri kliniğine yatırılmaktadır [13, 14]. Bu hastalığın görülme sıklığının

sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda yüksek olanlara göre 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [15]. Başka bir çalışmada ise bu sıklık; sosyoekonomik düzeyi yüksek kişilerde %0.5 düşük olan kişilerde %2.5 bulunmuşken bu oran evlilerde %1, dul olanlarda %0.7, bekarlar da ise %2.9 civarlarında olduğu tespit edilmiştir [16]. Bu oranlardan dolayı evliliğin hastalığa karşı koruyucu bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Risk etkenleri arasında göç, doğum mevsimi, stres, viral enfeksiyonlar bulunmaktadır [13, 17, 18].

Ailevi yükümlülük araştırması için yapılan çalışmalarda hasta bir akraba ile paylaşılan gen oranında şizofreni riskini arttırdığı bulunmuştur. Şizofreni gelişim riskinin araştırıldığı genetik çalışmalarda; en fazla tek yumurta ikizlerinde artış bulunmuştur. Daha sonra şizofreni hastası iki ebeveynin çocukların da, çift yumurta ikizlerinde ve birinci derece akrabalarda şizofreni bulunan bireylerde artış gösterdiği bulunmuştur [19] (Tablo 1).

Tablo 1:Şizofreni Prevalansı

Popülasyon	Prevalans(%)
Genel popülasyon	1,0
Şizofreni hastasının monozigot ikizi	47,0
Şizofreni hastası iki ebeveynin çocuğu	40,0
Şizofreni hastasının dizigot ikizi	12,0
Şizofreni hastası bir ebeveynin çocuğu	12,0
Şizofreni hastasının ikiz olmayan kardeşleri	8,0

2.1.4.Etiyoloji

Şizofreni hakkındaki görüş birliği; çok sayıda etkenin bir araya gelmesinden oluşan bir hastalık türü olduğudur. Bu görüşe göre kişilerin şizofreni için genetik bir yatkınlık taşıması söz konusudur fakat bu yatkınlık başka etkenler işe karışmadığı takdirde hastalık ortaya çıkmamaktadır. Bu etkenlerin çoğu mutasyon oluşumu veya gen ekspresyonu üzerinden etki gösterebilen çevresel etkenlerdir.

Postmortem incelemelerde, şizofreni tanılı hastaların piramidal hücre yoğunluklarında normalden sapmalar olduğu gösterilmiş ve söz konusu olgunun hücre göçü esnasında oluştuğu ve gözlemlenmiştir. Söz konusu gelişimsel

bozukluğun olası nedenleri araştırılmış ve genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonları ön plana çıkan üç unsur olmuştur [20].

2.1.4.1.Genetik

Şizofreninin ailesel geçiş gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir fakat genetik faktörlerin önemi, yapılan ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen bilgiler ile ortaya çıkmıştır. Moleküler metotlarda ki gelişmeler ile şizofreninin moleküler temeli üzerine çalışmalar başlamıştır. İkizler arası şizofreni uyumu incelendiğinde, en yüksek uyum tek yumurta ikizlerinde (%57,7) en düşük uyum ise çift yumurta ikizlerinde (%5,6) görülmektedir [21]. Aile çalışmaları dikkate alındığında, hastaların akrabalarında hastalık riski kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Şizofreni tanısı almış kişilerin çocuklarında şizofreni gelişme riski 10 kat artmıştır.

Biyolojik ebeveynlerinde hastalık olanlardan evlatlık verilen çocuklar ile kontrol grubu olarak ebeveynlerinde hastalık olmayan evlatlık verilen çocuklar karşılaştırıldığında, biyolojik ebeveynlerinde hastalık olan evlatlık verilmiş çocuklarda hastalık gelişiminin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür [22].

Moleküler genetik araştırmalarında en çok 1, 5, 6, 8, 10, 13, 18, 22. kromozomlar çalışılmıştır ve elde edilen bilgiler farklılık göstermektedir. Genetik ve kültürel açıdan kapalı bir yaşam sürdüren Amish topluluğunda yapılan çalışmalar 11.kromozomun psikozla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Şizofreni ile X kromozomunun ve 18. ve 19. Kromozomların da ilişkili olabileceklerini ileri süren çalışmalar vardır [20, 23, 24].

2.1.4.2.Nörogelişimsel Teoriler

Şizofreni hastasının deoksiribonükleik asit (DNA)' deki bir anormallik; prenatal dönem ve erken çocukluk dönemindeki beyin gelişimi ve bağlantı oluşma aşamasında, yanlış sinaps bağlantılarının kurulmasına neden olabilmektedir. Bu durum nöron seleksiyonu ve göçünün erken evrelerinde, fetal beyin gelişiminde ortaya çıkan anormalliklerden kaynaklanmaktadır [25].

Kortikal hatalı gelişime ilişkin olası nedenlerin arasında genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, gebelik ve doğum komplikasyonları ön plandadır. Şizofreni

hastalarında intrauterin beslenme sorunları ve doğum komplikasyonları fazladır. Çalışmalar erken başlangıçlı erkek ve kronik şizofreni hastalarında, kontrol grubuna göre doğum komplikasyonlarının daha sık olduğunu ortaya çıkarmıştır. Özellikle gebelik ve doğum sırasında bebeğin oksijensiz kalmasına neden olan durumların şizofreni riskini artırdığı düşünülmektedir [20, 23].

Kış aylarında dünyaya gelenler şizofreni sıklığını etkiler. Şizofreni tanısı alan kişilerin önemli bir bölümü kış aylarında ve ilkbahar aylarında doğmuş olduğu görülür. Şizofreni hastalarının kış aylarında doğan akrabalarında da şizofreni olma olasılığı daha fazladır. Bazı araştırmacılar viral enfeksiyonların ve yılın dönemine özgü beslenme özelliklerinin sorumlu olabileceğini ileri sürmektedir. Şizofreni etyolojisinde etkisi olduğu düşünülen başlıca virüsler, sitomegalovirüs ve herpes simpleks ailesinde yer alan DNA virüsleridir [20, 26].

Beyin görüntüleme çalışmalarında ventriküllerde genişleme bulunmuştur. Lateral ventriküllerdeki genişleme arasında negatif, bilişsel belirtiler arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ventriküllerdeki genişleme dışında şizofreni hastalarında postmortem çalışmalarda amigdal, hipokampus, parahipokampalgirüs ve internalpallidum gibi limbik ve temporal yapıların hacimlerinde azalma ve korpuskallozumagenezi gözlemlenmiştir. İşlevsel araştırmalarda dikkat çeken olay frontal bölgede kan akımı ve glukoz metabolizmasındaki azalmadır [20, 21, 23, 24].

2.1.4.3.Biyokimya Araştırmaları

Şizofrenide beyin biyokimyasını inceleyen çalışmalar nörotransmitterler üzerindedir ve bunlar; dopamin, norepinefrin, serotonin, glutamat ve gama amino bütirik asit (GABA) tir.

2.1.4.3.1.Dopamin

Şizofrenide dopamin varsayımı; dopamin yolaklarının etkinliğinde bir artış olduğunu ileri sürer ve bu varsayım iki gözleme dayanmaktadır.

1) Postsinaptikdopamin reseptörlerini etkisiz hale getiren nöroleptiklerin şizofreni belirtilerini yatıştırması,

2) Amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinliğini artıran maddelerin normal kişilerde, psikoz benzeri bir tabloya yol açması, dopamin varsayımını desteklemektedir [20, 26].

2.1.4.3.2.Serotonin

Kuvvetli serotonin ilişkili aktiviteye sahip serotonin dopamin antagonisti ilaçlarla (örneğin; klozapin, risperidon, sertindol) ilgili gözlemlerden sonra, serotonin şizofreni araştırmalarında dikkatleri üzerinde toplamıştır. Özellikle, 5-hidroksitriptamin₂ (5-HT₂) reseptöründeki antagonizmin psikotik belirtilerin azaltılmasında önemli olduğu ve dopamin₂ (D₂) antagonizmasıyla ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesine karşı hafifletici etkisinin bulunduğu vurgulanmıştır [27].

2.1.4.3.3.Norepinefrin

Norepinefrin şizofrenide tek başına bir etki göstermese de diğer nörotransmitter mekanizmalarıyla birlikte rol aldığı düşünülmektedir. Özellikle paranoid belirtilerin baskın olduğu şizofreni hastalarında beyin omurilik sıvısında norepinefrin düzeyi yüksek bulunmuştur [20, 23, 24].

2.1.4.3.4.GABA

Postmortem beyin örneklerinde Gama Amino Butirik Asit (GABA) reseptörlerine ligand bağlanma çalışmaları yapılmış ve şizofreni hastalarıyla kontrol grubu arasında belirgin bir fark olmadığı bulunmuştur. Fakat son zamanlarda yapılan araştırmalarda şizofreni hastalarının singulatgirus, kaudatnükleus, prefrontal kortekslerde reseptörlere bağlanmada artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Teorik olarak, inhibitör GABA'erjik nöron kaybı, dopaminerjik ve noradrenerjik nöronlarda hiperaktiviteye sebep olmaktadır [27, 28].

2.1.4.3.5.Glutamat

Şizofreni etiolojisinde glutamatın rolü olduğu düşünülmektedir çünkü glutamat antagonisti olan fensiklidinin akut alınmasıyla şizofreniye benzer bir sendrom ortaya çıkmıştır [27].

2.1.5.Klinik Özellikler

Şizofrenide zihinsel fonksiyonların her alanında önemli belirtilerinin görülmesiyle birlikte şizofreni için tanı koydurucu bir belirti ve bulgu yoktur. Genetik, morfolojik, psikofizyolojik, biyokimyasal ya da psikolojik olarak tanıya götüren bir bulgu

yoktur. Güvenilir tanı, aile öyküsü, tedaviye yanıt ve seyre bakılarak konmasıyla birlikte diğer psikiyatrik ve nörolojik bozukluklara bakılarak da konabilir [26].

2.1.5.1.Hastalık Öncesi Belirtiler

Şizofreni tanısı konmuş hastaların öyküleri incelendiğinde hastalık öncesinde sessiz, içe dönük ve edilgen oldukları görülür. Bu kişilerin bir kısmı erken çocukluk döneminde aşırı utangaç, ilişki kurması zor, ergenlik döneminde ise içe kapanıktır. Şizofreni de okul performansında düşüklük görülür. Bazı ergenlerde akut biçimde obsesif kompulsif davranışlar olabilir. Hastalık bulguları baş ağrısı, sırt ya da kas ağrıları, halsizlik, hazımsızlık gibi bedensel yakınmalarla başlayabilir. Bazen ilk belirtiler küskünlük, kendini geri çekme ve duygusal ilişki kurmada isteksizlik şeklinde meydana gelebilir. Bu kişiler büyüsel düşünce tarzı, alışılmadık konuşma içeriği ya da halüsinatuvar deneyimlerle karışık anormal davranışlar gösterebilirler.

Hastalık öncesi dönemde kişilik kaybı, içe kapanma, mesleki ve akademik performansta, ilgi duyulan aktivitelerde ve kişisel bakımda azalma görülürken, sinirlilik, duygusuzluk, büyüsel düşünce ve saldırganlık artmıştır. Bu belirtilerin ortaya çıkması aylar ve yıllar sürebilir [20, 27].

Şizofrenide üç ayrı semptom kümesi tanımlanmıştır:

1) Pozitif belirtiler; heyezanlar, halüsinasyonlar ve yapısal düşünce bozukluğu ile karakterizedir. Hezeyanlar çoğunlukla paranoid ya da bizar olmakla birlikte diğer hezeyan tipleri de görülebilir. Halüsinasyonlar çoğunlukla işitsel olmakla birlikte diğer duyu alanlarına uyan halüsinasyonlar da görülebilir.

2) Dezorganizasyon; uygunsuz duygulanım, düşüncede fakirleşme ve çağrışımında çözülmeyi kapsar.

3) Negatif belirtiler; duyu kaybı, irade azlığı, enerji düzeyinde düşme ve zevk alamamayı içerir [24].

2.1.5.2.Prognoz

Şizofreni hastalığı genelde alevlenmeler ve kısmi olarak belirtilerin sönmesi şeklindedir. Birden fazla atak geçirmiş olan kişilerde ilaç kesildikten sonraki 1-2 yıl içinde hastalık %76 oranında yeniden başlamıştır. Sürekli ilaç alan hastalarda

hastalığın nüks etmesi, aralıklı ilaç alanlara göre yarı yarıya azalmıştır. Antipsikotik ilaçların kesilmesinin ilk beş yıldaki nüks etme hızını beş kat artırdığı gözlenmiştir [29]. Şizofreni prognozu süresinde sosyal işlevsellikte düşme ve işsizlik, intihar girişimi ve hatta intiharla ölümlerin olduğu bir hastalıktır [30].

Şizofreni prognozunda büyük farklılıklar vardır. Bugünkü bilgilerimizle, bir hastanın ilk psikotik döneminden sonra nasıl bir seyir izleyeceğini kestirmek mümkün değildir. Son yapılan çalışmalarda hastalığın gidiş ve sonlanış belirteçleri daha net belirtilmiştir;

- Başlangıç akut bir biçimde gelişir ve hastalık geç ortaya çıkarsa gidiş daha iyidir.
- Hastalık öncesinde toplum, iş, seks yaşamına iyi uyum sağlamış olanlarda gidiş ve sonlanış daha iyidir.
- Ailenin hastalığı ve hastayı kabullenışı, tedavi ekibiyle işbirliği yapması gidişe olumlu katkı sağlar.
- Gelişmekte olan ülkelerde ve kırsal bölgelerde şizofreni prognozu, gelişmiş ülkelere ve kentsel alanlara kıyasla daha iyidir.
- Evlilik hastalığın prognozunda olumlu katkı sağlar.
- Hastalık belirtileri arasında bilinç bulanıklığı ve duygusal öğelerin varlığı yani hastanın düşünce ve algı bozukluğundan rahatsız olması ve tedavide işbirliği ve uyumu iyi gidiş belirtisidir.
- Kadın şizofreni hastalarına göre erkek şizofreni hastalarında hastalığın kısa ve orta dönem seyri daha kötüdür.
- Hastaneye yatış süresinin uzunluğu ve sayısı çok olan hastalarda kötü prognozdan bahsedilir.
- Belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkışı daha kötü bir prognoz düşündürür.
- Negatif klinik belirtilerin baskın olduğu hastalarda prognoz kötüdür [14].

2.1.5.3.Tedavi

Erken tanı ve tedavinin; hastalıktan kaynaklanan beyinde geri dönüşsüz patolojik değişimleri engelleyebileceği, tedaviye daha kısa sürede ve daha olumlu cevap alınmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür [31]. Şizofreni tedavisinde farmakolojik

tedavilere ilaveten psikososyal ve psikoteropatik yaklaşımların da etkili olduğu belirtilmiştir [32].

İlk atak hastalarında, tedavinin ilk yılı içinde tedaviye uyumsuzluk oranı %40-60 civarındadır. Hastalar ilk atak sonrasında tedavinin kesilmesinde ısrarlıdır. Tedavinin kesilmesi durumunda 2 ila 5 yıl içinde yineleme oranı %70-90'dır. Tedavisi kesilen hastaların %15-20 kadarı stabil durumda kalmaktadır [33, 34].

Şizofreni tedavisine, iki yıl tekrarlayan epizodlarda en az 5 yıl devam edilmesi gerektiğini gösteren çalışmalar vardır. Yapılan diğer çalışmalarda hastada agresif davranışlar, şiddet ya da intihar öyküsü gibi durumlar varsa tedavinin 5 yıldan daha uzun sürmesi gerektiği ortaya konmuştur [35, 36].

Şizofreninin klasik antipsikotikler klorpromazin, tiyoridazin, perfenazin gibi ve klozapin, amisülpirid, risperidon gibi atipik antipsikotikler ile tedavi edilmesinin yanı sıra ayrıca bireysel terapiler, destekleyici psikoterapiler, grup terapileri, süreç odaklı terapiler de kullanılır [37, 38].

2.2.Adipoz Doku

Yağ dokusu, adiposit olarak adlandırılan lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış adiposit) gibi bazı yapısal hücreler de içerir [39].

Vücutta erişkin büyüklüğüne geldikten sonra da belirgin bir şekilde kütlelerini arttırabilen tek doku adipoz dokudur. Yağ kütlelerinin normal miktarları erkeklerde vücut ağırlığının %9-18'i, kadınlarda ise %14-28'idir. Bu oranlar obezite gibi durumlarda değişir ve erkeklerde %22, kadınlarda ise %32'ye yükselir [40].

İki çeşit yağ dokusu tanımlanmıştır;

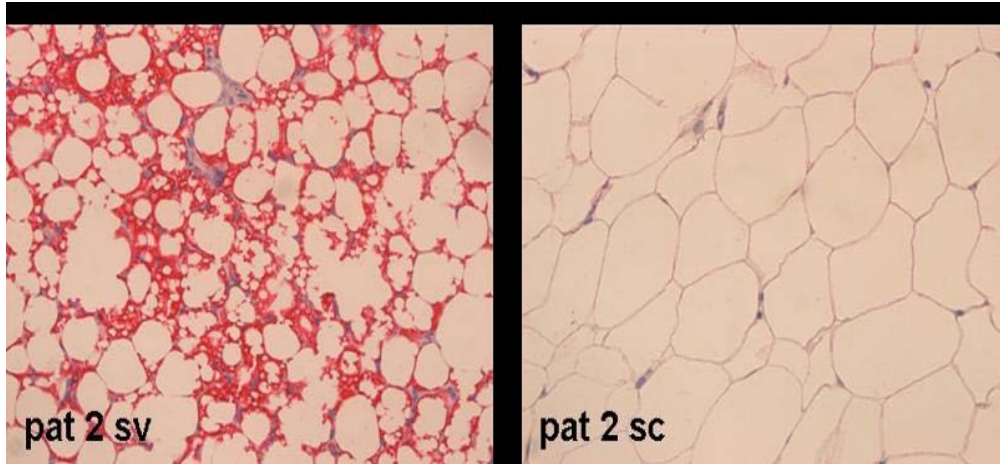
- Beyaz yağ dokusu
- Kahverengi yağ dokusu (Şekil 1).

Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve hem çekirdeği hem de organelleri içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur (uniloküler tip) [39].

Beyaz yağ dokusu, adipositdepositler ve destek dokudan oluşur. Üç ana anatomik bölgede (subkutan, dermal, intraperitoneal) bulunur ve her bölgedeki metabolik faaliyet hızları farklıdır. Adiposit büyümesi içindeki trigliserid birikimi ve hücre çapının artmasıyla meydana gelir. Beyaz yağ hücresi sadece enerji depolama alanları değildir aynı zamanda çok sayıda hormonları da salgılar [40].

Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücrelerde ise lipid damlacığı çoktur. Bu dokunun hücreleri çıplak gözle kahverengi olarak görülür çünkü mikroskopik olarak bol miktarda küresel, oval, ipliksi formda ve sıkı paketlenmiş mitokondri taşır [41].

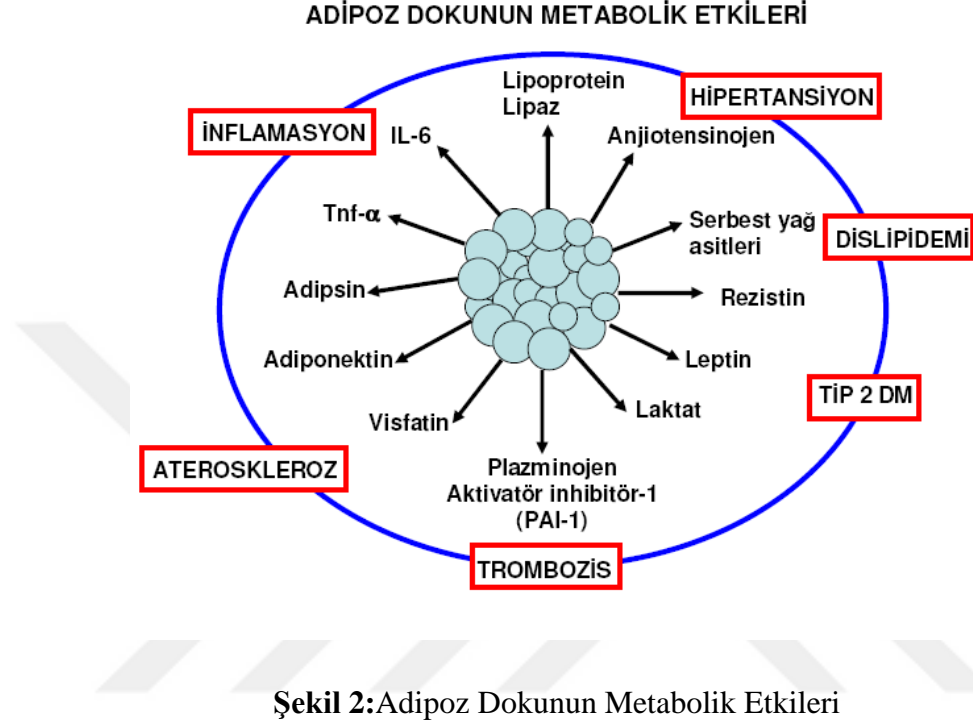
Kahverengi yağ dokusu ise vücut sıcaklığını belli aralıklarda tutabilmek için ısı üretimi ile ısı kaybı arasındaki dengeyi sürdüren dokudur. Metabolik olarak beyaz yağ dokusuna göre daha aktif, kan dolaşımı 6 kat daha fazla ve mitokondri sayısı daha fazla olan yağ dokusudur. Genelde ana damarsal yapıların olduğu (örneğin; boyun) alanlarda bulunur. Kahverengi yağ dokusunda ısı üretiminden sorumlu uncoupling protein 1 (UCP-1) bol miktarda bulunur. UCP-1 proteini mitokondrinin iç membranı üzerinde bulunur. Aktive olmasıyla lipoliz oluşur ve lipoliz sonucu açığa çıkan enerji ısı üretiminde kullanılır [40].



Şekil 1: Beyazve kahverengi yağ dokusunun histolojik görüntüsü
Sv: Supraklaviküler kahverengi yağ dokusu, Sc: Subkutan beyaz yağ dokusu

2.2.1. Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri

Yağ dokusu ve yağ hücreleri kan damarları ile yakından ilişkilidir. Yağ dokusu kılcal damarları iskelet kası kılcal damarlarına göre daha geçirgen ve lipoproteinlipaz (LPL) bakımından zengindir [42].



Şekil 2: Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri

Yağ hücresi günlük enerji alımına bağlı olarak sürekli hacmi değişen, ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan aktif bir hücredir. Enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis gibi fonksiyonlarının yanı sıra adipositlerden ve adipozstomal hücrelerden adipositokinleri (protein yapılı molekül) salgılar. Salgılanan adipositokinler, yağ dokusunun endokrin, parakrin ve otokrin etkilerinin de olduğunu göstermiştir [43] (Şekil 2).

Yağ hücresine endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller, hormonlar ve sitokinler vasıtasıyla gelir. Çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler yağ hücresinin membranında ve sitoplazmasında bulunur [44]. Bu membranda bulunan reseptörler; hormon sitokin reseptörler, adrenerjik reseptörler, lipoprotein reseptörleri, nükleer reseptörlerdir. Bu reseptörler uyarıldığında sinyal oluştururlar ve oluşan bu sinyaller hücre fonksiyonunu stimüle veya inhibe eder. Bu sinyaller yağ hücresinin trigliserit

depolaması veya depolanmış olan yağı yağ asiti şeklinde kana vermesi ve hücreden hormon ve sitokinlerin salgılanması ile sonuçlanır. Yağ hücresi membranında, diğer hücrelere göre daha fazla miktarda bulunan lipoprotein lipaz (LPL), Apolipoprotein-E ve kolesterol ester transfer protein enzimleri sayesinde dolaşımdan şilomikronlar ve çok düşük özgül ağırlığa sahip lipoprotein (VLDL) den yağ asitlerini kopararak hücre içine girmesini kolaylaştırır. Obezlerde yağ hücresi LPL aktivitesi, obez olmayanlara göre çok yüksektir. Bu yüzden yağ asitlerinin trigliserit halinde depolanması artmıştır [39].

2.2.2.Miyokinler ve Adipokinler

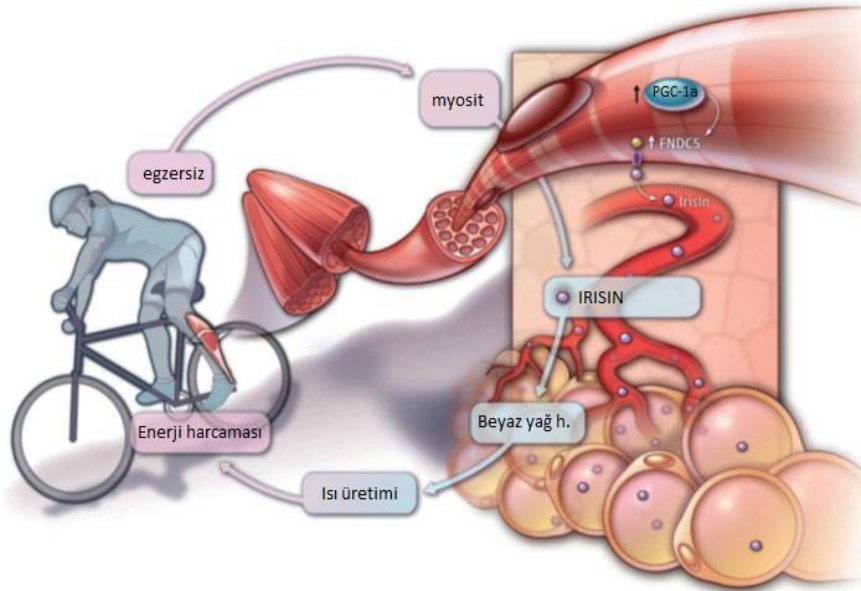
Metabolizmanın hormonal düzenlenmesi ile ilgili görüşler son yirmi yılda belirgin bir şekilde değişmiştir. Özellikle adipoz doku üzerine yapılan araştırmalar sonucu ilk olarak adipoz dokudan salınan adipsin (complement factor D), sonrasında beyin ile adipoz doku arasında iletişim sağlayan leptin tanımlanmıştır [45, 46]. Daha sonra bu listeye adiponektin, resistin, visfatin gibi adipokinler eklenmiştir [47]. Adipoz dokudan salınan moleküller araştırılırken metabolik olarak aktif durumdaki kas dokusu üzerine olan etkileri de incelenmiş ve egzersiz ile bu adipokinlerde değişimler olduğu görülmüştür. Bu nedenle kas dokunun da metabolizmayı düzenleyen, endokrin etkisi olan moleküller salgılayabileceği fikri ortaya çıkmıştır. Ayrıca adipoz dokudan salgılanan çoğu molekül (adiponektin hariç) [48] proinflamatuvar etkinliği olduğu, obeziteye bağlı metabolik ve kardiovasküler hastalıkların gelişmesine ortam hazırladıkları tespit edilmiştir. Bu tespit adipoz doku karşısında koruyucu özelliği olan bir doku ya da dokuların varlığının araştırılmasına sebep olmuştur.

Kısa periyotlarda olsa bile fiziksel inaktivite durumunda bazı belirtiler ortaya çıkmıştır. Bunlar insülin duyarlılığında azalma, postprandial kan şekerinde yükselme, kas kitlesinde azalma ve viseral yağ dokusunda azalmadır [49, 50]. Fiziksel inaktivite durumunda kronik hastalıklar, prematür ölümler, kardiovasküler hastalık, kolon kanseri, meme kanseri ve osteoporoz risklerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır [51, 52, 53].

Yağ dokusunun, endokrin organ olarak görülmesinden önce kas hücrelerinin bazı hormonal faktörleri üretip salgıladığı düşüncesi oluşmuştur. Yıllar önce araştırmacılar kontraksiyonlar sebebiyle oluşan glikoz ihtiyacına cevap olarak, kas hücrelerinden salınan hormonal bir faktör tanımlamışlardır [54]. Yetersiz bilgilerin olduğu dönemde bu faktör “egzersiz faktörü” olarak tanımlansa da, sonrasında yapılan çalışmalarda çok sayıda hormonal etkisi olan faktörün salındığı tespit edilmiştir [55]. İskelet kası yağ dokusunun, beyin ve karaciğer gibi diğer organlarla iletişime geçebildiği fikri oluşmuştur.

İskelet kası, vücut ağırlığının %40’ndan oluşan en büyük organdır [56]. 2003 yılında endokrin etkisi bu sitokinlere “miyokin” adı verilmesi önerilmiştir [55]. Miyokin adı verilen yapılar arasında interlökin-6 (IL6), interlökin-7 (IL7), interlökin-8 (IL8), lösemi inhibitör faktör (LIF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF1) ve irisin sayılabilir [57].

Sonuçta kas dokusundan egzersiz yapılması ile adipoz dokunun etkilerine karşı koruyucu etkinliği olan proteinlerin salgılandığı ortaya çıkmıştır (Şekil 3).



Şekil 3:İrisinin egzersiz ile etkileri

2.3.İrisin

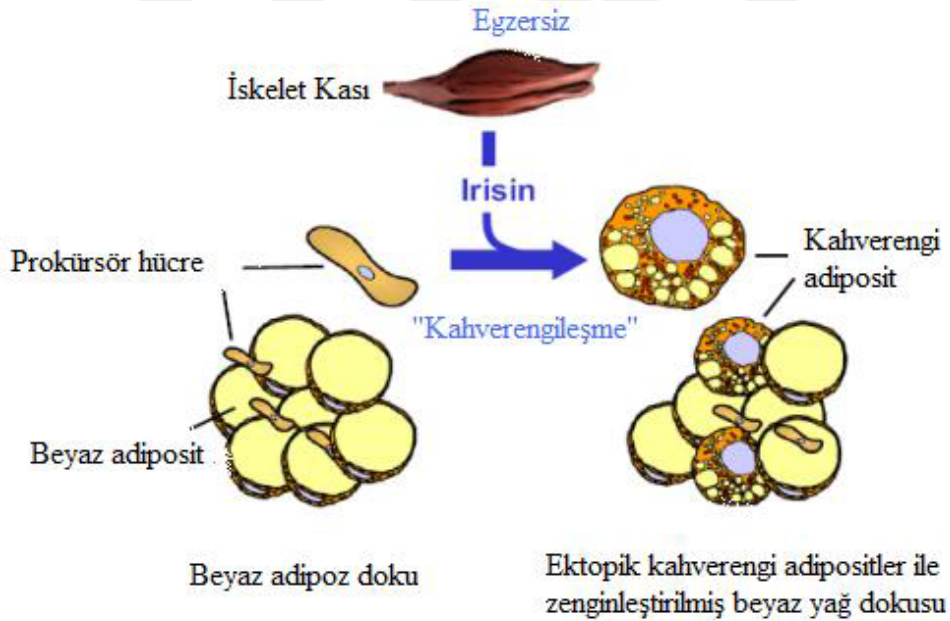
İrisin 112 aminoasitten oluşan 12, 587 kDa molekül ağırlığında olup 2012 yılında kas dokudan izole edilen bir proteindir [58]. İrisin iskelet kasında bulunan fibronektin tip III domain içeren protein 5 (FNDC5) 'in, henüz bilinmeyen bir proteaz tarafından koparılmasıyla oluşur ve glikoprotein yapısındadır. Araştırmalarda irisinin subkutan adipoz doku, kalp kası, beyin-omurilik sıvısı, insan anne sütü ve tükürük bezlerinde de olduğu saptanmıştır [59, 60, 61].

FNDC5 iki fibronektin bölgesine ve hidrofobik bölge içeren bir sinyal peptide sahiptir [62, 63]. FNDC5'in insanlarda başta kas, perikardiyum, rektum ve beyin olmak üzere 47 farklı dokuda varlığı gösterilmiştir [64]. Yapılan çalışmalar transmembran FNDC5'in, hücrel FNDC5'ten daha büyük olduğunu bildirmektedir. Bu durum araştırmacıların proteinin bir parçasının salgılanmadığını sorgulamalarına neden olmuştur [58, 65]. Bu yapıyı dikkate alan araştırmacılar FNDC5'in tip I membran protein olarak sentezlendiği, ardından proteolitik olarak kesildiği ve proteinin amino (N) terminal kısmının ekstrasellüler ortama bırakıldığı varsayımını oluşturmuştur. Bu varsayımla yapılan çalışmalarla, irisinin henüz bilinmeyen bir proteaz tarafından FNDC5'in parçalanmasıyla dolaşıma katıldığını, fare (*Mus musculus*) ve insandaki bu peptidin %100 oranında benzerlik gösterdiğini, diğer canlılarda ise, bu benzerliğin önemli düzeyde korunduğunu belirlenmiştir. Önceden bilinmeyen bu peptide kastan diğer dokulara sinyal ilettiği için Yunan ulak tanrıçası İris'ten esinlenerek irisin adı verilmiştir. İrisinin bölünmesi ve serbestleşmesi epidermal büyüme faktörü ve alfa dönüştürücü büyüme faktörü gibi transmembran polipeptitler ile benzerdir [58].

FNDC5 gen ifadesinin artışına, egzersiz tarafından uyarılan ve enerji harcanmasına neden olan peroksisom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) ve PPAR γ koaktivatör 1-alfa (PGC1- α) aracılık eder. PGC1- α biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasına aracılık eden bir transkripsiyonel koaktivatördür ve oksidatif metabolizmayı kontrol eder [66, 67]. PGC1- α aracılığıyla sentezlenen ve salınan beş farklı protein olduğu düşünülmektedir: FNDC5, interlökin-15 (IL-15), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Beta (VEGF β), Lösince-zengin alfa-2-glikoprotein-1 (Lrg1) ve metaloproteinaz doku inhibitörü-4 (TIMP4) [71]. FNDC5

kahverengileşmeyi sağlayan UCP1 gibi genlerin ifadelerini düzenler [58, 68]. Yapılan bir çalışmada yağ doku kültür ortamına eklenen 20 nM FNDC5'in UCP1 ifadesini yaklaşık olarak 7 kat arttırdığı gözlenmiştir [58]. UCP1 atışı adenzintrifosfat (ATP) sentezini engeller ve ısı oluşumuna neden olarak enerji harcanmasına yol açar [69]. Kahverengi adipoz dokuda termogenez aktivasyonunu FNDC5'in düzenlediği ortaya çıkmıştır.

İrisin beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlayarak enerji kullanımı teşvik eden termojenik bir proteindir. İrisin egzersiz sırasında, iskelet kasında bulunan FNDC5 moleküllerinin parçalanmasıyla dolaşıma katılır [58]. İrisinin bilinen en önemli fizyolojik rolü, beyaz yağ dokudan kahverengi yağ dokuyu geliştirmesidir ki, bu gelişimi başta UCP1 olmak üzere diğer kahverengileşmeyi sağlayan protein düzeylerini artırarak yapar [70]. Enerji deposu olarak isimlendirilen beyaz yağ doku seviyesi azalır ve depolanan enerji açığa çıkar (Şekil 4).



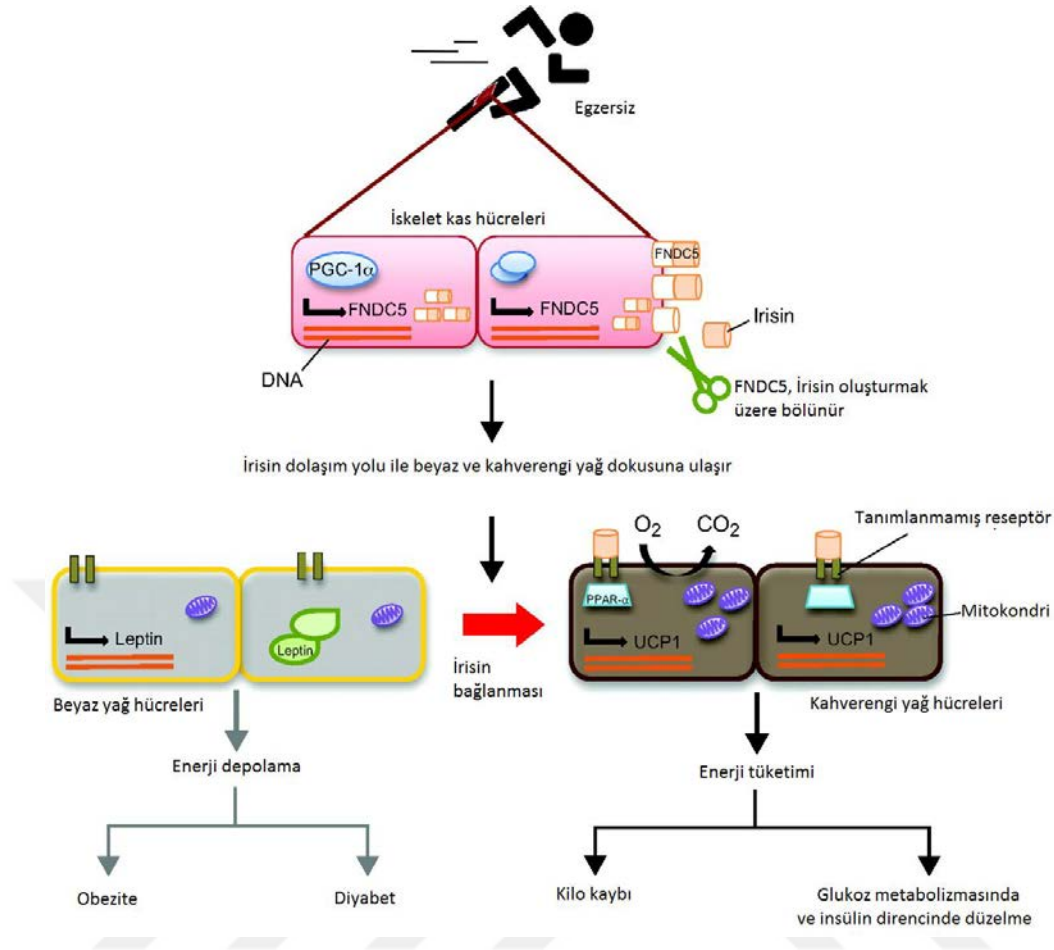
Şekil 4: Beyaz yağ dokusunda irisinin kahverengileşmeye etkisi

İrisin, araştırmacıların ilgisini çeken bir hormon olmuştur ve obezite ile tip 2 diyabet başta olmak üzere, birçok da, metabolik hastalığın tedavisine ışık tutacağı

tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalar irisin ile bu hastalıkların ilişkisi üzerinedir [71, 72].

Bostrom ve arkadaşları irisini tanımladıkları çalışmalarında, irisinin farklı kısımlarının insan ve fare plazmasında bulunduğunu ve FNDC5 ifadesindeki değişimlerin ise bu yapıların düzeyinde etkili olduğunu vurgulamıştır [58]. Genellikle kahverengi yağ hücresi yetişkinlerde az miktarda iken bebeklerde ve çocuklarda ise sıkça rastlanan bir hücredir [73]. Kemirgenler esas olarak fetal dönemde gelişebilen farklı anatomik bölgelerde kahverengi yağ hücrelerine sahiptir. Transgenik farelerde kasta PGC1- α 'nın çok az miktar yüksekliği, yaşa bağlı obezite ve diyabete karşı direnç sağlar ve yaşam süresini uzatır. Daha önceki çalışmalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre tip iki diyabette, miyositlerde PGC1- α ekspresyonunun ve aktivitesinin aynı zamanda da irisin sirkülasyonunun düşük olduğu belirtilmiştir [74]. FNDC5 kültür ve fare modellerinde UCP1 seviyelerini artırarak subkutan adipositlerin kahverengi yağ hücresine dönüşmesine ve termogeneze katkıda bulunduğu belirtilmiştir. FNDC5'i tam eksprese edebilen adenoviral vektörler kullanılarak, karaciğer FNDC5'in mRNA'sında 15 kat artış ve plazma irisin seviyelerinde de 3-4 kat artış olduğu bildirilmektedir. Böylece yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde glukoz toleransı iyileşme göstermiştir [58].

Bostrom ve arkadaşları irisinin egzersiz sonrası iskelet kasındaki FNDC5 ekspresyon düzeyindeki artışa paralel olarak dolaşımdaki irisin düzeyinin de arttığı bildirilmektedir [58] (Şekil 5). Yapılan bazı çalışmalar, Bostrom ve arkadaşlarını desteklemektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmada, egzersiz sonrası ilk birkaç saat içerisinde, dolaşımdaki irisin düzeyinin geçici olarak arttığı bulunmuştur [75]. Diğer bir çalışmada ise, akut egzersiz ile irisin düzeyinin yaklaşık %20 oranında arttığı gösterilmiştir [64].



Şekil 5: Egzersiz ile indüklenen PGC1- α ve irisinin yağ doku üzerine etkileri

Son yapılan çalışmalarda PGC1- α mRNA seviyesi ve fiziksel egzersizle irisin FNDC5 gen ekspresyonu ve irisin seviyeleri ilişkili bulunmuştur. İnsan dokusunda, FNDC5 ekspresyonunun dağılımı farede tanımlanan bulgulara benzer biçimde, yağ dokusuna göre kas dokusunda daha fazla artış gösterdiği tespit edilmiştir. Aslında dolaşımdaki irisin yoğunluğunun düşüşü, yaşla ilgili kas kaybıyla ilişkilidir [76, 77]. Bir diğer çalışmada ise irisin seviyelerinin vücut kütle indeksi, açlık kan şekeri ve total kolesterol ile pozitif korelasyonlu olarak değiştiği gözlenmiştir. Ayrıca obezite cerrahisine bağlı kilo kaybından sonra, dolaşımdaki irisin seviyeleri ile kas FNDC5 gen ekspresyonunun önemli derecede azaldığı saptanmıştır [78]. Gelecekte, obezite ve obeziteye bağlı metabolik hastalıklarda, irisininterapotik etkinlikte kullanılabileceği düşünülmektedir (Şekil 5).

2.4.Leptin

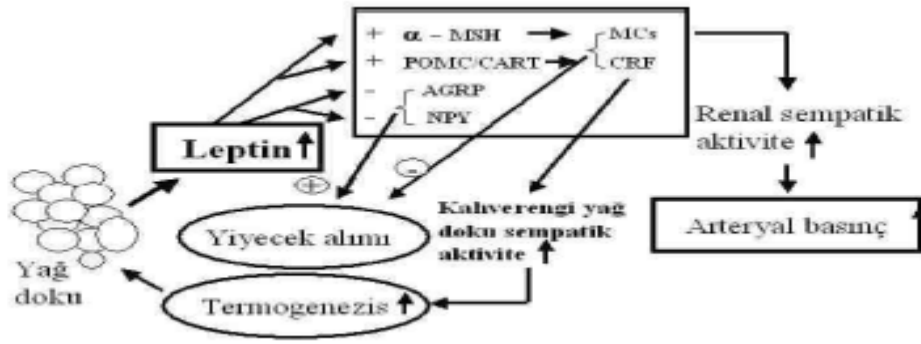
Leptinadipoz dokudan salgılanır [79]. Leptin 16 kDa ağırlığında 167 amino asit içeren protein yapılı bir hormon olarak 1994 yılında ilk kez tanımlanmıştır [80]. Yağ eriten hormon olarak da adlandırılan leptin, Yunancadan “leptos (ince)” kökünden türetilmiştir [81].

Başlangıçta doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili bir faktör olduğu düşünülmüştür [82]. Daha sonra yapılan çalışmalarla hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ile yiyecek alımı arasında düzenleme yapan çok önemli bir hormon olduğu tespit edilmiştir [83] (Şekil 6). Diğer çalışmalar ile cinsel gelişim, üreme gibi birçok fizyolojik olayda görev aldığı ispatlanmıştır [84]. Leptin esas olarak yağ dokusundan sentezlenir. Beyine enerji depolarının durumu hakkında bilgi verirken, birçok nöroendokrin mekanizmayı da etkiler[81].

Leptin OB geni tarafından sentezlenir ve bu gen sıçanlarda 6.kromozomda, insanlarda ise 7.kromozomdadır [85]. Besin alımını azaltan, enerji harcamasını artıran ve çeşitli faktörlerle düzenlenen bu hormon, en yüksek düzeylere gece saat 00:00-04:00'da ulaşır [79, 86]. Adipoz dokudan başka plasentada ve midenin epitelyum hücrelerinde, hipofiz bezinde, meme bezinde ve iskelet kasında sentezlenirken atılımı ise böbrekler yoluyla gerçekleşir [87].

Leptinin tokluk sağlayıcı etkisinin yanı sıra immün sistem ve metabolizmadaki önemli etkileri ile ilgili çalışmalar vardır [88, 89, 90]. Leptin reseptörleri kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, dalak, böbrek, pankreas, timus, prostat, testis, over dokularında bulunur [84, 91]. Serumda ve yağ dokusunda leptin seviyelerinin düşmesi beyinde enerji açığı bulunduğunu göstermektedir [91, 92]. Sempatik sinir sisteminin aktivitesini arttıran yapılardan biri de leptindir [91].

İmmünitede rolü ise enflamasyon sırasında leptin düzeyi artar ve bu artış vücudun enflamasyona verdiği yanıtta önemli olduğu fikrini oluşturmuştur [93, 94]. Enflamasyonla ortaya çıkan iştahsızlığın akut faz yanıtı olduğu ve enflamasyon ürünlerinin de sitokin (IL'ler, TNF α , interferonlar) yapımını uyardığı düşünülmektedir. Sitokinler de leptin ekspresyonunu artırır ve leptin gıda alımını azaltır. Bu sebeple inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen iştahsızlıktan, özellikle TNF α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve bu etkilerde leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir [95].



Şekil 6: Leptinin iştah artıran ve azaltan etkilere karşı cevabı. AGRP ve NPY'nin iştah arttıran etkisini engellerken, α MSH ve POMC/CART'ın iştah azaltan etkisini aktive eder. (AGRP; aquoti related peptit, NPY; nöropeptit, POMC; proopiomelanokortin, CRF; kortikotropin releasing faktör, MSH; melanosit stimüle edici hormon, MCs; melanokortin).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla leptinin üreme sisteminde de etkileri olduğu, insan plasentasının leptin üreterek fetal dolaşıma ve amniyotik sıvıya verdiği tespit edilmiştir [96].

Leptinin birçok periferik ve santral etkilerinin, endokrin sistemle etkileşimde olması, yeni çalışmalara yol açmıştır. Obezitedeki rolü, diyabet, iştah, termogenez, immün sistem ve üreme, uyku, cinsel davranış, depresyon, anksiyete, anoreksiyanervoza, bipolar bozukluk, alkol kullanım bozukluğu, psikotroplara bağlı kişilik değişiklikleri bu çalışmalar arasındadır [91, 97]. Yapılan çalışmalar ile anksiyete ve depresyonda leptinin önemli olabileceği düşünülmüştür [94, 98]. Anoreksiya nervoza (AN) hastalarında iyileşme döneminde, kilo alımıyla serum leptin seviyeleri değişiklik göstermektedir [94]. YingLi ve arkadaşları yaptıkları

çalışmada, AN'li hasta grubunda serum leptin düzeyini kontrol grubundan düşük bulmuştur [99]. Bu konuda yapılan bir çalışmada ise AN'lı hastalarda düşük leptin düzeyinin azalmış metabolizma hızıyla ilgili olduğu düşünülmüştür [100]. Leptinin iştahı düzenleyen hormonlarla ilişkisi ise leptin tarafından düzenlenen peptitin bulunmasıyla leptinin alkol arama davranışında bir modülatör olabileceği fikrini öne sürmüştür [101]. Alkol bağımlısı hastalarda, alkolü bıraktıktan sonra alkol arama davranışıyla plazma leptin seviyesinin ilişkili olduğu bulunmuştur [102]. Yapılan bir çalışmada günlük orta miktarda alkol alımının leptin salınması üzerinde inhibe edici etkisi olduğu ifade edilmiştir [103]. Bu çalışmaya göre alkolün leptin salınımını azaltan bir iştah açıcı gibi etki gösterdiği bildirilmiştir. Leptin konusunda yapılan çalışmaların bir kısmı da duygu durum bozuklukları ile ilgilidir. Depresyonda ve mani de kolesterol seviyeleri çalışılmıştır [104, 105]. Leptinin nöroendokrin sistem ve kolesterol ile ilişkili olması duygu durum bozukluklarında çalışma yapılmasına neden olmuştur. Bipolar hastalarda serum leptin ve kolesterol seviyesi negatif, ortalama kolesterol ve leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur [106].

Antidepresanlarla ve leptin düzeyleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır [107, 108]. Psikiyatride en yaygın olan konu antipsikotiklere bağlı kilo alımının leptin ile ilişkisidir ve şizofrenide serum leptin seviyeleri araştırılmıştır [109, 110]. Antipsikotiklere bağlı kilo alımıyla ilgili olarak leptin ve TNF- α seviyelerinde artış gözlemlenmiş ve bu artışın kilo alımı sebebi değil sonucu olduğu yorumlanmıştır [111]. Şizofreni ve depresyon hastalarında yapılan çalışmada ise şizofreni ve depresyon gruplarında serum leptin düzeyleri sağlıklı gruba göre düşük bulunmuş, ayrıca şizofreni grubunun serum leptin düzeyi depresyon grubundan daha da düşük bulunmuştur [112].

2.5.Adiponektin

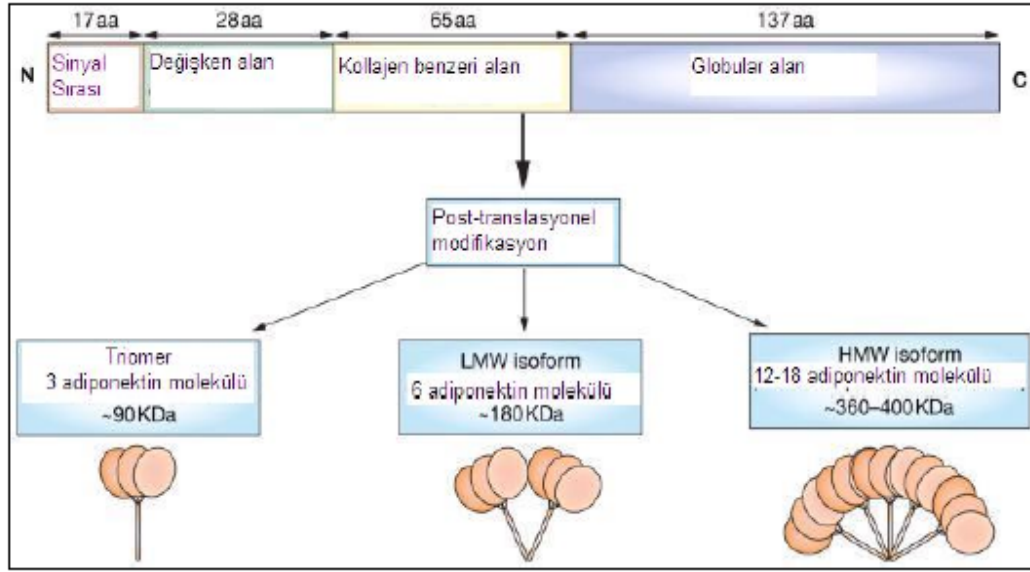
Adiponektin 1995-1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunmuş, bu sebeple de farklı isimler verilmiştir. Scherer ve arkadaşları tarafından “adipocytecomplement-related protein of 30kDa (Acrp30)” olarak, diğerleri tarafından ise “adiposemostabundant gene transcript 1 (apM1)”, ”adipoQ” ve “gelatinbinding protein of 28 kDa (GBP28)” olarak adlandırılmıştır [113, 114].

Adiponektin, yaklaşık 244 aminoasit içeren 30 kDa ağırlığında, insülin duyarlılığını ve enerji metabolizmasını düzenleyen bir moleküldür [115, 116]. Başlıca beyaz yağ dokudan sentez edilir ve serumda yüksek derişimlerde bulunur. Bu derişim leptin, insülin gibi diğer major hormon derişimlerinden 1000 kat fazladır [117,118]. Adiponektin sinyal alanı, kollojen yapının hakim olduğu N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu C-terminal kısımdan oluşur [119] (Şekil 7). Bütün haline “full-lenghtadiponektin”, serumda proteazlarla kesilerek oluşana ise “globüleradiponektin” denmiştir (Şekil 7). Plazmada tamamına yakını full-lenght yapıda küçük bir miktarı globüler yapıda olduğu saptanmıştır [120].



Şekil 7:Adiponektinin primer yapısı

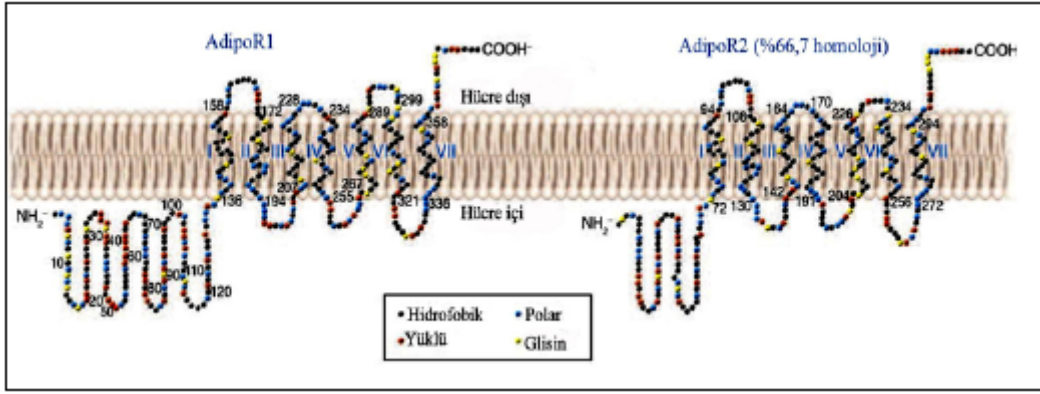
Adiponektin insan plazmasında düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimer, orta moleküler ağırlıklı (MMW) hegzamer ve yüksek moleküler ağırlıklı oligomer (4-6 trimer) olarak bulunur. Plazmada monomerik formu bulunmaz (Şekil 8).



Şekil 8:Adiponektinin yapısı ve formları

Bu üç adiponektin molekülü disülfid köprüleriyle bağlanarak yüksek molekül ağırlıklı formları oluştururlar [121].Adiponektinin farklı formlarının değişik biyolojik aktiviteleri olduğu için farklı fonksiyonları vardır [122].Tüm formlar dolaşımında sabit olduğundan birbirine dönüşmezler, relatif olarak uzun ömürlü olup yarı ömürleri yaklaşık 15 saattir.

2003 yılında yapılan çalışmalarla adiponektinin iki farklı reseptör formu (AdipoR1 ve AdipoR2) klonlanmıştır. İki izoformda G protein aracılı yüzey membran protein olup hem adipositler hem de birçok hücre tipinde eksprese edilir [123] (Şekil 9).



Şekil 9: Adiponektin Reseptörlerinin (AdipoR1 ve AdipoR2) Yapısı

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte endotelial hücreler ve makrofajlarda anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı, erken dönem aterosklerozda koruyucu rol aldığı saptanmıştır. Adiponektin, TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder. Bunu da doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikerek yapar [124, 125, 126]. Bu anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkilerinden dolayı major depresyon ve obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) plazma adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır [127, 128, 129]. Sitokinlerle adiponektin arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmiştir [130].

Adiponektin sentezini kontrol altında tutan mekanizmalar henüz tam olarak belirlenmemiştir. Adiponektin ekspresyonunu düzenleyen tek hormonun insülin olduğu vurgulanmıştır. İnsülin tedavisinin adiponektin geni ekspresyonunu baskıladığını ve mRNA düzeyini doza ve zamana bağlı olarak azalttığı belirtilmiştir [131, 132].

Adiponektin başlangıçta metabolik sendrom açısından klinik ilgi odağı olmuştur. Daha sonra ise psikiyatrik ilaç kullanımına bağlı metabolik riskler açısından mercek altına alınmış, son günlerde ise major psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkisi araştırılmıştır. OKB’de, panik bozuklukta, depresyonda, demansta, alkol bağımlılığında, uyku bozukluğunda, bipolar afektif bozuklukta ve anoreksiya nevrozda çalışılmıştır [124, 133, 134]. OKB ve panik bozuklukta yapılan

çalışmalarda plazmada düşük adiponektin seviyesi tespit edilmiş ve bu hastaların kardiyak yönünden izlenmesi gerektiği düşünölmüştür [129].

2013 yılında ratlarda yapılan bir çalışmada adipositokinlerin sinyal yollarındaki bozulmanın depresyon ve anksiyeteye sebep olabileceği belirtilmiş, insanlardaki bazı depresif semptomlarla da korelasyonu olduğu saptanmıştır [125]. Adiponektinin iştah ve kilo düzenlemesi ile çalışılmış depresyon, anksiyete ve alkol bağımlılığında yeni tedavilere ışık tutacağı belirtilmiştir [131]. Ayrıca demansiyel süreçte adiponektin ve leptinin önemi vurgulanmış ve demansiyel süreçten adipositokinlerin disregölasyonun sorumlu olabileceğinden tedavide adipositokinlerin yararlı olabileceği düşünölmüştür [134].

Atipikantipsikotik alan, kilo artışı ya da dislipidemisi olan hastalarla yapılan çalışmada adiponektinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir [135]. Yaşlı depresyon, hafif kognitif bozukluk, Alzheimer ve depresif hasta serumlarında düşük adiponektin seviyesi bulunmuş fakat hastalığın sebebi mi sonucu mu olduğunun anlaşılması için daha fazla çalışma yapılmasına karar verilmiştir [136, 137]. Yeni nesil antipsikotik alan şizofreni hastalarında plazma adiponektin seviyesini düşük ve normal açlık glukozundaki bozulmaları adipositokinlerindisregölasyonunu bağlı olduğu bulunmuştur [137]. Bir günlük uykusuzluk sonrası gençlerde yapılan çalışmada leptin seviyesi yükselirken adiponektinde fark bulunmamıştır [138]. Depresyon hastaları antidepresan tedavi almaktayken adiponektin seviyesinde bir değişiklik olmamıştır [139].

Otistik kişilerde adiponektin seviyesi düşük bulunmuş ve adipositokinlerin otizm patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünölmüştür [140]. Major depresyonlu hastalarda ise serum adiponektin düzeyi düşük bulunmuştur [141]. Adiponektinin şizofrenide metaboliksendromlailişkisi araştırılmış ve anlamlı bulunmuştur [142]. Yapılan bir çalışmada antipsikotik ilaç kullanan şizofreni hastalarında adiponektinin anlamlı bir belirteç olduğu ve metabolik sendromlu hastalarda düşük serum adiponektin seviyesi tespit edilmiştir [143].

İlk atak psikoz hastalarında tedavi ile gelişebilecek diyabet ve kardiyak hastalık risklerini değerlendirmede adiponektine de bakılmış ve tedavi sonrasında

serumda adiponektin seviyesi düşük bulunmuştur [144]. Corell ve arkadaşları antipsikotiklere bağı kilo alımında genetik bileşenlerin altını çizmiş ve özellikle leptin, grelin, TNF, adiponektin, histamin 1 (H1), dopamin 2 (D2), alfa 1, beta 2-3 adrenerjik reseptör genlerinin üzerinde çalışmalar yapılması gerektiğini ve tedavi hedefinde önemli olabileceğini vurgulamışlardır [145].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereç

3.1.1.Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- ELISA okuyucu (GF-M3000)
- ELISA mikropalak yıkayıcı (GF-W3000)
- Sabit başlıklı masa üstü santrifüj (HettichRotina 380R)
- Otomatik pipet uçları (mavi, sarı, beyaz)
- Manyetik karıştırıcı (Nüve MK 218)
- Falcon tüpü (ISO LAB tubes/sterile)
- Eldiven (BeybiLatex M)
- Ependorf tüp (1500µL)
- Derin dondurucu (Ariston-80)
- Mikropipetler (Gilson1000 µL, 500 µL, 100µL, 10µL)
- Balon joje (Teknik cam, 1L, 2L)
- Damıtık su
- Tüplük
- Parafilm (BEMIS)
- Manyetik balık karıştırıcı
- Huni
- Mezür
- Peçete

3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Kitler

- Human Irisin (Iri) Elisa Kit (YH Biosearch Laboratory)
- Human Adiponectin (ADP) Elisa Kit (YH Biosearch Laboratory)
- Human Leptin (Sandwich) Elisa Kit (DRG –diagnostic)

3.2.Yöntem

3.2.1.Hasta Grubu

Çalışmada hasta grubu, Sivas Numune Hastanesine başvuran, Diagnosticand Statistical Manual of Disorder-Test Revised (DSM-V) ölçütlerine göre şizofreni tanısı konmuş 6'sı kadın 24'ü erkek olmak üzere 30 kişi ile oluşturuldu. Hastalar yaş, cinsiyet, sigara kullanımına önem verilerek belirlendi. Çalışma öncesi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 10.03.2015 tarihli ve 2015-03/05 sayılı karar ile onay alınmıştır [Ek-1].

3.2.2 Kontrol Grubu

Cinsiyet açısından eşleştirilen, yaş ve sigara kullanımı bakımından benzer 8'i kadın 22'si erkek olmak üzere 30 gönüllü sağlıklı kişi ile kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve kontrol grupları için bilgi formu karşılıklı soru-cevap şeklinde dolduruldu [Ek-2].

3.2.3.Kan Örneklerinin Toplanması

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen her bir bireyden 5 ml kan örneği steriljelli biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika sabit başlıklı masa üstü santrifüj ile santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar ependorf tüplere kısımlandırılarak irisin, leptin, adiponektin düzeylerini belirlemek üzere analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi.

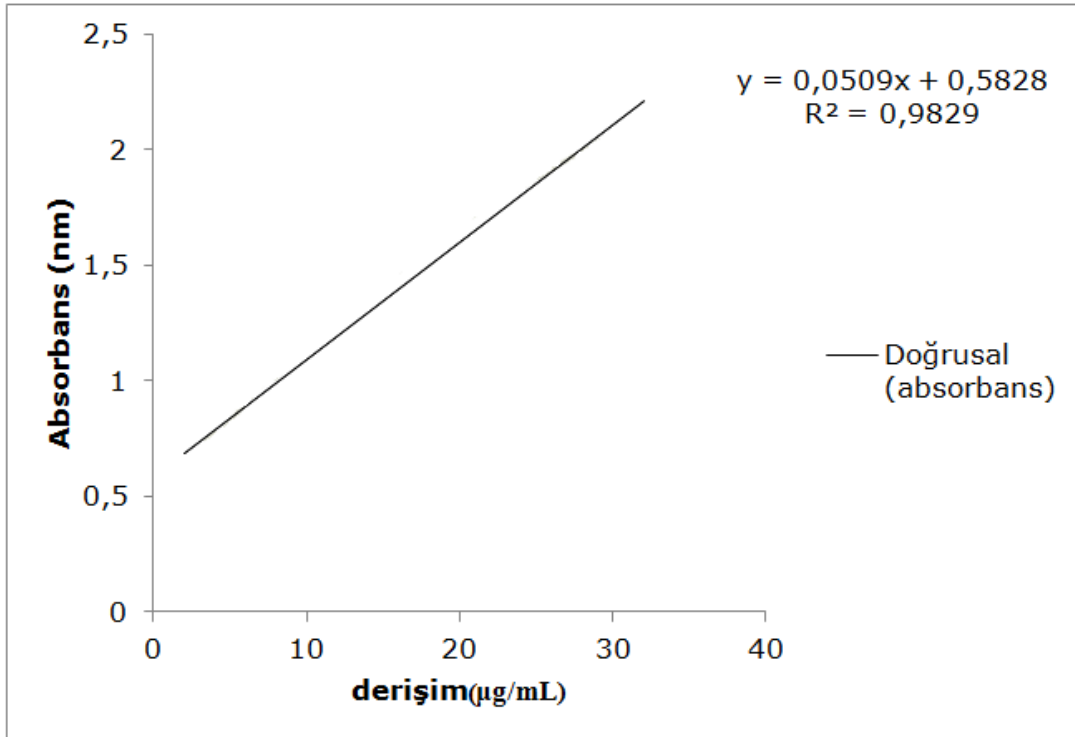
3.2.4.Serumda İrisin Tayini

Hasta ve kontrol gruplarının serumlarında adiponektin düzeyleri Human Irisin (İrı) ELISA kiti kullanılarak yapılmıştır.

Testin Prensibi: İnsan irisin ELISA kiti çift antikor sandviç prensibine dayanır. Bir plakta insan irisin monoklonal antikorlarıyla kaplı 96 adet mikrotiter kuyu mevcuttur. Standartlar ve hasta örnekler kuyuya pipetlenir ve inkübe edilir. Sandviç kompleksi oluşturulur. İnkübasyondan sonra streptavidin HRP eklenir. Bağlanmayan materyaller inkübasyondan sonra yıkanır. Daha sonra bağlanan materyallerde irisin düzeyini saptamak için Kromojen A ve Kromojen B eklenir ve renk irisin miktarıyla orantılı olarak gelişir. Stop solüsyonu ile renk maviden sarıya doğru değişir ve renk yoğunluğu 450 nm'de ölçülür.

Testin Yapılışı: Bütün reaktifler, örnekler ve standartlar oda sıcaklığına getirildi. Standartların hazırlanışı aşağıda gösterilmiştir. Standartlardan 50 µl ve üzerine 50µl HRP, örneklerden 40 µl üzerine 10µl ADP antikoru ve 50 µl HRP, kör olacak kuyucuğa ise 10 µlADP antikoru ve 50µl HRP eklendi. Bu işlem tamamlandıktan sonra üzeri kapatılarak 37 °C de 1 saat inkübe edildi. Yıkama çözeltisi kullanılmadan önce 30 kat seyreltildi. Her bir kuyucuk 350µl ile 5 kez yıkama çözeltisi ile yıkandı. Daha sonra yine her kuyuya ilk olarak 50µl KromojenA ikinci olarak 50µl Kromojen Bpipetlendi ve 37 °C sıcaklıkta ışısız bir ortamda 10 dkinkübe edildi. İnkübasyon sonrasında mavi renk oluşumu gözlendi. Ardından kuyulara 50µl stop çözeltisi eklenmesiyle mavi rengin sarıya dönüşümü gözlendi veabsorbans değerleri 450 nm’de10 dakika içinde belirlendi.

Hesaplama: İnsan irisin Elisa kiti kullanılarak irisin tayini yapıldı. Standartlara ait absorbans değerleri derişimlerine karşı grafiğe geçirilerek grafiğin eğimine ait denklem ve R² değeri bulundu (Şekil 10). Standart eğri denkleminde her bir numunenin derişimi hesaplandı.



Şekil 10:İrisin standart eğri grafiği

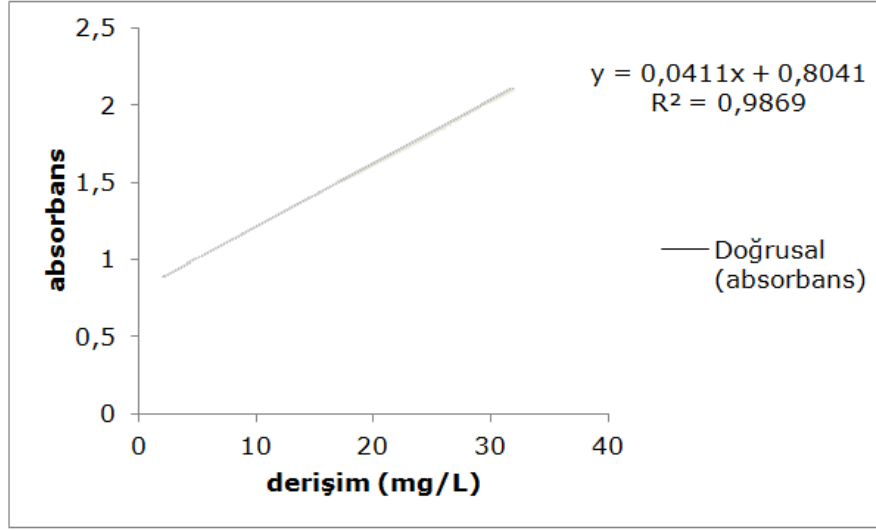
3.2.5.Serumda AdiponektinDüzeyi Ölçümü

Hasta ve kontrol gruplarının serumlarında adiponektin düzeyleri Human Adiponectin (ADP) ELISA kiti kullanılarak yapılmıştır.

Testin Prensi: İnsan adiponektin ELISA kiti çift antikor sandviç prensibine dayanır. Bir plakta insan adiponektinmonoklonal antikorlarıyla kaplı 96 adet mikrotiter kuyu mevcuttur. Standartlar ve hasta örnekler kuyuya pipetlenir ve inkübe edilir. Sandviç kompleksi oluşturulur. İnkübasyondan sonra streptavidin HRP eklenir. Bağlanmayan materyaller inkübasyondan sonra yıkanır. Daha sonra bağlanan materyallerde adiponektin düzeyini saptamak için Kromojen A ve Kromojen B eklenir ve renk adiponektin miktarıyla orantılı olarak gelişir. Stop solüsyonu ile renk maviden sarıya doğru değişir ve renk yoğunluğu 450 nm'de ölçülür.

Testin Yapılı: Bütün reaktifler, örnekler ve standartlar oda sıcaklığına getirildi. Standartların hazırlanışı aşağıda gösterilmiştir. Standartlardan 50 µl ve üzerine 50µl HRP, örneklerden 40 µl üzerine 10µl ADP antikor ve 50 µl HRP, kör olacak kuyucuğa ise 10 µl ADP antikor ve 50µl HRP eklendi. Bu işlem tamamlandıktan sonra üzeri kapatılarak 37 °Cde 1 saat inkübe edildi. Yıkama çözeltisi kullanılmadan önce 30 kat seyreltildi. Her bir kuyucuk 350µl ile 5 kez yıkama çözeltisi ile yıkandı. Daha sonra yine her kuyuya ilk olarak 50µl KromojenA ikinci olarak 50µl Kromojen B pipetlendi ve 37 °C sıcaklıkta ışısız bir ortamda 10 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında mavi renk oluşumu gözlemlendi. Ardından kuyulara 50µl stop çözeltisi eklenmesiyle mavi rengin sarıya dönüşümü gözlemlendi ve absorbans değerleri 450 nm'de10 dakika içinde belirlendi.

Hesaplama: İnsan adiponektinElisa kiti kullanılarak adiponektin tayini yapıldı. Standartlara ait absorbans değerleri derişimlerine karşı grafiğe geçirilerek grafiğin eğimine ait denklem ve R^2 değeri bulundu (Şekil 11). Standart eğri denkleminde her bir numunenin derişimi hesaplandı.



Şekil 11: Adiponektin standart eğri grafiği

3.2.6. Serumda Leptin Düzeyi Ölçümü

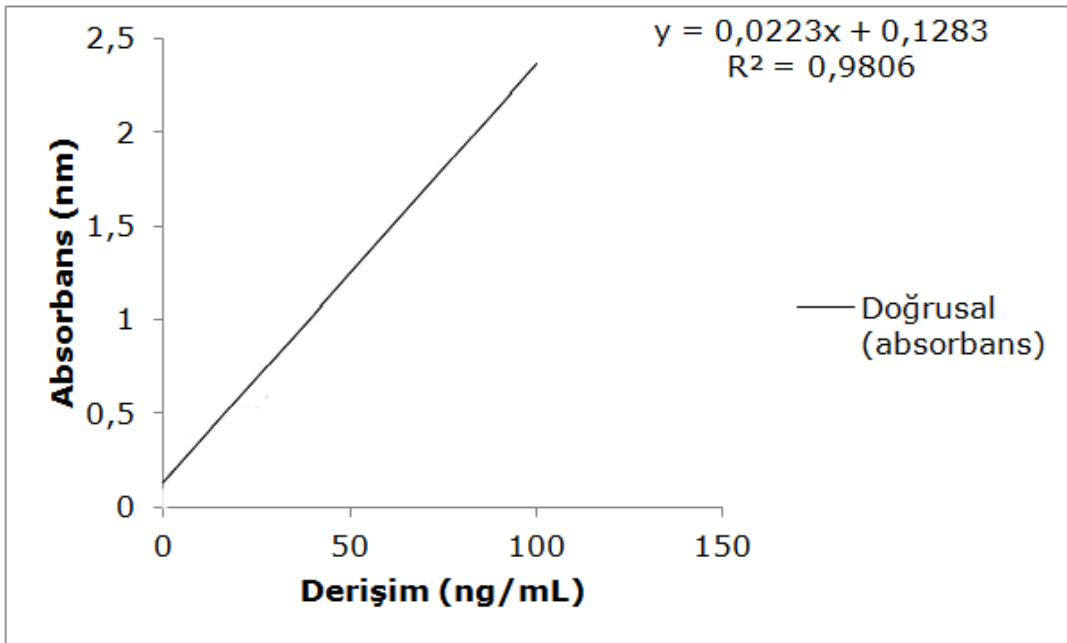
Hasta ve kontrol grubunun serumlarında leptin düzeyleri DRG Leptin ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür.

Testin Prensi: DRG Leptin ELISA kiti sandviç prensibine dayanır. Bir plakta insan spesifik leptin monoklonal antikorlarıyla kaplı 96 adet mikrotiter kuyu mevcuttur. Standartlar ve endojen leptin içeren hasta örnekler kuyuya pipetlenir ve inkübe edilir. Sandviç kompleksi oluşturulur. İnkübasyondan sonra bağlanmayan materyaller yıkanır. Daha sonra bağlanan materyallerde leptin düzeyini saptamak için Steptavidin peroksidaz enzim kompleksi eklenir. Substrat solüsyonu kuyulara eklenir ve renk leptin miktarıyla orantılı olarak gelişir. Stop solüsyonu ile renk maviden sarıya doğru değişir ve renk yoğunluğu 450 nm’de ölçülür.

Testin Yapılı: Bütün reaktifler, örnekler ve standartlar oda sıcaklığına getirildi. Standartlardan ve örneklerden uygun kuyulara 15µl eklendi. Her bir kuyucuğa 100µl Assay Buffer eklendi ve iki saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Yıkama çözeltisi kullanılmadan 40 kat seyreltildi. Her bir kuyucuk 300µl ile 3 kez yıkama çözeltisi ile yıkandı. Daha sonra yine her kuyuya 100µl Antiserum pipetlendi ve oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi. Yıkama işlemi aynı şekilde tekrarlandı. Bu kez her bir kuyuya 100µl Enzyme Complex eklendi ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda aynı yıkama işlemi tekrar edildi. Bu aşamada her kuyuya

100µl Substrat çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında mavi renk oluşumu gözlemlendi. Ardından kuyulara 50µl stop çözeltisi eklenmesiyle mavi rengin sarıya dönüşümü gözlemlendi ve absorbans değerleri 450 nm’de belirlendi.

Hesaplama: DRG Leptin Elisa kiti kullanılarak leptin tayini yapıldı. Standartlara ait absorbans değerleri derişimlerine karşı grafiğe geçirilerek grafiğin eğimine ait denklem ve R^2 değeri bulundu (Şekil 12). Standart eğri denkleminde her bir numunenin derişimi hesaplandı.



Şekil 12:Leptin standart eğri grafiği

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylere ait çeşitli verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla SPSS 22.0 programı kullanılmış, verilerin tanımlayıcı istatistikler ve frekans dağılımlarına bakılmıştır. Grupların ikili karşılaştırmalarında normal dağılım çıkmadığı için Kolmogorof-Simirnov Parametrik olmayan testlerden Man Whitney U testi ve Khi-Kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0, 05 olarak alınmıştır.



5.BULGULAR

Bu çalışmada, Sivas Numune Hastanesinde kesin şizofreni tanısı konulmuş 30 birey ile hasta grubu, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 30 birey ile de kontrol grubu oluşturuldu.

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımı ve İstatistiksel Değerlendirmesi

Gruplar	N	X+S	P Değeri
Hasta	30	41,56±9,58	0,311
Kontrol	30	41,50±12,54	

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,311$; $p>0,05$) (Tablo2).

Tablo 3: Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait İrisin, Adiponektin , Leptin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Kontrol, X+S (Min-Max)	Hasta, X+S (Min-Max)	P Değeri
İrisin	6,00±3,52 (2,34-14,04)	8,18±4,38 (0,18-14,37)	0,025
Adiponektin	24,01±15,09 (2,19-59,90)	32,10±19,88 (0,28-60,67)	0,154
Leptin	11,78±10,98 (1,47-48,66)	9,82±13,25 (1,20-64,63)	0,101

Hasta ve kontrol grupları irisin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,025$; $p<0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının leptin ve adiponektin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$; Tablo 3).

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait İrisin, Adiponektin, Leptin Düzeylerinin Cinsiyet Yönünden Karşılaştırılması

Cinsiyet		Kontrol, X+S (Min-Max)	Hasta, X+S (Min-Max)	P Değeri
Kadın	İrisin	6,69±3,90 (0,23-8,43)	8,43±5,45 (0,23-8,43)	0,298
	Adiponektin	25,77±19,38 (7,99-59,09)	32,54±21,40 (7,99-59,09)	0,296
	Leptin	7,64±4,70 (1,86-64,63)	15,95±24,09 (1,86-64,63)	0,706
Erkek	İrisin	5,74±3,44 (0,18-14,15)	8,11±4,15 (0,18-14,15)	0,315
	Adiponektin	23,36±13,69 (31,17-60,67)	31,97±19,90 (31,17-60,67)	0,388
	Leptin	13,29±12,25 (1,20-27,90)	7,95±7,59 (1,20-27,90)	0,215

Hasta grubunda 7 kadın, 23 erkek bulunmaktadır. Kontrol grubunda ise 8 kadın 22 erkek bulunmaktadır. Hasta ve kontrol gruplarına ait irisin, leptin ve adiponektin düzeyleri cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait İrisin, Adiponektin, Leptin Düzeylerinin Sigara Alışkanlığı Yönünden Karşılaştırılması

Sigara	Kontrol, X+S (Min-Max)	Hasta, X+S (Min-Max)	P Değeri
Var	İrisin 5,59±3,51 (2,34-8,14,02)	8,45±4,38 (0,18-14,37)	0,710
	Adiponektin 22,39±14,76 (2,19-59,90)	32,76±20,85 (0,28-60,67)	0,116
	Leptin 11,60±11,72 (1,47-48,66)	8,46±8,89 (1,20-32,27)	0,218
Yok	İrisin 8,01±3,12 (3,50-11,43)	6,84±4,65 (0,23-12,03)	0,754
	Adiponektin 32,10±15,65 (9,96-49,87)	28,82±15,59 (9,29-48,47)	0,652
	Leptin 12,71±6,94 (4,45-23,52)	16,60±27,02 (1,75-64,63)	0,175

Hasta ve kontrol grubunda 25 sigara içen birey 5 sigara içmeyen birey vardır. Hasta ve kontrol gruplarına ait irisin, leptin ve adiponektin düzeylerindeki sigara alışkanlığı yönünden karşılaştırıldığında fark anlamsızdır ($p>0,05$) (Tablo 5).

6.TARTIŞMA VE SONUÇ

Şizofreni ruh hekimliğini yıllardır uğraştıran fakat bugün bile çeşitli yönleri tam açıklanamamış ruhsal bir bozukluktur. Halk arasında korku uyandıran ve ‘erken bunama’ olarak bilinen bu hastalık, genç yaşta başlayan, bireyi kişilerarası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaştıran, düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozulmaların görüldüğü ağır bir ruhsal bozukluktur [2]. Şizofreni, popülasyonun yaklaşık %1’ ini etkileyen, genellikle 25 yaşından önce başlayan ve yaşam boyu devam eden, bütün sosyal sınıflarda görülen bir rahatsızlıktır. Hastalık hakkında yetersiz bilgi olduğundan, hasta ve aileleri genellikle sosyal dışlanmadan yakınırılar. Şizofreni heterojen etiyolojili bir grup bozukluğu içerir ve kapsadığı hastaların klinik görünümü, tedaviye yanıtları ve gidişleri farklıdır [27].

Yağ dokusu enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı olarak, hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından hayat boyu sürekli hacim değiştiren bir dokudur. Yağ hücresi ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir. Bu salgı ürünleri ile endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle etkileşim halindedir [43]. Adipoz doku hakkında yapılan çalışmalarla adipoz dokudan salınan ve tanımlanan ilk adipokinadipsindir. Daha sonra bu listeye leptin, adiponektin, resistin, visfatin gibi adipokinler eklenmiştir [47]. Endokrin etkisi olan sitokinlere ise miyokin denilmiştir [55]. İrisin ise miyokinler arasında yer alırken kas dokudan salınmaktadır.

Çalışmamız da irisin, adiponektin ve leptinin şizofreni patogenezi, prognozu ve teşhisi açısından öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada yer alan hasta ve kontrol grubuna ait irisin, leptin ve adiponektin düzeyleri yaş, cinsiyet, sigara içimi yönünden karşılaştırılmıştır.

Psikiyatrik hastalıkların birçoğunun ve şizofreni tedavisinde hastalığın kronik gidişi, en uygun yanıtı elde etmede ki yetersizlikler ve yan etkiler gibi nedenlerle çoklu ilaç kullanımı söz konusudur [146]. Şizofreni ve diğer psikozların ilaçla tedavisinde son yıllarda büyük gelişmeler olmuştur. Yeni kuşak antipsikotikler, güçlü serotonin reseptör blokajına oranla daha zayıf dopamin reseptör blokajı yapan ajanlardır. Şizofreni tedavisi temelde bu özelliklere bağlı avantajlara sahiptir [147]. Ancak, antipsikotik ilaç tedavisinin kilo alma, bozulan glukoz metabolizması,

mevcut olan tip 1 ve tip 2 diyabetin ağırlaşması, yeni tip 2 diyabet başlangıcı, diyabetik ketoasidoz gibi yan etkileri de bulunmaktadır [148]. İkinci kuşak antipsikotikleri kullanan rastgele seçilmiş 300 psikiyatri hekimi ile bir anket yapılmıştır. İkinci kuşak antipsikotiklerin potansiyel endokrin yan etkisi olarak kilo artışı ve diyabetin varlığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte ankete katılanların büyük çoğunluğu, hastaları için antipsikotik tedaviyi seçerken metabolik yan etkileri göz önünde bulundurduklarını da belirtmişlerdir [149].

Antipsikotik ilaç alan tüm hastaların %50'sinde belirgin olarak kilo alımı ortaya çıkar. Yeni kuşak antipsikotik ilaçlar, klasik antipsikotiklere göre daha fazla kilo alımına neden olur [150]. Yapılan çalışmalar başlangıçta düşük kilolu olanların, tedaviye iyi yanıt verenlerin, beyaz ırk dışındaki ırklara mensup olanların ve genç yaşta antipsikotik kullanan hastaların daha fazla kilo aldıkları tespit edilmiştir [151]. Çeşitli antipsikotiklerin kilo aldırıcı özellikleri ve histamin reseptör afiniteleri arasında korelasyon bulunur. Bu sebeple antipsikotiklerin indüklediği kilo alımının mekanizmasında histaminin önemli olduğu düşünülmektedir [152]. Klozapin en yüksek histaminerjik aktiviteye sahip antipsikotiktir ve onu sırasıyla olanzapin, risperidon, ketiapin takip etmektedir. Bu sıralama, kilo alımıyla histaminerjik etkinlik arasındaki ilişkiyi doğrular [153, 154]. Benzer şekilde tioridazin ve klorpromazin de yüksek histaminerjik reseptör afinitesi gösteren, belirgin kilo alımına yol açan ilaçları içerisinde yer alır [154].

Atipik, antipsikotiklere bağlı kilo alımının mekanizmasında son yıllarda leptinin rolü dikkat çekmektedir [155]. Leptin yiyecek alımını ve enerji dengesini düzenleyen yağ hücresi hormonudur. Leptin az miktarda da beyinde sentezlenir. Yağ dokusu ne kadar fazla ise sentezi de o denli artar. Bedenin yağ dokusu miktarı hakkında hipotalamusa bilgi sağlar ve hücre içi lipid konsantrasyonunu etkiler [156]. Örneğin kilo alımı ile ilişkisi iyi bilinen klozapinin serum leptin düzeyini yükselttiği, tedavi sonlanmasında ise normal değerlere gerilediği bildirilmiştir [157]. Kilo artışı ve buna bağlı yan etkilere neden olmaları, atipik antipsikotik ilaçların heterojen reseptör bağlama özelliklerine bağlanmıştır. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda, açlık ve tokluk hissinin kullanılan ilaçların serotonin, noradrenalin, dopamin ve özellikle histamin reseptörlerine afiniteleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [158]. En fazla

kilo artışına neden olan olanzapin ve klozapinin histamin reseptörlerine en fazla bağlanan ilaçlar olmaları bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca bu ilaçların GABA/glutamat dengesini bozarak kilo artışına neden olduğu ileri sürülmektedir [159, 160].

İrisinin bilinen en önemli fizyolojik rolü, beyaz yağ dokudan kahverengi yağ dokuyu geliştirmesidir ki, bu gelişimi başta UCP1 olmak üzere diğer kahverengileşmeyi sağlayan protein düzeylerini arttırarak yapar [70]. Enerji deposu olarak isimlendirilen beyaz yağ doku seviyesi azalır ve depolanan enerji açığa çıkar. Egzersiz sonrası iskelet kasındaki FNDC5 ekspresyon düzeyindeki artışa paralel olarak dolaşımdaki irisin düzeyinin de arttığı bildirilmektedir [58].Yapılan bazı çalışmalar, Bostrom ve arkadaşlarını desteklemektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmada, egzersiz sonrası ilk birkaç saat içerisinde, dolaşımdaki irisin düzeyinin geçici olarak arttığı bulunmuştur [75]. Diğer bir çalışmada ise, akut egzersiz ile irisin düzeyinin yaklaşık %20 oranında arttığı gösterilmiştir [64].Son yapılan çalışmalarda PGC1- α , mRNA düzeyleri ve fiziksel egzersizle irisin FNDC5 gen ekspresyonu ve irisin düzeyleri ilişkili bulunmuştur. İnsan dokusunda, FNDC5 ekspresyonunun dağılımı farede tanımlanan bulgulara benzer biçimde, yağ dokusuna göre kas dokusunda daha fazla artış gösterdiği tespit edilmiştir. Aslında dolaşımdaki irisin düzeylerindeki düşüş, yaşla ilgili kas kaybıyla ilişkilidir [76, 77]. Bir diğer çalışmada ise irisin seviyelerinin vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri ve total kolesterol ile pozitif korelasyonlu olarak değiştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca obezite cerrahisine bağlı kilo kaybından sonra, dolaşımdaki irisin seviyeleri ile kas FNDC5 gen ekspresyonunun önemli derecede azaldığı saptanmıştır [78]. Gelecekte, obezite ve obeziteye bağlı metabolik hastalıklarda, irisinin terapotik etkinlikte kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda irisin düzeyleri hasta grubunda 35,57 kontrol grubunda 25,43 olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Leptin ve adiponektin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında ise farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$). Hasta grubunda yüksek irisin düzeyleri, atipikantipsikotik ilaç kullanımına bağlı kilo alımından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının klinik ve sosyodemografik özellikler açısından cinsiyet farklılığı gösterdiği vurgulanmaktadır. Başlama yaşı, işlevsellik, semptom karakteri, hastalığın seyri gibi etkenlerin, kadın ve erkek hastalarda önemli farklar ortaya koyduğu saptanmıştır. 1980-2001 yılları arasında psikiyatrik hastalıklarla yapılan 49 çalışmanın incelendiği bir metaanaliz çalışmasında risk faktörü olarak cinsiyet etkisinin şizofreni hastalığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmadaki kriteri, yaş ve hastane etmenlerinin yarattığı eğilimin dikkate alınmadığı belirtilmiştir. Şizofreni gelişme riski kadın ve erkekte aynı olmakla birlikte, hastalık erkeklerde daha ağır seyretmektedir. Bu durum erkeklerde daha kolay tanı konulmasını sağlar. Kadınlarda ise daha az tedavi arayışlarının olması sonucu, tanının gözden kaçırılmasına yol açtığı ve bu nedenle erkeklerde riskin daha yüksek olduğu düşünülmektedir [161, 162].

Kadın şizofreni hastaları daha fazla psikiyatrik yardım alma eğiliminde olup tedaviye uyumları daha iyidir. Erkeklerle göre tedavi periyotları daha kısa ve gereksinim duydukları ilaç dozları daha düşüktür. Yatarak tedavi gören psikotik bozuklukları da içeren değişik tanılı hasta gruplarında cinsiyetin etkisi araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada hastaneye yatış sayısı, yatış süresi ve psikososyalterapiler açısından cinsiyete göre büyük bir farklılık saptanmamıştır. Ancak kadın şizofreni hastalarının tedaviye daha aktif katıldıkları saptanmıştır [163]. Kadın şizofreni hastalarının, erkeklerle göre daha hızlı düzelmeler gösterdikleri, hastaneden çıktıktan sonra sosyal yaşama uyumlarının daha kolay olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli bir izlem çalışmasında, hastalığın sonlanımının kadınlarda daha iyi olduğu; ancak kadınların zaman içinde bu avantajlarının bir kısmını yitirdiği belirtilmiştir. Hastalığın seyrinin erkek ve kadın açısından birbirine benzediği ileri sürülmüştür [164].

Adiponektin çok sayıda metabolik süreçte muhtelif görevleri vardır. Adipoz dokudan salgılanmasına rağmen insanlarda vücut yağının artışıyla adiponektin seviyesi azalmaktadır [165]. Adiponektin seviyelerinde cinsiyet, etkili bir faktördür. Kadınlarda adiponektin seviyeleri daha yüksektir. Erkeklerde ise androjenlerin adipoz dokuda adiponektin üretimini baskıladığı bildirilmiştir [166]. Adiponektinin iskelet kasında yağ metabolizması üzerinde potansiyel etkileri bulunmaktadır. Çeşitli

çalışmalarda globüler adiponektin tedavisinin, hem iskelet kası hücre kültürlerinde hem de izole kasta yağ asidi yararlanımını düzelttiği bildirilmiştir [167]. Globüler ve full-length, adiponektinin reseptörüne bağlanması, PPAR- α aktivitesini artırır. Artan aktivite miyositlerde yağ asidi oksidasyonunu uyarır. PPAR- α nükleer reseptörü yağ asidi oksidasyonunda birçok genin transkripsiyonu için gereklidir. Bu şekilde adiponektin tarafından aktivasyonu kasta yağ asidi kullanımını iyileştirir [168].

Serum leptin konsantrasyonu kadın ve erkekte farklılık göstermektedir. Vücut yağ kitlesi oranları aynı olan kadın ve erkeklerde, çalışmalar yapılmış ve kadınların leptin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur [169]. Sonuğların iki şekilde açıklaması yapılmıştır: Birincisi kadınlarda subkutan yağ oranı, omental yağdan daha fazladır. İkincisi, üreme hormonlarının etkisi olduğu yönündedir. Bu görüş, serum leptin ve testosteron düzeyleri arasında negatif ilişki bulunmasıyla da desteklenmektedir [170]. Yapılan makale taramasında irisin ve cinsiyet ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmaya katılan bireyler cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında irisin, leptin ve adiponektin düzeyleri arasındaki istatistiksel fark anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Sigara alışkanlığı güncel bir sağlık sorunudur. Ruhsal hastalığı özellikle de şizofreni hastalığı olan bireylerde daha yüksek oranda sigara içimi söz konusudur [171, 172, 173]. ABD’de 2001 yılı verileri göre, sigara içenlerin % 30’unda ruhsal bir hastalık olduğu düşünölmektedir [172]. Avrupa ve ABD’de ayaktan ve yatarak tedavi gören psikiyatrik hastalarda, sigara içme oranı % 52-59 arasındadır [174]. Yatarak tedavi gören psikiyatrik hastalarda sigara kullanımını %70-88 oranındayken, şizofreni hastalarında bu oran %75-85 arasındadır [175]. Türkiye’de ayaktan başvuran tüm psikiyatrik hastalarda, sigara kullanım sıklığı %29 iken, şizofreni hastalığı olanlarda bu oran %45-50 olarak saptanmıştır [176, 177]. şizofreni hastalığı ve sigara içimi konusunda daha yüksek oranların bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Çok merkezli 382 şizofreni hastasıyla yapılan bir çalışmada, sigara kullanımını oranı %54.2, ayaktan ya da yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında ise bu oran %57.5-69.4 olarak tespit edilmiştir [178, 179, 180].

şizofreni hastalarındaki sigara içimiyle ilgili olan bulguları açıklamak için 3 nörobiyolojik varsayım vardır:

- 1) Sigara içimiyle dopaminerjik sistem arasındaki etkileşim,
- 2) Nikotinin duyuşal perdeleme üzerindeki etkisi,
- 3) Bilişsel işlevler üzerindeki etkileri.

Sigaranın hem kan antipsikotik düzeyini düşürerek hem de merkezi dopaminerjik iletiyi nikotin uyarımı yoluyla güçlendirerek, antipsikotiklerin oluşturduğu ekstrapiramidal sistem belirtilerine karşı koruma sağladığı düşünülmektedir. Bu düşünceyi destekleyen bazı çalışmalar vardır. Sigara içen şizofreni hastalarının sigara içmeyenlere göre daha yüksek günlük antipsikotik dozuna ihtiyaç duydukları saptanmıştır [175, 181]. Öte yandan nikotinin mezolimbik yollarda dopamin salınımını değiştirdiği, prefrontal kortekste glutaminerjik nöronları uyardığı ve böylece glutamat ve dopamin etkinliğini artırdığı öne sürülmüştür [182]. Bu etkilere bağlı olarak nikotinin negatif belirtileri azaltabileceği, pozitif belirtileri ise çoğaltabileceği düşünülmüştür. Negatif belirtilere daha etkili olduğu bilinen atipik antipsikotiklerin sigarayı bırakmada daha etkili olduğu gözlemlenmiştir [183]. Nikotinerjikasetilkolin sisteminin bozuk çalışması sonucunda, duyuşların algılanmasındaki perdelemenin bozulmuş olduğu düşünülmektedir [184]. Yani şizofreni tanısı almış bireyler, işitsel algılarda, duyuşal perdeleme düzeneklerinde bir yetersizliğe sahiptirler. Bu yetersizlik geçici olarak sigara içimiyle düzeltilmektedir [185]. Şizofreni hastalarındaki bilişsel yoksunluk ile sigara içimine bakılacak olursa; nikotinin şizofreni hastalarındaki anksiyete, apati ve zayıf konsantrasyon gibi belirtileri azaltıcı etkileri vardır. Bu konuda farelerle yapılan bir çalışmada tipik ve atipikantipsikotik uygulamasının dikkati sürdürmeyi bozduğu ve bu bozulmanın nikotin uygulamasıyla 1-2 haftada düzeldiği saptanmıştır [186].

Yapılan bir çalışmada adiponektin düzeyinin sigara içimiyle azalmakta olduğu saptanmıştır. Sigaranın kesilmesi durumunda adiponektin düzeyinin iki ay sonra önceki düzeyine yükseldiği saptanmıştır [187]. Sigara içimiyle artan oksidatif stresin adipositlerdeadiponektin ekspresyonu ve sekresyonunu baskıladığı, sigara içimi ve ilişkili doku hipoksisi sonucu serumda artan TNF- α düzeyinin adiponektin düzeylerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca nikotine bağlı β -

adrenerjik stimülasyon, adiponektin gen ekspresyonunu baskılamaktadır. Bu sebeple sigara ve çeşitli hastalıkların gelişimi arasında, adiponektin seviyesinde ki azalmanın rol oynadığı ileri sürülmüştür [188].

Sigara kullanımı ile vücut ağırlığı negatif ilişki bulunmuştur. Sigara kullanımı nikotinic mekanizmalar yolu ile hipotalamik leptin reseptör duyarlılığını geliştirebilir. Sigara kullananlarda, daha düşük vücut ağırlığının görülmesinde leptinin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [189]. Nicklas ve arkadaşları sigara kullanımının kilo azaltıcı etkisinde, leptinin rolünü belirlemek için, aynı yaşlarda sigara içen ve içmeyen erkeklerde plazma leptin seviyelerini ölçmüştür. Sigarayı bırakanların 3. ve 6. ayında leptinkonsantrasyonları yeniden ölçülmüştür. Yapılan çalışmanın sonucunda orta yaş ve üzerinde ki sigara içen erkeklerin %60'ının, sigara içmeyenlere göre leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Önceki çalışmalarda ise sigara içenlerin leptin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Sigara içen ve içmeyen bireylerde, leptin konsantrasyonları vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyonludur. Yapılan çalışmada, sigarayı bırakanlarda kilo alımına rağmen 3 ve 6 aylık dönemlerde ortalama leptin seviyeleri artmamıştır. Bu veriler, sigara içiminin plazma leptinkonsantrasyonlarını artırdığını düşündürmektedir. Sigara içimiyle leptin seviyesi artışı düşük vücut ağırlığına bağlanmıştır [190].

Oeser ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sigara bırakma süresindeki leptin değişimleri ve sigarayı bırakma sonrası kilo alımındaki rolü araştırılmıştır. Sabit kilolu, şişman olmayan, 6 sigara içen erkek deneğe belirli bir diyet verilerek sigarayı bırakmadan 7 gün önce ve 7 gün sonra ölçümler yapılmıştır. Sigaranın bırakılmasından 7 gün sonra vücut ağırlığı değişmemiştir. Açlık plazma leptin seviyeleri, nikotin alımı ve yoksunluğu süresince sabit kalmıştır. Bu çalışmada leptin ekspresyonundaki değişikliklerin, sigarayı bırakma sonrası kilo alımıyla ilişkili olmadığı saptanmıştır [191]. Literatür taramasında irisin düzeyleriyle ve sigara içiminin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamıza katılan bireyleri sigara içimi yönünden karşılaştırma yaptığımızda irisin, leptin ve adiponektin düzeylerinde istatistiksel fark anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 5).

Yaş ile leptin ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkiler vardır. Liuzzi ve arkadaşlarının çalışmasında, 116 erkek ve 284 kadından oluşan grupta yaş ve leptin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır [192]. Gomez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kadınlarla yaşla birlikte leptin düzeyi artmış bulunurken erkeklerde herhangi bir ilişki bulunmamıştır [193]. Koh ve arkadaşlarının çalışmasında ise kadınlarda yaş ile adiponektin düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir [194]. Takeshi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile adiponektin düzeylerinde keskin bir artış bulunmuş, bu artış menopoz dönemi ve hormonal değişimlerle ilişkilendirilmiştir [195]. Ryan ve arkadaşlarının çalışmasında, yaşla adiponektin arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir [196]. Yapılan makale taramasında irisin ile yaş faktörünün karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamıştır.

Bizim çalışmamıza katılan bireyler arasında yaş yönünden karşılaştırma yapıldığında irisin, leptin ve adiponektin düzeyleri arasındaki istatistiksel fark anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$).

Sonuç olarak, şizofreni hastalarında irisin, leptin ve adiponektin düzeyleri yaş, cinsiyet ve sigara içimi yönünden incelenmiştir. Bizim çalışmamız şizofreni hastalığında bu parametrelerin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu, irisin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında hastalarda irisin düzeyleri yüksek bulunmuştur. İrisinin hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde irisin düzeylerinin yüksek olmasının sebebi, hastalarda atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı kilo artışı olabilir.

Sonuç olarak, şizofreni hastalığı ile irisin, leptin ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla daha fazla sayıda hasta ve kontrol içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

- 1]Söylemezoğlu Ü.Cansever A. Şizofreni tedavisinde psikososyal yaklaşımlar. PsikiyatriDünyası 1999;3:96-103
- 2]Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Sayfa: 217- 255 Ankara, 2001.
- 3]Adasal R. Psikozlar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Örnek Matbaası, Ankara; 1955.
- 4]Kay SR, Sandyk R. Experimentalmodels of schizophrenia. Intern J Neuroscience 1991; 58:69-82
- 5]Andreasen N. The evolving concept of schizophrenia: From Kraepelin to the present and future. SchizophreniaRes 1997; 28:105-9.
- 6]Başoğlu C. Sınıflandırma Sistemleri ve şizofreni Tanısı. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, şizofreni. Editörler: Ceylan ME, Çetin M. 3. baskı; Küre iletişim Grubu, İstanbul, 2005.
- 7]Pull CB. Şizofreni Tanısı: Bir derleme Yazısı. İçinde, Maj M, Sartorius N. şizofreni. WPA Serileri Psikiyatride Kanıta Dayalı Yaklaşım ve Deneyim. Wiley&Sons. Ltd. [Türkçe Çeviri Editörleri: Sungu MZ, Kora K, Topçuoğlu V. Csa Medikal &Paramedikal Yayıncılık] 1999.
- 8]Crow TJ. PositiveandNegativeSymptoms in Schizophrenia. Br J Psychiatry 1980;155 [Supply 7]: 26-31.
- 9]Jablensky A [1997] The 100 year epidemiology of-Schizophrenia. Schizophrenia Research, 28: 111-125.
- 10]McGrath JJ, Richards LJ. Whyschizophreniaepidemiologyneedsneurobiologyandviceversa. SchizophrBull 2009; 35: 577-581.
- 11]Saha S, Chant D, Welham J ve ark. A systematicreview of theprevalence of schizophrenia. PLoSMed 2005; 2: e141.
- 12] Belene, E.,Şizofrenide Anksiyete Belirtilerinin, Pozitif, Negatif Ve Depresif Belirtiler, İntihar Düşüncesi, İçgörü Ve Yaşam Kalitesi Açısından İncelenmesi, Sağlık Bakanlığı Prof. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2009.
- 13]Köroğlu E: Şizofreni, Psikiyatri 7, 1996; 239-272.
- 14]Kaplan HI, Sadock BJ: Kaplan andSadock'sSynopsis of Psychiatry. Eight Edition, 1998;375-456 .
- 15]Bird j. Harrison G. Examinationnotes in psychiatry, 2nd edition. Wright Bristol, 1987.
- 16]Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia. In: Gelder MG, Lopez-IborJr JJ, Andreasen NC, eds. New Oxford Textbook of Psychiatry. New York: Oxford University Pres, 2000: 585-599.
- 17] Öztürk O: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 7.Basım, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997;175-419.

- 18]Güleç C, Köroğlu E:Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt 1, Ankara1997; 265-353.
- 19]Gottesman I. Schizophreniagenesis: Theorigions of madness. New York, WH FreemanandCompany, 1991.
- 20] Güleç Cengiz, Köroğlu Ertuğrul. Psikiyatri Temel Kitabı. Hekimler Yayın Birliği.syf:184-204, Ankara, 2007.
- 21] Ceylan M.Emin Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Şizofreni 1. cilt, 2.Baskı. İstanbul. 2002
- 22] Taner E. Şizofreninin Genetiği. Şizofreni Dizisi. 1999;3:94-101.
- 23]Işık E. Güncel Şizofreni. 1. Baskı. 2006 Ankara.
- 24]Current. Psikiyatri Tanı ve Tedavi. CurrentDiagnosis&Treatment İn Psychiatry. ÇeviriEditörleri Birsöz S. Karaman T; 260-277. 1. baskı. Güneş kitabevi 2003, Ankara.
- 25]Stahl SM. EssentialPsychopharmacology, NeuroscientificBasisandPractical ApplicationSecond Edition. 401-459. Cambridge University Pres. Cambridge 2000.
- 26] Yüksel Nevzat. Ruhsal Hastalıklar. 3. Baskı syf:221, Ankara, 2006.
- 27]Kaplan&Sadock. Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry. Ninth edition.'den ÇeviriEditörü: Hamdullah Aydın. Syf:134-154, 2. baskı. Güneş kitabevi. İstanbul. 2005
- 28] Ceylan ME. Taşçı D. Şizofrenide NMDA ve GABA Sistemi. Şizofreni Dizisi.1999;2:68-75.
- 29] Apaçık A [2005] Geleneksel ve Yeni antipsikotik tedavi uygulanan şizofreni hastalarında yaşamkalitesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Bakırköy Ruh Sinir Hastalıkları Hastanesi
- 30]Hefner H. Genderdifferences in schizophrenia. Psychoendocrinology. 2003; 28.Suppl 2:17-54
- 31]Edwards J, McGorry PD. ImplemetingEarlyinvention in Psychosis: A Guide toEstablisihingEarlyPsychosisServises. London. Martin Dunitz. Ltd. 2002.
- 32]Uzun Ö, Battal S. Şizofreni. Aydın H, Bozkurt A [editörler]Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Kitabı"nda [2.baskı]. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2005:134-154.
- 33]Kampman O, Laipala p, Vaananen J ve ark. Indicators of medicationcompliance in firstepisodepsychosis. PsychiatryResearch 2002; 110 [1]: 39-48
- 34]Viguera AC, Baldesarrani RJ, Hegarty JD ve ark. Clinical Risk followingabruptandgradualwithdrawlmaintanceneurolepticreatment. Archieves of General Psychiatry 1997; 54 [1]:49-95
- 35]Ho BC, Black DW, Andreasen NC. Schizophreniaandotherpsychoticdisorders. Essentials of ClinicalPsychiatry. AmericanPsychiatric Publishing. Washington Dc, London, England. 2004. 204

- 36] Kissling W, Kane J, Barnes TRE ve ark. Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: Towards a consensus view. 1991; 155-163.
- 37] Danacı AE. Antipsikotik ilaçlar. Köroğlu E, Güleç C [editörler]. Psikiyatri Temel Kitabı'nda [2. baskı]. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007:648-57.
- 38] Işık E. Güncel Klinik Psikiyatri, Ankara, Asimetrik Paralel, 2006:84-85
- 39] Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin Endocrinol [Oxf] 2006; 64: 355-365.
- 40] Hausman, D.B., et al., The biology of white adipocyte proliferation. Obes Rev, 2001. 2 [4]: p. 239-54.
- 41] Cypess M.A, Lehman S, Williams G, Tal I et al: Identification and importance of Brown adipose tissue in adult humans. The New Eng J of Med. 2009; 360:1509 - 1517.
- 42] Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. News Physiol Sci. 2002; 17: 99-104.
- 43] Ahima RS, Flier JS. Trends in Endocrinology and Metabolism 2000; II: 327-332.
- 44] Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001. 280: E827-E847.
- 45] Cook, K.S., et al., Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. Science, 1987. 237 [4813]: p. 402-5.
- 46] Zhang, Y., et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 1994. 372 [6505]: p. 425-32.
- 47] Scherer, P.E., Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes, 2006. 55 [6]: p. 1537-45.
- 48] Shetty, S., C.M. Kusminski, and P.E. Scherer, Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. Trends Pharmacol Sci, 2009. 30 [5]: p. 234-9.
- 49] Olsen, R.H., et al., Metabolic response to reduced daily steps in healthy nonexercising men. JAMA, 2008. 299 [11]: p. 1261-3.
- 50] Krogh-Madsen, R., et al., A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. J Appl Physiol, 2010. 108 [5]: p. 1034-40.
- 51] Booth, F.W., et al., Waging war on physical inactivity: using modern molecular armamentarium against an ancient enemy. J Appl Physiol, 2002. 93 [1]: p. 3-30.
- 52] Tuomilehto, J., et al., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med, 2001. 344 [18]: p. 1343-50.

- 53] Borer, K.T., Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med*, 2005. 35 [9]: p. 779-830.
- 54] Goldstein, M.S., Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes*, 1961. 10: p. 232-4.
- 55] Pedersen, B.K., et al., Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*, 2003. 24 [2-3]: p. 113-9.
- 56] Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, 2008. 88 [4]: p. 1379-406.
- 57] Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. 8 [8]: p. 457-65.
- 58] Bostrom, P, Wu J, Jedrychowski, M.P, Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., Rasbach, K.A., Bostrom, E.A., Choi, J.H., Long, J.Z., Kajimura, S., Zingaretti, M.C., Vind, B.F., Tu, H., Cinti, S., Hojlund, K., Gygi, S.P. and Spiegelman, B.M., 2012. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis, *Nature*, 481 [7382], 463-8.
- 59] Dun, S.L., Lyu, R.M., Chen, Y.H., Chang, J.K., Luo, J.J. and Dun, N.J., 2013. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent, *Neuroscience*, 240, 155-62.
- 60] Aydin, S. Kuloglu, T. Eren, M.N., Celik, A., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, I., Gungor, O., Gurel, A., Ogeturk, M. and Dabak, O., 2014. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle, *Peptides*, 52, 68-73.
- 61] Aydin, S., Kuloglu, T., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, I. and Cicek, D., 2013. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running, *Peptides*, 50, 13-8.
- 62] Teufel, A., Malik, N., Mukhopadhyay, M. and Westphal, H., 2002. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes, *Gene*, 297 [1-2], 79-83.
- 63] Komolka, K., Albrecht, E., Schering, L., Brenmoehl, J., Hoeflich, A. and Maak, S., 2014. Locus characterization and gene expression of bovine FNDC5: is the myokine irisin relevant in cattle?, *PLoS One*, 9 [1], e88060.
- 64] Huh, J.Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M.T., Schneider, B.E. and Mantzoros, C.S., 2012. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise, *Metabolism*, 61 [12], 1725-38.
- 65] Erickson, H.P., 2013. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor?, *Adipocyte*, 2 [4], 289-93.
- 66] Handschin, C. and Spiegelman, B.M., 2008. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease, *Nature*, 454 [7203], 463-9.

- 67]Austin, S. andSt-Pierre, J.,2012. PGC1alpha andmitochondrialmetabolism--emergingconceptsandrelevance in ageingandneurodegenerativedisorders, *J Cell Sci*, 125 [Pt 21], 4963-71
- 68]Elsen, M.,Raschke, S. andEckel, J., 2014. Browning of whitefat: does irisin play a role in humans?, *JournalofEndocrinology*, 222 [1], R25-R38.
- 69]Argyropoulos, G. andHarper, M.E.,2002. Uncouplingproteinsandthermoregulation, *J ApplPhysiol [1985]*, 92 [5], 2187-98.
- 70]Novelle, M.G.,Contreras, C., Romero-Pico, A., Lopez, M. andDieguez, C., 2013. Irisin, twoyears later, *IntJEndocrinol*, 2013, 746281.
- 71]Kuzmicki, M.,Telejko, B., Lipinska, D., Pliszka, J., Szamatowicz, M., Wilk, J., Zbucka-Kretowska, M., Laudanski, P., Kretowski, A., Gorska, M. andSzamatowicz, J., 2014. Serum irisin concentration in womenwithgestationaldiabetes, *GynecolEndocrinol*, 1-4.
- 72] Yan, B.,Shi, X., Zhang, H., Pan, L., Ma, Z., Liu, S., Liu, Y., Li, X., Yang, S. andLi, Z., 2014. Association of serum irisin withmetabolicsyndrome in obeseChineseadults, *PLoSOne*, 9 [4], e94235.
- 73]Tanuma Y, Tamamoto M, Ito T, Yokochi C. Theoccurrence of Brown adiposetissue in perirenal fat in Japanese. *ArchHistolJpn* 1975;38:43-70.
- 74]Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002>. pii:S1056-8727 [13]00057-3 [Epub ahead of print April 22].
- 75]Kraemer, R.R.,Shockett, P., Webb, N.D., Shah, U. andCastracane, V.D., 2014. A transientelevated irisin bloodconcentration in responsetoprolonged, moderate aerobic exercise in young men and women, *HormMetabRes*, 46 [2], 150-4.
- 76]Lecker SH, Zavin A, Cao P, et al. Expression of the Irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5 [6]: 812–818.
- 77]Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in responsetoweight loss and exercise. *Metabolism*. 2012; 61 [12]: 1725–1738.
- 78]Moreno-Navarrete, et al. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2013, 98 [4]:E769–E778.
- 79]Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve Diyabet. *C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;29:35-40
- 80]Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, Sakaguchi I, Morita A, Kikuoka S, et al. Structure-function studies of human leptin. *J Biol Chem*. 1998;273:35245-35249.
- 81]Flier JS .Leptin expression and action : new experimental paradigms . *Proc Nat Acad Sci* 1997; 94: 4242-4245.

- 82]Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
- 83]Considine RV, Sinha MK, Heinman ML. Serum immunoreactive-Leptin concentrations in normal weight and obese human. *New England Journal Of Medicine* 1996; 334: 292-95.
- 84]Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1999; 36: 575-655.
- 85]Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem.* 1996;271:3971-3974.
- 86]Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999;130:671-680.
- 87]Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1845-1851.
- 88]Vila R, Adan C, Rafecas I. Plasma leptin turnover rates in lean and obese Zucker rats. *Endocrinology* 1998; 139: 4466-4469.
- 89]Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996; 45: 984-987.
- 90]Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
- 91]Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension.* 2001; 37: 936-942.
- 92]Peelman F, Waelput W, Iserentant H, Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res.* 2004; 43: 283-301.
- 93]Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C et al. Plasma leptin response to fasting in Pima Indians. *Am J Physiol* 1997; 273: 644-49.
- 94]Haluzik M, Papezova H, Nedvidkova J, Kabrt J: Serum leptin levels in patients with anorexia nervosa before and after partial refeeding, relationship to serum lipids and biochemical nutritional parameters. *Physiol Res* 1999; 48: 197-202.
- 95]Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000; 68: 437-446.
- 96]Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of

- leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029–1033.
- 97] O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ, Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Mol Cell Neurosci* 2007; 35: 559–72.
- 98] 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.
- 99] G Ying Li: Anorexia nervosa: disordered feedback regulation in the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor I Axis. *Dartmouth Undergraduate Journal of Science* 2000; 2 [2].
- 100] Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A, Ziegler A, Warnke A, Rascher W, Remschmidt H. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 330-334.
- 101] Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393: 72-76.
- 102] Kiefer F, Jahn H, Kellner M, Naber D, Wiedemann K. Leptin as a possible modulator of craving for alcohol. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 509-510.
- 103] Rojdmark S, Calissendorff J, Brismar K. Alcohol ingestion decreases both diurnal and nocturnal secretion of leptin in healthy individuals. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 639-47.
- 104] Kırkpınar İ, Çayköylü A, Coşkun İ, Sevimli F, Altuntaş N. Depresyon da plazma kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 23-27.
- 105] Ghaemi SN, Shields GS, Hegarty JD, Goodwin FK. Cholesterol levels in mood disorders: high or low? *Bipolar Disord* 2000; 2: 60-64.
- 106] 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.
- 107] Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, Kuhn M, Uhr M, Haack M. Effects of antidepressants on weight and on plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 13-19.
- 108] Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmacher T. Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 220-225.

- 109]Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Polmacher T. Low leptin levels but normal Body Mass Indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinol* 2001; 73: 243-247.
- 110]Bromel T, Blum WF, Ziegler A, Schulz E, Bender M, Fleischhaker C, Remschimid H, Krieg JC, Hebebrand J. Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 76-80.
- 111]Baptista T, Beaulieu S. Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs? *Can J Psychiatry* 2002; 47: 742-749.
- 112]Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Polmacher T: Low leptin levels but normal Body Mass Indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinol* 2001; 73:243-247.
- 113]Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995 Nov 10; 270 [45]:26746-26749.
- 114]Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem [Tokyo]*. 1996; 120 [4]: 803-812.
- 115] Han SH, Quon MJ, Kim J, et al. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *JACC* 2007; 49:531-8
- 116]Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:871-6
- 117]Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005 May; 26 [3]: 439-451.
- 118]Magkos F, Sidossis LS. Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Sep; 10 [5]: 571-575.
- 119]Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease. *Med Mol Morphol*. 2007 Sep; 40 [3]: 115-120.
- 120]Kadowaki T, Yamauchi t. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005 May; 26 [3]:439-451.
- 121]Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct; 6 [10]: 772-783.
- 122]Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 13; 101 [28]: 10308-10313.
- 123]Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa

- S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T., 2003, Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects., *Nature*, 423 [6941], 762-769 p.
- 124] Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:191-5
- 125] Wilhelm CJ, Choi D, Huckans M, Manthe L, Loftis JM. Adipocytokine signaling is altered in flinders sensitive rats, and adiponectin correlates in humans with some symptoms of depression. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013 Jan;103 [3]:643-51.
- 126] Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y, Karai A, Uchihuda H, Hirayasu Y. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 20 [1] 2006; 20 [1]: 75-79.
- 127] Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophrenia Research.* 2008;100 [1-3]:70-85.
- 128] Leo R, Di Lorenzo G, Tesaro M, Cola C, Fortuna E, Zanasi M. Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. *Neurosci. Lett.* 2006;407: 211-213.
- 129] Atmaca M, Ustundag B, Metin K, Topuz M. Low plasma adiponectin levels in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2009; 117:205-207.
- 130] Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: A potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jan 31;103 [5]:1593-8.
- 131] Hillemecher T, Kahl KG, Heberlein A, Muschler MA. Appetite and volume regulating neuropeptides: Role in treating alcohol dependence. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010 Oct;11 [10]:1097-106.
- 132] Delporte ML, Lambert MJ, Hermans MP & Brichard SM. Hypoadiponectinemia in anorexia nervosa. *Diabetologia* 2002;45:223-224.
- 133] Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Arica S. Serum adiponectin and resistin levels in patients with obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2012 Feb;136 [3]:979-82.
- 134] Gustafson DR. Adiposity hormones and dementia. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299 [1-2]:30-4.
- 135] Wang LJ, Ree SC, Huang YS, Chen CK. Adjunctive effects of aripiprazole on metabolic profiles: comparison of patients treated with olanzapine to patients treated with other atypical antipsychotic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Jan 10; 40: 260-6.

- 136] Diniz BS. et al. Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *J Psychiatr Res.* 2012 Aug;46 [8]:1081-5.
- 137] Sugai T et al. Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Jun;32 [3]:390-3.
- 138] Pejovic S et al. Leptin and hunger levels in young healthy adults after one night of sleep loss. *J Sleep Res.* 2010 Dec;19 [4]:552-8.
- 139] Chen YC, Lin WW, Chen YJ, Mao WC, Hung YJ. Antidepressant effect on insulin sensitivity and proinflammatory cytokines in the depressed males. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:573594.
- 140] Fujita-Shimizu A, Suzuki K, Nakamura K, Miyachi T. Decreased serum level of adiponectin in subjects with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Apr 16;34 [3]:455-8.
- 141] Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2010 Mar;121 [3]:209-15.
- 142] Bai YM, Chen TT, Yang WS, Chi YC. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: a cohort study. *Schizophr Res.* 2009 Jun;111 [1-3]:1-8.
- 143] Bai YM, Chen JC, Yang WS, Chi YC, Liou YJ. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in Chinese patients taking clozapine for schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2007 Dec;68 [12]:1834-9.
- 144] Graham KA, Cho H, Brownley KA, Harp JB. Early treatment-related changes in diabetes and cardiovascular disease risk markers in first episode psychosis subjects. *Schizophr Res.* 2008 Apr;101 [1-3]:287-94.
- 145] Correll CU, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology [Berl].* 2004 Aug;174 [4]:477-89.
- 146] Stefan M, Travis M, Murray RM [2002] *An Atlas of Schizophrenia.* The Parthenon Publishing Group, London.
- 147] Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC [1989] Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin 2 pK values. *J Pharmacol Exp Ther.* 251:238-246.
- 148] Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686–1696
- 149] Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24 [suppl 1]:1-6.

- 150]Schatzberg AF, Nemeroff CB. Treatment of schizophrenia, weightgain, diabetesandhiperlipidemia, Textbook of Psychopharmacology, TheAmericanPsychiatric Publishing, Third Edition, 2004; 897-898.
- 151]Newcomer JW [2005] Second generation [atypical]antipsychoticsandmetabolics effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 19 [suppl 1]:1-93
- 152]Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novelantipsychoticsandnewonsetdiabetesmellitus. BiolPsychiatry 1998; 44: 778-783
- 153]Wirshing DA. Adverse effects of atypicalantipsychotics. J ClinPsychiatry 2001; 62[suppl. 21]: 7-10
- 154]Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novelantipsychotics: Comparison of weightgainliabilities. J ClinPsychiatry1999; 60: 358-363
- 155] Anıl AE, Meltzer HY. Atipikantipsikotiklere bağlı glikoz metabolizması bozuklukları. Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 12: 225-232
- 156]Auwerx J, Steals B. Leptin. Lancet 1998; 351: 737-742
- 157]Hagg S, Soderberg S, Ahren B, Olsson T, Mjorndal T [2001]Leptin concentrations are increased in subject treated with clozapine or conventional antipsychotics. J ClinPsychiatry62:843-48
- 158]Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, PashdagJ, ve ark. [1999]Novelantipsychotics: comparison of weightgainliabilities. J ClinPsychiatry60:358-363
- 159]Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, ErnsbergerP, ve ark. [2003]H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacology28:519-526
- 160]Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, De Baptista EA [2002]Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. Pharmacopsychiatry 35: 205-219
- 161]Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex Differences in the risk of evidence from meta analysis Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 565-671.
- 162]Häfner H: Gender differences in Schizophrenia. Psychoendocrinology 2003;28:Suppl 2:17-54.
- 163]Rasanen S, Nieminen P, Isohanni M. Gender differences in treatment and outcome in a therapeutic community ward, with special reference to schizophrenic patients. Psychiatry 1999; 62 [3]: 235-49.
- 164]Seeman, M.V., Gender differences in schizophrenia Can. J. Psychiatry 1982; 27: 107-112.

- 165]Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46; 459–469.
- 166]Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem*. 2005 May 6; 280 [18]: 18073-18080.
- 167]Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., Eto K., Akanuma Y., Froguel P., Foufelle F., Ferre P., Kimura S., Nagai R., Kahn B.B., Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, *Nat Med*, 2002; 8 [11], 1288-1295.
- 168]Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T., 2003, Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects., *Nature*, 423 [6941], 762-769 p.
- 169]Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. Effects of gender body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *JCEM* 1996; **81**: 3424-27
- 170]Montague CT, Prins JB, Sanders L et al. Depot and sex specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46:342-7
- 171]Breslau N, Scott P, Kessler R [2004] Psychiatric disorder and stages of smoking. *Biol Psychiatry*, 55: 69-76.
- 172]Chou KR, Chen R, Lee JF ve ark. [2004] The effectiveness of nicotine patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *Int J Nurs Stud*, 41: 321-330.
- 173]Cilli AS, Kaya N [2003] Üniversite öğrencilerinden nikotin bağımlılığının psikiyatrik bozukluklarla birlikteliği. *Türk Psikiyatri Derg*, 14: 42-49.
- 174]Poirier MF, Canceil O, Bayle F ve ark. [2002] Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 529-537.
- 175]de Leon J, Tracy J, McCann E ve ark. [2002] Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in other US psychiatric hospital. *Schizophrenia Res*, 56: 55-65.
- 176] Yıldız M, Özcan ME [2000] Ayaktan izlenen psikiyatri hastalarında nikotin bağımlılığı yaygınlığı. *Bağımlılık Dergisi*, 1: 86-88.
- 177] Uzun O, Cansever A, Basoğlu B ve ark. [2003] Smoking and substance abuse in outpatients with schizophrenia: A 2-year follow up study in Turkey. *Drug Alcohol Depend*, 70: 187-192.

- 178] Alptekin K, Mete L, Yazıcı K ve ark. [2002]Comorbidsubstanceabuseandsmoking in Turkishpatientswithschizophrenia. *SchizophrRes*, 53 [Suppl. XIthBiennialWinter Workshop on Schizophrenia]: 224.
- 179]Akvardar Y, Tumuklu M, Kivırcık B ve ark. [2001]Şizofrenidesigara, alkol ve diğer maddelerin kullanım prevalansları. 37. UlusalPsikiyatri Kongresi Ozet Kitabı, 124.
- 180]Ucok A, Polat A, Bozkurt O ve ark. [2001] Şizofreni ve iki ucluduygudurum bozukluğu hastalarında sigara: Kontrollu bir çalışma.Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 2: 193-198.
- 181]Salokangas RK, Saarijarvi S, Taiminen T ve ark. [1997]Effectofsmoking on neuroleptics in schizophrenia. *SchizophrRes*, 23: 55-60.
- 182] Wise RA, Gardner EL [2002]Functionalneuroanatomyofsubstancerelateddisorders. *BiologicalPsychiatry*, cilt 1, H D'haenen, den Boer, P Willner [Ed]. Cornwall, John Wiley&Sons, s. 509-522.
- 183]McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH [1999]Smokingandtherapeuticresponsetoclozapine in patientswithschizophrenia. *BiolPsychiatry*, 46: 125-129.
- 184]Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH [1998]Nicotinedependence in schizophrenia: clinicalphenomenaandlaboratoryfindings. *Am J Psychiatry*, 155: 1490-1501.
- 185] Adler LE, Hoffer LD, Wiser A ve ark. [1993]Normalizationofauditoryphysiologybycigarettesmoking in schizophrenicpatients.*Am J Psychiatry*, 150: 1856-1861.
- 186]Rezvani AH, Levin ED [2004]Nicotine-antipsychoticdruginteractionsandattentionalperformance in femalerats. *EurJPharmacol*, 486: 175-182.
- 187]Otsuka F, Kojima S, Maruyoshi H, et al. Smokingcessation is associatedwithincreasedplasmaadiponectinlevels in men. *J Cardiol*2009; **53**:219-25
- 188]YoshioIwashima, TomohiroKatsuya, KazuhikoIshikawa, IwaoKida, et al.Association of HypoadiponectinemiaWithSmokingHabit in Men. *Hypertension* 2005, 45:1094-1100.
- 189]Hodge AM, Westerman RA, de Courten MP, Collier GR, Zimmet PZ, Alberti KGMM. Is leptinsensitivitythe link betweensmokingcessationandweightgain? *Int J Obes* 1997;21:50-53.
- 190]Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, GoldbergAP.Effects of cigarettesmokinganditscessationon body weightandplasmaleptin levels.*Metabolism* 1999; 48: 804-808.
- 191]Oeser A, Goffaux J, Snead W, Carlson MG.Plasma leptinconcentrationsandlipidprofilesduringnicotineabstinence. *Am J MedSci* 1999;318: 152-157.

- 192]Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23 [10]: 1066-73.
- 193]Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Navarro MA, Casamitjana RC. Interactions between serum leptin, the insulin-like growth factor-I system, and sex, age, anthropometric and body composition variables in a healthy population randomly selected. *Endocrinol [Oxf].* 2003 Feb; 58: 213-9.
- 194]Koh SJ, Hyun YJ, Choi SY, et al. Influence of age and visceral fat area on plasma adiponectin concentrations in women with normal glucose tolerance. *Clin Chim Acta.* 2007; 11-29
- 195]Takeshi Isobe, Shigeyuki Saitoh, Satoru Takagi, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *European Journal of Endocrinology;* 153: 91-98
- 196]Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, et al. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wider ranges of age and obesity. *Diabetes Care.* 2003; 26 [8]: 2383-8.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı	Soyadı Derya KOÇ
Doğum Yeri ve Tarihi	Kütahya-1990
Medeni	Hali Bekar
Yabancı	Dil İngilizce
İletişim	Adresi Cumhuriyet Üniversitesi Tıbbi
Biyokimya	Anabilim Dalı, 58140- Sivas
E-posta Adresi	deryakoc6058@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Kütahya Lisesi, 2007
------	----------------------

Lisans

Cumhuriyet Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi,
Kimya Mühendisliği, 2013



EKLER

Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofreni Hastalarında İrisin, Leptin ve Adiponektin Düzeyleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başhekimlik Girişi TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 258 00 25
	FAKS	0 346 258 00 24
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sevtap Bakır			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener/Cultekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofreni Hastalarında İrisin, Leptin ve Adiponektin Düzeyleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015-03/05	Tarih: 10.03.2015				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmam/çalışmamın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmam/çalışmamın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısını salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Emin Yener Gültekin

Unvan/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emin Yener Gültekin	Üroloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Kürşat Karadayı	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya Toket	Periodontoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık Çançalar	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aynur Engin	Enfeksiyon Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatih Kılıç	Endokrinoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İznil
Doç. Dr. Fatih Bolat	Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar	Biyostatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gültekin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Şizofreni Hastalarında İrisin, Leptin ve Adiponektin Düzeyleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Hüseyin Saygın	Üroloji	Sivas Devlet Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Engin Daşlı	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Şemsettin Ağtaş	Biyoloji Öğretmeni	Sivas Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Emin Yener Gütekin
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2. C. Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Olur Formu



C. Ü. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın Katılımcı,

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “**Şizofreni Hastalarında** (hastanın, kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak kendi dünyasında yaşadığı bir ruhsal hastalıktır.) **İrisin, Leptin ve Adiponektin Düzeyleri**(Vücutta esas olarak yağ metabolizmasını kontrol eden ve aynı zamanda metabolizmada birçok etkisi olan maddeler)’dir.

Bu araştırmanın amacı, Şizofreni hastalarında ve kontrol grubunda **İrisin, Leptin ve Adiponektin Düzeyleri** düzeylerini belirlemektir. Ayrıca llen parametreleri birbiri ile karşılaştırarak Şizofreni ile arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı bekliyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmada yer almanız için bir defa gelmeniz yeterli olup, araştırmada yer alacak sizin gibi gönüllülerin sayısı 60’dır. Çalışma 12 ay sürecektir. Bu araştırma Sivas Numune Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran ve DSM-V lğine göre Şizofreni tanısı konulmuş hasta grubunu, yine aynı lğe göre sağlıklı 30 birey; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi bakımından hasta ve kontrol grubu ile birebir eşleştirilerek oluşturulmuştur.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Şizofreni hastalığının altında yatan sebepleri biyokimyasal yönden incelemek ve uluslararası literatüre katkıda bulunmaktır. Sivas Numune Hastanesi ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (Biyokimya AD) tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya araştırmanın başarısı için katılımınızı bekliyoruz.

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen, istenen tahlilleri yaptırmak, araştırıcının sorularına uygun ve doğru cevap vermek ve sonuçlarını zamanında araştırıcıya ulaştırmaktır. Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Uzman Dr. Etem Erdal ERŞAN veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir.

Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda biyokimyasal parametrelerin (irisin, adiponektin ve leptin) gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca yaş, cinsiyet, kilo, doğum tarihi gibi bilgilerinizde kayıt altına alınacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05323242445 numaralı telefonda araştırmacı doktorunuz Psk.Dr.Etem Erdal Erşan'a başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Derya KOÇ

Görevi: Yüksek Lisans Öğrencisi

Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.

Tel.-Faks: 03462191010/ 1059

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı: Etem Erdal ERŞAN

Görevi: Uzman Doktor

Adresi: Sivas Numune Hastanesi

Tel.-Faks: 05323242445

Tarih ve İmza: