



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN ŞİZOFRENİ SPEKTRUM BOZUKLUĞU
HASTALARINDA KALP DAMAR HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Hacer Ebru AÇIKGÖZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2013



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN ŞİZOFRENİ SPEKTRUM BOZUKLUĞU
HASTALARINDA KALP DAMAR HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Hacer Ebru AÇIKGÖZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Emre SARANDÖL

BURSA – 2013

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	58
Bulgular.....	75
Tartışma ve Sonuç.....	89
Kaynaklar.....	96
Ekler.....	108
EK-1: Etik kurul onay yazısı.....	108
Teşekkür.....	109
Özgeçmiş.....	110

ÖZET

Şizofreni spektrum bozukluğu (ŞSB) hastalarında beklenen yaşam süresi normal popülasyona göre daha kısa olup aterosklerotik kalp damar hastalığı (AKDH), ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. AKDH risk faktörlerinden biri olan obezite, bu hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. ŞSB hastalarında kullanılan antipsikotiklerin obeziteye neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda AKDH ile ilişkili olduğu düşünülen bazı inflamatuvar belirteçlerin obezitenin ve ŞSB'nin etyopatogenezinde de etkili olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Bu çalışmada çeşitli inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini karşılaştırarak ŞSB hastalarında AKDH riskininin obezite ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya antipsikotik kullanan 40 obez ŞSB (OŞSB) ve 40 obez olmayan ŞSB (OOŞSB) toplam 80 hasta ve 40 obez (OK) ve 40 obez olmayan (OOK) toplam 80 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcılardan ayrıntılı anamnez alındı, hasta grubuna psikiyatrik değerlendirme ölçekleri uygulandı. Rutin biyokimyasal parametre düzeyleri otoanalizörde çalışıldı, aterosklerozun inflamatuvar belirteçleri (TNF α , CD40L, MCP-1, PAI-1, P Selektin, IL-6, hsCRP) ELISA metodu ile ölçüldü.

Yapılan inceleme sonucunda TNF α , CD40L, MCP-1, PAI-1, P Selektin düzeyleri ŞSB hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, IL-6 düzeyleri hasta grubunda daha düşük bulundu. Altgruplar karşılaştırıldığında hsCRP, OŞSB hasta grubunda OOŞSB hasta grubuna göre, OK grubunda OOK grubuna göre belirgin yüksekti. PAI-1 düzeyleri OK grubunda OOK grubuna göre anlamlı olarak daha düşük, TNF α düzeyleri ise daha yüksek saptandı. P Selektin, MCP-1, TNF α ve CD40L düzeyleri OOŞSB hasta grubunda OOK grubuna göre, OŞSB hasta grubunda OK grubuna göre; IL-6 düzeyleri OOK grubunda OOŞSB grubuna göre, OK grubunda OŞSB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. OK grubunda PAI-1 düzeyleri OŞSB grubuna göre daha düşük bulundu.

ŞSB hastalarındaki kilo artışının çeşitli inflamatuvar göstergeler üzerindeki etkisini araştırdığımız bu çalışmada P Selektin, IL-6, MCP-1 ve CD40L düzeylerinin hastalık süreciyle ilişkili, PAI-1 ve TNF α seviyelerinin ise hastalık ve obezite ile ilişkili olabileceği ve hsCRP ise sadece obeziteyle ilişkili olabileceği görüşüne varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Şizofreni spektrum bozukluğu, obezite, inflamasyon, antipsikotik, aterosklerotik kalp damar hastalığı.

SUMMARY

Cardiovascular Risk Factors in Obese and Non-Obese Patients with Spectrum Disorder Schizophrenia

Patients with Schizophrenia Spectrum Disorder (SSD) have a shorter life expectancy than the general population and in these patients atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD), ranks first among the causes of death. Obesity is one of the risk factors for ACVD, and it is more frequent in SSD patients than in the normal population. Antipsychotics, used in SSD patients, are thought to contribute to the obesity. Studies have revealed that the inflammatory markers which are thought to be associated ACVD risk, have been effective in pathogenesis of obesity. In this study, we aimed to investigate the relationship between obesity and risk of the ACVD, comparing the inflammatory markers associated with obesity and ACVD in SSD patients.

40 obese SSD (OSSD), 40 non-obese SSD (NOSSD) patients using antipsychotic treatment (total 80 patients), and 40 obese (OC) and also 40 non-obese (NOC) healthy control subjects (in total 80 healthy control) were included in this study. Detailed history of the participants was questioned, and psychiatric rating scales were performed in the patient group. Biochemical parameters were measured in autoanalyser and inflammatory markers of atherosclerosis (TNF α , CD40L, MCP-1, PAI-1, P selectin, IL-6, hsCRP) were measured by ELISA method.

As a result of the analysis, TNF α , CD40L, MCP-1, PAI-1, P-selectin levels were higher in the SSD patient group, whereas IL-6 levels were significantly lower in SSD patient group compared to the control group.

When we compared the subgroups, hsCRP levels were significantly higher in OSSD patients group than NOSSD patients group, and higher in OC group than NOC group. PAI-1 levels were significantly lower, TNF α

levels were significantly higher than OC group those of NOC group. P Selectin, MCP-1, TNF α and CD40L levels were significantly higher than the NOC group in patients with NOSSD, higher than OC in patient OSSD. IL-6 levels were also significantly higher in NOC group compared with NOSSD group, in OC group compared with OSSD group. PAI-1 levels were significantly lower than those of OSSD group in the OC group.

The study which investigated by us the effect on weight gain of various inflammatory markers on SSD patients, we concluded that P-Selectin, IL-6, MCP-1 and CD40L levels may be related to disease process, PAI-1 and TNF α levels may be associated with the disease and obesity, and hsCRP may be related to only obesity.

Keywords: Schizophrenia spectrum disorder, obesity, inflammation, antipsychotic, atherosclerotic vascular disease.

GİRİŞ

Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %1'inde (1) rastlanan şizofreni spektrum bozukluğu (ŞSB), hezeyan, halüsinasyon, dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranışlar gibi pozitif belirtiler; afektif küntleşme, aloji, anhedoni gibi negatif belirtiler; sözel akıcılıkta, dikkatte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtiler; depresif ya da anksiyöz duygu durumu gibi afektif belirtiler ya da agresyon gibi davranışsal belirtilerle seyreden kronik bir hastalıktır (2, 3).

ŞSB'nun yıllık insidansının ‰ 0.3-0.6, yaşam boyu prevalansının ise % 1-1.5 dolaylarında olduğu ileri sürülmektedir. Hastalık dünya yüzünde tüm coğrafi bölgelerde, tüm sosyokültürel gelişmişlik düzeylerinde yaklaşık aynı sıklıklarda gözlenmektedir (4, 5). Prevalans açısından bakıldığında erkeklerle kadınlar arasında herhangi bir farklılığın bulunmadığı görülmüştür (6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yayımladığı bir rapora göre diyabet (DM), AIDS ve kalp damar hastalıkları (KDH) gibi, 20-45 yaş arası kişileri en çok etkileyen- devre dışı bırakan- hastalıkları içeren 7 hastalıktan biri olan ŞSB, genellikle genç yaştaki insanlarda görülmektedir (1). Bu bozukluk kadınlarda en sık 25-35, erkeklerde ise 15-25 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda 55-64 yaşlarında bir zirve daha görülmektedir (7). ŞSB çocuklarda ve ileri yaşlarda ortaya çıkabilmekteyse de 10 yaşından önce ve 50 yaşından sonra ŞSB başlangıcı son derece seyrek. Erkek ŞSB hastalarının yarısından çoğu, kadın ŞSB hastalarının ise üçte biri, ilk kez 25 yaşından önce bir psikiyatri kliniğine yatırılmaktadır (6). Sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bireylerde daha yüksek olduğu bildirilen prevalansın evlilerde, bekâr ve dullardan daha düşük olduğu ileri sürülmektedir. Göç, viral enfeksiyonlar, stres verici yaşam olayları da risk etkenleri arasında sayılmaktadır (8).

Birçok fizyolojik, çevresel, biyokimyasal, sosyal ve genetik faktör etyopatogenezinden sorumlu tutulmakla birlikte sebebi henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır (9). ŞSB etyolojisinde genetik ve biyolojik yatkınlıktan,

gebelikteki enfeksiyöz etkenlerden, erken doğum ya da hipoksi gibi prenatal risk faktörlerinden, kannabis, kokain gibi madde kullanımı ya da stres gibi çevresel etkenlerden ve dopamin disregülasyonu gibi nörotransmitter bozukluklarından söz edilmektedir (3). Bu hastalık heterojen bir bozukluk olduğundan, farklı nörotransmitterlerdeki anormalliklerin aynı sendroma yol açabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber ŞSB'nun etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen özellikle GABA ve glutamat gibi nörotransmitterler ile nörotensin, kolesistokinin ve somatostatin gibi endojen opioid peptidlerle ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (10).

Kalıtım gözönüne alındığında ŞSB prevalansı toplumda %1 iken, bu oran ebeveyninden biri ŞSB hastası olan çocukta %12, her iki ebeveyni ŞSB hastası olan çocukta %40, ŞSB hastasının ikizi olmayan kardeşinde %8, dizigot ikizinde %12, monozigot ikizinde %47 olarak belirlenmiştir. Şizofrenik bireylerin birinci derecede biyolojik akrabalarında hastalık gelişme olasılığının topluma oranla yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (11). Tüm risk faktörleri bulunsa ve ŞSB'na yatkınlık doğumdan itibaren taşınsa da bir grup kişide ŞSB yaşam boyu belirti vermeden gizli kalabilmektedir. Ancak önemli bir grupta da evlenme, askere gitme, işten ayrılma, çok sevilen bir yakının ölümü gibi olayları takiben hastalık tüm belirtileri ile ortaya çıkabilmektedir. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin tanı sınıflamasına göre, (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV) (DSM-IV) şizofreninin paranoid, disorganize, rezidüel, farklılaşmamış ve katatonik tip şizofreni olmak üzere 5 klinik alt tipi bulunmaktadır (9).

Adolesan ve genç erişkinlerde görülen semptomlar sıklıkla düşünce bozuklukları, mood bozuklukları ve davranış bozukluklarıdır. Yaşın ilerlemesi ile paranoid semptomatoloji ön plana çıkmakta ve davranış bozuklukları daha az görülmektedir. Hastalığın seyri genel olarak erkeklerde daha ciddidir (12). Klinik olarak ŞSB hastalarına bakıldığında, hastaların çoğunda belirgin vurdumduymazlık, ilgisizlik, donukluk ve çekingen görünüm vardır. Hastanın ses tonu genellikle tekdüzedir, düşünce içeriğindeki bozukluklar, sanrılar, acayıplıklar konuşmasına yansır. Olaylara duygusal tepkisi az ya da yoktur. ŞSB'nda bilinç ve yönelim genellikle yerindedir. Ancak soyutlama yetisinde

zayıflamanın ve belirgin yıkımın görüldüğü bazı kronik hastalarda zekada eksilme ve gerilik izlenimi edinilebilir. En çok işitme varsanısı görülmekle birlikte görme, dokunma, koku ve tat gibi diğer varsanılara da rastlanabilir. Bunlar genellikle olumsuz sözler, küfürler, yön verici komutlar, kendi aralarında konuşarak hastadan üçüncü şahıs olarak söz eden sesler, kendi düşüncelerinin ses olarak kulağına gelmesi ve yaptığı eylemleri tanımlayıcı seslerdir (13).

Hastalık belirtilerinin getirdiği zorlukların yanında metabolik bozukluklara yatkınlığın artışı bu hastaların yaşam kalitesini oldukça olumsuz etkilemektedir. Bu kişiler genel nüfusa göre fiziksel olarak yıpranma ve azalmış yaşam beklentisine sahiptirler (14). Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında hastaların yaşam sürelerinin %20 daha kısa olduğu görülmüştür (15). Çalışmalarda bu hastaların hemen hemen tüm doğal ve doğal olmayan ölümlerde standartlaştırılmış ölüm oranlarının (SMR) yüksek olduğu saptanmıştır (16, 17). 2007 yılında Saha ve ark. (17) tarafından yapılan sistematik derlemede ŞSB'da mortalite oranlarının genel nüfusa göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ortanca SMR 2.58 (% 10-90 quantil; 1.18-5.76) olduğu ve ŞSB hastaları ile genel nüfus arasındaki ölüm oranı farkının 1970'lerde ve 1980'lerde giderek artmaya devam ettiği görülmüştür.

ŞSB hastalarında genel topluma oranla 2 kat daha fazla mortalite görülmesi, bu hastalığın yaşamı kısaltan bir hastalık olduğuna yönelik bir görüş oluşturmuştur (1). Yakın zamana kadar bütün hastalıkların mortaliteye asıl katkısı yaygın olarak araştırılmış ve temel nedenin kanser, kazalar ya da akciğer hastalıkları yerine KDH ile ilgili olduğu görüşüne varılmıştır. Yapılan araştırmalara göre ŞSB hastalarında intihar yüksek oranda görülmektedir (1). Brown ve ark.'nın (18) 1997'de yayımladığı meta analiz çalışmasında aşırı ölümlere %28 intiharın ve %12 kazaların göreceli olarak neden olduğu belirtilmiştir. Ancak intihar ve kazalar bu aşırı ölüm oranının sadece bir kısmını açıklamaktadır; ölümlerin %60'ı başta KDH olmak üzere fiziksel hastalıklardan kaynaklanmaktadır (18) .

ŞSB hastalarında KDH'ndan ölüm genel popülasyonun 2 katıdır (19). Bu hastalarda KDH'ndan ölümün nedenlerine bakıldığında hastalığa yönelik uygulanan farmakolojik tedavinin yan etkileri, sağlıksız beslenme, hiperlipidemi, hipertansiyon, DM, sigara içiminin fazla oluşu ve ruhsal probleme sahip olmanın getirmiş olduğu olumsuz toplumsal stres faktörleri sayılabilir (20). KDH risk faktörleri arasında yer alan obezite, DM, hiperlipidemi, hipertansiyon genel popülasyona oranla ŞSB hastalarında daha sık görülmektedir.

Amerikan toplumunda erişkin nüfusun %20'sinin obez olduğu, ŞSB hastalarında bu oranın %40-62 'ye yükseldiği saptanmıştır (21). Ülkemizde ise genel toplumda obezite %19-24 arasında iken ŞSB hastaları ile yapılan bir çalışmada obezite oranı %25 olarak bildirilmiştir (22). DM prevalansı, ŞSB hastalarında (%14) genel toplumun yaklaşık iki katıdır (23) . İnsülin direnci, tip 2 DM, obezite, sigara içimi ve hareketsizlik gibi risk faktörlerine sahip olan bu hastalarda KDH'nın daha sık görüldüğü ileri sürülmektedir (24, 25).

Fiziksel bir hastalığa bağlı ölüm riskinin yüksek olmasına rağmen, ŞSB hastalarının somatik durumları yıllar boyu ihmal edilmiştir. Bu ihmalin açıklanabilir birçok nedeni vardır; psikiyatrik bir bozukluğun ön planda olması bu nedenlerden sadece birini oluşturmaktadır (1). ŞSB hastalarının %80'inden fazlasında aynı zamanda bir tıbbi hastalık olduğu, bunların yarısından fazlasına ise tanı konamadığı saptanmıştır (26). Avusturalya'da yapılan bir çalışmada ŞSB hastalarında KDH'nın genel nüfusa oranla daha sık görüldüğü, buna karşın bu kişilere daha az sıklıkta kalp kateterizasyonu yapıldığı gösterilmiştir (1) Yine ruhsal bozukluğu olan kişilerin ancak yaşamlarını tehdit eden fiziksel hastalıkları olduğu zaman tedavi edildikleri bazı çalışmalarda bildirilmiştir (1).

ŞSB tedavisinde kullanılan yeni nesil antipsikotik ilaçların KDH için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (27). Yeni nesil antipsikotikler ekstrapiramidal yan etkilerin az olması başta olmak üzere, tedavide bazı avantajlar sağlamış ve günümüzde ŞSB tedavisinde sıklıkla ilk tercih durumuna gelmişlerdir (9). Bununla beraber yeni nesil antipsikotik ilaçlar, kilo

artışı, DM gelişimi ve lipid profil bozuklukları gibi metabolik yan etkilere neden olmaktadır (28).

I. Aterosklerotik Kalp Damar Hastalıkları

Gelişmiş ülkelerde birinci sırada ölüm sebebi olan aterosklerotik kalp damar hastalığı (AKDH) büyük ve orta çaplı arterlerin daralmasına veya ateroskleroz komplikasyonları sonucu tıkanıklığa bağlı dokuların ihtiyacı olan oksijenin yeterince karşılanamaması ile ortaya çıkan birbiriyle ilişkili sendromlar grubuna verilen genel bir isimdir (29).

Ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde arteriyel duvarda yağlı çizgilenme olarak başlayan ve aterosklerotik plakların oluşmasıyla arter lümeninde daralma ile sonuçlanan patolojik bir süreçtir. Meydana gelen bu darlık veya tromboembolik komplikasyonlar sonucu kalp kasına sunulan oksijen miktarı azalır ve AKDH denilen tablo ortaya çıkar (30).

AKDH, erkeklerde kadınlardan daha genç yaşlarda ve kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Menopoz sonrası dönemde kadınların bu avantajlı durumu ortadan kalkmaktadır. Erkeklerde en sık 50-60 yaşları arasında, kadınlarda ise 60-70 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır (31).

Genel olarak bu hastalık tek başına, Amerika'daki tüm ölümlerin 1/3'üne yol açmaktadır (32). Bu hastaların genellikle %55 oranında anjina pektoris, %25 miyokard infarktüsü (MI) ve %20 civarında da ani ölümle başvurdukları bildirilmiştir. Bir milyon ikiyüz bin Türk erişkininde AKDH'nın bulunduğu tahmin edilmektedir (33). Günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan AKDH'nın prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da düşmekte, Doğu Avrupa ve Asya'da ise artmaktadır (34).

II. Aterosklerotik Kalp Damar Hastalığı Risk Faktörleri

Bugüne kadar tanımlanmış 200'den fazla AKDH risk faktörü vardır ve bu rakam gittikçe artmaktadır. AKDH'dan korunmada, hastalığa yol açan yaşam tarzını ve çevresel faktörleri değiştirmenin ve yüksek riskli bireyleri

belirleyip bu bireylere yaklaşım planlanırken bütün bu risk faktörlerini birlikte iyileştirmeye çalışmanın önemli olduğu düşünülmektedir.

a. Hipertansiyon

AKDH için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların yaklaşık %35'inden sorumlu tutulmaktadır. AKDH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Hipertansiyonlu hastalarda AKDH riskini sadece kan basıncı düzeyi belirlemez. Hipertansiyonla birlikte bulunan diğer risk faktörleri, hedef organ hasarı ve klinik durumlar da AKDH riski üzerinde etkili olmaktadır. Hipertansiyonda AKDH riskinin arttığını gösteren etkenler: nabız basıncında artış (≥ 63 mmHg olması), mikroalbüminüri (günde 30-300 mg), hiperürisemi, sol ventrikül hipertrofisi, dislipidemi, DM, obezitenin varlığı ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliğidir (35).

b. Lipid ve Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları

Hiperlipidemi, artmış yapım veya dolaşıma salınım ya da azalmış klirens veya dolaşımdan uzaklaştırılma nedeniyle bir veya daha fazla lipoprotein sınıfının kanda birikmesi sonucu meydana gelmektedir. Bu nedenle serum lipidleri klinik olarak önemlidir.

Lipidler, proteinlere bağlanarak lipoproteinler halinde plazmada taşınırlar. Lipoproteinler, merkezinde trigliserid ve/veya ester kolesterol içeren nötral bir çekirdek ve bunun çevresinde apoprotein, fosfolipid ve serbest kolesterolden meydana gelen kabuk kısmından oluşur (36). Bu lipoprotein partiküllerinin lipid ve protein kompozisyonları, büyüklükleri ve dansiteleri birbirinden farklıdır. Lipoproteinler hem yapılarındaki lipidleri plazmada taşınırken çözünür tutmak hem de lipid içeriklerini dokulara (ve dokulardan geriye) taşımak için etkin bir mekanizma geliştirmek durumundadırlar. İnsanlarda bu taşıma sistemi diğer hayvanlardan daha az gelişmiştir. Bunun neticesinde insanlarda kademeli olarak dokularda başta kolesterol olmak üzere lipid birikimi gerçekleşir. Bu lipid birikimi, plak oluşumu ve kan damarlarının daralmasına neden olarak ateroskleroz gelişimine yol

açar (37). Fizyolojik olarak ve klinik tanıda önemli olan 4 ana lipoprotein tanımlanmıştır (38) :

i. Şilomikronlar: Büyük moleküllü oldukları için damar intimasından geçemezler ve bu nedenle aterojenik değildirler.

ii. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL veya pre- β -lipoproteinler): Şilomikronlardan daha yoğundur. Karaciğerde sentezlenirler ve endojen trigliseridleri taşırlar.

iii. Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL veya β -lipoproteinler): Plazmada kolesterolün en önemli taşıyıcıları olup yüksek oranda kolesterol içerirler. Ateroskleroz riskini artırır.

iv. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL veya α -lipoproteinler): HDL'ler plazmadan trigliseridlerin ve kolesterolün temizlenmesinde, kolesterolün, dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar. Kandaki miktarını alkol alımı ve hareket yükseltirken, sigara, DM, obezite ve hareketsizlik azaltmaktadır.

Lipoproteinlerin aterojenitesini belirleyen faktörlerden biridir. Lipoprotein partiküllerinin boyutu büyüdükçe, aterojenitesi azalmaktadır.

Hiperlipidemi, AKDH'nın gelişiminde birincil ve ikincil korumada değiştirilebilir majör risk faktörlerindedir (38). Plazma lipid konsantrasyonları yaşla birlikte artmaktadır (39). Batı toplumlarında erişkinlerde kolesterolün 240 mg/dL, trigliseridin 200 mg/dL'nin üzerinde olması AKDH riski açısından genel kabul görmüştür (40). Kronik kalp hastalığı tanımlanmış hastalarda total serum kolesterolü azaldıkça kalp hastalığına bağlı morbidite ve mortalite oranının düştüğü gösterilmiştir (38) Çalışmalarda LDL kolesterol (LDL-K) düzeyleri AKDH riskiyle doğru orantılı seyrederken, HDL kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile AKDH riski arasında negatif ilişki olduğu bulunmuştur (38). Trigliseridler için pek çok prospektif çalışmanın meta analizleri, yüksek serum trigliserid seviyelerinin AKDH için risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde öne sürmektedir (38).

c. Diyabet

Bütün toplumlarda prevalansı gittikçe artma eğiliminde olan DM özellikle kadınlarda yaş ve menopozdan bağımsız olarak AKDH riskini arttırmaktadır. Bu hastalarda ateroskleroz daha sık ve erken yaşta ortaya çıkmaktadır. AKDH sıklığı diyabetik erkeklerde diyabetik olmayan erkeklere göre 2, diyabetik kadınlarda diyabetik olmayan kadınlara göre 4 kat daha fazla görülmektedir (40,41).

Diyabetik hastalarda AKDH'a bağlı mortalite ve morbidite artışında aterosklerotik lezyonların yaygınlığı, koagülasyon ve fibrinoliz bozuklukları ile trombosit fonksiyon bozuklukları rol oynamaktadır. Ayrıca hiperglisemi, glikozilasyon son ürünlerinin damar duvarında birikimini arttırarak doğrudan toksik etki göstermekte ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (35). Diyabetik hastalarda uzun dönemde AKDH riskinin azaltılması için mevcut risk faktörlerine müdahale gereklidir. Bu hastalarda sıklıkla eşlik eden obezite, hipertansiyon ve dislipidemi söz konusudur (35). Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon bu hastalarda DM'u olmayanlara göre 2 kat daha sık görülmektedir (35). DM'lu hastalarda insülin direnci ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profilinin, artmış AKDH riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İyi kontrol altında olmayan DM'ta tipik olarak trigliserid yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü bulunur. Trigliserid yüksekliği LDL metabolizmasını etkileyerek aterojenik olan, daha küçük ve yoğun LDL partiküllerinin oluşmasına yol açar (35). AKDH gelişme riskinin yüksek olmasından dolayı diyabetik hastalarda kan lipid düzeylerinin kontrolünde KKH'na benzer tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. HDL-K'ün 60 mg/dL üzerinde olması hastalık riskini azaltmakta ve risk hesaplamalarında bir risk faktörünün düşülmesini sağlamaktadır (35).

d. Yaş

Yapılan klinik çalışmalarda, yaşla birlikte kalp hastalıkları görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Majör risk faktörü olmamakla beraber, erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaşın üzerinde AKDH riski artmaktadır (40). Altmış yaşına kadar 5 erkekten birinde AKDH görülürken bu oran kadınlar

için 1/17 olarak bulunmuştur. Altmış yaş üzerinde ise hastalığın görülme sıklığı her iki cins için eşitlenmektedir (42).

e. Aile Öyküsü

Otuzbeşin üzerinde vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada AKDH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı AKDH hikayesi arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Bu ilişki genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam etmektedir. (43). Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken AKDH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1.3 - 1.6 kat arttırmaktadır (44). Erken yaşta AKDH'na sahip birinci derece akraba sayısı arttıkça veya ailede AKDH'na yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün belirleyici değeri artar. Aile fertlerinden birisinde AKDH bulunması, kişinin bütün risk faktörleri açısından ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir.

Bilinen risk faktörlerinin kalıtımla geçiş özellikleri dışında aynı çevreyi ve olumsuz yaşam alışkanlıklarını paylaşmak gibi bazı ailesel faktörlerden söz edilebilir (45).

f. Cinsiyet

İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar erkeklerde kadınlardan yaklaşık 20 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır. Erkeklerin major risk faktörlerine daha ağır ve uzun süreler maruz kalmaları, AKDH'daki cinsiyet farkını kısmen açıklayabilir. Erkeklerde puberte ile birlikte LDL-K yükselip HDL-K düşerken, kadınlarda bu değişim gözlenmez.

Cinsiyet etkisinin bir yönü de hormonal farklılıklarla ilgili olabilir. Östrojenler plazma lipoproteinleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Düşük düzeylerde de olsa östrojen hormonu postmenopozal kadınlarda AKDH riskindeki artmayı geciktirmektedir. Buna karşın, erkeklerde östrojen kullanımının arter trombozunu şiddetlendirerek AKDH insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Arterlerde, ateroskleroz ve sekellerinin gelişimini doğrudan etkileyebilen dihidrotestosteron, progesteron ve östrojen hormonlarına ait reseptörler bulunmaktadır. Ancak bu hormon-reseptör etkileşimi sonucu meydana gelen değişiklikler henüz yeterli bir şekilde ortaya konmamıştır (45).

Kadınlarda AKDH erkeklere oranla daha geç ortaya çıkmakta, buna bağlı olarak MI ve ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar da erkeklere göre daha geç görülmektedir. Buna rağmen yine de AKDH, kadınlarda en çok ölüme yol açan hastalıkların başında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan istatistiklerde genç kadınlarda AKDH'a bağlı morbidite ve mortalitede artış olduğu ve bu grup hastalıkların her yaştaki kadınlar için en önemli ölüm nedeni olmaya başladığı görülmektedir (46)

g. Sigara

Genç ve yaşlılarda her iki cinsiyette, tüm ırk gruplarında, içilen sigara miktarı ile AKDH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. En önemli risk faktörlerinden biri olan sigara kullanımı, AKDH riskini 2 kat arttırmaktadır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha da artışına neden olmaktadır. Sigara içenlerde AKDH riski artışından; kanın pıhtılaşmasındaki değişiklikler, arter duvarı bütünlüğünün bozulması, kan lipid ve lipoprotein konsantrasyonlarındaki değişiklikler ile lipid peroksidasyonundaki artış ve antioksidan savunma sisteminin zayıflamasının sorumlu olabileceği bildirilmiştir (47). Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (48).

Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenilebilir nedenidir (45) Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (35). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma sigara içenlerde ölümcül koroner olayların %70 dolaylarında arttığını göstermiştir. Ayrıca ölümcül olmayan koroner olaylar da sigara kullananlarda 2-4 kat daha fazla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda MI geçiren kişilerin sigaraya devamı halinde re-infarkt riskinin %22-45 oranında arttığı görülmüştür. Koroner bypass sonrası sigaraya devam edilmesiyle de mortalite 2 kat artmaktadır (45).

Sigara ile AKDH arasındaki ilişki sürekli ve doza bağımlıdır (45). Yapılan çalışmalarda sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağlı ve geriye dönebilen bir bozulma olduğu

saptanmıştır (49). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması miyokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte (35) .

Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, ancak yapılan çalışmalarda sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır (35). Sigara dumanı nitrojen oksitler ve hidroperoksitler gibi lipoproteinlere ve endotele doğrudan hasar verebilen oksidanlar içerir. Bu oksidanlar aynı zamanda solunum yollarındaki inflamatuvar hücrelerden serbest radikallerin salınımını uyarmaktadır. Açığa çıkan bu radikaller hücresel membranlardaki ve lipoproteinlerdeki fosfolipidlerin peroksidasyonunu başlatmakta ve doğrudan membran yapı ve fonksiyonunda patolojik değişikliklere yol açarak membran geçirgenliğinde artışa ve membran bütünlüğünde kayba neden olmaktadır. Böyle bir mekanizma LDL'nin oksidatif modifikasyonunu uyarır. Oksidasyona uğrayan LDL partikülleri, çöpçü (scavenger) reseptörler aracılığı ile makrofajlar tarafından alınır ve aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli rolü olan köpük hücrelerinin oluşumuna yol açar. Sigaranın AKDH risk faktörleri arasında yer alan yüksek total kolesterol, trigliserid, LDL-K değerleri ile düşük HDL-K ve apo A değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47).

Sigara kullanımının bırakılması AKDH olaylarında azalma ile birlikte (35). Sigaranın bırakılması ile AKDH riski yaşlı hastalarda bile hızla düşmeye başlar. Bir yılın sonunda %50 kadar azalan risk, 10 yıl kadar bir süre geçmesiyle koroner olay açısından giderek kaybolur. Risk azalmasının bu denli hızlı olmasının nedenleri protrombotik değişikliklerin, karboksihemoglobindeki artmanın ve koroner spazmın hızla düzelmesinin ardından HDL ve endotel fonksiyonlarının iyileşmesidir (45). MI geçiren kişilerin sigaraya devamı durumunda re-infarktüs ve ani ölüm riski yüksektir. Oysa MI geçirmiş olgularda sigaranın bırakılmasını takiben birinci yılda risk yarı yarıya azalmakta ve ikinci yıl içinde de risk hiç içmeyenler düzeyine inmektedir (35).

h. Beslenme Alışkanlıkları

Aterojenik beslenme ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak düşünülebilir. Başta Yedi Ülke Çalışması olmak üzere çok sayıda çalışmada, toplumların koroner mortalitesi ile diyetle alınan yağ ve doymuş yağ tüketimi arasında önemli ilişkiler saptanmıştır. Diyetin etkisinin araştırıldığı yedi randomize çalışmanın agresif yağ kısıtlaması uygulayan dördünde, mortalitede %30-60 azalma sağlandığı görülmüştür. Ayrıca anjiyografik çalışmalarda gerek tek başına, gerek diğer girişimlerle birlikte uygulandığında, diyetin, uygun şekilde düzenlenmesiyle hastalığın ilerlemesinin azaldığı görülmüştür (45). Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin beslenen toplumlarda AKDH oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir: Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda AKDH oranı düşüktür (50).

Diyetin tek etkisi serum lipidleri üzerine değildir; kan basıncı, obezite, insüline bağımlı olmayan DM ve trombotik sistem üzerine de etkileri olduğu saptanmıştır (45). Lyon Diyet Kalp Çalışması'nda alfa-linoleik asitten zengin Akdeniz tipi beslenme ile 4 yıllık dönemde geleneksel risk faktörlerinde belirgin değişiklik olmaksızın tekrarlayan koroner olaylarda riskin %65 azaldığı saptanmıştır (51). Riskteki bu azalma lipid düşürücü ilaçlar ile yapılmış olan çeşitli çalışmalar ile aynı ya da daha fazla bulunmuştur. Akdeniz tipi beslenmenin etkileri, zeytinyağı alımına bağlı olarak artan omega-9, balık tüketimine bağlı olarak alınan omega-3, taze sebze ve meyve tüketimine bağlı olarak alınan antioksidan ve posa tüketimiyle ilişkilidir. Omega-3 yağ asitleri trigliserid düzeylerini düşürerek trombotik yatkınlığı azaltırlar. Bu tarz beslenme ile daha düşük miktarda doymuş yağ alımı ve alkol tüketimi olması nedeniyle AKDH riski düşürülmektedir (52). Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, tekli doymamış yağ, meyve, sebze ve balıktan zengin beslenmenin bu belirgin ve bağımsız yararı aterojenik diyetin ayrı ve düzenlenebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (53).

AKDH'dan korumada ana hedef hayvansal yağ ve sodyum tüketiminin azaltılmasıdır. Dislipidemi, hipertansiyon, DM ve obezitenin tedavisinde besinsel düzenlemeler ilk adım olmalıdır (53). Şu andaki

beslenme önerileri doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan fakir, meyve ve sebzelerden zengin, dengeli bir beslenmenin önemini vurgulamaktadır (35).

Yağdan çok fakir diyetlerin tolere edilmesi zordur, uzun dönem güvenilirliği ve verimliliği şüphelidir. Yağ alımı total enerjinin %30'u kadar (%25-35) olmalıdır. Diyetteki toplam yağ miktarı kadar doymuş/doymamış yağ asitleri oranı ve alınan kolesterol miktarı da önemlidir. Doymuş yağ total kaloringin %10'undan az, tekli doymamış yağ %20'si kadar, çoklu-doymamış yağ %10'u kadar, vasküler hastalığı veya hiperlipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı < %7 ve günlük toplam kolesterol alımı < 200 mg şeklinde olmalıdır (40,45).

Ateroskleroz patogeneğinde karbonhidratların da rolü olabilir. Genellikle yapılan bir hata, aterosklerozdan korunmak için diyetle yağ miktarını azaltırken, (basit) karbonhidrat miktarının artırılmasıdır. Diyetteki karbonhidratlar total kaloringin %60'ını geçmemelidir. Bu durumda, LDL-K düşerken, trigliseridde artış meydana gelebilir. Basit şekerler (mono ve disakkaritler) serum trigliserid düzeyini artırmakta ve HDL-K'ü düşürebilmektedir (54). Bu nedenle saf ve rafine şekerler yerine kompleks karbonhidratların (polisakkarit) - nişastalı gıdaların tüketilmesi daha uygundur. Kompleks karbonhidratlar daha düşük kalorili olmalarının yanı sıra lif, mineral, esansiyel aminoasit bakımından da zengindir. Çözünür lif, özellikle hiperkolesterolemik kişilerde LDL-K'ü düşürmektedir. Gıdalarla alınmak üzere günde 20-30 gram lif önerilmektedir (40). Yulaf ürünleri, pirinç, kuru baklagiller, tam ekme, sebze ve meyveler liflerden zengin gıdalardır.

i. Hareketsizlik

Düzeltililecek majör risk faktörleri arasında yeralan hareketsizlik, AKDH için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Hareketsizliğe bağlı harcanan kalori azaldığından, şişmanlık, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörleri ortaya çıkmakta, kardiyovasküler fonksiyonel kapasite azalmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, LDL-K ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL-K düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve

fibrinolitik aktivite artmaktadır (35). Bu olumlu etkiler AKDH riskini azaltmaktadır

j. Alkol

Epidemiyolojik çalışmalar, orta derecede düzenli alkol tüketiminin AKDH riskini azalttığını göstermektedir. Bu koruyucu etkinin, günde 1-2 kadeh alkol alımıyla sağlandığı bildirilmiştir. Alkol tüketiminin AKDH riskini azaltıcı etkisi, yüksek oranda HDL-K ve insülin duyarlılığını artırmasına ve fibrinojeni azaltmasına bağlanmıştır. Alkolün karaciğer üzerine doğrudan etki ederek apolipoprotein ve lipoprotein partiküllerinin yapım ve salınımını artırdığı, dolaşımdan HDL-K' ün alınmasını azalttığı, trigliserid lipaz aktivitesini artırdığı ileri sürülmektedir. Kesin kanıtlanmış olmamakla beraber alkolün kolesterol ester transfer protein aktivitesini de etkileyebileceği ve HDL-K partiküllerindeki kolesterol esterlerinin daha aterojenik partiküllere transferini azaltabileceği düşünülmektedir. Orta derecede alkol kullanımının kan basıncı üzerine olan etkisi minör olmakla beraber orta derecenin üzerinde alkol tüketimi hipertansiyon açısından açık bir risk oluşturmaktadır. Düşük dozda alkolün faydalı etkilerinin yanısıra uzun süreli ve yüksek dozda alkol tüketiminin kalbin kontraktıl fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu hatta kardiyomiyopatiye yol açabildiği bilinmektedir (55).

k. Psikososyal Etkenler

Psikososyal risk faktörleri düşük sosyo-ekonomik durum, sosyal destek noksanlığı / sosyal yalnızlık, anksiyete, stres, depresyon ve aşırı sinirlilik gibi durumları içermektedir. Bu risk faktörleri ateroskleroz patogeneze ve AKDH'nın ortaya çıkmasına önemli derecede katkıda bulunmaktadır. Klinik araştırmalar da AKDH ile psikososyal durum arasında bir ilişki bulunduğunu desteklemektedir (29).

Psikososyal durum ve AKDH ilişkisinde altta yatan patofizyolojik mekanizma zararlı alışkanlıklara eğilim (sigara içimi gibi) gibi dolaylı veya artmış trombosit ve nöroendokrin aktivite gibi doğrudan etkili olabilir. Yeni araştırmalar akut stresin miyokardiyal iskemiye, aritmiye ve trombosit aktivasyonunu tetiklediğini, hemokonsantrasyon yolu ile kan viskozitesini artırdığını ve koroner olay gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu

göstermiştir. Akut stresin endotel disfonksiyonu ve hasarına yol açarak bu etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda iş hayatına bağlı stresin de MI ve inme riskini yaklaşık 2 kat artırdığı bulunmuştur (29).

Klinik depresyon AKDH gelişiminde güçlü bir öngördürücüdür. Meta analizlerde, klinik depresyon (göreceli risk: 2.7) ve depresif duygu durumu (göreceli risk: 1.5) tanısıyla izlenen hastalarda takipler sırasında AKDH gelişim riskinin arttığı gözlenmiştir. Depresyon aynı zamanda hipertansiyon, sigara kullanımı ve hareketsizlik ile yakın ilişki içindedir. Tüm bu bulgularla birlikte depresyonlu hastalarda trombosit aktivasyonu, CRP düzeylerinin artması ve kalp hızı değişkenliğindeki azalma; depresyonun AKDH gelişiminde bağımsız bir öngördürücü olduğunu göstermektedir. Buna karşılık evlilik, evcil hayvan sahipliği, sosyal ilişkilerin iyi olması gibi durumlar AKDH'na karşı koruyucu yönde etkilidir (29).

I. Obezite

Günümüzde obezite, tedavi edilmediğinde asemptomatik metabolik değişiklikler, hipertansiyon, dislipidemi ve DM gibi tablolarla karşımıza çıkan, morbidite ve mortalite artışı ile birliktelik gösteren bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) bir birim arttığında AKDH mortalitesinde %4-5 oranında artış olmaktadır. Eşlik eden metabolik anormallikler obezitenin derecesi ve süresi ile artmaktadır. Karın içindeki yağ kitlesinin artması ile karakterize abdominal obezitenin AKDH riskini arttırdığı bulunmuştur (35).

III. Obezite

a. Obezitenin Tanımı ve Saptanması

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer alan obezite, beden yağ kitlesinin yağsız kitleye oranının artması sonucu, vücut ağırlığının boy uzunluğuna göre arzu edilen düzeyin üstüne çıkması olarak tanımlanmaktadır (56).

Yetişkinlerde vücut ağırlığı sinirsel, hormonal, kimyasal ve fiziksel mekanizmalarla belirli bir düzeyde tutulmaktadır. Bu mekanizmaların bir veya

birkaçındaki bozukluk, vücuttaki dengeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Dengenin bozulması beden ağırlığının değişmesiyle sonuçlanır. Bir kişide şişmanlığın veya kas kitlesi fazlalığının tanımlanabilmesi için vücut ağırlığının, vücut bileşiminin ve vücutta yağ dağılımının değerlendirilmesi gereklidir. Bu amaçla antropometrik yöntemler ve laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır (56).

Antropometrik ölçümler, beslenme durumunun düzenlenmesinde kas ve yağ deposunun göstergesi olmaları nedeniyle önem taşımaktadır. Bu ölçümler sürekli ve düzenli olarak kullanıldığında kişinin beslenme durumu doğru bir şekilde değerlendirilebilir (56).

Antropometrik Ölçümler:

- ✓ Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu
- ✓ VKİ (kg/m^2)
- ✓ Bel/Kalça oranı
- ✓ Bel çevresi
- ✓ Deri kıvrım kalınlığı

Laboratuvar Yöntemleri ile yapılan ölçümler:

- ✓ İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi (vücut suyu, vücut potasyumu)
- ✓ Vücut yoğunluğu ve hacmi (su altı ölçümü, pletismografik yöntem)
- ✓ İletkenlik, biyoelektrik impedans analizi (BİA)
- ✓ Görüntüleme yöntemleri (Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MRI), dual enerji x-ışını absorpsiyometresi (DEXA))
- ✓ Tüm vücut nötron aktivasyon analizi

b. Dünya Genelinde ve Türkiye’de Obezitenin Yaygınlığı

Dünya genelinde obezite prevalansını etkileyen etmenler arasında; kalıtım, yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı ve/veya kişinin alışkanlıkları yer almaktadır (56). Obezite, 1980 yılından bu yana dünya genelinde ikiye katlanmıştır. DSÖ verilerine göre, 2008 yılında dünyada 1.4 milyardan fazla hafif şişman birey, 200 milyondan fazla obez erkek, yaklaşık 300 milyon obez kadın bulunmaktadır (57). 2015 yılında bu oranın sırasıyla 700 milyon ve 2.3 milyara ulaşacağı düşünülmektedir (56). Sosyo-ekonomik gelişim düzeyine paralel olarak, çevresel ve davranışsal değişiklikler toplumda obezite sıklığının artmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Obezite sıklığının en düşük olduğu ülkeler Çin (%3.8), Singapur (%6.7), Pakistan (%7- 8); en yüksek olduğu ülkeler de Nauru (erkeklerde %85, kadınlarda %93) ve Samoa’dır (%75). Güney Avrupa ülkelerinde obezite sıklığı Kuzey Avrupa ülkelerinde olduğundan daha yüksek bulunmuştur. Genel olarak, erkeklerde bu oran %10-20, kadınlarda %10-25 arasında değişirken, son 10 yılda yaklaşık olarak %10-40’lık bir artış görülmüştür. Özellikle, İngiltere’de 1980’den sonra obezite sıklığındaki artış oldukça dikkat çekicidir (erkeklerde %61, kadınlarda %52) (58). ‘Centers for Disease Control and Prevention’(CDC) verilerine göre, ABD’de bu oran 20 yaş ve üstü bireylerde %35.7 olarak tespit edilmiştir (59).

Ülkemizde obezite sıklığını saptamaya yönelik ulusal düzeydeki çalışmaların sayısı fazla değildir. Genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3’ü kilolu veya obezdir. 2010 yılında Türkiye’de uluslararası prevalans örneklem seçim kriterlerine göre belirlenen 20 yaş üstü toplam 26499 birey üzerinde (Kadın: 16 696, %63; Erkek: 9327, %37), VKI >30 kg/m² baz alınarak yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması’nda (TURDEP II- 2010) obezite sıklığı %32 bulunmuştur (60, 61). 1998 yılında yapılan TURDEP I çalışmasında obezite sıklığı %22 iken, TURDEP II’de 12 yılda obezitede %44 artış olduğu görülmektedir (61). Aynı çalışmada obezite sıklığının kadınlarda erkeklerden (kadın: %44.2, erkek: %27.3) daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışmada erkeklerde kilo fazlalığının, kadınlarda ise obezitenin daha yaygın

olduğu dikkati çekmektedir. Kentsel ve kırsal obezite oranlarının birbirine yakın olduğu görülmüştür (60). Genel olarak obezite sıklığının yaşlanmayla arttığı, obezite oranının ise 55-64 yaş grubunda en yüksek olduğu gözlenmiştir (62).

Son yıllarda yapılan TEKHARF çalışmasının kapsamında da ülkemizde 25-34 yaş grubu yetişkin bireylerde obezite sıklığının giderek arttığı bildirilmiştir (56).

c. Obezitenin Sınıflandırılması

Vücut bileşimi genel olarak yağ, kemik, kas hücreleri, diğer organik maddeler ve hücre dışı sıvıların orantılı şekilde bir araya gelmesinden oluşmaktadır (56). Tablo-1 'de erkek ve kadınlarda optimal vücut bileşimi gösterilmiştir.

Tablo-1: Erkek ve kadınlarda optimal vücut bileşimi

	Erkek	Kadın
Toplam Yağ %	15	25
Depo Yağ %	12	13
Zorunlu Yağ %	3	12
Kas %	48	38
Kemik %	14.9	12

➤ **Deri altı ve depo yağlar:**

Vücudun tümünü saran derinin altında yağ tabakası bulunmaktadır. Depo yağların vücutta yoğun olarak bulunduğu bölgeler, erkek ve kadında farklılıklar göstermektedir; erkeklerde karın bölgesinde, kadınlarda kalçada yoğunlaşmıştır. Vücuttaki depo yağlar, beyaz ve kahverengi yağ dokuları olarak iki türde bulunmaktadır (56).

Beyaz yağ dokusunun hipertrofisi veya hiperplazisi sonucu şişmanlık meydana gelmektedir. Bu hücrelerin çap ve miktarları doğumdan erişkinliğe kadar 4-5 kat artabilmektedir. Plazmada enerjinin en önemli yakıtlarından biri

olan yağ asitlerinin kaynağı olarak beyaz yağ dokusunun büyük önemi vardır. Kahverengi yağ dokusunun ise erişkin insanlarda vücut enerji akışındaki katkısı yok denecek kadar azdır; ATP sentezi olmadan çok yüksek ısı üretebilmektedir (56).

Yağ dokusunda en çok bulunan hücre tipi adipositler olmasına rağmen %10 oranında da CD14 ve CD31 makrofajlar bulunur. Yağ dokusundaki makrofajların miktarı yağlanma ile doğrudan ilişkilidir. Visseral yağ dokusundaki makrofaj sayısı deri altı yağ dokusundakinden fazladır. Makrofajlar ve adipositler arasında benzerlikler bulunmasına ve preadipositlerin makrofajlara dönüşmesine karşın bu iki hücre tipi oldukça farklı yapıdadır. Obezite ile artan beyaz yağ dokusu ile birlikte makrofaj sayısı artmakta ve bunun sonucunda da makrofajların morfoloji ve fonksiyonunda değişiklikler meydana gelmektedir (63).

➤ **Zorunlu yağlar:**

İç organların çevresini sararak onları dış darbelerden korumasının yanısıra organların işleyişinde de önemli işlevleri bulunmaktadır. Bu yağlar, uzun süreli açlık veya şiddetli egzersiz durumunda bile tükenmemektedir; aksi takdirde hayati riskler ortaya çıkmaktadır (56).

Tablo-2'de deri altı, depo ve zorunlu yağların vücuttaki işlevleri; eksiklik ve fazlalıkları durumunda sağlık üzerine etkileri gösterilmektedir (56).

Tablo-2: Deri altı, depo ve zorunlu yağların vücuttaki işlevleri; eksiklik ve fazlalıkları durumunda sağlık üzerine etkileri

Vücut yağı eksikliğinin etkileri	Yağların vücuttaki işlevleri	Vücut yağı fazlalığının etkileri
Yağda çözünen vitamin eksikliği	A, D, E, K vitaminlerinin emilimi ve taşınması	Kaslarda zayıflama, yorulma, performans düşüklüğü
Üşüme	Yüksek enerji kaynağı	İç ısının hızlı yükselmesi
Bağışıklık sisteminde bozulma	Linoleik asitin vücuda alınmasının sağlanması	Eklem ve kemiklerde şekil bozuklukları
Hormon dengesinde bozulma	Soğuğa karşı vücut ısısının korunması	Hormon dengesinde bozulma
Tansiyon dengesinde bozulma	Tokluk hissi vermesi	DM, Hipertansiyon
	Dış organlara destek olması	Şekil ve görünümde bozulma

Obezite üç şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Vücut Yağ Dağılımına Göre Sınıflama:

Vücuttaki enerji depolarından olan yağlar, trigliseridler olarak adipoz dokuda depolanmaktadır. Adipoz dokunun vücudun değişik bölgelerine dağılımı genetik kontrol altında olup, kadın ve erkeklerde farklıdır. Vücutta yağlanmanın yerleşim yerlerine göre, 1991'de Bouchard tarafından dört tip şişmanlık tanımlanmıştır (56) :

i. Tip-I (Ovoid): Vücut ağırlığı ve yağ kitlesinde aşırı yükselme görülmektedir. Bu tiple vücut yağı belli bir bölgede birikim yapmamakta, tüm vücutta benzer oranlarda dağılmaktadır.

ii. Tip-II (Android): Deri altı yağın vücudun üst bölümünde (bel, üst karın ve göğüs) gövdede aşırı miktarda toplanması şeklinde tanımlanır. Erkeklerde sıklıkla görülen şişmanlık türüdür. Yapılan çalışmalar insülin direnci ile güçlü bir ilişki ortaya koymuştur.

iii. Tip-III: Viseral yağın karın bölgesinde yoğunlaşmasıdır. Çalışmalar viseral yağ dokusu artışı ile glukoz intoleransı, hiperlipidemi ve hipertansiyon riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Tip II'den farklı olarak viseral yağ daha fazladır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmekte ve yaş ilerledikçe bu bölgedeki yağ birikimi artmaktadır.

iv. Tip-IV (Jinoid): Uyluk ve kalçada aşırı miktarda yağ depolanması olup daha çok kadınlara özgüdür.

Yağ dağılımının en basit göstergesi bel/kalça oranıdır. Kronik hastalıklar ile bel/kalça oranı arasındaki ilişkinin abdominal yağ miktarlarıyla bağlantılı olduğu belirlenmiştir (56). Bel /kalça oranının VKİ'den bağımsız olarak AKDH ve tip 2 DM ile ilgili olduğu gösterilmiştir (64). Komplikasyon oranının artışı erkeklerde 1.0'in ve kadınlarda 0.85'in üzerine çıktığında görülmektedir (29). Tek başına bel çevresinin ölçülmesi de abdominal yağ dağılımı açısından bir gösterge olarak pratik kullanım sağlamaktadır (56). Bel çevresinin kadında >88 cm, erkekte >102 cm olması kronik hastalık ve

metabolik komplikasyonlar için önemli risk artışını göstermektedir (65). Obez kişilerde Tip 2 DM gelişme riski 2 kat daha fazla iken, bu risk abdominal obezitesi olanlarda 10 kat daha fazladır (35).

Abdominal obezite sıklıkla metabolik sendromun bir unsuru olup insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, trigliserid yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü ile birlikte (35).

2. Yağ Hücrelerine Göre Sınıflama:

İnsan vücudundaki yağ miktarı, yağ hücrelerinin sayısını ve hacmini yansıtır. Yetişkinlikte görülen şişmanlık hipertrofi, çocuklukta başlayan şişmanlık ise hiperplazi ile karakterizedir (56).

3. Vücut Kitle İndeksi'ne Göre Sınıflama:

Klinikte basit ve pratik bir yöntem olarak kullanılan VKİ değeri, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesi ile hesaplanır (56). VKİ'nin $27 \text{ kg}/m^2$ 'nin üzerinde olması bazı kronik hastalıkların görülme riskini artırabilir. VKİ $30 \text{ kg}/m^2$ ve üzerinde olması durumunda bireylerde vücut yağ miktarının da fazla olabileceği bildirilmektedir. Klinik uygulamalarda VKİ'ne ek olarak adipoziteyi tanımlayıcı bir yöntem olan deri kıvrım kalınlığının ölçülmesinde de yarar vardır (56). DSÖ'nün VKİ'ne göre 2006'da yaptığı sınıflandırma Tablo-3'te verilmektedir.

Tablo-3: Vücut kitle indeksi'ne göre vücut ağırlığının değerlendirilmesi

Sınıflama	Temel sınıflama	VKİ (kg/m ²) Ek sınıflama
Zayıf	<18,50	<18,50
Ciddi düzey	<16,00	<16,00
Orta düzey	16,00 - 16,99	16,00 - 16,99
Hafif	17,00 - 18,49	17,00 - 18,49
Normal aralık	18,50 - 24,99	18,50 - 22,99
		23,00 - 24,99
Hafif şişman	≥25,00	≥25,00
Pre-obez	25,00 - 29,99	25,00 - 27,49
		27,50 - 29,99
Obez	≥30,00	≥30,00
I. Derece	30,00 - 34,99	30,00 - 32,49
		32,50 - 34,99
II. Derece	35,00 - 39,99	35,00 - 37,49
		37,50 - 39,99
III. Derece	≥40,00	≥40,00

(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>)

VKİ : Vücut kitle indeksi

d. Obezitenin Nedenleri

Obezite genellikle yanlış ve aşırı beslenme sonucu ortaya çıkan, DM, AKDH, safra kesesi hastalıkları, uyku apne sendromu ve belli kanser türlerinin riskinde artışla toplum sağlığını tehdit eden, yaşam kalitesini ve süresini azaltan bir hastalıktır. Genel olarak obeziteye neden olan etmenler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır (56):

- ✓ Yaş (İlerleyen yaşlarda obezite görülme sıklığı ↑)
- ✓ Cinsiyet (Kadınlarda obezite görülme sıklığı ↑)
- ✓ Sosyo-kültürel etmenler
- ✓ Eğitim düzeyi ve gelir durumu (Gelişmiş ülkelerde ve gelir düzeyi yüksek bireylerde obezite görülme sıklığı ↑)

- ✓ Medeni durum (Evlilik sonrası dönemde obezite görülme sıklığı ↑)
- ✓ Hormonal ve metabolik etmenler
- ✓ Genetik etmenler
- ✓ Hareket yetersizliği
- ✓ Aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları
- ✓ Sık aralıklarla çok düşük enerjili diyetler uygulama
- ✓ Sigara kullanım durumu
- ✓ Alkol tüketim durumu
- ✓ Kullanılan bazı ilaçlar

İlerleyen yaşla birlikte “bazal metabolik hız” (BMH) yavaşlamakta, enerji harcaması azalmaktadır. Diyetle enerji alımı sınırlandırılmazsa vücut ağırlığında da artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kadınlarda obezite görülme sıklığının, özellikle ilerleyen yaşlarda, erkeklere oranla daha yüksek olduğu gösterilmektedir (56).

Gelişmiş ülkelerde şişmanlık sıklığı, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek bulunmaktadır. Aktif meslek gruplarında obezite daha seyrekken, emekli ve ev hanımlarında sıklık artmıştır (sırasıyla %17.3 ve %30.7). Eğitim düzeyi düşük gruplar (okur-yazar olmayan %33.4, yüksek okul mezunu %10.0) ve dar gelirli gruplarda (asgari ücretin altı %22.6, yüksek gelirli %15.5) obezite prevalansının yüksek olduğu bulunmuştur (56).

Obezite'nin gelişimine zemin hazırlayan önemli nedenlerden biri de fiziksel aktivite yetersizliğidir. Fiziksel aktivite şişmanlığın önlenmesinde olduğu kadar, özellikle de diyet uygulayan kişilerde yağsız vücut kitlesinin korunarak, yağ kitlesinin kaybını artırmaktadır (56).

Obezitenin hormonlar ve genlerle ilişkisi leptinin keşfi ile daha da belirginleşmiştir. Leptin, vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen bir hormondur. En önemli işlevi, vücut yağ dokusunun artışına bağlı olarak kandaki düzeyinin yükselmesi sonucu besin alımını azaltarak kilo kontrolünü sağlaması olarak bilinmektedir. Serum leptin konsantrasyonu yükseldiğinde iştah azalmakta ve enerji harcamasını artırmaktadır. Vücut yağ deposu azaldığında da serum leptin düzeyinde düşüş olmakta, besin alımı

artırılmakta ve enerji kullanımında düşüş meydana gelmektedir. Leptinin bulunmaması durumunda besin tüketimi engellenememekte, enerji harcaması azaltılmakta ve böylece obezite oluşmaktadır. Yakın zamanlarda şişmanlıkla ilgisi olduğu belirtilen orexin ve ghrelin hormonlarıyla ilgili çalışmalara da rastlanmaktadır. Hipotalamustan kaynaklanan orexin A ve orexin B, besin tüketimine yol açmaktadır. Ghrelin ise vücuttaki yağ oksidasyonunu azaltarak besin alımını ve sonuçta vücuttaki yağlanmayı artırmaktadır (56). Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (66). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (67).

Vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol alan hormonal ve sinirsel etmenlerin çoğu genetik olarak düzenlenmektedir. Yeme davranışında etkili olan etmenler, yağ hücre sayısı ile büyüklüğü ve yağın bedenin belirli bölümlerine dağılımı da kalıtsaldır (56). Bir çocuğun obez olma olasılığı her iki ebeveyn obez ise %80, sadece biri obez ise %40; her ikisi de obez değilse %14'dür (68). Erişkin çağda obez olma riski de ebeveynlerin sadece birinin ya da her ikisinin obez olması ile ilişkilidir.

e. Obezitenin Neden Olduğu Sorunlar

Özellikle gelişmiş ülkeler için önemli bir sağlık sorunu haline gelen obezite kişilerde önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Obezitenin neden olduğu sağlık sorunları şu şekilde sıralanabilir (56) :

- ✓ İnsülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 DM
- ✓ Hipertansiyon
- ✓ AKDH
- ✓ Varikoz venler, derin ven trombozu
- ✓ Serebrovasküler hastalıklar
- ✓ Hiperlipidemi
- ✓ Metabolik sendrom
- ✓ Hiperürisemi

- ✓ Karaciğer yağlanması, siroz, hiatal herni
- ✓ Safra kesesi hastalıkları
- ✓ Bazı kanser türleri (kadınlarda safra kesesi, endometriyum, over ve meme kanserleri, erkeklerde ise kolon ve prostat kanserleri)
- ✓ Osteoartrit, paralizi veya pleji
- ✓ Uykuya bağlı hipoventilasyon, uyku apnesi, obezite hipoventilasyon sendromu
- ✓ Solunum zorluğu, astım
- ✓ Gebelik komplikasyonları
- ✓ Menstruasyon düzensizlikleri
- ✓ Stres inkontinansı
- ✓ Aşırı kıllanma, akantozis nigrikans, lenfödem
- ✓ Ameliyat öncesi ve sonrası komplikasyon riskinin artması
- ✓ Ruhsal sorunlar: Anoreksiya nervroza (yemek yememe), bulimia nervroza (kusarak yediği besinlerden yararlanmama), binge eating (tıkınırcasına yeme), gece yeme sendromu veya bir şeyi daha fazla yiyerek psikolojik doyum sağlamaya çalışma
- ✓ Toplumsal uyumsuzluklar

Yapılan çalışmalarda, ağırlık kaybının obez kadınlarda lipid ve lipoproteinlerin azalmasına bağlı olarak kronik risk faktörlerini olumlu yönde etkilediği, vücut ağırlığı ve obezitenin derecelerinin artmasının surveyin kısılmasının önemli habercisi olduğu bildirilmiştir (56). Obezite, hipertansiyon ve kalp hastalığı riskini artırmaktadır. Dolaşan kan hacminin artması, artmış vazokonstrüksiyon ve kalp atım hacmindeki artış, obezitede hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır. Çalışmalarda serbest yağ asitlerinin vazokonstrüksiyonu artırdığı ve nitrik okside bağlı vazodilatasyonu azalttığı, artmış sempatik aktivitenin bu duruma katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Hiperinsülinemiye bağlı olarak böbrek sodyum emiliminin artması da obez kişilerde kan basıncının yükselmesine yol açtığı gözlenmiştir. Kilolu kişilerde hipertansiyon varlığında ventrikül duvar kalınlığı ve buna bağlı kalp yetmezliği riski artmaktadır (65).

Kilo alımının DM riskini artırdığı bilinmektedir. Tip 2 DM riski obezitenin derecesi, süresi ve abdominal obezite varlığı ile artmaktadır. Tip 2 DM'li hastaların %65'inde etyolojide obezite yer almaktadır (65). Obezite ve insülin direncinin tip 2 DM'a tam olarak nasıl dönüştüğü açık değildir. Kronik hiperinsülinemiden yıllar sonra beta hücre yetersizliği ve tip 2 DM ortaya çıkar. Yağ dokusunun insüline direnci belirgin hiperglisemi için önemli bir basamak olabilir (69). Abdominal obezitede insülinin glukoz kullanımını ve depolanmasını uyarıcı etkileri ve kana yağ asidi salınımını inhibe edici etkisi azalmaktadır. Obeziteden bağımsız olarak artmış yağ asidi konsantrasyonu hem iskelet kasında hem de karaciğerde insülin direncine neden olmaktadır. Yine yağ dokusundan salgılanan hormonların regülasyonunun bozulmasının da insülin direncine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (65).

Obezite ile dislipidemi ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Hiperinsülinemi ve abdominal obezite subkütan yağ dokusundan gelen serbest yağ asitlerinin artmasına bağlı olarak karaciğerde VLDL sentezini ve salınımını arttırmaktadır. Bunun sonucunda trigliserid ve LDL -K düzeyi artarken HDL-K düzeyi azalmaktadır (65). Obez bireylerde lipoprotein(a) düzeylerinin yüksek olduğu da gösterilmiştir (35).

Ciddi obez olan kişilerde uyku apne sendromu sıklıkla görülmektedir. Obstrüksiyona bağlı olarak apne, hipoksi, hiperkapni ve artmış stres cevabı olmaktadır. Uyku apne sendromu hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişiminde rol oynamaktadır (65).

IV. Obezite ve Şizofreni

Obezite, ŞSB hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (15). Dünya nüfusunun %1'ini etkileyen ağır bir hastalık olan ŞSB (1) ile obezite ilişkisi üzerinde giderek daha fazla durulmaktadır. Çalışmalarda obezitenin ŞSB hastalarının yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (70).

Paranoid düşünce ve buna bağlı fiziksel aktivitenin kısıtlı kalması, apati, ilgi kaybı, sosyal ilişkiler ve fiziksel etkinliklerden zevk alamama gibi

negatif semptomlar ŞSB hastalarının düzensiz beslenmelerine ve sedanter bir hayat sürmelerine sebep olmakta, bu durum da kilo alımıyla sonuçlanmaktadır. ŞSB hastalarının yaklaşık %42'sinin VKİ >27 olduğu görülmüştür. Bu hastaların beklenen ömrü %20 azalmıştır (15).

ŞSB'nun biyolojik temelleri henüz net değildir. Pozitif psikotik belirtilerin beyinde özellikle mezolimbik dopaminerjik yolaktaki dopamin nöronlarının aşırı aktivitesi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Buna karşın, hastalığın negatif belirtilerinin ise dorsolateral prefrontal korteks gibi beyin bölgeleri ve glutamat ve serotonin gibi farklı nörotransmitter sistemleri ile ilgili olabileceği yönünde bilgiler artmaktadır (71).

ŞSB tedavisinde etkili olan ilk ilaçlar 1950'li yıllarda geliştirilmiştir. Geleneksel, klasik, tipik veya birinci nesil antipsikotikler olarak adlandırılan bu grupta haloperidol, klorpromazin, flufenazin, droperidol, pimozid, sulpirid, perfenazin, flupentiksol, zuklopentiksol ve trifluoperazin gibi birçok farklı antipsikotik ilaç bulunmaktadır (72). Tüm dopaminerjik yollarda dopamin reseptör blokajı yapan klasik antipsikotikler daha çok hastalığın pozitif semptomlarına etkili olmakla birlikte negatif veya affektif belirtiler üzerinde bu ilaçların çok etkili olmadıkları görülmüştür (72, 73).

Mezolimbik sistemde dopamin reseptörlerinin blokajı pozitif psikotik belirtileri giderici etkisiyle antipsikotik tedavinin temelini oluşturur. Ancak diğer dopaminerjik yolaktaki dopamin reseptörlerinin blokajı ekstrapiramidal yan etkilerden ve prolaktin düzeyindeki artıştan sorumludur (71).

ŞSB'da tedavi etkinliğini azaltan ve hastaların tedaviye uyumunu bozan bu tür yan etkilerin giderilme çalışmalarında öncülüğü klozapin yapmıştır. Klozapinin klasik antipsikotiklerden farklı özellikler sergileyen yönleri yeni bileşiklerin sentezine zemin hazırlamıştır (71). ŞSB'nun bütün belirtileri üzerinde daha geniş etkinlik oranına sahip olan ve hastaların işlevsellik gösterebilmesine yardımcı olabilen yeni ilaçlar yaklaşık olarak son 20 yıl içinde piyasaya sürülmüştür. Bu yeni antipsikotik ilaçlar atipik antipsikotikler, yeni antipsikotikler veya ikinci nesil antipsikotikler olarak bilinir. Aripiprazol, klozapin, olanzapin, paliperidon, ketiapin, risperidon veya ziprasidon bu yeni ilaçlar arasında sayılabilir (74). Çalışmalarda bu ilaçların

daha fazla ŞSB belirtisi üzerinde etkili olduğu görülmüştür. (75). Halüsinasyonlar ve yanılsamalar dâhil olmak üzere pozitif belirtilerin tedavisinde etkili olan bu ilaçlar, azalan motivasyon veya duygusuzluk gibi negatif belirtilerin tedavisine de yardımcı olabilirler (72).

Yeni nesil antipsikotikler, ekstrapiramidal sendroma yol açmamaları, geç diskineziye neden olmamaları, mezolimbik dopaminerjik yolak üzerinde seçici etkinlik göstermeleri, prolaktin düzeyini etkilememeleri, ŞSB'nun negatif belirtileri üzerinde de olumlu etki sergileyebilmeleri, klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen olguların bir bölümünde yararlı olabilmeleri, dopamin antagonisti olmaları yanı sıra serotonin antagonizması da sergilemeleri nedeniyle ŞSB tedavisinde geleneksel antipsikotiklerin yerini almıştır (71). Nitekim atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotik ilaçların yerini almasıyla, ekstrapiramidal belirtiler ve geç diskinezi gibi yan etkiler bir sorun olmaktan çıkmış, ancak kilo artışı ve buna bağlı metabolik bozukluklar artmaya başlamıştır (76). Atipik antipsikotiklerin kullanımına bağlı gelişebilen kilo artışı, hiperglisemi, hiperlipidemi, ŞSB hastalarında normal popülasyona göre daha sık rastlanan hipertansiyon, tip 2 DM, AKDH, serebrovasküler hastalık ve diğer ciddi komplikasyonların riskini arttırmakta ve tedaviye uyumu bozmaktadır (77). Tedavide kullanılan bu ilaçların yol açtığı metabolik bozukluklar ŞSB hastalarında mortalite ve morbiditede artışa neden olabilir (15). Kilo artışı, iştahın artmasına bağlı olarak besin ve kalori alımı sonucu meydana gelmektedir. Ayrıca hastalığa ve ilaçlara bağlı hareketsizlik ya da metabolik tepkimelerdeki değişikliklere bağlı kalori harcanmasındaki azalmalar da kilo artışına katkıda bulunabilir (78).

Özellikle ergenlerin antipsikotiklerin kilo arttırıcı etkisine daha duyarlı olduğu görülmüştür (15). Atipik antipsikotik ilaç alan hastaların %50'sinde kilo artışı olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada antipsikotik ilaçlarla tedavi gören hastaların %78,8'inde ilk ağırlıklarına göre %7'den fazla kilo artışı olduğu bulunmuştur (79). Bazı çalışmalarda bu oranın %20'lere kadar çıktığı görülmüştür (80). Uzun süreli takip çalışmalarında, özellikle olanzapin, ketiyapin ve risperidon kullanan hastaların, tipik antipsikotikler veya

ziprasidon kullanan hastalara göre daha fazla kilo aldıkları tespit edilmiştir (79).

Yapılan araştırmalarda, çalışmanın başlangıcında dūřuk kilolu olanların, tedaviye iyi yanıt verenlerin, beyaz ırk dışındaki ırklara mensup olanların, tedavinin ilk birkaç haftasında vūcut ağırlığında hızlı artış gōrūlenlerin ve ۆzellikle daha ۆnce antipsikotik ilaç kullanmayan genç hastaların genel olarak atipik antipsikotiklerle kilo artışına daha yatkın oldukları saptanmıştır (81). Ayrıca ilaç dozunun kilo artışına etkisi olmadığı, alınmış kiloların verilmesi ve kilo artışının yavaşlatılabilmesi için doz azaltmanın gereksiz olduğu ileri sūrūlmūřtur (79).

Atipik antipsikotik ilaç kullanımı sūresince kilo artışının tedavinin ilk 12 haftasında hızlı olduğu ve kilo artış hızının zamanla azalarak tedaviden 39 hafta sonra plato çizdiği bildirilmiş, klozapin ve olanzapin kullanımı ile kilo artışının çok daha uzun sūreler devam ettiği ifade edilmiştir(79). Hastayla ilişkili etkenler ele alındığında olanzapin ve klozapin kullanan hastalarda kilo alma açısından cinsiyetler arasında bir fark olmadığı gōrūlmūřtur. Hastanın yaşı arttıkça kilo alma da artmaktadır (76). VKİ dūřuk kişilerin yūsek olanlara gōre daha fazla kilo almaya eğilimli ve tedavinin başında VKİ dūřuk olanlarda daha fazla kilo artışı olduğu gōzlemlenmiřtir (82). Yatan hastalarda, sedanter yaşam biçiminden dolayı daha fazla kilo alımı beklenebilir (76).

V. Atipik Antipsikotiklerin Kilo Alımıyla İlişkili Etki Mekanizmaları

Gerek tipik, gerek atipik antipsikotikler kilo alımına neden olabilmektedir (82). Tipik antipsikotiklerin kilo yapıcı etkileri antihistaminik etkinlikle açıklanmaktadır (76). Atipik antipsikotiklere bağlı kilo artışının mekanizması ise tam anlaşılamamakla beraber tedavinin pankreatik beta hūcrelerinde muskarinik 3 reseptōrleri bloke ederek insulin salınımını azalttığı ve mekanizması bilinmeyen bir yol ile insūlin direncini artırarak glukoz metabolizmasını etkilediği dūřūnmektedir (79).

1968-2000 yılları arasında DSō ilaç yan etkileri veri tabanına kayıtlı hastaların retrospektif olarak incelenmesi sonucu yeni nesil antipsikotiklerin

glukoz intoleransı gelişimi açısından klasik antipsikotiklere göre 10.22 kat daha fazla riskli olduğu bildirilmiştir (83). Atipik antipsikotik ilaçların hipotalamik iştah merkezine tokluk sinyallerini baskılamak veya tokluk kontrolüne hormonal direnç geliştirerek doğrudan etki edebileceği düşünülmektedir, ayrıca bu antipsikotiklerden özellikle olanzapin ve klozapinin, 5-HT_{2C} ve H₁ reseptör antagonist etkileriyle iştahı ve yiyecek tüketimini artırması sonucu kilo artışının olabileceği öne sürülen mekanizmalardan bir diğeridir (79).

Bu ilaçların kilo artışı ve diğer metabolik yan etkileri heterojen reseptör bağlanma özelliklerine atfedilmiştir. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda, açlık ve tokluk hissinin kullanılan ilaçların serotonin, noradrenalin, dopamin ve özellikle histamin reseptörlerine bağlanma afiniteleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (84).

a. Histaminerjik sistem: Histamin, H₁ reseptör alt tipi üzerinden leptine bağlı yeme davranışını düzenler (76). Hipotalamusun histamin tarafından uyarılmasının kilo artışına karşıt bir etki oluşturduğu, bunun aksine histamin reseptör antagonizmasına sahip olan atipik antipsikotik ilaçların ise kilo artışını tetiklediği bildirilmiştir (84). Antipsikotik ilaçların reseptöre bağlanma profilleri incelendiğinde kilo artışı ile en ilgili görünen H₁ antagonizmasıdır (15).

b. Adrenerjik ve dopaminerjik sistemler: Lateral hipotalamusun vücut ağırlığının regülasyonu için kritik anatomik bir bölge olduğu; dopaminin bu bölge üzerindeki besin alımını azaltıcı etkisinin antipsikotik ilaçlar tarafından bloke edildiği bilinmektedir. Klinik araştırmalarda α antagonistlerle kilo alma arasında ilişki saptanamamakla birlikte, α_1 ve α_2 adrenoreseptör afiniteleri yüksek olan ilaçların kilo aldırıcı gösterilmiştir. D₁ ve D₂ agonistlerinin besin alımını azalttığı gösterilmişse de bu etkilerin karmaşık nörotransmitter etkileşimleri ile oluştuğu düşünülmektedir (76). Tipik antipsikotiklerden farklı olarak klozapin, olanzapin, risperidon, ketiyapin ve ziprasidon D₂ reseptörlerinin zayıf antagonistleridir. Ekstrapiramidal yan etkileri daha az olan bu ilaçlarda kilo artışı özellikle haloperidol gibi etki gücü yüksek ilaçlarla karşılaştırıldığında, çok daha fazla görülmüştür (15).

Dopamin reseptörlerinden D4'ün obeziteyle ilişkisinin gösterilmesi, bu reseptörde gözlenen genetik varyantların antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür. D4 ile antipsikotiklere bağlı kilo alımı ilişkisine bakılmış ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Örneğin Lane ve ark. (81) tarafından yapılan çalışmada risperidona bağlı kilo alımı ile dopaminerjik sistem arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda adrenerjik reseptörlerden $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ ve $\alpha 2$, cAMP üzerinden lipolizi etkilediği ve metabolik sistem üzerinde düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Wang ve ark. (81) klozapin tedavisine bağlı kilo alımı ile $\alpha 2$ reseptör genindeki 1291C>G polimorfizminin ilişkisini araştırmışlar ve GG genotipine sahip olanların daha fazla kilo aldıklarını göstermişlerdir.

➤ **Serotoninerjik sistem:** Serotonin sistemi yiyecek alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Serotoninin kendisi güçlü bir tokluk sinyalidir. 5HT1A ve 5HT2C reseptörleri yiyecek alımını zıt yönde etkiler; 5HT1A agonistleri yemeyi arttırırken, 5HT2C agonistleri yemeyi azaltır (86). Özellikle 5-HT2C serotonin reseptörü yemenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. 5-HT2C uyarılması ile sıçanlarda beslenme azalırken, antagonist maddeler ile artar, 5-HT2C reseptörü olmayan fareler daha çok yemekte, şişmanlamakta, d-fenfluramin daha düşük yanıt vermekte ve geç başlangıçlı DM'a daha fazla yakalanmaktadır (76). En fazla kilo artışına neden olan klozapin ve olanzapin aynı zamanda güçlü birer 5HT2C antagonistleridirler. Yine bir 5HT2C antagonisti olan ziprasidonun kilo artışına neden olmaması ise 5HT1A reseptörlerine parsiyel agonist/antagonist etkisi ile açıklanmaktadır (86). Ayrıca, serotoninin leptin salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynadığı yolunda veriler vardır (76). Yeni antipsikotiklerle kilo artışının fazla olması 5-HT2C reseptör antagonizmasının ilave etkilerine bağlı olabilir (15).

ŞSB hastalarında meydana gelen kilo dalgalanmaları, antipsikotiklerin kullanılmasından önce de dikkat çekmiştir. Bleauler ve Kraepelin, ŞSB hastalarının çok belirgin kilo dalgalanmaları yaşadıklarını ve

özellikle akut alevlenmelerde zayıflayıp, belirtiler gerilediğinde şişmanladıklarını gözlemişlerdir (76).

Bugüne kadar yapılmış tüm antipsikotik ilaç çalışmalarının incelendiği ayrıntılı bir meta analizde plasebo alan ŞSB hastalarının ortalama 0.74 kilo kayb ettikleri görülmüş, bu durumun ilaç çalışmaları için önceden kullanılan nöroleptiklerin kesilmesine veya akut psikotik dönemde besin alımının azalmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (76).

Antipsikotik kullanımı sonucu meydana gelen obeziteye sıklıkla eşlik eden hipertansiyon ve dislipideminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (76). Antipsikotik ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan metabolik yan etkilerden biri olan hiperlipidemi atipik antipsikotik kullanımında daha sık gözlenmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunda trigliserid ve kolesterol düzeylerindeki artış ile kilo artışı, kan glukoz, insülin ve leptin seviyelerindeki artış arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hiperlipideminin kilo alımının önemli bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hiperlipidemi AKDH, serebrovasküler hastalık ve diğer ciddi komplikasyonların gelişme riskinin artmasına yol açar (82, 87). Yapılan çalışmalarda klozapinin ve olanzapinin hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85). Yeni nesil antipsikotik ilaçların glukoz ve lipid seviyeleri üzerine etkilerini inceleyen 590 hastanın dahil edildiği ve klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiyapinin yanısıra klasik antipsikotiklerden haloperidol ve flufenazini içeren retrospektif bir çalışmada; klozapinin ve olanzapin kullananlarda daha belirgin olmak üzere, yeni nesil antipsikotik ilaçla tedavi edilen hastaların üçte birinde klinik olarak anlamlı düzeyde trigliserid yükseklikleri saptandığı bildirilmiştir (88).

ABD'de Ocak 2001 ve Aralık 2004 tarihleri arasında 57 klinikte gerçekleştirilen ve antipsikotiklerden perfenazin, olanzapin, ketiyapin, risperidon ve ziprasidonu etkinlikleri açısından karşılaştıran toplam 1493 hastanın dahil edildiği 'Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness' (CATIE) çalışmasında, diğer gruplarla karşılaştırıldığında olanzapin alan grupta daha fazla kilo alımı olduğu görülmüştür. Olanzapinin glikozile hemoglobin (HbA_{1c}), total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde daha

fazla artışa neden olarak metabolik sendrom gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir (89). Bütün bu bilgiler ışığında, ŞSB hastalarının yüksek oranda nikotin kullandığı da düşünülürse, bu hastalarda toplumun geneline göre neden daha yüksek morbidite ve mortalite görüldüğü ve kilo kontrolünün önemli olduğu daha iyi anlaşılabilir (76).

Obezitenin AKDH oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği, bu bağlamda VKİ'nin erişkinlerde koroner riski öngörebildiği ileri sürülmüştür (90). Özellikle visseral adipoz doku hormon, sitokin ve polipeptidler salgılayarak dislipidemi ve hemostatik bozukluklara katkıda bulunabilmektedir (91). Günümüze kadar yağ dokusu ve yağlanma bölgeleri ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran binlerce araştırma yapılmıştır. Yağlanmanın ateroskleroz ve tromboz gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bu işlevi inflamatuvar sitokinler, tümör nekrozis faktör (TNF α) ve prokoagülan faktörler, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) gibi mediatörlerin düzeyini arttırarak yaptığı düşünülmektedir (92).

VI. Ateroskleroz Patogenezinde İnflamasyon

Erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan AKDH (93) yaşamın erken dönemlerinde arteriyel duvarda yağlı çizgilenme olarak başlayan ve aterosklerotik plakların oluşmasıyla arter lümeninde daralma ile sonuçlanan patolojik bir süreçtir (94). Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezin tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Son yıllarda aterosklerozun anlaşılmasında önemli gelişmeler kaydedilmiştir (95). Aterosklerozun patogenezini ve komplikasyonlarının gelişmesinde, inflamasyonun rolü sorgulanmaya ve giderek daha çok incelenerek aterosklerotik sürece nasıl etki ettiği anlaşılmıştır.

Akut komplikasyonların gelişmesinde, aterosklerotik plağın patolojik özelliklerinin stenozun derecesinden daha önemli olduğu düşünülmektedir (96). Aterom plağına bağlı akut tromboembolik komplikasyonların oluşumunda inflamatuvar sürecin etkisi ise artık yadsınamaz bir gerçektir.

Ölümlerle sonuçlanan MI'lerine yol açan koroner trombüslerin birçoğunda sorumlu etken, aterosklerotik plağın rüptürüdür. Aterom plağı içerisinde yoğun olarak bulunan aktive makrofajlar, plağın koruyucu fibröz kılıfını oluşturan kollajeni yıkan proteolitik enzimler üretmektedir. Benzer şekilde, aktive T lenfositler tarafından salınan interferon gama (IFN- γ) plak yapısını kuvvetlendiren kollajen yapımını engellemektedir. Makrofajlar tarafından üretilen doku faktörü ise, plak içerisinde trombozu tetikleyen temel prokoagülandır. Doku faktörü ekspresyonunun inflamatuvar mediatörler tarafından düzenlenmesi, arteriyel inflamasyon ve tromboz arasındaki sıkı bağlantıyı doğrulamaktadır (97, 98).

Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı ve risk faktörlerinin altında yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. İnflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar (93).

İnflamasyonun aterogenezdeki rolünün giderek daha iyi anlaşılması, dolaşımdaki bazı inflamasyon belirleyicilerinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından risk altında olan bireyleri göstermede yararlı olup olmayacağı sorusunu akla getirmiştir. Birçok inflamasyon belirtecinin, sağlıklı bireyler arasında, gelecekteki kardiyovasküler olay gelişimi açısından risk altında olanları tahmin ettirdiği gösterilmiştir. Bunlar arasında interlökin-6 (IL-6), TNF α , çözünebilir intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin, P-selektin, CRP, serum amiloid A (SAA) ve fibrinojen yer almaktadır (99).

AKDH, tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Özellikle genetik eğilimi olan kişilerde AKDH risk faktörleri inflamatuvar süreci başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon, DM gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel inflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine

yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotelden bir sinyal trafiği başlar (93).

Risk faktörlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir (93). Ateroskleroz patogenezinde ilk temel basamağı endotel disfonksiyonu oluşturmaktadır (100). Normalde parlak kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelliğini kaybeder, yapışkan ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine ekspozite olan endotel hücrelerinden adezyon molekülleri [Vasküler hücre adezyon molekülü-1(VCAM-1), ICAM-1], büyüme faktörleri [Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü-beta (β FGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), interlekin-1(IL-1), TNF α] ve sitokinler [Makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)] salınmaya başlar. Selektinler de farklı bir lökosit adezyon molekülü ailesidir ve bunlardan özellikle P Selektinin erken aterogenezde rolü olabileceği düşünülmektedir. Tek bir öğün aşırı yağlı yiyecekler yemenin bile endotel fonksiyonunu bozduğu, CRP düzeylerini yükselttiği ve adezyon moleküllerini arttırdığı gözlenmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde kolesterolden yüksek diyetle beslenen hayvanlarda birkaç hafta içinde endotelin bozulup yapışkan bir hale geldiği ve adezyon moleküllerini eksprese etmeye başladığı görülmüştür (93).

Aterosklerotik süreçte ilk inflamatuvar değişiklik VCAM-1 ekspresyonudur. VCAM-1 hem monosit hem de T lenfositleri bağlar. Diapedez ile subendotelyal bölgeye penetre olan monositler, monosit kemotaktik protein (MCP-1) salgılar ve daha çok monositi bölgeye çeker. Monositler subintimada M-CSF'ün önemli etkisiyle makrofaja dönüşür (100). Transgenik olarak MCP-1 eksprese edemeyen deney hayvanları oluşturulduğunda bu hayvanlarda subendotelyal lipid birikiminin hemen hemen hiç olmadığı görülmüştür. Damarda oluşan inflamasyon sürecinde eksprese olan bu proteinler erken aterosklerotik lezyonun en önemli sorumlularıdır. Bir yandan endotelde inflamatuvar yanıt sürerken öte yandan sistemik bir sublinik inflamasyon da süregelmektedir (93). Subintimal makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek parçalarlar. Sitoplazmasında lipid

damlacıkları görülen makrofajlar, köpüksü hücreleri meydana getirir. Makrofajlar aterojenik uyarıların devamı halinde apoptoza uğrayarak, kolesterol depoları olarak subintimada birikir. Okside LDL ürünleri endotel ve subintimadaki inflamasyon basamaklarını tetikler (100). Makrofajlar bir yandan lipid biriktirirken öte yandan inflamatuvar mediatörleri salgılamaya devam ederler. Aktive endotel hücrelerinden salınan M-CSF bölgedeki makrofaj yığılmasını artırır (93). Okside LDL tarafından aktive edilmiş endotel hücreleri, VCAM-1 ve MCP-1 dahil olmak üzere adezyon molekülleri, primer proinflamatuvar sitokinleri (IL-1 ve TNF α) ve büyüme faktörleri (PDGF ve β FGF) üretirler (93, 100). Makrofajlar da IL-1 ve TNF α salgılayarak endotelde VCAM-1 ekspresyonunu artırır (101). Ayrıca makrofaj kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin endotel LDL reseptör sayısını, komşu düz kas hücrelerinin ekstraselüler matriks depolanmasını ve fibrozisini artırması ile süreç amplifiye olur (100). Primer proinflamatuvar sitokinler IL-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP, SAA gibi akut faz reaktanlarının salınmasına yol açarlar (93).

Sistemik subklinik inflamasyonun varlığını, kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek anlamak mümkündür. Aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve inflamasyonun bir göstergesi kabul edilen akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7, PAI-1, doku plazminojen aktivatörü (tPA), lipoprotein (a). Bunlardan klinikte en fazla kullanılanı yüksek duyarlıklı CRP' dir (hs-CRP). Diğer akut faz reaktanları ölçümü ile ilgili sorunlar ve nonspesifik olmaları nedeniyle inflamasyon göstergesi olarak klinikte kullanılmamaktadır (93).

M-CSF aynı zamanda immün sistemi uyarır. Yardımcı T hücreleri (CD4 +) farklı kemokinlerin etkisi [interferon gama-ile indüklenen protein 10 (G-IP-10), gama interferon ile indüklenen monokine (MIG) gibi] ile subendotelial bölgede birikerek IFN- γ , lenfotoksin, CD40 ligand (CD40L) ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak plak destabilizasyonuna yol açmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır (93). CD40L doku faktörünün sunumunu uyarmakta ve trombüs oluşumuna neden olmaktadır (95). Makrofajlar daha fazla doku faktörü üretince kanla temas

eden subendotelial bölgenin trombojenitesi artar. Subendotelial bölgenin kanla teması halinde trombüs oluşumu tetiklenir. Sitolitik T hücreleri (CD8 +) sitolizise ve hedef hücrelerin (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar) apoptozisine yol açmaktadır. Bu hücrelerin ölümü plak progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır. T hücrelerinin bir ilginç görevi de makrofajları aktive ederek kollajen, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve sitokin salınımını teşvik etmesidir. Böylece aterom plağı giderek büyür. Okside LDL ve ısı şok proteinleri, 'toll-like reseptör (TLR)'leri uyararak inflamasyonu arttıırırlar. Çöpçü ve TLR aterotrombozda doğal bağışıklıktan sorumlu en önemli reseptörlerdir. Doğal bağışıklık yanıtın ilk basamağında, çöpçü reseptörler okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajın köpük hücresine dönüşmesine yol açar. Ayrıca, bu yolak nükleer faktör kappa B (NF-κB) nükleer transkripsiyonel faktörü aktive ederek, monosit migrasyonu ve makrofaj/ köpük hücre oluşumuna yol açan çeşitli kemoatraktanları tetiklemektedir. Makrofaj/köpük hücreleri de sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matriks yapımının artışına ve fibrozise neden olmaktadır. TLR'ler koroner aterotrombotik plaklarda, intima ve adventisya tabakalarında fibroblastlarda ve makrofajlarda bulunmaktadır (93).

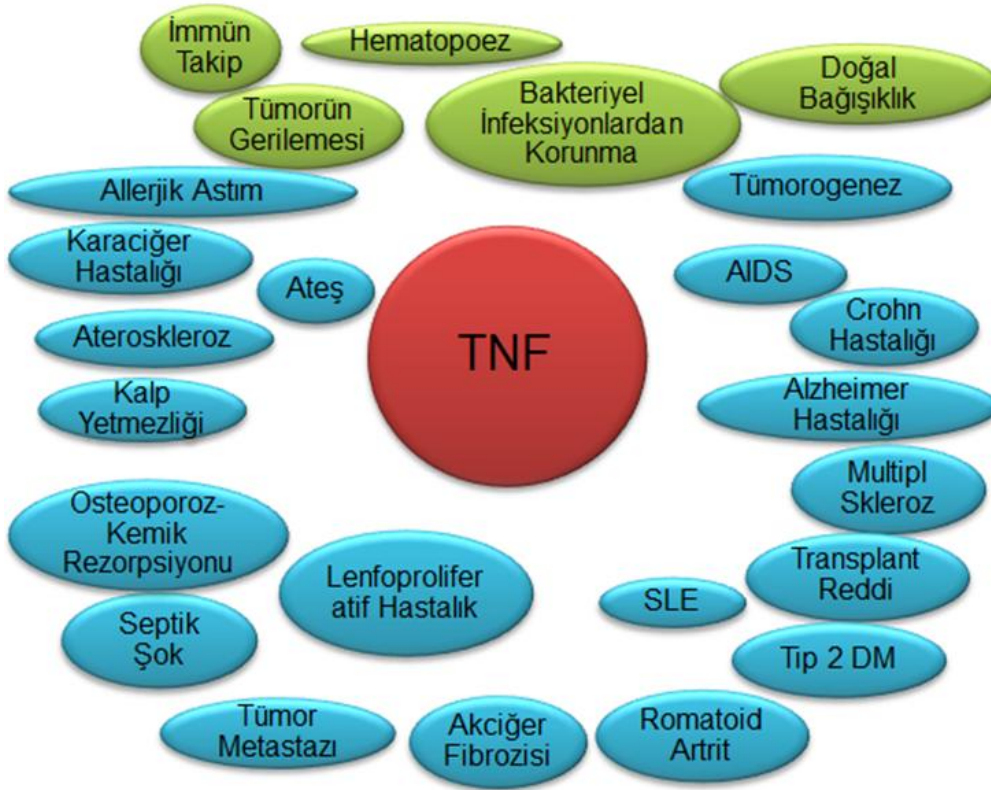
VII. Aterosklerozun İnflamatuvar Belirteçleri

a. TNFα (Kaşektin/ Kaşeksin):

İlk kez 1975'de, sarkomda nekrozdan sorumlu faktör olarak tanımlanan TNFα, glikoprotein yapıda bir peptittir. TNFα, çoğunlukla aktif makrofajlar ve monositler tarafından salınmaktadır. Ancak aktif T hücreleri, B hücreleri, doğal öldürücü hücreler (nature killer=NK), mast hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, kuppfer hücreleri, düz kas hücreleri, bazofiller ve tümör hücreleri gibi çeşitli hücrelerden de sentezlenebilir (102). Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan da salgılandığı gösterilmiştir (103).

Makrofajlar ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda en erken saptanan proinflamatuvar sitokinlerden birisi olan

TNF α immün sistemin aktivasyonunun başlangıcında önemli bir rol oynar ve salınımı İL-1 β ve bakteriyel endotoksini de kapsayan farklı faktörler tarafından stimüle edilir (100, 104). Sistemik olarak karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezine, inflamasyona, vasküler trombüs gelişimine, tümör nekrozuna, kaşeksiye ve ateşe sebep olur. Kardiyovasküler sistemdeki etkileri ise, adezyon molekülleri ve lökosit antijen proteinlerinin ekspresyonunun artırılması, endotelial sitokin ve nitrik oksit (NO) salınımının artırılması, artmış vasküler permeabilite, negatif inotropi, lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, PAI-1 ekspresyonu artışı, Von Willebrand Faktörü (VWF) artışı ve antikoagülan protein-c aktivitesinin supresyonudur. Ayrıca TNF α 'nın, hasar görmüş endotel bağımlı dilatasyon ile ilişkili akut lokal vasküler inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (Şekil-1) (100, 105)



Şekil-1: Nekrozis Faktör (TNF)' ün Rol Aldığı Fizyolojik ve Patolojik Olaylar

Yapılan çalışmalarda adipoz dokunun TNF ürettiği ve bu üretimin obezlerde artmış olduğu gösterilmiştir. TNF α geninin promotor bölgesindeki genetik değişiklikler dokuda TNF α ekspresyonu ile ilişkilidir. Kilo kaybında

adipoz dokuda azalmış TNF α mRNA ekspresyonu ile beraber TNF α üretiminin ve TNF reseptör sayısının azaldığı görülmüş ve TNF α ile VKİ arasında önemli bir bağlantı olduğu ortaya çıkmıştır (103, 106). TNF α geninin -308 pozisyonundaki (guanin yerine adenin) polimorfizmin İspanyollarda insülin direnci, vücut yağ yüzdesi ve serum leptin seviyesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hamann ve ark. (103) ise 138 Tip 2 diyabetik ve 52 kontrol grubu arasında fark saptamamışlardır. Kardeşlerde yapılan çalışmalarda TNF α gen noktası ile vücut yağ içeriği arasında ilişki bulunmuştur. Son çalışmalarda TNF α -308 polimorfizminin obezite ile ilgili olabileceği gösterilmiştir.

TNF α 'nın lipid metabolizmasında düzenleyici rolü olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Adipositlerde yağ asitleri, dolaşımdaki yağ asitlerinden, hücre içi lipolizden ve glukoz yıkımından elde edilir. Yağ asiti alımı lipoprotein lipaz tarafından hızlandırılır. TNF α 'nın lipoprotein lipaz aktivitesini ve ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca TNF α , serbest yağ asiti (SYA) taşıyıcılarının adipoz dokuda ekspresyonunu azaltır. Dolaşımdan SYA'nin alımının azalması obezitedeki hiperlipideminin bir nedenidir (107).

Aterosklerotik damarlarda aterom plaklarında, makrofaj köpük hücreleri ve düz kas hücrelerinde TNF α 'nın artmış olarak bulunması ateroskleroz patogenezinde TNF α 'nın rolü olduğunu düşündürmektedir (108). Erişkinlerde özellikle obezlerde artmış TNF α düzeylerinin, ateroskleroz ile ilişkisi gösterilmiştir. Aterosklerotik lezyon; makrofaj, düz kas hücresi, T-lenfosit ve mast hücresi gibi çeşitli hücreler içerir. Bu hücrelerin hepsi TNF α üretir ve TNF α 'ya yanıt verir. Birçok çalışma TNF α 'nın aterosklerozun gelişimindeki her aşamaya katıldığını göstermiştir. Adipoz dokuda da üretilen ve obez bireylerde fazla miktarlarda sentezlenen TNF α ;

- ✓ Düz kas hücre çoğalmasını ve göçünü artırarak,
- ✓ Sitokinlerin ve büyüme faktörlerini artırarak,
- ✓ Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak,
- ✓ Hücresel reseptör üretimini değiştirerek,
- ✓ Apoprotein üretimini azaltarak,
- ✓ Lipolizi uyarıp serbest yağ asiti düzeyini artırarak,
- ✓ Adipositlerde PAI-1 içeriğini artırarak ve

✓ İnsülin direncine neden olarak, aterosklerotik lezyonun ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir (106, 107, 109, 110).

b. IL-6:

Moleküler çalışmalarda İnterferon beta 2 (IFN-β2), beta hücre uyarıcı faktör 2 (BSF-2), hibridoma/ plazmositom büyüme faktörü (HPGF veya IL-HP 1), hepatosit uyarıcı faktör (HSF), sitotoksik T-hücre farklılaştırıcı faktör olarak bilinen maddelerin IL-6 ile aynı olduğu gösterilmiştir (111).

Yaklaşık 26 kD luk multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından sentezlenmektedir (111).

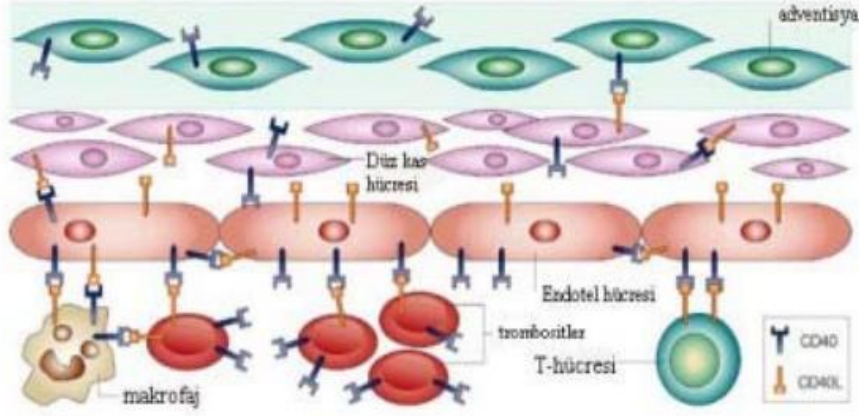
IL-6'nın çeşitli biyolojik ve klinik özellikleri bulunmaktadır. Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 ve TNF gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. IL-6, özellikle CRP başta olmak üzere hepatik protein sentezinin ana uyarıcısıdır (111). IL-6; fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, alfa1 antitripsin, haptogloblin, alfa1 kimotripsin, C3 kompleman, SAA ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller. (112). IL-6; ayrıca inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür.

Dolaşımdaki IL-6 önemli ölçüde (%30) yağ dokusundan salınır. Visseral yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonu subkutanöz yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonundan yüksektir. IL-1 ve TNFα'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. Obezite ile IL-6 konsantrasyonu yükselmektedir (113). IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. Başta fibrinojen ve CRP olmak üzere akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (114). Bu da hiperkoagülabiliteye katkıda bulunmaktadır. Yüksek düzeyleri AKDH, ateroskleroz ve anstabil anjina ile ilişkilidir. Önemli bir nokta IL-6'nın endotelial adezyon moleküllerinin salınımını arttırmasıdır. Ayrıca glukoz taşıyıcı protein tip 4 (GLUT-4)'ü inhibe ederek insülin duyarlılığı, hepatik glikojenezis ve lipoprotein lipaz üzerine zıt etki göstermektedir. Sonuç

olarak görülen lipoliz non esterifiye yağ asitlerini artırmakta ve bu da NO'e bağlı endotelial vazodilatasyonu engellemektedir (115, 116). IL-6'nın obezite ve tromboembolik komplikasyonlar arasındaki ilişkide bağlantısı olup olmadığı araştırılmaktadır.

c. CD40 L [CD154/ TNF-ilişkili aktivasyon proteini (TRAP) /gp39 / T-hücre ve B-hücre aktive edici molekül (T-BAM)]:

TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan CD40, başlıca B lenfositler, dendritik hücreler, monositler, timik epitelyal hücreler, fibroblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve T lenfositlerde sentezlenen bir hücre yüzey proteinidir. CD40L ilk kez CD4+ T lenfositlerde saptanmış, ancak daha sonra başka hücreler tarafından üretildiği tespit edilmiştir. CD40 reseptörüne bağlanarak etki gösteren CD40L, hem membrana bağlı hem çözünebilir kısımları bulunan bir proteindir. Membrana bağlı CD40L, 261 aminoasitten oluşan tip II transmembran proteini olup sinyal iletimi hücre içinde sentezlenen çözünebilir CD40L (sCD40L)'ın sinyal iletiminden daha sınırlı ve daha yavaştır (117, 118). Aktive trombositlerden salınan 18-kDa'luk sCD40L formu trombin, ADP ya da kollajen ile aktive olan trombositler tarafından salgılanır (119). Dolaşımdaki sCD40L'nin ateroskleroz ve akut koroner sendromların patogeneğinde rol oynayan protrombotik ve proinflamatuvar etkileri vardır (120). Son çalışmalar aktive trombositlerin endotel hücrelerindeki CD40-CD40L etkileşiminin inflamasyon ve koagülasyonda önemli rol oynadığını göstermektedir (Şekil-2) (121).



Şekil-2: CD40-CD40 Ligand etkileşimi

CD40-CD40L etkileşimi ile endotel hücreleri ve monositler doku faktörü sentezlemektedir. Doku faktörü normalde dolaşımda bulunmayan ve endotel hasarı sonucu ortaya çıkan, doku hücrelerinin membranında bulunan bir proteindir. Doku faktörü sentezi, yaygın damariçi pıhtılaşma (DIC) ve ateroskleroz gibi trombotik olaylara eşlik etmektedir (118). CD40L trombositlerin proinflamatuvar yanıtında ve siklooksijenaz 2 (COX-2) ekspresyonunu artırarak vasküler endotelyumun aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır. Trombositler aktive olunca yüzeylerinde CD40L sentezlemeye başlar. Daha sonra membranda bulunan CD40L serbestleşerek çözünebilir forma geçer. Serum sCD40L trombosit aktivasyonunda ve arterial trombüs stabilizasyonunda rol oynamaktadır (120).

CD40 ve CD40L sistemi humoral ve hücrel immün yanıtın değişik fazlarında etkilidir. CD40L' nin hem hücre membranına bağlı hem de çözünebilir haldeki formu, CD40 reseptörü ile etkileşerek birçok farklı inflamatuvar yanıtı neden olur (117).

CD40 / CD40L sisteminin kardiyovasküler hastalığın ilerlemesi ve aterosklerotik plağın stabilitesinin bozulmasında önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda hem CD40'ın hem de CD40L aterom plağı ile ilişkili endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda bulunduğu gösterilmiştir (117). CD40L, aterosklerotik lezyondaki kronik olarak aktif CD4+ T lenfositler tarafından da üretilir. Trombositlerde sentezlenip depolanmış CD40L'nin, trombositlerin

aktivasyonundan sonra saniyeler içinde salınmaya başlayıp, trombüs oluşumu süresince salınmaya devam ettiği in vivo olarak gösterilmiştir (119).

CD40 / CD40L etkileşimi, aterosklerozun başlaması, ilerlemesi, plağın kararlılığının bozulması ve plak komplikasyonlarının gelişmesine katkıda bulunur. Aterosklerotik plağın oluşumunda T lenfositler, makrofajlar ve endotel hücrelerinde CD40 ve CD40L'nin sentezini başlangıçta neyin tetiklediği tam olarak bilinmemektedir. Okside LDL gibi modifiye lipoproteinler, Clamidy pnömonia gibi patojenler ya da bozulmuş mekanik güçler, ısı şok proteinleri gibi nedenler olası sorumlular arasında sayılmaktadır. Çalışmalarda okside LDL'nin karakteristik epitopu ile lezyonal CD40 ve CD40L'nin aynı yerde lokalize oldukları gösterilmiştir. Lipid düzeylerinin azalması ile aterom plağındaki CD40 düzeylerinin sınırlandırıldığının gösterilmesi de bunu desteklemektedir (122).

Aterogenezin erken döneminde sentezlenen IFN- γ da CD40/CD40L'nin sentezinde güçlü bir uyarıcıdır. Endotele inflamatuvar hücrelerin adezyonunun artırılması, CD40/CD40L etkileşimi ile meydana gelen erken proaterojenik fonksiyondur. CD40L'nin endotel ve düz kas hücrelerine bağlanması VCAM-1, E-selektin gibi lökosit adezyon moleküllerinin, makrofajlara bağlanması ise integrinlerin ve ICAM-1' in sentezinin artışı tetikler (117). CD40/CD40L etkileşimi aterosklerotik plağın oluşumu sonrasında lezyonun ilerleyip daha komplike hale gelmesine de katkıda bulunur. Kemotaktik moleküllerin agonistlerinin sentezini artırır. Çalışmalarda sağlıklı bireylerde yüksek sCD40L düzeylerinin kardiyovasküler riskte artış ile ilişkili olduğu görülmüştür (123).

d. MCP-1

Kemokinler inflamasyonun önemli göstergelerinden olup infeksiyon, doku hasarı, allerji, malign tümör patofizyolojisi, KDH ve DM'le ilişkisi olduğu ileri sürülen geniş polipeptid ailesinden oluşmaktadır (124). C-C kemokin beta alt ailesinin üyesi olan MCP-1 endotelial hücreler, fibroblastlar, monositler ve T-lenfositler gibi pek çok hücreden salgılanır. MCP-1 salınımının inflamatuvar sitokinler, peptid büyüme faktörleri ve minimal modifiye edilmiş LDL tarafından arttırıldığı saptanmıştır. Aktive olmuş

trombositlerin de artmış RANTES (regulated and normal T cell expressed and secreted) sekresyonu ve trombosit yüzeyindeki P Selektin aracılı doğrudan trombosit-monosit teması yolu ile MCP-1 üretimini arttırdığı ortaya konmuştur (125). C-C kemokin ligand 2 (CCL2) geni tarafından kodlanan MCP-1 'in mononükleer hücrelerin aktivasyonu ve inflamasyon bölgesine getirilmesi, monositlerin süperoksit üretiminin artırılması, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artırılması, sitokin sentezi ve inflamatuvar süreçte etkili olduğu ve aterosklerozun başlamasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (124). Sitokin ile aktive edilmiş endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden, dolaşımdaki monositleri inflamasyon bölgesine çekmek için salgılanır (126). En güçlü kemotaktik etkisini monositler ve lenfositler üzerinde gösterir. MCP-1 geninin düzenleyici bölgesinde tanımlanan A-2518G polimorfizminin MCP-1'in transkripsiyon aktivitesini etkilediği, tip 1 ve tip 2 DM, insülin direnci ve KDH ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (124). MCP-1'in koroner ateroskleroza aktif katılımı hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, klinik olarak AKDH olan kişilerde ve hatta ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri bulunanlarda sistemik MCP-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur (126). MCP-1'in reseptörü olan C-C kemokin reseptör tip 2 (CCR2); C-C kemokin ligand 7, C-C kemokin ligand 8 ve C-C kemokin ligand 13 (CCL7, CCL8 ve CCL13) ligandlarına da afinite gösteren bir kemokin reseptörüdür (124). CCR2 reseptörünün aterosklerotik plaklara makrofajların göç ettirilmesinde rolü vardır. CCR2 gen ekspresyonunun varlığı makrofajlardan başka aterosklerotik plakların endotelial ve düz kas hücrelerinde de gösterilmiştir (124). CCR2 proteinini kodlayan genin 1. ekzonunun 190. pozisyonunda G'nin A'ya dönüşümüne neden olan bir polimorfizm bulunmaktadır. Bu nükleotid değişimi proteinin transmembran bölgesindeki valin (V)'in izölozin (I)'e (V64I) değişimiyle sonuçlanır. CCR2-64I polimorfizmine sahip olan bireylerin inflamatuvar hastalıklar için bir risk taşıdığı bildirilmesine rağmen bu polimorfizmin AKDH ile ilişkisine dair çelişkili raporlar bulunmaktadır (124). Boring ve ark. (126) MCP-1 veya reseptörü CCR2'nin genetik delesyonunun olduğu bir fare modelinde, makrofaj toplanmasının azaldığını ve

aterosklerotik lezyon oluşumunun yavaşladığını göstermişlerdir. Bazı insan çalışmalarında, MCP-1 ve CCR2'ye ait özel genetik varyasyonların AKDH ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (126).

e. PAI-1 (Serpın E1/ Endotelyal plazminojen aktivatör inhibitörü/ serpin peptidaz inhibitör)

Serin proteaz inhibitör (serpin) ailesinin üyesi olan PAI-1, plazmada plazminojen aktivasyonunun esas inhibitörüdür. PAI-1 damar duvarı (endotelyal hücreler, düz kas hücreleri), makrofajlar, karaciğer, dalak ve adipoz doku tarafından sentezlenir. Tek zincir glikoprotein yapısında olup 379 aminoasit içerir. Sistein rezidüsü bulundurmaz dolayısıyla disülfid bağları yoktur. Sistein rezidülerinin olmaması aktif PAI-1' in biyolojik olarak instabil olmasına neden olur. Buna karşılık metioninden zengindir. Metioninden zengin olması nedeniyle oksidan ajanlara duyarlıdır ve bu ajanlarla geri dönüşümsüz olarak inaktive olur. Hem t-PA' yı hem de u-PA (ürokinaz plazminojen aktivatörü)' yı hızla inaktive eder. t-PA ve u-PA ile etkileşimi diğer aktivatör inhibitörlerinden daha fazladır (127).

PAI-1, fibrinolitik kaskadı sınırlayıcı önemli bir moleküldür. Endotel kaynaklı t-PA intravasküler fibrinolizis sırasında plazminojeni aktif proteaz olan plazmine dönüştürür. Plazmin fibrin pıhtısını eritir. Plazminin ayrıca vasküler duvarda önemli görevleri vardır. Endojen t-PA, PAI-1 tarafından hızla nötralize edilir. PAI-1, t-PA' ya aktif bölgesinden bağlanır ve kararlı 1:1 "stoichiometric" kompleks oluşturur ve inhibitör bu süreç içinde tükenmiş olur ("suisid inhibitör"). Böylelikle PAI-1 fibrinolitik sistemde plazmin üretimini sınırlayıcı düzenleyici rolü üstlenir (127).

Plazminin aşırı artışı fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin yüksek miktarda yıkılmasına yol açar. Ortaya çıkan sistemik litik durum kanama riskinde artışa sebep olur. Sonuç olarak, plazminojen aktivatör ve PAI-1 arasındaki denge net fibrinolitik aktiviteyi belirler. PAI-1 veya t-PA' daki rölatif artış veya eksiklik klinik yansımaları neden olur. Genetik olarak PAI-1 eksikliğine bağlı serbest t-PA fazlalığı nadir vakalarda kanamaya sebep olur. PAI-1 plazma seviyelerinin arttığı ve t-PA etkisinin azaldığı durumlara bağlı olarak tromboembolik hastalıklar daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. AKDH,

arteriyel serebral iskemiler ve periferik arter hastalıkları (PAH) gibi arteriyel hastalıklar ve derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE) gibi durumlar bu hastalıklara örnek verilebilir. Yapılan çalışmalarda DVT' li hastaların %30' undan fazlası artmış PAI-1 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür DVT' li hastaların üçte birinde fibrinolitik aktivite bozulmuştur (127).

Artmış plazma PAI-1 seviyeleri anstabil anjina, MI ve reenfarktüs gibi akut koroner sendromların sıklığının artmasıyla ilişkilidir. Plazma PAI-1 seviyelerinin pik yaptığı sabah saatleri, akut MI ve nonoklüzif iskemik koroner olayların da sıklıkla görüldüğü bir zamandır (127).

PAI-1 plazma seviyeleri büyük oranda genetik olarak belirlenmektedir. Son dönemde PAI-1 geninin promotor bölgesindeki polimorfizmlerin keşfedilmesi tromboz için risk faktörü olarak PAI-1' e olan ilginin artmasına sebep olmuştur. Yaş, ırk, cinsiyet, total kolesterol ve plazma fibrinojen seviyeleri, alkol tüketimi, sigara içimi, diyet ve fiziksel aktivite, PAI-1 düzeyini etkileyen diğer faktörlerdir (127). Yaşla birlikte PAI-1 plazma düzeyleri artış gösterir. Alkol tüketiminin ise PAI-1 düzeylerini doz bağımlı olarak etkilediği düşünülmektedir. Düzenli fiziksel aktivitede bulunan bireylerde, plazma seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Düzenli fiziksel aktiviteye bağlı olarak gözlenen PAI-1 seviyelerindeki düşmenin ayrıca genotiple de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yine askorbik asit gibi antioksidanların kullanımına bağlı olarak PAI-1 seviyelerinde düşme olmaktadır (128).

PAI-1 seviyeleri sirkadyen değişim gösterir. Mevsimsel olarak kışın daha yüksek yazın daha düşüktür ve sabahın erken saatlerinde akşamüstü saatlerine göre daha yüksektir. Trombotik oklüzyon veya aterosklerotik plak rüptüründen kaynaklanan MI, ani kardiyak ölüm ve iskemik inme bir kaç saat önceki sabah pik yüksekliğini takiben gelişebilir. PAI-1' deki kan seviyesi değişiklikleri diğer fibrinolitik sistem elemanlarında olduğundan daha belirgindir. Bu durum PAI-1' in in vivo fibrinolitik aktiviteyi belirleyen esas faktör olduğunu düşündürmektedir (129).

Yapılan çalışmalarda obezitenin fibrinolitik cevabın azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusunun kendisi PAI-1' in ekspresyonunun artmasına doğrudan katkıda bulunur. Visseral yağ miktarı PAI-1 üretimini etkilemektedir. Visseral yağ dokusu ile karşılaştırıldığında subkutan yağ dokusundaki PAI-1 sekresyon oranı iki kat, PAI-1 mRNA içeriği ise üç kat daha yüksektir. Klinik çalışmalar obez hastalarda kilo kaybı ile belirgin şekilde plazma PAI-1 seviyelerinin düştüğünü bildirmektedir (127).

Obezite insülin direnci sendromunun önemli bir komponentidir. İnsulin bağımlı mekanizma ve yağ dokusunun birleşik etkisi ile PAI-1' in üretiminin uyarılması plazma seviyeleri üzerine güçlü etkide bulunur. Glukoz metabolizma bozuklukları aterosklerozda, ateroskerozu takip eden tromboembolik olaylarda ve hipofibrinoliziste kötü prognoz ile ilişkilidir. Metabolik sendromlu bireylerde artmış plazma PAI-1 seviyeleri bulunmuştur. Hem sağlıklı hem de AKDH' ı olan bireylerde PAI-1 plazma seviyeleri ile insülin direnci sendromunun çeşitli özelliklerinin toplamı arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (127).

f. P Selektin (GMP140/ CD62P)

Selektinler, lökositlerin damar duvarına bağlanması ve sonra kandan ayrılmasını sağlayan moleküler olaylar zincirinin en başında yer alırlar. Bu yolla selektinler nötrofil ve monositlerin inflamasyon bölgesine geçmesini sağlarlar (130). Hücresel adezyon moleküllerinden olan selektin ailesi, lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki karbonhidrat ligandları ile etkileşirler. Buldukları hücre tipine göre endoteliyal (E Selektin), trombosit (P Selektin) ve lökosit (L Selektin) olarak isimlendirilirler. Selektif lökosit trafiğinde, lökositlerin inflamasyon alanında birikmesinde rol oynamaları ve lektin alanı (domain) içermelerinden dolayı bu ismi almışlardır. Lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda gereklidirler. Diğer adezyon moleküllerinde protein-protein bağlanması gibi bir gereklilik ve özellik olmasına karşın, selektinler karbonhidrata bağlanabilir; proteinler olarak etkilerini gösterirler. Ligandları, kan grubu determinantı Lewis X'in siyalil (sLex) içeren formudur (131). Sentezlendikten sonra endotel hücrelerinin Weibel-Pallade cisimciklerinde ve trombositlerin alfa

granüllerinde depolanıp histamin, bradikinin, lökotrien C4 (LTC4), trombin, substans-P, kompleman, membran atak kompleksi gibi inflamatuvar mediyatörlerce hücre uyarılmasından sonra dakikalar içinde hücre yüzeyine geçen P Selektin, nötrofil ve monositler arasındaki adezif ilişkiden sorumludur (131, 132). Ayrıca süperoksit oluşumu, granüler sekresyon ve trombositleri aktive eden faktörlerin ve lökotrienlerin sentezi ile de ilişkilidir. Özellikle trombinin aktive ettiği trombositlerin nötrofil ve monositlere adezyonu, P selektin aracılığı ile gerçekleşmektedir (132). Bu bağlanma olayı, lökosit yuvarlanması ve bunların inflamasyonlu alan içine ekstravazasyonu, trombosit trombüslerinin bulunduğu yere fagositik hücrelerin toplanması, fagositoz yoluyla aktive trombositlerin klirensi, bellek T hücrelerinin gelmesi için önemlidir.

P selektin, trombine, serbest oksijen radikallerine, iskemi ve reoksijenizasyona yanıt olarak 1-2 dk içinde hücre yüzeyine yerleşerek monosit ve nötrofiller arasındaki adezif ilişkide önemli rol oynamaktadır. Hücre yüzeyindeki P selektin ekspresyonunun pek çok inflamatuvar patolojiden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu yüzey reseptörünün çözünebilir bir formu da plazmada bulunmaktadır. Plazmadaki çözünebilir P selektin düzeylerinin hücre yüzeyindeki P selektin ekspresyonu ile paralellik gösterdiği bilinmektedir. Plazma P selektin düzeylerinin inflamasyon ve tromboz gelişiminde önemli bir rol oynayan trombosit ve endotel hücrelerinin fonksiyonel durumunu yansıtabileceği düşünülmektedir. Çözünebilir P selektin düzeyleri çeşitli vasküler hastalıklarda artmaktadır. AKDH'nda, kararsız anjinada, akut MI'da, koroner vazospazmda P selektin düzeylerinin plazmada yükseldiği gösterilmiştir. KAH'da görülen P selektin yüksekliği bu adezyon molekülünün inflamatuvar bir süreçle olan ilişkisinin yansıması olabilir. Son yıllarda P selektin düzeylerinin hipertansif olgularda ve hiperlipidemide yükseldiğine dair çalışma sonuçları vardır. Özellikle hiperlipidemi immün mekanizmaları tetikleyerek de P selektin düzeylerinde artışa yol açabilir (132).

Serbest oksijen radikalleri, uzun süreli P selektin ekspresyonuna neden olmaktadır (131). Yapılan çalışmalarda hiperkolesteroleminin yüksek

plazma P Selektin düzeyleri ile ilişkili olduğu, endotel disfonksiyonu ve sürekli trombosit aktivasyonuna yol açan oksidatif sürecin artan çözünebilir P Selektin düzeylerine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (133).

P Selektin'in plazma ölçümleri, bilinen AKDH olan hastalarda kardiyovasküler risk belirlemede kullanılan ve aterosklerozun ciddiyeti ve prognozla anlamlı ilişki gösteren parametrelerdir. Sağlıklı kadınların incelendiği bir çalışmada artmış bazal P Selektin düzeyleri; MI, inme, koroner revaskülarizasyon ve kardiyovasküler ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (134). Mulvihill ve ark.'nın (135) yaptıkları çalışmada ise kararsız anjina ve ST elevasyonu olmayan MI olan hastaların başvurularının ilk 72 saati içerisinde sICAM-1, sVCAM-1 ve sP Selektin düzeylerinde yükseklik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca başvuru sırasındaki artış ise gelecekteki kardiyovasküler olay riski için belirleyici değere sahip bulunmuştur. Akut koroner sendromu takiben sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektin ve sP Selektin düzeylerinin sürekli olarak yüksek seyretmesi, devam eden vasküler inflamasyonun bir kanıtı olarak değerlendirilmiş ve devam eden inflamatuvar uyarının iskemik episod rekürrensi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

g. hsCRP

CRP, ilk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından, pnömoni hastalarda *Streptococcus pneumoniae*'nin hücre duvarındaki c polisakkaridine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein" olarak değerlendirilmiş; daha sonraları doku hasarı ile oluşan diğer birçok patolojik durumda yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (136).

TNF α , IL-1, IL-6 ve prostaglandinlerin etkisiyle daha çok karaciğerde hepatositler tarafından üretilen pentamerik bir akut faz proteindir (137). CRP'in nöronlar, aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler tarafından gerçekleştirilen ekstrahepatik sentezinden de bahsedilmektedir. Ekstrahepatik sentezin nasıl kontrol edildiği iyi bilinmese de, plazma CRP düzeyine bu sentez yerlerinin de etkisi olmaktadır (138). Pentaksin ailesinin bir üyesi olup her biri 21,5 kd moleküler ağırlığında olan beş subünitten oluşur (139). Dolaşımda yarı ömrü yaklaşık 19 saattir (137). IL-6 gibi bazı

sitokinlerde görülen gün içi ve fibrinojende görülen mevsimsel değişimler CRP için geçerli değildir (138).

CRP'nin biyolojik etkinliği; kompleman sisteminin aktivasyonu, opsonin etkisi, bazı bakterilerde kalsiyum-bağımlı membran hasarı, proinflamatuvar sitokin indüksiyonu olarak bilinmektedir (139). Polisakkaritlere bağlanma özelliği vardır. Kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, fosfatidilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum iyonları yokluğunda ise histonlar gibi polikatyonlara bağlanabilir. CRP bu moleküllerden birine bağlandığında klasik kompleman yolunu aktive eder (137). Fonksiyonel olarak CRP, vasküler hastalığın ilerlemesini de etkilemektedir (138). Bu etki çeşitli şekillerde olmaktadır (140):

- ✓ Kompleman bağlanması ve aktivasyonu
- ✓ Doku faktörüyle birlikte birçok hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi
- ✓ Endotelial makrofajlar tarafından LDL uptake 'inin sağlanması
- ✓ Arter duvarına monosit migrasyonu
- ✓ MCP-1 üretiminin artırılması

İnflamasyon, enfeksiyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum CRP serum düzeylerinde artışa yol açar (137). İnflamasyonun nonspesifik bir göstergesi olan CRP rutin laboratuvarında, doku hasarını gösteren duyarlı kalitatif ve kantitatif test olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (137,138). Ölçümü kolay olup taze ya da donmuş plazmada standardize yüksek duyarlılık olarak belirlenebilmektedir (138, 140). Ancak, CRP ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin orta derecede olduğu düşünülürse, seri olarak birkaç ölçüm alınması incelemenin güvenilirliğini artıracaktır (138).

CRP, doku hasarının oluş nedenini ve hastalığın etyolojisini belirlemez. Ancak ciddi enfeksiyonların oldukça güvenilir bir endikatörüdür. Bununla beraber sağlıklı kişilerde serum düzeyleri 0.8 mg/L civarında seyrederken, akut inflamasyon uyarısından 6 saat sonra karaciğerden salgılanmaya başlar ve tepe düzeyine 48 saat sonra ulaşır (137). Doku hasarı veya inflamasyon oluştuğunda, 24-48 saat gibi bir sürede normalin

100-1000 katına kadar artabilir. Hasarın kontrol edilmesinden sonra hızla azalarak negatifleşir. Kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir. İnflamatuvar olaylar dışında, yaşam tarzı ve bilinen diğer bazı kardiyovasküler risk faktörleri hsCRP değerlerinde hafif artışlara neden olabilmektedir (Tablo-4) (138).

Tablo-4: hsCRP düzeyini etkileyen faktörler

Arttıran Faktörler	Azaltan Faktörler
Yaş, Sigara, Yüksek proteinli diyet	Orta derecede alkol tüketimi
Hipertansiyon, DM, Metabolik sendrom	Fiziksel aktivite
Kronik infeksiyon	Kilo vermek
Kronik inflamatuvar hastalıklar	Sigaranın bırakılması
Hormon replasman tedavisi	Kalp koruyucu diyet
Kronik yorgunluk/depresif semptomlar	İlaçlar (Statin, fibrat, ezetimib, tiazolidindion)
Düşük HDL-K/ Yüksek trigliserid	

hsCRP düzeyinde yaşla birlikte artış görülmesi, bu belirtecin yaşlı kişilerde AKDH'daki öngördürücü değerini azalmaktadır. hsCRP hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara içimi de yüksek hsCRP değerlerine neden olabilmektedir. Hareketsizlik, yüksek proteinli diyet, kronik yorgunluk, alkol tüketimi ve depresif semptomlar, hsCRP değerlerinde hafif artışa yol açabilmektedir. Obezite ile yüksek hsCRP düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır ki, bu bulgu adipositlerin IL-6 sentezlediği bilgisi ile de uyumludur (138).

CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde, özellikle romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozis, infektif endokardit gibi birçok klinik tabloda hastalığın aktivitesini belirlemede kullanılmasına rağmen son yıllarda ateroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile birlikte KDH riskinin belirlenmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. CRP'nin

konak immün savunmasında rol oynadığı kabul edilmekle birlikte, özellikle uzun süren ve sık tekrarlayan yüksek CRP düzeylerinin bazı zararlı etkileri de son yıllarda anlaşılmıştır. CRP aterosklerotik plaklarda selektif olarak LDL'ye ve parsiyel olarak yıkıma uğramış LDL'ye bağlanarak kompleman aktivasyonunu gerçekleştirir, LDL'nin makrofajlar tarafından alımını kolaylaştırır (138). Böylece mevcut inflamasyonun artması sonucu makrofajlardaki doku faktörünü artırarak trombotik olaylara zemin oluşturabilmektedir. CRP'nin bu nitelikleri ile, muhtemelen aterotromboz patogenezinin katılarak iskemik hasarı büyüttüğü sanılmaktadır (141).

Akut MI sonrası ve kararsız anjina sırasında yükselen CRP 'nin de kötü sonlanımla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (142). CRP ölçümünün, akut MI geçiren hastalarda prognoz belirleyici rolünü öne süren ilk hipotez 1940'lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerindeki artışın tespit edilmesidir. Danesh ve ark. (143) tarafından yapılan çalışmalarda bazal CRP seviyeleri en yüksek grupta yer alan bireyler, diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra dahi gelecekteki vasküler olaylar için riskli bulunmuşlardır. Ridker ve ark. (144) 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk MI ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir. CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiği düşünülmektedir.

CRP'nin ölçümünde kullanılan semikantitatif ölçüm yöntemleri çok hassas değildir ve 3mg/L altındaki değerleri negatif olarak değerlendirilir. Oysa sağlıklı bireylerin %90'ında CRP değerleri 3 mg/L'nin altındadır (145). Sağlıklı bireylerde normal sınırlar içinde kabul edilebilen CRP değerlerinin bile aterosklerotik vasküler hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi üzerine, sublinik inflamasyonu belirlemek için CRP tayininde çoğu CRP karşıtı Ab (Ab)'ların lateks ile işaretlenmesi temeline dayanan; 0,15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen hsCRP ölçüm metodları uygulanmaya başlamıştır (138, 146). Kardiyovasküler risk ile CRP arasındaki ilişki <10 mg/L arasındaki değerlerde tanımlanmıştır (145). Başlıcaları immünradyometrik, immünonefelometrik ve immünoturbidimetrik

yöntemler olan yüksek duyarlıklı bu yöntemlerin sonuçları karşılaştırılabilir düzeydedir. Günümüzde AKDH risk ve prognozunu belirlemeye yönelik çalışmalarda hsCRP ölçümlerine başvurulmaktadır (138).

hsCRP kısmen inflamasyona yanıt olarak yükselen nonspesifik bir belirteç olsa da aterosklerozun ilerlemesinde CRP'nin doğrudan etkisi olabileceğine dair deneysel kanıtlar mevcuttur (146). CRP'nin aterosklerozda doğrudan etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada 7 sağlıklı kişiye rekombinant insan CRP'si infüze edilerek çok yüksek serum CRP düzeyleri elde edilmiştir (23,9 mg/lt) (147). Bu kişilerde CRP infüzyonu inflamasyon belirteçlerinde (IL-6, IL-8, SAA) ve koagülasyonda (vWF antijen, protrombin F1-2, D-dimer, PAI-1) önemli artışlara neden olmuştur.

CRP'in inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde ise CRP, VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin ve MCP-1'in ekspresyonunu sağlamaktadır (138).

'Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association' (CDC /AHA) , AKDH riskini öngöründe hsCRP düzeylerini; < 1 mg/dl düşük risk, 1-3 mg/dl orta risk, >3 mg/dl yüksek riskli olarak tanımlamıştır (148). 10 mg/L üzerindeki değerlerde ise infeksiyon ve inflamasyonun diğer nedenlerini (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, endokardit gibi) araştırmayı önermektedir. 'Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention' (ACAPS/TexCAPS) çalışması, CRP artışının gelecekteki AKDH riskinin kuvvetli bir belirleyicisi olduğunu ve global riskin belirlenmesinde geleneksel lipid profili yöntemlerine yardımcı bir test olarak kullanılabileceği düşüncesini doğrulamıştır. Bu çalışmanın diğer önemli bir sonucu ise, hiperlipidemisi olmayan fakat CRP yüksekliği nedeniyle koroner olay olasılığı yüksek sağlıklı bireylerde statin tedavisinin etkinliğinin ortaya konmuş olmasıdır. LDL-K düzeyi 130 mg/dl altında olan kadınlarda, geleneksel risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra dahi, hsCRP artışı olanların belirgin olarak artmış MI ve inme riski taşıdıkları ortaya konmuştur (149). Benzer şekilde 14 kohortun meta analizinde; sigara ve diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, hsCRP seviyeleri en yüksek dilimde

bulunanların, gelecekteki vasküler olaylar için iki kat artmış riske sahip oldukları belirlenmiştir (% 95 CI 1.5-2.3; $p < 0.001$) (140). Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmeye LDL-K'den daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir (136). Haverkate F. ve ark. (150) iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinal hasta üzerinde yaptıkları kohort çalışmasında CRP seviyesi 3,6 mg/L'nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir. Biasucci ve ark. (151) ise kararsız anjinal ve troponin (-) hastalarda yaptıkları çalışmada bir yılda CRP'nin prognostik rolünü göstermişlerdir. 'Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease' (FRISCH) çalışmasında 900'den fazla akut koroner sendromlu hastada yapılan 5 ay-48 ay arası takiplerde CRP>10 mg/L olan hastalarda mortalite anlamlı bir artış bulmuşlardır (152, 153). CRP'nin AKDH ile olan yakın ilişkisini açıklamaya çalışan iki farklı görüş vardır. Birinci görüş CRP'nin dolaylı bir AKDH risk faktörü olduğu yönündedir. Buna göre CRP, koroner arterlerin patojen ajanlarla oluşturulan inflamasyonunu, aterosklerozun şiddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 gibi) yansıtan bir belirteçtir. İkinci görüşe göre CRP'nin kendisi koroner arterlerde kompleman aktivasyonu yaparak patogeneze rol almaktadır (154). İkinci görüş dayanağını akut MI nedeniyle ölenlerde yapılan bir doku çalışmasında CRP'nin hasarlı miyokarda aktive kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı alanda saptanmasından ve başka bir çalışmada klasik kompleman yolunun blokajının iskemi ve reperfüzyon hasarını önlediğinin gösterilmesinden almaktadır (155, 156). Postmenopozal kadınlarda da hsCRP düzeyleri, sigara içmeyenlerde, hipertansiyon, DM ya da AKDH aile öyküsü olmayanlarda kardiyovasküler riski belirlemektedir. Düşük dereceli inflamasyonun belirlenmesinde ve global risk tayininde yardımcı ve kolay uygulanabilir bir metod olan CRP taraması, özellikle MI ve inmenin biricil korunmasında olmak üzere statin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yeni bir parametre olarak önem kazanmaktadır.

Orta yaş ve ileri yaş gruplarının dahil edildiği prospektif epidemiyolojik çalışmalarda hsCRP konsantrasyonu ilk MI riskini belirlemede güçlü bir gösterge olduğu belirtilmiştir. İnfarktüs sonrası hsCRP değerlerindeki ani artış, infarktüs sonrası morbidite ve mortalite riskini yansıtır. İlk MI sonrası hsCRP konsantrasyonundaki artış, sonraki kardiyak problemlerin insidansı ile ilişkilidir. hsCRP konsantrasyonunda artış PAH ve inme ile de ilişkili olabilir (146, 161, 162). Yakın dönemde sonuçlanmış iki yeni çalışmada hsCRP ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında da yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (140). Bunun yanında, diğer inflamasyon belirteçleriyle karşılaştırıldığında, CRP'nin AKDH riskini saptamadaki yeri daha belirgindir (163).

VIII. Şizofreni ve İmmün Sistem

Yirminci yüzyılın başlarından itibaren ŞSB patogenezinde bağışıklık sistemi değişikliklerinin rolü ilgi çekmiş, bu konu ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır (164). Etyopatogenezinde inflamatuvar yanıt sisteminin, genetik, immün ve nörogelişimsel faktörlerin kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (165). Özellikle bazı enfeksiyon hastalıklarının seyri sırasında ŞSB belirtilerinin görülmesi, ŞSB'nun oluşumunda veya seyrinde immünolojik bir olayın olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir (166). Çalışmalarda elde edilen çeşitli bulgular santral sinir sistemi (SSS) nin gelişimi sırasında viral enfeksiyonların ŞSB patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Bazı çalışmalarda geç kış ya da bahar aylarında doğarlarda daha fazla ŞSB olduğu bildirilmiştir. Bu durum hastaların anne karnında oldukları dönemin viral hastalıkların tepe yaptığı sonbahar ve kış aylarına rastlaması ile açıklanabilir. SSS'ne etkisi olan virüslerin özellikle ikinci trimesterde geçirildiklerinde ŞSB etyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Seroepidemiolojik çalışmalar ŞSB hastaları veya annelerinde bazı virüs enfeksiyonlarının daha fazla olduğunu göstermiştir (167). Her ne kadar ŞSB hastalarındaki bağışıklık sistemi ile ilişkili bu bulgular bir enfeksiyona ikincil

immün sistem aktivasyonunun kanıtları olabilse de, bu durumun ŞSB ile ilişkili bir otoimmün sürece işaret edebileceği de unutulmamalıdır (164).

ŞSB hastalarının beyin omurilik sıvısında ve periferik kanlarında proinflamatuvar sitokinlerin (TNF α , IL-6, IL-1 β) artmış olması ve reseptörlerinin anormal düzeyde bulunması immün aktivasyon varlığını düşündürmektedir (165). Çok yönlü analizlerde parametrelerdeki bu yüksekliğin genel olarak hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi cinsiyet, yüksek VKİ, hiperglisemi, düşük HDL-K, yüksek TG düzeyleri ve/veya metabolik sendromun bulunup bulunmamasına bağlı olabildiği gösterilmiştir. ŞSB'da sıklıkla bahsedilen immün değişikliklerden bazıları, dolaşımdaki çözünebilir IL-2 reseptörü (sIL-2R)'ndeki artış ve serum IL-6 konsantrasyonundaki artmadır. Bu yüksek düzeydeki immün bileşiklerin genetik ve çevresel etkilerle birlikte ŞSB belirti ve semptomlarını hızlandırma yeteneğine sahip olduğu düşünülmektedir. Nitekim inflamatuvar sitokinlerin reseptörleri çeşitli beyin nükleuslarında eksprese olmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması ile psikiyatrik belirti ve semptomların gelişimini kolaylaştıran önemli nörotransmitter ve nöro gelişimsel sistem değişiklikleri tanımlanmıştır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin IFN α ve TNF α gibi) infüzyonunun psikiyatrik semptomları indüklemeye yeteneğine sahip olduğu görülmüştür (168).

ŞSB patofizyolojisi ile ilgili olarak TNF α üretimindeki artışın önemi açık değildir. TNF α 'nın sadece periferik monositler tarafından değil, aynı zamanda astrositler ve nöronlar tarafından da üretilmiş olduğu ve beyinde sitokinler için spesifik reseptörlerin bulunduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda TNF α 'nın belirli beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolü olduğu ve nöronal büyüme, farklılaşma ve yaşam süresi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bazı ŞSB semptomlarının altında yatan neden, TNF α ve patofizyolojik süreç arasındaki ilişki olabilir (169).

İmmün cevabın modülasyonu ve bazı nöronal fonksiyonların düzenlenmesinde rol alan sitokin genlerinin de ŞSB patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sinir iletimi, sinaptik plastisite ve nöronal sağkalım gibi birçok nöronal işlevin düzenlenmesinde rol alan sitokinlerin immünite, sinir iletimi ve nörogelişimsel hipotez ile bağlantılı patogenetik mekanizmaları

temsil ettiği bildirilmiştir (165). Yapılan çalışmalarda şSB hastalarında monositoz ve dolaşımdaki monositlerde IL-1β, TNFα, IL-6, pentraxin 3 (PTX3), CCL2 ve C-C kemokin ligand 4 (CCL4) gibi inflamatuvar genlerin ekspresyonunda up regulasyon olduğu bildirilmiştir (168). Boin ve ark. (165) tarafından yapılan bir çalışmada -G308A TNFα gen polimorfizmi ile şSB arasında anlamlı bir ilişki bulunması TNFα'nın bu hastalık için yatkınlığa neden olduğunu düşündürmektedir, bu durum genetik komponenti bulunan şSB hastalarında immün sistemin disregülasyonu hipotezini desteklemektedir. Ancak bu sonuçlar, daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır. Diğer taraftan, son zamanlarda yapılan iki çalışmada interlökin 10 (IL-10) ve IL-1 gen polimorfizmlerinin şSB ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (165).

Obezite tüm dünyada giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. şSB bulunan hastalardaki obezite oranı genel popülasyondaki orana göre daha yüksektir (21). Yapılan çalışmalarda şSB bulunan hastalarda yaygın olarak rastlanan obezite AKDH ile ilişkili bulunmuştur (24, 25).

şSB hastalarında beklenen yaşam süresi normal popülasyona göre daha kısa olup AKDH'na bağlı hastalıklar ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (15,18). Obezitenin oluşum mekanizmalarını incelemek için yapılan çalışmalarda hormonlar, adipositokinler, inflamatuvar moleküller, oksidan-antioksidan sistem belirteçleri gibi faktörlerin etkili olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Obezite oluşumu ile ilgili bu moleküllerin pek çoğunun aynı zamanda ateroskleroz oluşumu ve/veya AKDH riski ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada poliklinikte takip edilen obez ve obez olmayan şSB hastaları ile endokrinoloji polikliniğine obezite nedeniyle başvuran hastalar ve başka nedenlerle polikliniklere başvurup tetkikler esnasında obezite ve şSB'na ait bulguya rastlanmayan sağlıklı kişilere ait rutin biyokimyasal parametreler, AKDH ve obezite ile ilişkili inflamatuvar belirteçler karşılaştırarak şSB hastalarında AKDH riskininin obezite ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Olgular

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde DSM-IV kriterlerine göre ŞSB tanısı ile takip edilen ve en az 6 aydır antipsikotik ilaçlarla tedavisi sürdürülen, 18-65 yaş arasında, BMI \geq 30 kg/m² olan 40 obez hasta (20 kadın, 20 erkek) ile BMI \leq 30 kg/m² olan 40 obez olmayan hasta (20 kadın, 20 erkek) alındı.

Kontrol grubu olarak da İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD Polikliniği'ne obezite nedeniyle başvuran, 18-65 yaş arasında, BMI \geq 30 kg/m² olan 40 obez hasta (20 kadın, 20 erkek) ile başka nedenlerle polikliniklere başvurup tetkikleri esnasında obezite ve ŞSB'na ait bulguya rastlanmayan BMI \leq 30 kg/m² olan 40 sağlıklı gönüllü (20 kadın, 20 erkek) alındı.

Hasta ve kontrol grubu belirlenirken, bilinen DM, kanser, tiroid bezi işlev bozukluğu veya madde bağımlılığı olan, glukokortikoid, nikotinic asit ve beta bloker gibi insülin direncini etkileyecek ilaç tedavisi alan, gebeliği bulunan veya laktasyon döneminde olan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılamayan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca kontrol grubunda birinci derece yakınlarında ŞSB bulunan kişiler de çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan bütün katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni hali, mesleği, anamnezlerinde DM, hipertansiyon, sigara, alkol ve psikoaktif madde (PAM) kullanımı, psikiyatrik hastalık süresi; ailelerinde İKH, DM, hipertansiyon, geçirilmiş MI, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküleri sorgulandı. Ayrıca tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri ve kan basıncı, nabız gibi vital bulguları ölçüldü. Katılımcıların kan basıncı ölçümleri, civalı sfigomanometre ile hasta oturur durumda ve ölçüm öncesi kahve, sigara içmeden, en az 20 dakika istirahat sonrası ölçüldü. Çalışmaya katılan kişilerden metabolik parametrelerin tespiti için kan örneği alındı.

Yapılan görüşmelerde çalışmaya alma ölçütlerini karşılayan ve onamı alınan hastalarda hastalık belirtilerinin şiddetini ve belirtilerdeki değişikliği ölçmek için U.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Şizofreni Polikliniği Hasta Değerlendirme Formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS; Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia) ve ilaç yan etkilerini değerlendirmek için Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) kullanıldı.

Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 22 Şubat 2011 tarih ve 2011-5/3 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar veya vasileri ile sağlıklı kontrol grubu olmayı kabul eden katılımcılar, araştırma ile ilgili olarak sözel olarak bilgilendirildikten sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca onaylanmış olan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" veya "Sağlıklı Kontrol Grubu için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" kişiler tarafından doldurulup imzalanarak yazılı onamları alınmıştır.

II. Örnek Toplanması

Tüm katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00–10:00 arasında antekübital venden tam kan, plazma ve serum elde etmek amacı ile EDTA'lı, sitratlı, heparinli ve jelli kuru tüpe kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 3000 x rpm' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra porsiyonlara bölündü. Örneklerin bir kısmı aynı gün çalışılırken (Tam kan sayımı, glukoz, total protein, albumin, total bilirubin, ürik asit, TG, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, TSH, sT4, HbA1c, insülin, ACTH, ve kortizol), diğer kısmı analiz edilinceye kadar -80°C'de (TNF α , CD40L, MCP-1, PAI-1, P Selektin, IL-6, hsCRP) muhafaza edildi.

III. Araç ve Gereçler

1. Architect c16000 Otoanalizör (Abbott Diagnostics, A.B.D)
2. Architect i2000 Otoanalizör (Abbott Diagnostics, A.B.D)

3. Cobas e 411 İmmunassay Analizör (Roche Diagnostics, Almanya)
4. Cell-Dyn 3700 Hematoloji Analizörü (Abbott Diagnostics, A.B.D)
5. Cell-Dyn Sapphire Hematoloji Analizörü (Abbott Diagnostics, A.B.D)
6. Adams A1c HA-8160 HbA1c Analizörü (Arkray, BIODPC, Japonya)
7. FLASHScan S12 ELISA Okuyucu (Analytik Jena, Almanya)
8. BIOTEC FLX 800 ELISA Okuyucu (A.B.D)
9. Sanyo Mistral 2000 R Santrifüj (İngiltere)
10. Nüve NF 1200R Santrifüj (İngiltere)
11. Hettich EBA 20 Santrifüj (Almanya)
12. Heidolph Karıştırıcı (vorteks) (Almanya)
13. Nüve BM 302 Su banyosu (Türkiye)
14. Nüve EN 400 Etüv (Türkiye)
15. Gilson 10 µL Otomatik pipet (ABD)
16. Gilson 20 µL Otomatik (ABD)
17. Eppendorf 20-200µL Otomatik pipet (Almanya)
18. Eppendorf 500-5000µL Otomatik pipet (Almanya)
19. Eppendorf 200-1000 µL Otomatik pipet (Almanya)
20. Biohit Proline 50–300 µL, çok kanallı Otomatik pipet (FİNLANDİYA)
21. Uğur Derin dondurucu (-20 ° C) (Türkiye)
22. Sanyo Derin dondurucu (-80° C) (Japonya)
23. Arçelik Buzdolabı (Türkiye)
24. OHAUS Analytical Plus Hassas tartı (İsviçre)
25. Mettler PJ 3000 Tartı (İsviçre)

IV. Ticari Kitler

1. Total Kolesterol kiti (Abbott, A.B.D)
2. Triglicerid kiti (Abbott, A.B.D)
3. HDL-Kolesterol kiti (Abbott, A.B.D)
4. Glukoz kiti (Abbott, A.B.D)
5. Ürik asit kiti (Abbott, A.B.D)
6. Total protein kiti (Abbott, A.B.D)

7. Albumin kiti (Abbott, A.B.D.)
8. Total bilirubin kiti (Abbott, A.B.D)
9. hs-CRP kiti (Sentinel Diagnostics Sentinel CH Via Principe Eugenio, İtalya)
10. TSH kiti (Abbott, A.B.D)
11. sT4 kiti (Abbott, A.B.D)
12. HbA1c kiti (Arkray, Inc., Japonya)
13. İnsülin kiti (Roche Diagnostics, Almanya)
14. ACTH kiti (Roche Diagnostics, Almanya)
15. Kortizol kiti (Roche Diagnostics, Almanya)
16. Tam kan sayımı kiti (Abbott, A.B.D)
17. TNF-Alfa ELISA Kiti (TML Human TNF α ELISA, Tanı Medical Laboratories, Türkiye)
18. CD40L ELISA Kiti (BOSTER Immunoleader Human ELISA, BOSTER Biological Technology Co, LTD. ABD)
19. MCP-1 ELISA Kiti (BOSTER Immunoleader Human ELISA, BOSTER Biological Technology Co, LTD. ABD)
20. PAI-1 ELISA Kiti (BOSTER Immunoleader Human ELISA, BOSTER Biological Technology Co, LTD. ABD)
21. P Selektin ELISA Kiti (BOSTER Immunoleader Human ELISA, BOSTER Biological Technology Co, LTD. ABD)
22. IL-6 ELISA Kiti (BOSTER Immunoleader Human ELISA, BOSTER Biological Technology Co, LTD. ABD)

V. Yöntemler:

a. Serum lipid profilinin belirlenmesi

Total kolesterol, trigliserid, HDL-K düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak enzimatik- fotometrik olarak ARCHITECT c16000 otoanalizörde ölçüldü. Total kolesterol ve trigliserit enzimatik hidroliz yöntemiyle, HDL- K homojen bir yöntem olan "Accelerator Selective Detergent Methodology" ile çalışıldı. VLDL- K ve LDL-K düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

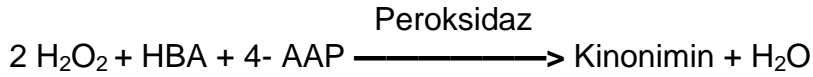
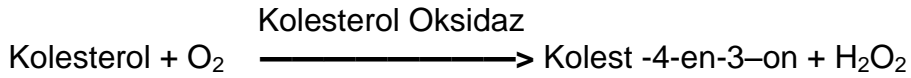
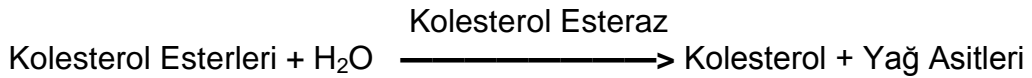
Friedewald formülü:

$$\text{LDL-K (mg/dL)} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL-K} + \text{VLDL-K})$$

$$\text{VLDL-K (mg/dL)} = \text{Trigliserit (mg/dL)} / 5$$

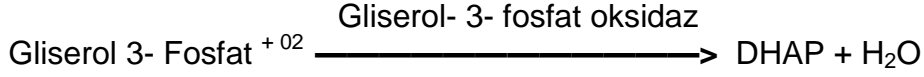
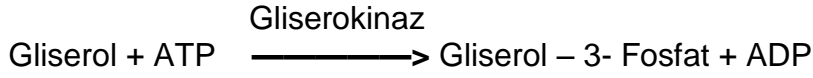
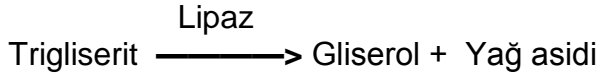
✓ **Total Kolesterol :**

Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz tarafından enzimatik olarak kolesterol ve SYA'ne hidrolize olur. Daha sonra serbest kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından kolest -4-en-3-on ve hidrojen peroksit (H_2O_2)'e okside olur. H_2O_2 , hidrobenzoik asit (HBA) ve 4-aminoantipirin (4- AAP) ile birlikte, peroksidaz tarafından renkli bir bileşik olan kinonimine dönüştürülür. Üretilen kırmızı rengin yoğunluğu 500 nm'de ölçüldüğünde numune içindeki total kolesterol miktarı ile doğru orantılıdır.



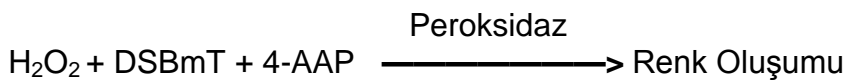
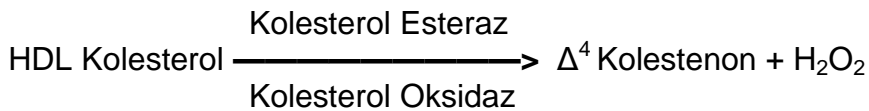
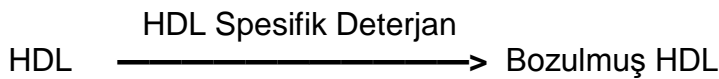
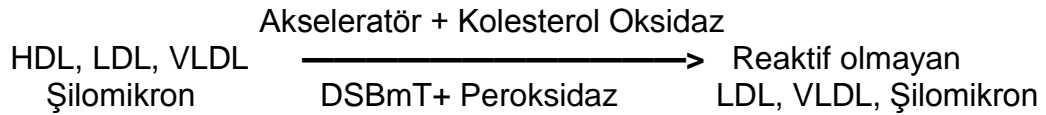
✓ **Trigliserid:**

Trigliserid, lipoprotein lipaz tarafından gliserol ve yağ asitlerine hidrolize edilir. Daha sonra gliserol, gliserol kinaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla adenzin trifosfat (ATP) tarafından gliserol -3-fosfata ve adenzin difosfat (ADP)'a fosforile edilir. Gliserol-3-fosfat daha sonra gliserolfosfat oksidaz tarafından dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve H_2O_2 'e dönüştürülür. Daha sonra H_2O_2 , peroksidaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla kırmızı renkli kinonimin boyası üretmek üzere 4- AAP ve paraklorofenol ile reaksiyona girer. Bu boyanın absorbanı örnekteki trigliserid varlığının konsantrasyonu ile orantılıdır.



✓ **HDL- Kolesterol (Ultra HDL):**

Ultra HDL-K (Accelerator Selective Detergent Methodology) yöntemi ön hazırlık ve santrifüj aşamalarına gerek duymadan serum veya plazmadaki HDL-K miktarını doğrudan ölçülebilen bir metoddur. Yöntem iki farklı fazdan oluşur. Birinci evrede, non-HDL-lipoproteinlerdeki serbest kolesterol çözünür ve renksiz bir son ürün üretmek üzere kolesterol oksidaz, peroksidaz ve DSBmT tarafından tüketilir. İkinci evrede HDL-lipoproteinlerin çözündüğü özel bir deterjan kullanılır. HDL-K, kolesterol esteraz, kolesterol oksidaz ile reaksiyona girer. 600/700nm de bikromatik ölçülebilir mavi bir renk kompleksi verir. HDL-K konsantrasyon absorbans artışı ile doğru orantılıdır



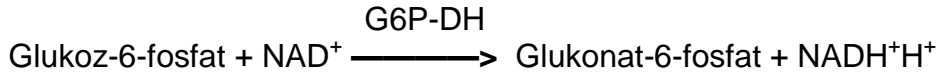
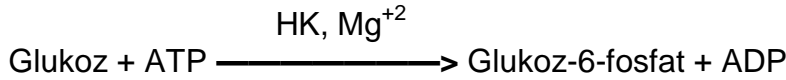
DSBmT: N, N-bis (4-sülfobutil)-m- -toluidin, disodyum

b. Serum Glukoz Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum glukoz düzeyi Abbott marka kitler kullanılarak ARCHITECT c16000 otoanalizörde enzimatik yöntemle ölçüldü. Enzimatik yöntem glukozun çeşitli reaksiyonlara girmesi ile oluşan NADPH' ın miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır.

Glukoz, ATP ve magnezyum iyonlarının mevcudiyetinde heksokinaz (HK) tarafından, glukoz-6-fosfat ve ADP açığa çıkaracak şekilde fosforile olur. Glukoz-6-fosfat glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH) etkisi ile özgün olarak glukonat-6-fosfata yükseltgenir ve NAD⁺ eş zamanlı olarak NADH'ye indirgenir. Oluşan NADH 340 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbansta 340 nm'deki artış numunedeki glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.

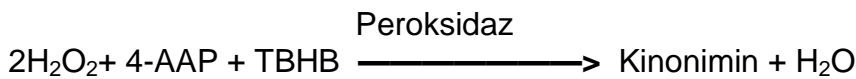
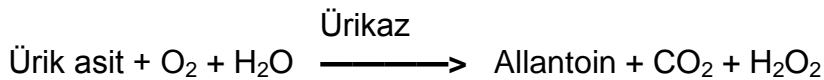
Not: 1 µmol NADPH, 1 µmol glukoz kullanıldığında oluşur.



c. Serum Ürik asit Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum ürik asit düzeyi Abbott marka kitler kullanılarak ARCHITECT c16000 otoanalizörde spektrofotometrik, kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

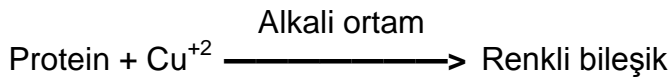
Ürik asit, ürikaz tarafından allantoin ve H₂O₂'e dönüştürülür. H₂O₂, 4-AAP ve 2,4,6-tribromo-3-hidroksibenzoik asit (TBHB) ile peroksidaz eşliğinde reaksiyona girer. 548 nm de absorbans veren kırmızı menekşe renkli kinonimin meydana gelir. Oluşan renkli bileşiğin miktarı numunedeki ürik asit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.



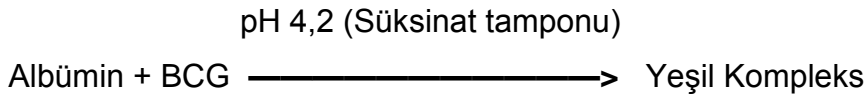
d. Serum total protein ve albümin düzeylerinin belirlenmesi

Serum total protein ve albümin düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak ARCHITECT c16000 otoanalizörde spektrofotometrik, kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

Serum total protein miktarı saptanmasında kullanılan biüret metodu serum içindeki proteinlerin alkali çözeltide Cu^{+2} iyonları ile reaksiyona girdiğinde mavi renkli bir bileşik oluşturması esasına dayanır. Mor rengin yoğunluğu, serumdaki mevcut protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.



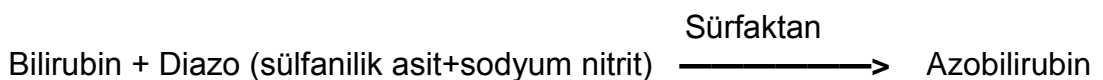
Serum albumin tayininde ise bromkresol yeşili (BCG) metodu kullanıldı. Bromkresol yeşili albüminle reaksiyona girdiğinde renkli bir kompleks oluşur. Albümin-BCG kompleksinin absorbanansı 628 nm de ölçülür. Absorbans numunedeki albümin konsantrasyonu ile orantılıdır.



e. Serum total bilirubin düzeylerinin belirlenmesi

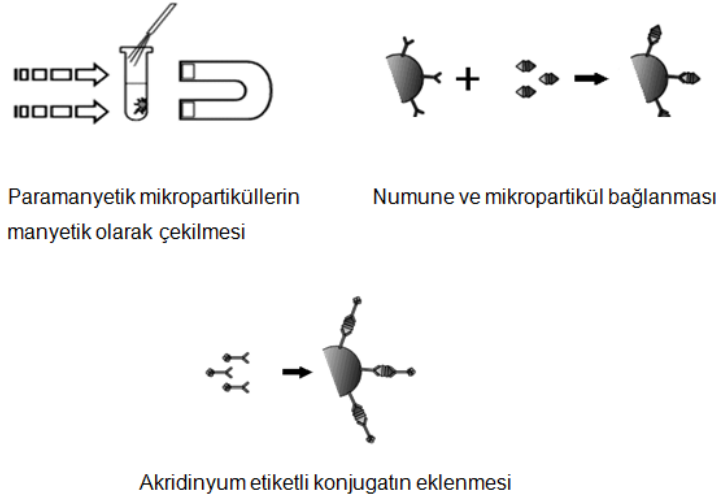
Serum total bilirubin düzeyi Abbott marka kitler kullanılarak ARCHITECT c16000 otoanalizörde spektrofotometrik, kolorimetrik yöntemle Diazonyum Tuzu metoduyla ölçüldü.

Total bilirubin azobilirubin oluşturmak için bir diazo reaktifine bağlanır. Diazo reaksiyonu, sürfaktanın bir çözündürücü ajan olarak eklenmesi ile hızlandırılır. Azobilirubine bağlı olarak 548 nm deki absorbanans artışı, doğrudan bilirubin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu renk, nötral ortamda kırmızı, şiddetli asit veya alkali ortamda ise mavi görünür.



f. Serum TSH ve sT4 düzeylerinin belirlenmesi

TSH ve sT4, Abbott marka kitler kullanılarak ARCHITECT i 2000 (Abbott) cihazında kemilüminesans mikropartikül immün assay (CMIA) yöntemi ile ölçüldü (Şekil-3).



Şekil-3: Kemilüminesans mikropartikül immün assay-CMIA yöntemi

✓ TSH

TSH ölçümünde ilk adımda serum, anti β TSH Ab kaplı paramanyetik mikropartiküller ve TSH tetkik dilüenti birleştirilir. Örnekte mevcut TSH, antiTSH Ab kaplı mikropartiküllere tutunur. Yıkamadan sonra anti α TSH akridinium etiketli konjugat ikinci adımda ilave edilir. Ardından Pre-Trigger ve Trigger solüsyonları reaksiyon karışımına ilave edilir; elde edilen kemilüminesans reaksiyon, relatif ışık üniteleri (RLU) olarak ölçülür. Örnekteki TSH miktarı ve ARCHITECT i optik sistem ile tespit edilen RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır.

✓ sT4

sT4 ölçümünde ise önce serum ve antiT4 kaplı paramanyetik mikropartiküller birleştirilir. Örnekteki serbest T4, anti T4 kaplı mikropartiküllere tutunur. Yıkamadan sonra T3 akridinium etiketli konjugat ikinci adımda ilave edilir. Ardından Pre-Trigger ve Trigger solüsyonları reaksiyon karışımına ilave edilir; elde edilen kemilüminesans reaksiyon, RLU

olarak ölçülür. Örnekteki sT4 miktarı ve ARCHITECT i optik sistem ile tespit edilen RLU'lar arasında ters bir ilişki bulunmaktadır.

f. HbA1c düzeylerinin belirlenmesi

HbA1c ölçümleri, Arkray marka kitler kullanılarak Adams A1C HA-8160 yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle çalışan tam otomatik HbA1c analizöründe yapıldı.

Ölçüm ters-faz katyon değişim kromatografisi prensibine dayanmaktadır. 5 µL EDTA'lı kan örneği 500 µL hemoliz edici reaktif ile otoanalizörde karıştırıldıktan sonra inkübe edildi. Daha sonra otomatik olarak cihaza enjekte edilip ve 415 nm'de ölçüm yapıldı. Kromatogramda belirli bir dakikadaki elde edilen pikin alanı (HbA1c) ile tüm piklerin alanları (total Hb) hesaplandı ve $(\{HbA1c/total\} \times 100)$ formülü ile HbA1c değeri otomatik olarak %HbA1c olarak değerlendirildi.

g. Serum hsCRP (CRP Ultra) düzeylerinin belirlenmesi

Serum hsCRP (CRP Ultra) düzeyleri Sentinel marka kitler (Distributed by Abbott Diagnostics) kullanılarak ARCHITECT c16000 otoanalizörde immünotürbidimetrik yöntemle ölçüldü.

Test, lateks takviyeli türbidimetrik immunoassay yöntemine dayanmaktadır. Türbidimetri bir çözeltinin bulanıklık derecesini ölçer. Yani türbidimetri (bulanıklık), saçılan ışığı ölçme yöntemidir. Işık saçılma yöntemleri en iyi özgün proteinlerin ve haptenlerin immün ölçüm yöntemlerinde uygulanır. Bulanıklık, gelen ışık demetinin çözülden geçerken azalmasına neden olur. Işığın saçılımı, yansıma ve soğurulmasının neden olduğu gelen ışık şiddetindeki bu azalma türbidimetri ile ölçülür. Ortamdaki bulanıklık durumunda ışık kaynağından çıkan ışınların tamamı fotosele ulaşmaz. Fotosele ulaşan ışık miktarı ortamdaki bulanık ile yani madde miktarı ile ters orantılıdır. Bu yöntemle bulanıklığa neden olan maddenin konsantrasyonu hesaplanabilmektedir. Bulanıklık derecesi protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Denaturasyon Ablarla yapılırsa immünotürbidimetri adını alır.

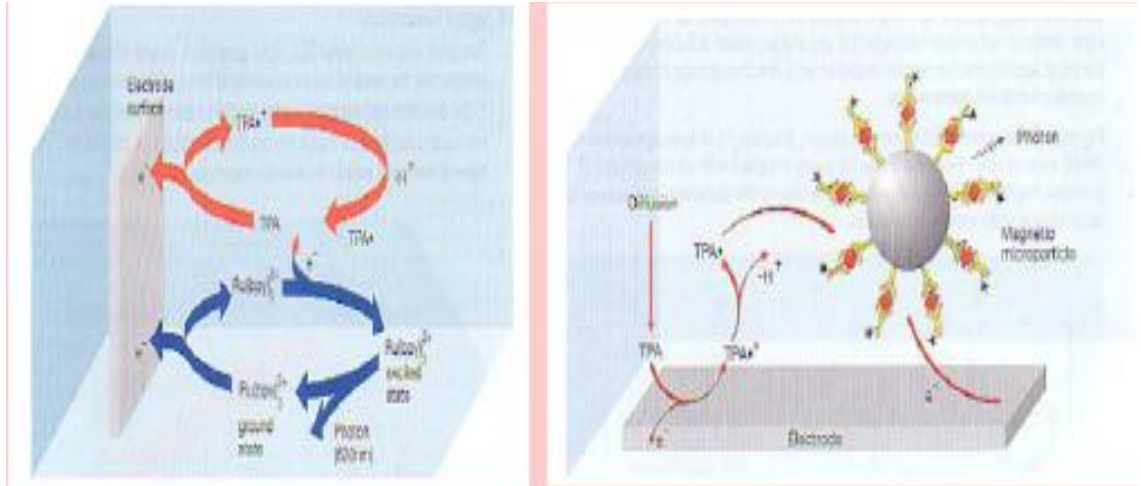
Numunedeki CRP ve lateks partiküllerine duyarlı anti-CRP Ab'ları arasında meydana gelen antijen (Ag) -Ab reaksiyonu sonucu bir aglütinasyon

oluşur. Bu aglütinasyon, 570 nm 'deki absorbanans değişimi olarak tespit edilir ve absorbanstaki değişimin büyüklüğü örnekteki CRP miktarı ile orantılıdır.

h. İnsülin, kortizol ve ACTH düzeylerinin belirlenmesi

İnsülin, kortizol ve ACTH düzeyleri Roche marka kitler kullanılarak Cobas e 411 cihazında elektrokemilüminesans immunassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı.

Elektrolüminesans veya elektrokemilüminesans (ECL) tekniğinde lüminesans özelliği için gerekli enerji elektrot tepkimesinden sağlanmaktadır (Şekil-4). Rutenyum (Ru) gibi elektrokemilüminesent işaretleyici kullanılır. Elektrod yüzeyinde meydana gelen redoks tepkimesi ışımayı sağlar. Ab kaplı manyetik partiküller Ag ile reaksiyona sokulur, Ru(II) tris (bipridil)[Ru(bpy)₃⁺²] ile işaretli Ab ilave edilir (sandviç yöntemi).Daha sonra bu yapıya streptavidin kaplı mikropartiküller bağlanır. Oluşan bu partiküller elektrodla temas ettirilir. Partiküle bağlı Ru(bpy)₃⁺² elektrot yüzeyinde bulunan Tripropilamin (TPA) ile elektrokemilüminesans tepkimeye girer ve Ru(bpy)₃⁺³ yükseltgenir. Ru(bpy)₃⁺³ temel haline dönerken ışıma meydana gelir.

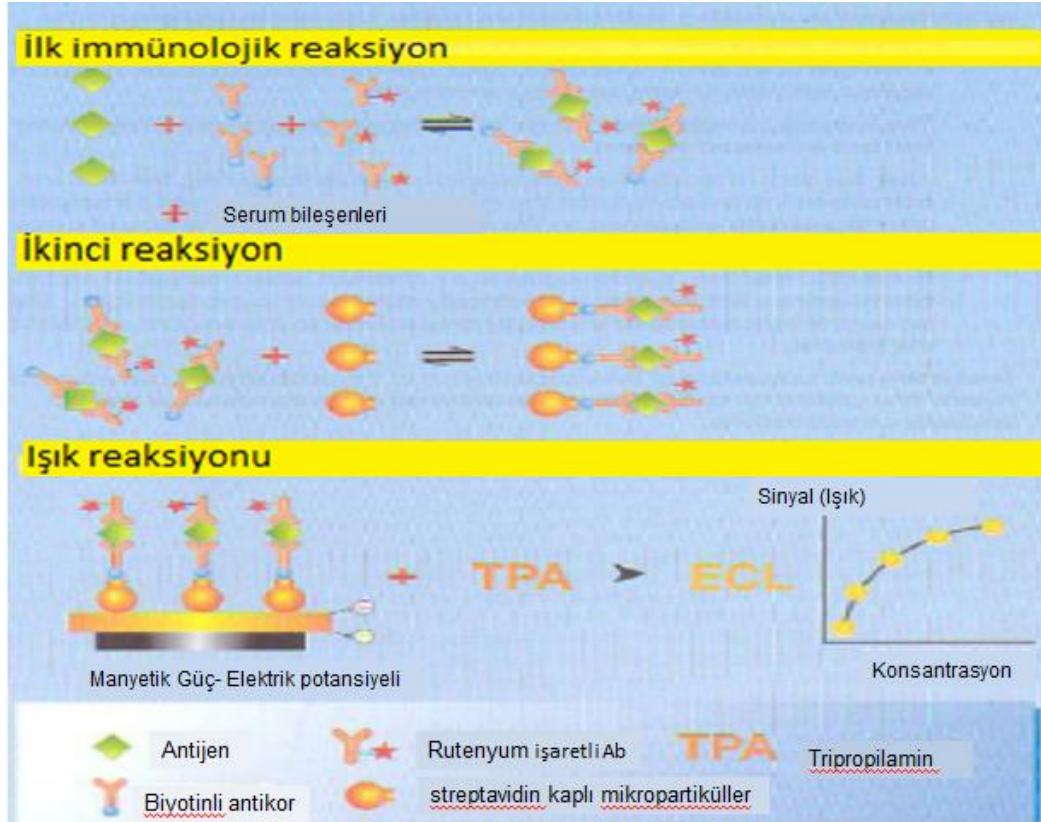


Şekil-4: Elektrokemilüminesans immunassay (ECLIA) yöntemi

✓ İnsülin

Sandviç prensibi: Testte 20 µl serumdan insülin, insüline spesifik biyotinli monoklonal Ab ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş insüline

spesifik monoklonal Ab bir sandviç kompleksi oluşturur. Streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığı ile kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür. Sonuçlar 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığı ile elde edilen bir ana eğri ile tayin edilir (Şekil-5).



Şekil-5: Elektrokemilüminesans immunassay (ECLIA) yöntemi sandviç prensibi

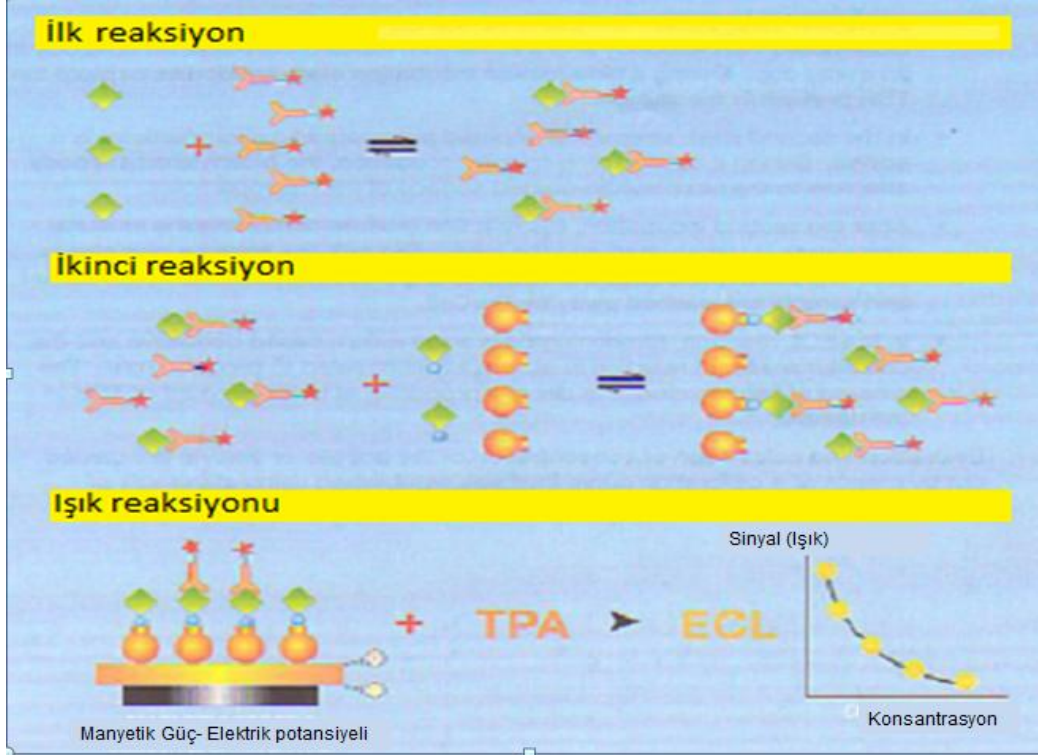
✓ ACTH

Sandviç prensibi: Testte 50 µl plazma, ACTH'a spesifik biyotinli monoklonal Ab ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş ACTH'a spesifik monoklonal Ab bir sandviç kompleksi oluşturmak üzere reaksiyona girer.

Streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığı ile kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemiluminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür. Sonuçlar 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığı ile elde edilen bir ana eğri ile tayin edilir (Şekil-5).

✓ **Kortizol**

Yarışma prensibi: Testte 20 µl serum kortizole özgün biyotinli monoklonal Ab ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş bir kortizol türevi ile inkübe edilir. Numune içindeki analit konsantrasyonuna ve ilgili immun kompleksin oluşumuna bağlı olarak, işaretli Ab bağlayıcı yer kısmen numune analiti ve kısmen rutenyumlu hapten ile doldurulur. Streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığı ile kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemiluminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür. Sonuçlar 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığı ile elde edilen bir ana eğri ile tayin edilir (Şekil-6).



Şekil-6. Elektrokemilüminesans immunassay (ECLIA) yöntemi yarışma prensibi

i. Tam kan sayımı

Tam kan sayımı, Abbott marka kitler kullanılarak Cell-Dyn 3700 ve Cell-Dyn Sapphire Kan Sayım Cihazında 'MAPSS' (çok açılı polarize saçılım ayırımı) lazer ölçüm ve 'LED (light emitting diodes) Flow Cell' teknolojisi ile yapıldı.

Cell-Dyn 3700 cihazda, impedans, radyo dalgaları ve optik saçılım yöntemleri ile sayım yapılmaktadır. İmpedans yöntemde kan hücrelerinin yalıtkan olmasından yararlanır. Basit olarak iletken bir sıvıda seyreltilen kan hücreleri küçük bir delikten geçirilmektedir. Hücreler delikten geçerken, iki tarafta bulunan elektrodlar arasındaki voltaj değişiklikleri meydana gelmektedir. Osiloskopta görülen voltaj değişikliği, hücrelerin büyüklüğünü göstermekte ve her değişiklik delikten geçen bir hücreyi işaret etmektedir. Cihaz bilgisayarında, elde edilen sonuçlardan histogram oluşturmaktadır. Bu histogramda 2-30 fL arasındaki hücreler trombosit olarak kabul edilmektedir. Trombositlerden sonraki büyük pik eritrositlere aittir. İmpedans yönteminde eritrositler ve trombositler eritrosit banyosunda sayılırken; lökositler yüzey

aktif bir madde (deterjan) ile eritrositlerin hemolize edildiği lökosit banyosunda sayılmaktadır. Lökosit ve eritrosit banyolarında kanın seyreltilme oranları farklıdır. Lökosit banyosundaki sayım sonucundan lökosit histogramı oluşmaktadır. Bu histogramda, lökositlerin çekirdekleri ve sitoplazmik granülleri farklı olduğundan, üç parametre lökosit formülü yapılabilmektedir.

İmpedans ile lökosit sayımı yapılırken aynı anda radyo dalgalarıyla lökositlerin çekirdek büyüklükleri, çekirdek yoğunlukları ve sitoplazmik granülleri hakkında bilgiler sağlanmaktadır.

Optik lazer saçılım yöntemiyle eritrosit, lökosit ve trombosit saymak mümkündür, impedans yöntemi ile birlikte kullanılabilirdiği gibi tek başına da kullanılabilir. Kan hücreleri 'flow-cell' aracılığı ile bir lazer ışığının önünden geçerlerken, ışık saçılmalarına neden olmaktadır. Saçılan ışık, çeşitli açılardan dedektörler yardımıyla incelenerek, hücrelerin hacimleri ve içerikleri (çekirdek, sitoplazmik granüller ve eritrositlerin hemoglobin (Hb) miktarı) hakkında bilgiler elde edilmektedir. Işığın saçılması sonucu elde edilen bilgiler bilgisayar tarafından değerlendirilerek, 'scattergram' adı verilen saçılım grafikleri çizilmektedir. Hücreler bu grafikteki yerlerine göre nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit ve monosit olarak ayrılmaktadır. Ayrımın yapılamadığı durumlarda uyarı mesajları verilmektedir.

Cell-Dyn Sapphire cihazında da 'flow sitometri' (optik flow cell ve impedans) ve absorpsiyon spektrofotometre teknikleri kullanılmaktadır.

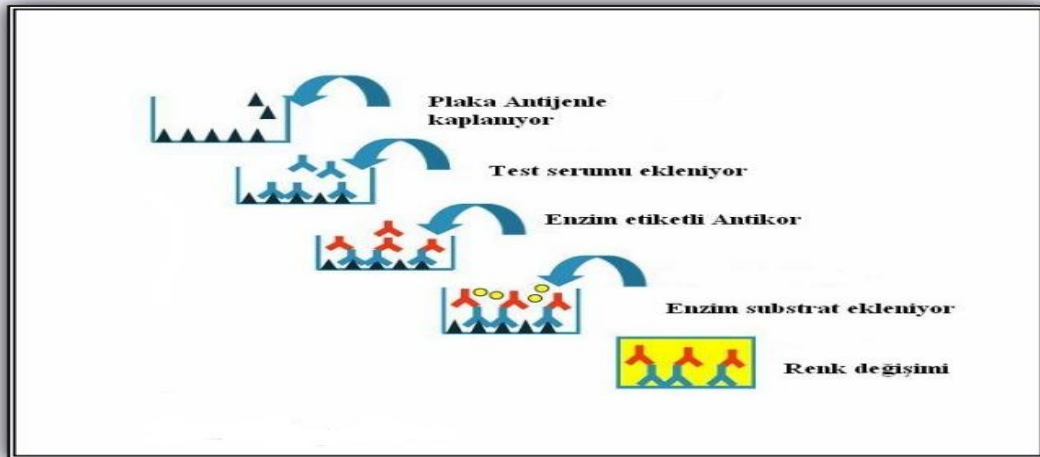
- ✓ Optik saçılım / Floresans Teknoloji: lökosit, çekirdekli eritrosit (NRBCs), retikülosit ve trombosit (trombosit ölçümü sırasında eritrositleri ölçüp impedans ile sayılan eritrosit sayısı ile karşılaştırır),
- ✓ Elektriksel impedans teknoloji: eritrosit sayısı ve boyutu, trombosit boyutu (trombosit sayımı yaparak optik trombosit sayımı ile karşılaştırır)
- ✓ Absorpsiyon spektrofotometre: Hb ölçülür. Eritrositler parçalanır ve serbest Hb renkli bir yapıya dönüştürülür. 540 nm'deki absorpsiyon piki ölçülür.

Hb konsantrasyonu= Ayıraç körü ortalaması /örneğin ortalaması

j. Serum TNF α , CD40L, MCP-1, PAI-1, P Selektin ve IL-6 Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum TNF α düzeyleri ölçümü, TML marka Human TNF α ELISA kiti; serum CD40L, MCP-1, PAI-1, P Selektin ve IL-6 düzeyleri ölçümü ise BOSTER marka Immunoleader Human ELISA kitleri kullanılarak ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay) yöntemi ile yapıldı.

ELISA klinik analizlerde yaygın olarak kullanılan enzim immünölçüm tekniğidir. Bu tekniklerin ilk basamağında bir solid fazda sabitleştirilmiş Ab'lar kullanılır. Ab'lar, polistiren plaka, lateks veya ferromagnetik partiküllerde sabitleştirilebilirler. İkinci basamakta, sabitleştirilmiş Ab'la serum örneğinde ölçülmek istenen Ag bağlanır; Ab-Ag kompleksi oluşur. Yıkama ile Ab-Ag kompleksi dışındaki fazlalıklar ortamdan uzaklaştırılır. Üçüncü basamakta, işaretlenmiş ikinci bir Ab solid fazda sabitleştirilmiş Ab'a bağlanmış olan Ag'e (Ab-Ag kompleksine) bağlanarak sandviç formu (Ab-Ag-Ab) oluşturur. Yıkama ile Ab-Ag-Ab kompleksi dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır. Dördüncü basamakta, işaretlenmiş ikinci Ab'un işareti enzim ise, uygun kofaktörle birlikte substrat eklenir ve oluşan ürünün miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu basamakta oluşan ürünün miktarı, örnekteki Ag'in konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Şekil-7).



Şekil-7. ELISA yönteminin şematik olarak gösterilmesi

V. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan kontrol grubu ile ŞSB hastalarının demografik özellikleri Tablo-5 de gösterilmiştir.

Tablo-5: Kontrol ve şizofreni spektrum bozukluğu hasta gruplarının demografik özellikleri

	Kontrol (n=80) Ortalama ± SS Ortanca *	ŞSB (n=80) Ortalama ± SS Ortanca *	p değeri
Yaş (yıl)	35.5 (19; 60)	37 (21;63)	0.989
Cinsiyet			
Kadın n (%)	35 (%43.8)	30 (%37.5)	0.421
Erkek n (%)	45 (%56.3)	50 (%62.5)	0.421
Sigara kullanan n (%)	29 (%36.3)	45 (%56.3)	0.011
Boy (cm)	170.13 ± 10.87	166.97± 9.47	0.052
Kilo (kg)	86.28 ± 18.21	82.36 ± 19.83	0.195
VKİ (kg / m ²)	29.75 ± 5.75	29.44 ± 6.21	0.748
Boyun Çevresi (cm)	38 (30; 46)	38.5 (30; 54)	0.287
Bel Çevresi (cm)	101 (63; 137)	103 (79; 133)	0.090
Kalça Çevresi (cm)	112.08 ± 11.46	110.20 ± 10.58	0.281
Nabız (atım/dakika)	80 (70, 90)	80 (60; 128)	0.012
SKB (mm Hg)	120 (90; 160)	120 (90; 180)	0.064
DKB (mm Hg)	75 (50; 100)	70 (50; 120)	0.153

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

ŞSB: Şizofreni spektrum bozukluğu

*Normal dağılım gösteren verilen için ortalama ± SS (Standart sapma); normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum; maksimum) değerleri kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan iki grup arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, boyun çevresi (BoÇ), bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ) ile SKB ve DKB

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), nabız değerleri karşılaştırıldığında bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (0.012). Sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde, ŞSB hasta grubunda kontrol grubuna göre sigara içme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.011$).

Tablo-6'da hasta ve kontrol gruplarına ait biyokimyasal parametreler verilmiştir. Serum glukoz, ürik asit, total protein, albumin düzeyleri bakımından kontrol grubu ve ŞSB hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Kortizol düzeyleri ŞSB hasta grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti (< 0.001). Total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserid düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). ACTH, insülin, TSH, sT4 hormon düzeyleri açısından değerlendirildiği zaman iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmadı ($p > 0.05$). HbA1c ortanca düzeyleri kontrol grubu (%5.5) ve hasta grubunda (%5.4) benzer olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.300$). İki grup arasında değerlendirilen trombosit ve ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo-6: Kontrol ve şizofreni spektrum bozukluğu hasta gruplarının biyokimyasal verileri

	Kontrol (n=80)	ŞSB (n=80)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	p değeri
	Ortanca *	Ortanca *	
Glukoz (mg/dL)	88 (67; 166)	94 (68; 154)	0.146
Ürik Asit (mg/dL)	4.71 ± 1.43	4.9 ± 1.51	0.415
Total protein (g/dL)	7.25 (6.4 ; 8.2)	7.2 (4.4 ;8.2)	0.196
Albumin (g/dL)	4.3 (3.8; 5.2)	4.4 (3.7; 5.4)	0.484
Total Kolesterol (mg/dL)	190.5 (110; 347)	191.5 (87; 273)	0.818
LDL-Kolesterol (mg/dL)	120.21 ± 33.81	117.98 ± 35.31	0.684
HDL-Kolesterol (mg/dL)	39.5 (23; 72)	42 (26; 90)	0.222
Trigliserid (mg/dL)	107.5 (34; 622)	118.5 (26; 489)	0.702
Kortizol (µg/dL)	12.91 ± 4.73	16.48 ± 5.53	<0.001
İnsülin (µU/mL)	13.6 (3.2; 147)	16.06 (1.2; 171)	0.082
ACTH (pg/mL)	22.1 (2.8; 73)	23.05 (1; 74.8)	0.667
TSH (µIU/mL)	1.5 (0.13; 6.4)	1.5 (0.3; 5.6)	0.889
sT4 (ng/dL)	1.14 (0.79; 2.8)	1.12 (0.8; 8.8)	0.880
HbA1c (%)	5.5 (4.7; 9.7)	5.4 (4; 7.9)	0.300
Trombosit (K/µL)	261 (126; 815)	246 (101; 426)	0.123
MPV (fL)	8.2 (2.2; 12)	8.5 (6.7; 15.4)	0.155

*Normal dağılım gösteren veriler için ortalama ± SS (Standart sapma); normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (minimum; maksimum) değerleri kullanılmıştır.

ŞSB: Şizofreni spektrum bozukluğu

MPV: Ortalama trombosit hacmi

Hasta ve kontrol gruplarına ait P Selektin, PAI-1, TNF α , CD40L, MCP-1, hsCRP, IL-6 düzeyleri Tablo-7'de verilmiştir. P Selektin, PAI-1, TNF α , CD40L, MCP-1 düzeyleri ŞSB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Buna karşın IL-6 ortanca düzeyi hasta grubunda (28.97 pg/mL) kontrol grubuna (49.83 pg/mL) göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.001). hsCRP ortanca düzeyleri kontrol grubu (0.23 mg/dL) ve hasta grubunda (0.24 mg/dL) benzer olarak

bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0.168).

Çalışmaya alınan katılımcılar alt gruplara göre değerlendirildiğinde; yaşları 19 ile 63 arasında değişen 40 obez ŞSB hastası (OŞSB) (21 erkek, 19 kadın), 40 obez olmayan ŞSB hastası (OOŞSB) (27 erkek, 13 kadın) ve 40 obez kontrol (OK) (22 erkek, 18 kadın) ile 40 obez olmayan kontrol (OOK) (23 erkek, 17 kadın) olmak üzere 4 alt grup görülmektedir.

Tablo-7: Kontrol ve şizofreni spektrum bozukluğu hasta gruplarının P Selektin, IL-6, PAI-1, TNF α , CD40L, MCP-1 ve hsCRP düzeyleri

	Kontrol (n=80)	ŞSB (n=80)	p
	Ortanca	Ortanca	değeri
P Selektin (pg/mL)	1961 (622; 10746)	5232 (2535; 7193)	<0.001
IL-6 (pg/mL)	49.83 (26.24; 113.94)	28.97 (16.85 ;184.46)	<0.001
PAI-1 (ng/mL)	4.44 (0.32; 14.47)	6.18 (0.51; 16.86)	0.006
MCP-1 (ng/mL)	8.57 (2.14; 21.75)	36.03 (0.85; 89.21)	<0.001
CD40L (ng/mL)	25.86 (7.95; 1118.76)	66.98 (8.22; 718.09)	<0.001
TNF α (pg/mL)	10.18 (0.33; 408.8)	49.17 (48.88; 181.13)	<0.001
hsCRP(mg/dL)	0.23 (0.02; 8.35)	0.24 (0.01; 10.63)	0.168

ŞSB: Şizofreni spektrum bozukluğu

IL-6: İnterlökin 6

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör 1

hsCRP: Yüksek sensitif C reaktif protein

MCP-1: Monosit kemotaktik protein

CD40L: CD40 Ligand

TNF α : Tümör nekrozis faktör

Tablo-8'de OOŞSB, OŞSB, OOK ve OK alt gruplarına ait demografik özellikler gösterilmiştir. Obez olan ve obez olmayan ŞSB hasta grupları arasında yaş, boy, nabız değerleri, SKB ve DKB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p >0.05), kilo, VKİ, BoÇ, BÇ ve KÇ, OŞSB hastalarında OOŞSB hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p< 0.001). Sigara içme oranında, obez hasta grubu ile obez olmayan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.331).

Tablo-8: Alt gruplara ait demografik özellikler

	Ortanca (Minimum; Maksimum)				p değeri			
	OOŞSB (n=40)	OŞSB (n=40)	OOK (n=40)	OK (n=40)	OOŞSB OŞSB	OOK- OK	OOK- OOŞSB	OK- OŞSB
Cinsiyet								
Kadın n (%)	13 (%32.5)	19 (%47.5)	17 (%42.5)	18 (%45)	0.577	0.417	0.298	0.356
Erkek n (%)	27 (%67.5)	21 (%52.5)	23 (%57.5)	22 (%55)	0.577	0.239	0.298	0.356
Yaş (yıl)	34 (21; 63)	38 (22; 57)	35 (22; 60)	36 (19; 55)	0.200	0.197	0.981	1.000
Sigara n (%)	22 (%55)	23 (%57.5)	12 (%30)	16 (%40)	0.331	0.408	0.919	0.816
Boy (cm)	167 (140; 183)	167.5 (143; 185)	170 (150; 190)	168 (152; 198)	0.754	0.538	0.128	0.473
Kilo (kg)	69.25 (45; 94)	94.5 (69; 131)	75 (51; 96)	100 (72; 140)	<0.001	<0.001	0.045	0.544
VKİ (kg / m ²)	25 (17; 29)	34 (30; 50)	26 (17; 29.7)	33.5 (30; 45)	<0.001	<0.001	0.114	0.493
BoÇ (cm)	37 (30; 43)	41.5 (35; 54)	36 (30; 44)	40 (32; 46)	<0.001	0.002	0.892	0.038
BÇ (cm)	94.5 (79; 114)	115 (98; 133)	95 (63; 112)	107.5 (85; 137)	<0.001	<0.001	0.916	0.004
KÇ (cm)	102.5 (88; 114)	116 (106; 142)	106 (84; 126)	116.5 (105; 151)	<0.001	<0.001	0.097	0.939
Nabız (atım/dk)	80 (60; 128)	80 (60; 100)	80 (70; 84)	80 (70; 90)	0.872	0.772	0.033	0.157
SKB (mm Hg)	120 (90; 160)	120 (90; 180)	120 (90; 150)	130 (110; 160)	0.261	0.003	0.495	0.031
DKB (mm Hg)	70 (50; 120)	70 (50; 100)	70 (50; 90)	80 (70; 100)	0.178	<0.001	0.935	0.050

OOŞSB: Obez olmayan şizofren spektrum bozukluğu hastası
OŞSB: Obez şizofren spektrum bozukluğu hastası
OOK: Obez olmayan kontrol
OK: Obez kontrol

BoÇ: Boyun çevresi
BÇ: Bel çevresi
KÇ: Kalça çevresi

Obez olan ve obez olmayan kontrol grupları arasında yaş, boy ve nabız değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$), kilo, VKİ, BoÇ, BÇ, KÇ, SKB ve DKB, OK grubunda OOK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Sigara içme oranında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.408$).

OOK ve OOŞSB hasta grubu karşılaştırıldığı zaman iki grup arasında yaş, boy, VKİ, BoÇ, BÇ, KÇ, SKB ve DKB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), kilo OOK grubunda OOŞSB hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.045$). Nabız değerleri ortanca değerleri her iki grupta aynı olmasına rağmen (80 atım/dakika), OOŞSB hasta grubunda maksimum ve minimum değerleri arasındaki fark, OOK grubundaki farka göre daha fazlaydı. Dolayısı ile nabız değerleri açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.033$). Sigara içme oranında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.919$).

OK ve OŞSB hasta grubu arasında yaş, boy, kilo, VKİ, KÇ ve nabız değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p > 0.05$), OŞSB olan grupta BoÇ ve BÇ, OK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.038$ ve $p=0.004$). SKB, OK grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p=0.031$), DKB ortanca değerleri heriki grupta aynı (80 mmHg) değerdedi. Ancak şizofren grupta (50 mmHg) DKB minimum değeri kontrol grubuna (70 mmHg) göre daha düşüktü. Dolayısı ile heriki grup arasında DKB açısından sınırda anlamlı bir farklılık vardı ($p=0.050$) Sigara içme oranında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.816$).

OOŞSB, OŞSB, OOK ve OK alt gruplarına ait bazı biyokimyasal parametreler Tablo-9'da verilmiştir. Serum glukoz ($p=0.011$) ve ürik asit ($p=0.001$) düzeyleri obez olan hasta grubunda obez olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Buna karşın serum total protein ve albumin düzeyleri bakımından OOŞSB ve OŞSB grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Lipid profili bakımından iki grup arasında sadece total kolesterol ($p=0.009$) ve trigliserid ($p=0.003$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Obez olan hasta grubunda total kolesterol (204.5 mg/dL) ve trigliserid (142 mg/dL)'in ortanca değerleri obez olmayan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. ACTH, TSH, sT4 düzeyleri açısından değerlendirildiği zaman iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmazken ($p>0.05$), insülin düzeyleri OŞSB hasta grubunda

daha yüksek saptandı (p=0.002). Kortizol düzeyleri OŞSB hasta grubunda OOŞSB hasta grubuna göre anlamlı bir farklılık teşkil etmedi (p=0.377).

Tablo-9: Alt gruplara ait bazı biyokimyasal parametreler

	Ortanca (Minimum; Maksimum)				p değeri			
	OOŞSB (n=40)	OŞSB (n=40)	OOK (n=40)	OK (n=40)	OOŞSB- OŞSB	OOK- OK	OOK- OOŞSB	OK- OŞSB
Glukoz (mg/dL)	87.5 (68; 129)	96.5 (72; 154)	86 (67; 124)	93 (72; 176)	0.011	0.011	0.525	0.158
Ürik Asit (mg/dL)	4.4 (1.5; 7.2)	5.5 (2.2; 8.9)	4.2 (1.9; 7)	5.1 (2.7; 8.5)	0.001	0.011	0.780	0.287
Total protein (g/dL)	7.2 (6.2 ; 8.2)	7.22 (4.4 ;8.1)	7.25 (6.5 ; 8.1)	7.25 (6.4 ;8.2)	0.739	0.556	0.352	0.390
Albumin (g/dL)	4.4 (3.7; 5.1)	4.4 (3.7; 5.4)	4.3 (3.8; 5.2)	4.3 (3.8; 4.9)	0.749	0.767	0.597	0.548
Total Kolesterol (mg/dL)	180.5 (117; 271)	204.5 (87; 273)	185.5 (110; 254)	194.5 (125; 347)	0.009	0.163	0.617	0.402
LDL- Kolesterol (mg/dL)	111 (55; 166)	124 (20; 187)	116.5 (53; 185)	121 (34; 230)	0.136	0.142	0.795	0.927
HDL- Kolesterol (mg/dL)	42 (26; 65)	43 (26; 90)	44 (26; 72)	48 (23; 61)	0.958	0.117	0.981	0.087
Trigliserid (mg/dL)	93 (35; 488)	142 (26; 489)	89.5 (34; 474)	128.5 (59; 622)	0.003	0.048	0.817	0.346
Kortizol (µg/dL)	16.68 (4.15; 28.4)	17.04 (1.1; 31.3)	11.6 (3; 20.9)	13.5 (5.7; 25)	0.377	0.212	<0.001	0.066
İnsülin (µU/mL)	9 (1.4; 171)	16 (1.2; 43.9)	10.8 (3.2; 147)	17.9 (5.3; 89.8)	0.002	0.004	0.052	0.386
ACTH (pg/mL)	19.1 (6.6; 73)	24.45 (1; 74.8)	22.5 (2.8; 73)	20 (3.5; 67.4)	0.465	0.963	0.585	0.833
TSH (µIU/mL)	1.35 (0.3; 5.1)	1.55 (0.6; 5.6)	1.6 (0.13; 4.4)	1.5 (0.5; 6.4)	0.229	0.450	0.851	0.977
sT4 (ng/dL)	1.2 (0.8; 1.7)	1.1 (0.8; 8.8)	1.1 (0.79; 1.7)	1.2 (0.8; 2.8)	0.296	0.077	0.207	0.206
HbA1c (%)	5.35 (4.3; 6.1)	5.65 (4; 7.9)	5.4 (4.7; 6.2)	5.55 (4.7; 9.7)	0.022	0.017	0.202	0.757
Trombosit (K/µL)	248.5 (154; 383)	241.5 (101; 426)	254 (126; 815)	268 (141; 451)	0.973	0.257	0.590	0.125
MPV (fL)	8.55 (7.06; 15.4)	8.4 (6.7; 11.6)	7.9 (2.2; 10.8)	8.3 (6.5; 12)	0.557	0.170	0.057	0.996

OŞSB: Obez olmayan şizofren spektrum bozukluğu hastası

OOŞSB: Obez şizofren spektrum bozukluğu hastası

OOK: Obez olmayan kontrol

OK: Obez kontrol

MPV: Ortalama trombosit hacmi

HbA1c ortanca düzeyleri obez hasta grubu (%5.65) ve obez olmayan hasta grubunda (%5.35) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi ($p=0.022$). İki grup arasında değerlendirilen trombosit ve MPV düzeyleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). OK ile OOK karşılaştırıldığında OK grubunda serum glukoz ($p=0.011$) ve ürik asit ($p=0.011$) düzeyleri OOK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Buna karşın serum total protein ve albumin düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Lipid profili bakımından iki grup arasında sadece trigliserid ($p=0.048$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. OK grubunda trigliserid (128.5 mg/dL)'in ortanca değerleri OOK grubuna (89.5 mg/dL) göre belirgin olarak daha yüksek saptandı. ACTH, TSH, sT4 hormon düzeyleri açısından değerlendirildiği zaman iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmazken ($p>0.05$), insülin düzeyleri OK grubunda daha yüksek saptandı ($p=0.004$). Kortizol düzeyleri OK grubunda OOK grubuna göre anlamlı bir farklılık teşkil etmedi ($p=0.212$). HbA1c ortanca düzeyleri OK grubu (%5.4) ve OOK grubunda (%5.55) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi. ($p=0.017$) İki grup arasında değerlendirilen trombosit ve MPV düzeyleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Serum glukoz, ürik asit, total protein ve albumin düzeyleri bakımından OOK ve OOŞSB hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). OOK ve OOŞSB hasta grupları arasında lipid profil düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ACTH, TSH, sT4 hormon düzeyleri değerlendirildiği zaman iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunmazken ($p>0.05$), insülin düzeyleri açısından iki grup arasında sınırda anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0.052$). Kortizol düzeyleri OOŞSB hasta grubunda (16.67 nmol/L) anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.001$) saptandı. HbA1c ortanca düzeyleri OOK ve OOŞSB hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0.202$). İki grup arasında değerlendirilen trombosit ve MPV düzeyleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ($p= 0.590$ ve $p= 0.057$).

Biyokimyasal parametreler analizinde OK ve OŞSB hasta grupları arasında hiçbir parametrede istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-10'da OOŞSB, OŞSB, OOK ve OK alt gruplarına ait P Selektin, IL-6, PAI-1, TNF α , CD40L, MCP-1, hsCRP düzeyleri verilmiştir. P Selektin, PAI-1, TNF α , CD40L, MCP-1, IL-6 düzeyleri arasında obez ve obez olmayan ŞSB hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo-10: Alt gruplara ait P Selektin, IL-6, PAI-1, TNF α , CD40L, MCP-1, hsCRP düzeyleri

	Ortanca (Minimum; Maksimum)				p değeri			
	OOŞSB (n=40)	OŞSB (n=40)	OOK (n=40)	OK (n=40)	OOŞSB- OŞSB	OOK- OK	OOK- OOŞSB	OK- OŞSB
P Selektin (pg/mL)	5356 (2535; 7193)	5135 (2855; 6751)	2071 (629; 10746)	1906 (622; 2853)	0.224	0.144	<0.001	<0.001
IL-6 (pg/mL)	27.96 (16.85; 184.46)	29.14 (18.2; 74.07)	48.99 (37.47; 97.5)	51.06 (26.24; 113.94)	0.433	0.192	<0.001	<0.001
PAI-1 (ng/mL)	6.14 (0.59; 16.86)	6.18 (0.51; 15.33)	6.2 (0.32; 14.47)	3.45 (0.45; 10.01)	0.840	0.001	0.641	0.001
MCP-1 (ng/mL)	36.99 (4.73; 85.95)	29.87 (0.85; 89.21)	7.8 (2.14; 21.75)	8.65 (3.11; 19.04)	0.984	0.560	<0.001	<0.001
CD40L (ng/mL)	54.98 (14.17; 470.61)	74.74 (8.22; 718.09)	28.25 (7.95; 1118.76)	23.47 (11.53; 60.69)	0.389	0.374	<0.001	<0.001
TNF α (pg/mL)	49.28 (48.88; 104.99)	49.09 (48.88; 181.13)	7.92 (1.84; 408.8)	20.32 (0.33; 127.91)	0.535	<0.001	<0.001	<0.001
hsCRP (mg/dL)	0.16 (0.01; 10.63)	0.55 (0.04; 3.67)	0.15 (0.02; 8.35)	0.26 (0.03; 2.62)	<0.001	0.005	0.645	0.083

OŞSB: Obez olmayan şizofren spektrum bozukluğu hastası
OŞSB: Obez şizofren spektrum bozukluğu hastası
ŞSB: Şizofreni spektrum bozukluğu
MCP-1: Monosit kemotaktik protein
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
hsCRP: Yüksek sensitif C reaktif protein

OK: Obez kontrol
OOK: Obez olmayan kontrol
TNF α : Tümör nekrozis faktör
IL-6: İnterlökin 6
CD40L: CD40 Ligand

hsCRP ortanca düzeyleri obez hasta grubunda (0.55 mg/dL), obez olmayan hasta grubuna (0.16 mg/dL) kıyasla istatistiksel olarak belirgin

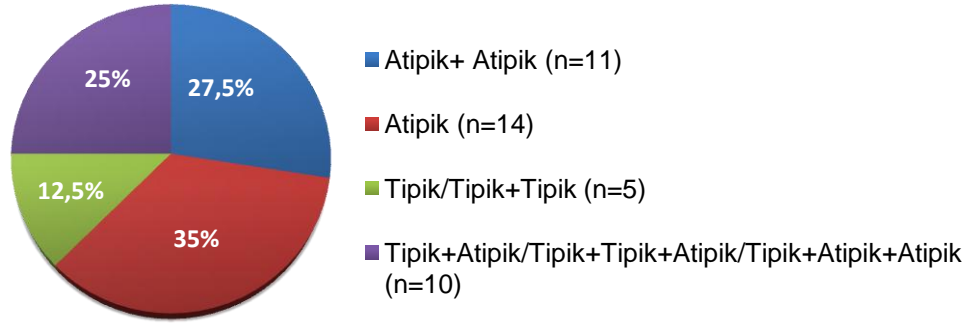
yüksekti ($p < 0.001$). P Selektin, CD40L, MCP-1 ve IL-6 düzeyleri açısından obez ve obez olmayan kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). hsCRP ortanca düzeyleri OK grubunda (0.26 mg/dL), OOK grubuna (0.15 mg/dL) kıyasla istatistiksel olarak belirgin yüksekti ($p = 0.005$). PAI-1 düzeyleri obez grupta ($p = 0.001$) anlamlı olarak daha düşük bulunurken, TNF α düzeyleri obez grupta ($p < 0.001$) belirgin olarak daha yüksek saptandı. PAI-1, OOK (6.2 ng/mL) ve OOŞSB hasta gruplarında (6.14 ng/mL) birbirine yakın düzeydeydi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p = 0.641$). P Selektin, MCP-1, TNF α ve CD40L düzeyleri OOŞSB hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0.001$) bulunurken, IL-6 düzeyleri OOK grubunda anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0.001$) saptandı. hsCRP ortanca düzeyleri her iki grupta birbirine benzerdi ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p = 0.645$). P Selektin, CD40L, MCP-1 ve TNF α düzeyleri bakımından OK ve OŞSB hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (< 0.001). Bu 4 parametre OŞSB hasta grubunda diğer gruba göre belirgin yükseklik gösterdi. OK grubunda PAI-1 düzeyleri ($p = 0.001$) anlamlı olarak daha düşük bulunurken, IL-6 düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). hsCRP düzeyleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p = 0.083$).

Obez ve obez olmayan ŞSB hastaları birlikte değerlendirildiğinde her iki hasta grubunda hastalık süreleri 1-40 yıl (ortalama 14.5 ± 8.25 yıl) arasında değişmektedir. Obez hastaların hastalık süreleri 2-30 yıl arasında olup (ortalama 14.5 ± 6.86 yıl) obez olmayan hastaların hastalık süreleri 1-40 yıldır (ortalama 14.55 ± 9.44 yıl). Obez hasta grubunda, hastalık süreleriyle VKİ, P selektin, CD40 L, MCP-1, hsCRP, IL-6, TNF α ve PAI-1 değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Hastaların yaşı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p = 0.356$). Obez olmayan hasta grubunda da hastalık süreleriyle VKİ, P selektin, CD40 L, MCP-1, hsCRP, IL-6, TNF α ve PAI-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu. Ancak bu grupta obez hasta grubundan farklı

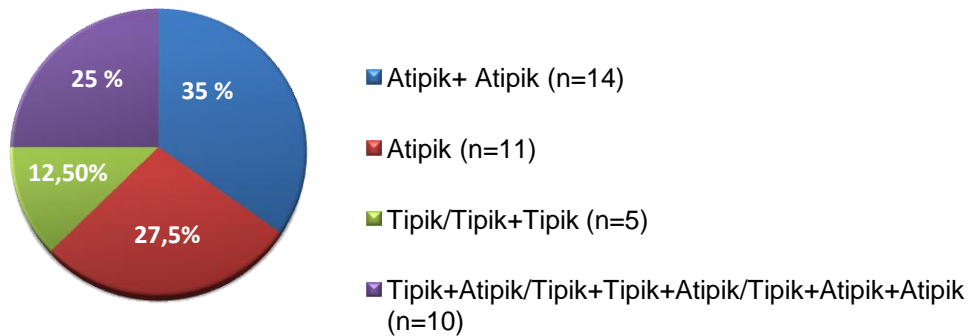
olarak hastanın yaşı ile VKİ arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ($r=1$; $p<0.001$).

Hastaların ilaç profillerine bakıldığı zaman, en az altı aydır etkin dozlarda tekli veya çoklu şekilde atipik antipsikotiklerden klozapin, olanzapin, risperidon, ketiyapin, paliperidon, amisülpirid, ziprasidon, aripiprazolün kullanıldığı, tipik antipsikotiklerden ise klorpromazin, haloperidol, ziklopentiksol, flupentiksol ve pimozidin kullanıldığı görüldü. Obez hastaların %27.5'i tekli atipik, %35'i çoklu atipik, %12.5'i tekli tipik veya çoklu tipik, %25'i ise çoklu tipik-atipik tedavi alıyordu. Obez olmayan hastaların ise %35'i tekli atipik, %27.5'i çoklu atipik, %12.5'i tekli tipik veya çoklu tipik, %25'i ise çoklu tipik-atipik ilaçla tedavi görüyordu (Şekil-8).

Obez Olmayan Şizofren Spektrum Bozukluğu



Obez Şizofren Spektrum Bozukluğu

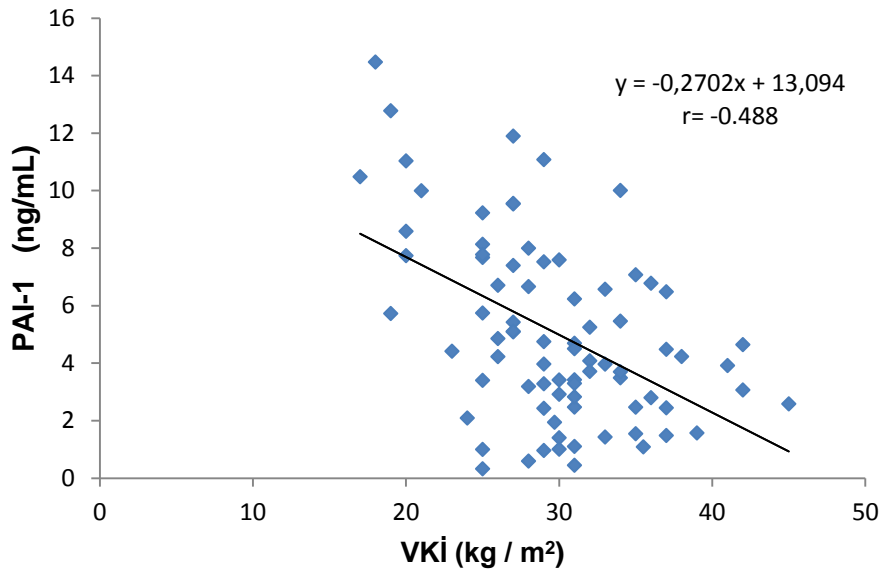


Şekil-8: Obez ve obez olmayan şizofren spektrum bozukluğu hastalarında antipsikotik ilaç kullanma profili

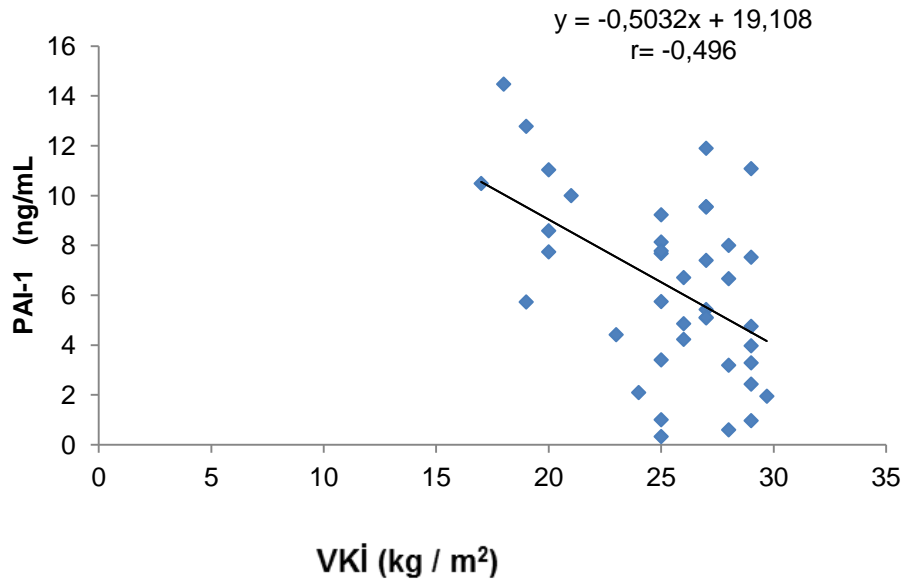
Hastalar tipik veya atipik antipsikotik ilaç kullananlar olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.721$). Ayrıca tekli veya çoklu antipsikotik ilaç kullanan hastalar arasında VKİ değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.193$).

Atipik antipsikotik ilaç kullanan hastalar inflamatuvar belirteçler açısından karşılaştırıldığında obez hastalarla obez olmayan hastalar arasında sadece hsCRP açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.043$). Obez olan grupta hsCRP diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bunun dışında tekli veya çoklu atipik antipsikotik ilaç kullanan hastalar ile tekli veya çoklu tipik antipsikotik ilaç kullanan hastalar arasında, tekli atipik antipsikotik ilaç kullanan obez hastalar ile çoklu atipik antipsikotik ilaç kullanan obez hastalar arasında ve tekli antipsikotik ilaç kullanan hastalarla çoklu antipsikotik ilaç kullanan hastalarda inflamatuvar belirteçler açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

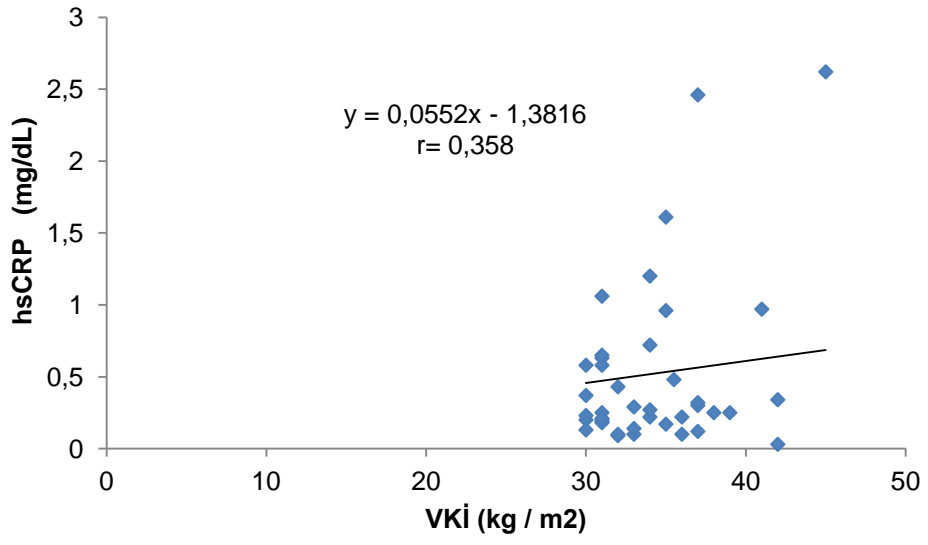
Şekil-9, şekil-10 ve şekil-11'de VKİ'nin PAI-1 ve hsCRP ile korelasyonları gösterilmektedir. Kontrol grubunda ve OOK altgrubunda VKİ ile PAI-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunurken ($r= -0.488$, $p<0.001$; $r= -0,496$, $p=0,001$), diğer parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. OK grubunda VKİ ile hsCRP arasında anlamlı pozitif korelasyon görülürken ($r= 0,358$, $p=0,023$), VKİ ile P Selektin, IL-6, PAI-1, TNF α ve MCP-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Şizofren grup, OŞSB altgrubu ve OOŞSB altgrubunda VKİ ile inflamatuvar parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktu .



Şekil-9: Kontrol grubunda VKİ ile PAI-1 arasındaki korelasyon



Şekil-10: Obez olmayan kontrol altgrubunda VKİ ile PAI-1 arasındaki korelasyon



Şekil-11: Obez kontrol grubunda VKİ ile hsCRP arasındaki korelasyon

TARTIŞMA VE SONUÇ

ŞSB, özellikle düşünce, algı ve duygulanım alanlarında bozulmayla seyreden ciddi bir ruhsal hastalıktır (170). Bu hastalarda, psikolojik belirtilerin getirdiği zorlukların yanında hastalığa ya da kullanılan antipsikotik ilaçlara bağlı metabolik bozuklukların görülme sıklığı artmıştır. Özellikle obezitenin ŞSB hastalarında sık görülmesi hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, başta AKDH olmak üzere yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreden hastalıklara neden olmaktadır.

Obezitenin AKDH oluşumunda kilit bir rol oynadığı bilinmektedir, bu bağlamda VKİ ve diğer obezite göstergelerinin erişkinlerde AKDH riskini öngörebildiği düşünülmektedir. Özellikle visseral adipoz doku hormon, sitokin ve polipeptidler salgılayarak dislipidemi ve hemostatik bozukluklara katkıda bulunabilmektedir. Kilo artışının ateroskleroz ve tromboz gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bu süreçte inflamatuvar sitokinler ve pıhtılaşma ile ilgili çeşitli faktörlerin düzeyinde artış görülebilmektedir (171).

Psikiyatrik hastalıklar ve atipik antipsikotik ilaçların ateroskleroz oluşumunda temel mekanizma olan inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada ŞSB hastaları ile kontrol grubu arasında çeşitli AKDH risk belirteçleri ve inflamasyonla ilişkili belirteç düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grupları obez ve obez olmayan alt gruplara ayrılarak bu belirteçlerin hastalık ve obezite ile olan ilişkisi de ayrı ayrı incelenmeye çalışıldı. Son olarak da tekli veya çoklu tipik/ atipik antipsikotik ilaç kullanan hastalarda atipik antipsikotik ilaçların obezite ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışmamızda TNF α düzeyleri ŞSB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. OŞSB grubunun OK grubuna ve OOŞSB grubunun OOK grubuna göre daha yüksek düzeylere sahip olması tedavi almakta olan hastaların TNF α düzeylerinin obeziteden bağımsız olarak yüksek seyrettiğini düşündürmektedir. OK grubu ile OOK grubu arasında anlamlı fark olmasına rağmen, OŞSB ile OOŞSB grupları

arasında fark olmaması ise hastalığa bağlı artışın obeziteye bağlı artışı maskeleyebileceğini akla getirmektedir.

Beumer ve ark. (168) 138 sağlıklı ve antipsikotik ilaç (atipik-tipik) tedavisi alan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubunda TNF α düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Pollmacher ve ark.'nın (172) klozapin tedavisi alan ŞSB hastalarında yaptıkları çalışmada tedaviden 6 hafta sonra TNF α düzeylerinde artış saptanmıştır. Baptista ve Beaulieu'nun (173) yaptıkları çalışmada da klozapin tedavisinin TNF α düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Monteleone ve ark. yaptıkları çalışmada (169) ilaç tedavisi almayan ŞSB hasta grubunun TNF α seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, klozapin tedavisinin 10. haftasında ise TNF α seviyesinin düştüğünü bildirmişlerdir ve plazma TNF α düzeylerindeki azalmanın, atipik nöroleptiklerin immün aktivasyonu azaltması sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sarandöl ve ark. (174) 6 haftalık antipsikotik ilaç (tipik-atipik) tedavisi sonrası ŞSB hastalarında TNF α düzeylerinde herhangi bir farklılık bildirmemişlerdir.

Yaptığımız çalışmada IL-6 ortanca düzeyi hasta grubunda (28.97 pg/mL) kontrol grubuna (49.83 pg/mL) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.001$). Ancak OOK ve OOŞSB grupları arasında ise IL-6 düzeyleri OOŞSB grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. OK ve OŞSB gruplarına bakıldığı zaman OŞSB grubunda IL-6 düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu. Çalışmamızdaki IL-6 ortanca düzeylerini kontrol grup ve altgruplarında hasta gruplarına göre anlamlı olarak düşük saptamamız bu düşüklüğün obeziteden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda antipsikotik tedavinin IL-6 seviyelerine etkileriyle ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir. Genel olarak yapılan çalışmalarda akut dönem tedavinin IL-6 düzeylerini arttırdığı, daha uzun dönem tedavilerin ise azalttığı yönünde veriler bulunmaktadır. (175). Beumer ve ark. (168) çalışmalarında tedavi almakta olan ŞSB hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırdıklarında hasta grubunda IL-6 düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Yapılan araştırmalarda antipsikotik ilaç kullanmayan ŞSB

hastalarında IL-6 düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulan çalışmalar çoğunluktadır (175). Türkoğlu ve ark.'nın (175) en az 15 gündür tedavi almayan ŞSB hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubunda tedavi öncesi döneme göre 4 haftalık antipsikotik tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerinde anlamlı bir yükselme saptanmıştır. ŞSB hastalarıyla kontrol grubu arasında serum IL-6 düzeyleri açısından fark bulmayan çalışmalar da vardır (175). Monteleone ve ark.'nın (169) en az 3 haftadır ilaç almayan ŞSB hasta grubu ile kontrol gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada 10 haftalık klozapin tedavisinden sonra yapılan ölçümde IL-6 seviyelerinin benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların yanı sıra antipsikotik tedaviyle serum IL-6 düzeylerinin azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (175). Ancak bugüne kadar OŞSB hastaları üzerinde yapılan IL-6 çalışmalarının sayısı henüz yetersizdir.

Çalışmamızda P Selektin düzeyleri ŞSB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. P Selektin, düzeyleri OŞSB hasta grubunda OK grubuna göre, OOŞSB hasta grubunda da OOK grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Miller ve ark. (176) obezlerde plazma P selektin düzeyinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Hasta ya da ŞSB altgruplarının kendi içinde karşılaştırmasında obez ve obez olmayan gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadığından obezitenin P selektin düzeylerini anlamlı olarak etkilemediği düşünüldü.

Masopust ve ark. (177) en az 12 aydır antipsikotik ilaç tedavisi almamış, akut psikoz hastalarında yaptıkları çalışmada P selektin düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Bununla ilgili olarak yükselmiş plazma sP selektin düzeylerinin ŞSB hastalarında inflamasyon ve artmış pıhtılaşmanın belirteci olabileceğini ve bu durumun antipsikotik kullanımına bağlı oluşan kilo artışı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak Iwata ve ark. (178) tedavi almayan ŞSB hastalarında sağlıklı gruba göre P selektin düzeylerinde anlamlı bir artış saptamamışlardır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında PAI-1 düzeyleri ŞSB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu anlamlı farklılık obez hasta ve obez kontrol

grupları arasında da varken obez olmayan alt gruplarda gözlenmedi. PAI-1'deki bu yükseklik Drexhage bildirdiği üzere ŞSB hastalarında monositlerde aşırı ekspresyona bağlı olabilir (179). Bulgularımızdan farklı olarak Beumer ve ark.'nın (168) yaptıkları çalışmada tedavi almakta olan ŞSB hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında PAI-1 düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Çalışmamızda OK grubunda OOK grubuna göre anlamlı düşüklük vardı. Şentürk ve ark. (180) obez bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada ise PAI-1 düzeylerini sağlıklı kontrol grubu göre yüksek bulmuşlardır.

Yaptığımız çalışmada CD40L düzeyi ŞSB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. CD40L düzeyleri OOŞSB grubunda OOK grubuna göre, OŞSB grupta OK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu. Schwarz ve ark.'nın (181) en az 6 haftadır antipsikotik ilaç tedavisi almayan ŞSB hastalarının serumlarında artan biyolojik belirteçleri tanımlamak amacı ile yaptıkları kohort çalışmasında ŞSB hastalarında CD40L düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Buna karşın Hope ve ark.'nın (182) yaptıkları çalışmada ise kontrol grubu ile antipsikotik ilaç tedavisi alan ŞSB hasta grubu (hastaların %7.4'ü ilaç tedavisi almamış) arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Alt grupların ikili karşılaştırmasında obez ve obez olmayan ŞSB hasta grupları arasında, obez ve obez olmayan kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bütün bunların ışığında obez olsun ya da olmasın ŞSB hastalarında CD40L düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca hasta grubunda obez ve obez olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmaması CD40L düzeylerinin obeziteden bağımsız olarak ŞSB'na bağlı artış gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ŞSB hastalarında SSS'de meydana geldiği düşünülen immün yanıtı akla getirmektedir.

Çalışmamızda MCP-1 düzeyleri ŞSB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. MCP-1 düzeyleri OOŞSB grubunda OOK grubuna göre, OŞSB grupta OK grubuna göre

anlamli olarak yuiksek bulundu. Bulgularimiz Zakharyan ve ark.'nin (183) yaptiklari calisma ile uyumlu olarak tum gruplarda ŞSB hastalarinda kontrol grubuna göre yuiksek MCP-1 düzeyleri gösterdi. Zakharyan ve ark.'nin (183) nöroleptik alan ŞSB hastalari, ilaç almayan hastalar ve kontrol grubu uzerinde yaptiklari calismada tedavi alan hastalar saglikli kontrol grubu ile karşilastirildiginda, plazma MCP-1 seviyeleri, ŞSB hasta grubunda kontrol grubuna göre 1.6 kat yuiksek bulunmuştur. Ayrica ilaç almayan ve nöroleptik alan hastalar arasinda ise MCP-1 plazma düzeyi ortalama değerleri açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. İlaç almayan grup ile kontrol grubu karşilastirildiginda ise ilaç almayan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yuikseklik görülmüştür. MCP-1 düzeyleri açısından obez ve obez olmayan ŞSB hasta grubu arasinda, obez ve obez olmayan kontrol gruplari arasinda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

MCP-1 mRNA'sı insan periferel kan mononükleer lökositlerinde fitohemaglutinin (PHA), lipopolisakkarit ve IL-1 tarafından indüklenmektedir. Reale ve ark.'nin (184) tedavi almayan ve ilk atak ile gelen 51 ŞSB hastasi ve kontrol grubu uzerinde yaptigi calismada 1 aylık antipsikotik tedavi sonrası ŞSB hastalarinda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yuiksek MCP-1 düzeyleri bulunmuştur. Aynı calismada artmiş lipopolisakkarit ile uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerden salınan MCP-1 düzeyleri de kontrol grubuna göre ŞSB hastalarinda daha yuiksek saptanmıştır. Hasta grubuna atipik antipsikotik verilmeden önce ve verildikten 1 ay sonraki bazal MCP-1 düzeyi ve lipopolisakkarit ile uyarılmış MCP-1 uretimini karşilastirildiginda tedaviden sonra bu değerlerde azalma olduğu görülmüştür.

Bulgularımız Drexhage ve ark.'nin (185) antipsikotik tedavi alan 145 ŞSB hastasi ve saglikli kontrol uzerinde yapılan calismada elde edilen verilerle uyumlu bulunmuştur. Bunun aksine, Teixeira ve ark.'nin (186) saglikli bireylerde ve nöroleptik tedavi gören ŞSB hastalari arasinda MCP-1 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.

alismamızda, bazı calismalarla uyumlu olmamakla birlikte (187) hasta ve kontrol gruplari arasinda hsCRP düzeyleri farklı değildi; bunun

yanında ŞSB hasta alt grupları ve kontrol alt grupları analiz edildiğinde hsCRP ortanca düzeylerinin obez hasta grubunda obez olmayan hasta grubuna kıyasla, obez kontrol grubunda obez olmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğu saptandı. Buradan yola çıkarak hsCRP yüksekliği ŞSB hastalığından bağımsız olarak obezite ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu durum obezite ile yüksek hsCRP düzeyleri arasında ilişkiyi gösteren çalışmadaki sonuçlara uyumluluk göstermektedir (188).

Atipik antipsikotik ilaç tedavisinin inflamasyon parametreleri üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Yakın tarihli bir çalışmada olanzapin tedavisinin tedavinin 3. ayından sonra CRP düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı, bunun aksine başka bir çalışmada ise olanzapin tedavisine yükselmiş hsCRP seviyesinin eşlik ettiği bildirilmiştir (189, 190). Sarandöl ve ark.'nın (174) kısa süreli antipsikotik ilaç tedavisi alan ŞSB hastaları ve kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grupları ile kontrol grubu arasında ve tedavi öncesi ve sonrası hsCRP düzeyleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

En az altı aydır etkin dozlarda ilaç tedavisi alan hastaların ilaç profillerine bakıldığında obez hastaların %27.5'i tekli atipik, %35'i çoklu atipik, %12.5'i tekli tipik veya çoklu tipik, %25'i ise çoklu tipik-atipik ilaç tedavisi aldığı görüldü. Obez olmayan hastaların ise %35'i tekli atipik, %27.5'i çoklu atipik, %12.5'i tekli tipik veya çoklu tipik, %25'i ise çoklu tipik-atipik ilaçla tedavi görüyordu. Literatürde tipik antipsikotiklerin genellikle daha az metabolik yan etki yaptığına işaret edilmektedir (191). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastalar tipik veya atipik antipsikotik ilaç kullananlar olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ŞSB'da birçok hasta tedavilerini çoklu antipsikotikle sürdürmektedirler. Yaptığımız çalışmada tekli veya çoklu antipsikotik kullanan hastalar arasında VKİ değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Kaya ve ark.'nın (192) yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak tekli ve çoklu antipsikotik kullanan hastalar arasında VKİ açısından anlamlı fark

bulunmamıştır (%28.6 ve %32.3). Buna karşın Correl ve ark.'nın (193) yaptıkları çalışmada çoklu antipsikotik kullanan hastalarda tekli antipsikotik alan hastalara göre daha yüksek VKİ saptanmıştır.

Antipsikotiklere bağlı kilo alımı iştah artışı ve aşırı yemenin yanında kullanılan ilaç tedavisinin süresi ile de bağlantılı olduğu bilinmektedir (85). Birçok çalışmada uzun hastalık süresi ve ileri yaşın metabolik sendrom için önemli bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (192). Bir çalışmada ise cinsiyet, yaş, günlük tedavi dozu ve tedavi süresinin kilo değişiminde etkisiz olduğu vurgulanmıştır (82). Yaptığımız çalışmada obez ve obez olmayan hasta grubunda, hastalık süreleriyle VKİ, P selektin, CD40 L, MCP-1, hsCRP, IL-6, TNF α ve PAI-1 değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Wetterling ve ark. (194) hastanın yaşı arttıkça kilo almanın da arttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda obez hastaların yaşı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmezken obez olmayan hasta grubunda obez hasta grubundan farklı olarak hastanın yaşı ile VKİ arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ($r=1$; $p<0.001$).

Antipsikotiklere bağlı meydana gelen kilo artışının AKDH inflamatuvar göstergeleri üzerindeki etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada P Selektin, IL-6, MCP-1 ve CD40L düzeylerinin hastalık süreciyle ilişkili, PAI-1 ve TNF α seviyelerinin ise hastalık ve obezite ile ilişkili olabileceği ve hsCRP ise sadece obeziteyle ilişkili olabileceği görüşüne varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 317-33.
2. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S (editörler). *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. 184–204.
3. Işık E, Uzbay T (editörler). *Temel ve Klinik Psikofarmakoloji*. Ankara: Golden Medya; 2008. 59-70.
4. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry*. 9th edition. Çeviri editörü: Aydın H. 2. baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2005; 134-54.
5. Hinterhuber H, Liensberger D. Epidemiology of schizophrenic disorders. *Wien Med Wochenschr* 1998; 148: 253-8.
6. Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry*. 8th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. 375-456.
7. Häfner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 241: 65-8
8. Bonora E, Targher G, Formentini G et al. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004; 21: 52-8
9. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (editörler). *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007.
10. Reynolds GP. Neurotransmitter Systems in Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 1995; 38: 305-39.
11. Işık E (editör). *Güncel Şizofreni*. 1.Baskı. Ankara: Format Matbaacılık; 2006. 18-9.
12. Yavuz R. Şizofreni. Uğur M, Balcıoğlu İ, Kocabaşoğlu N (editörler) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. İstanbul: Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No: 62; 2008. 49-58.
13. Öztürk MO, Uluşahin A (editörler). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 11. Baskı. Ankara: Tuna matbaacılık; 2008. 242-323.
14. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009; 24: 412-24.

15. Balcıoğlu İ, Başer SZ. Obezitenin Psikiyatrik Yönu. Uğur M, Balcıoğlu İ, Kocabaşoğlu N (editörler) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. İstanbul: Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No: 62; 2008. 341-8.
16. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. Arch Gen Psychiatry 2009; 66: 713-20.
17. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 1123-31.
18. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry 1997; 171: 502-8.
19. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. Am J Med 2005;118: 15–22.
20. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 28-33.
21. Green AI, Patel JK, Goismann RM, Allison DB, Blackburn G. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. Gen Hosp Psychiatry 2000; 22: 224-35.
22. Cerit C, Yıldız M, Candan S. Psikotik bozukluğu olan ve antipsikotik ilaç kullanan hastalarda obezite sıklığı ve bir yılın sonunda kilo değişimi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006; 16: 233-8.
23. Dixon L, Weiden P, Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. Schizophr Bull 2000; 26: 903-12.
24. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. Drugs 2004; 64: 701-23.
25. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am Heart J 2005; 150: 1115-21.
26. Doğan O (Çeviri editörü). Psikiyatrik epidemiyoloji. İzmir: Ege Psikiyatri Yayınları; 2002. 15-28.
27. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotics drug treatment. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16: 882-90.
28. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. Can J Psychiatry 2001; 46: 273-81.
29. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası. Türk Kardiyoloji Derneği s.14-61. www.tkd-online.org/UKSP/TKD_UlusalKalpSağligiPolitikasi_Taslak.pdf Erişim Mart 2013.
30. Sary HC. Evaluation and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis 1989;9:19-32.
31. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) Lancet 1996; 347: 781-6.

32. Wong MD, Shapiro MF, Boscardin WJ, Ettner SL. Contribution of major diseases to disparities in mortality. *N Engl J Med* 2002; 347: 1585-92.
33. Türkiye Kalp Raporu 2000. Türk Kardiyoloji Derneği. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000. 11-25.
34. Forrester JS, Merz NB, Bush TL, Cohn JN, Hunninghake DB, Superko HR. Task force 4. Efficacy of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 991-1006.
35. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm>. Erişim Ocak 2013.
36. Konukoğlu D. Lipid Biyokimyası. Toprak S (editör). TUS ve Stajlar için Konu Kitabı. 4. Baskı. Tumer Danışmanlık-Yayıncılık; 2006.161.
37. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Kolesterol ve Steroid Metabolizması: Plazma Lipoproteinleri. Ulukaya E (Çeviri editörü). Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. 225.
38. Wood D, Backer GD, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
39. Bülbül S, Alpcan A, Barkay O. Çocuklarda Lipit Metabolizma Bozuklukları İçinde Hipokolesteroleminin Önemi. *TAF Prev Med Bull* 2010; 9: 255-62.
40. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
41. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46.
42. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Kan Damarları. Çevikbaş U (Çeviri editörü). Basic Pathology: Temel Patoloji. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2000. 281-307.
43. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9: 303-45.
44. İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. 2.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. 449-74.
45. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k06/207d6.htm?wbnum=1302>. Erişim Şubat 2013.
46. Çengel A. Kadınlarda kardiyovasküler risk faktörleri. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2010; 38: 17-24.
47. Serdar Z, Dirican M, Serdar A, Sarandöl E, Yeşilbursa D, Tokullugil A. Koroner Arter Hastalarında Sigaranın Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidanlar Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999; 19: 266-74.

48. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleib M, Kannel WB. The filter cigarette and coronary heart disease: the Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109-13.
49. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-55.
50. Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P (eds). *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press; 1993; 152.
51. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
52. Stone NJ. Diet and Nutritional Issues. In: Topol EJ, Califf RM, Prystowsky EN, Thomas JD, Thompson PD (eds). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 3th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 13-27.
53. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R, Roberts R, King SB, Wellens HJJ (eds). *Hurst's The Heart*. 10th edition. McGraw-Hill Professional Publishing; 2000. 1065-109.
54. Starc TJ, Shea S, Cohn LC, Mosca L, Gersony WM, Deckelbaum RJ. Greater dietary intake of simple carbohydrate is associated with lower concentrations of high-density-lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1147-54.
55. Çelik S, Görgülü Ş, Tezel T. Alkol Tüketimi ve Koroner Kalp Hastalığı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 634-9.
56. Akbulut GÇ, Özmen MM, Besler HT. Obezite. *Bilim ve teknik dergisi. Obezite Eki* 2007. 1-15.
57. Obesity and overweight. World Health Organization (WHO) Media centre. 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>, Erişim Ocak 2013.
58. Afridi AK, Khan A. Prevalence and etiology of obesity- An overview. *Pak J Nutr* 2004; 3: 14-25.
59. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Obesity in the United States, 2009–2010. U.S. Department Of Health And Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics NCHS Data Brief No. 82 January 2012 <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db82.pdf>. Erişim Şubat 2013.
60. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TURDEP II) sonuçlarının özeti. [http://www.istanbul.edu.tr/itf/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklama si.pdf](http://www.istanbul.edu.tr/itf/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklama.si.pdf). Erişim Ocak 2013.
61. Abacı A. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2011; 39: 1-5.
62. http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf Erişim 13 Ocak 2013.

63. Berköz M, Yalın S. Yağ dokusunun immünolojik ve inflamatuvar fonksiyonları. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2008; 1; 1-9.
64. Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W (eds). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 1st edition. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1990.
65. Kalan I, Yeşil Y. Obezite ile ilişkili kronik hastalıklar. Türk Eczacıları Birliği Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi Mayıs 2010; 23-24: 78-81.
66. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature 2000; 407: 908-13.
67. Bilgin M. Ghrelin; Gündemdeki Hormon. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33: 268-72.
68. Parlak A, Çetinkaya Ş. Çocuklarda obezitenin oluşumunu etkileyen faktörler. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2007; 2: 24-35.
69. Smith SR. The endocrinology of obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25: 921-42.
70. Corey-Lisle PK, Kolotkin RL, Crosby RD. Schizophrenia: relationship between body mass index and quality of life. Abstract presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Atlanta; 2005.
71. İpekçi S, Birsöz S. Şizofrenide farmakolojik tedavi. Psikiyatri Dünyası 1999; 3: 91-5.
72. APA Clinical Guidelines. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. 2004. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=5217> Erişim Eylül 2013.
73. Keith SJ, Pani L, Nick B et al. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia. Psychiatr Serv 2004; 55: 997-1005.
74. Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY et al. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. Pharmacol Rev 2008; 60: 358–403.
75. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Psychoneuroendocrinology. 2003; 28: 9-26.
76. Eraslan D, Öztürk Ö, Kayahan B, Zorlu N, Veznedaroğlu B. Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006; 7: 167-72.
77. Sönmez B, Vardar E, Altun GD, Abay E, Bedel D. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda ziprasidon ile risperidonun klinik etkinlik, ekstrapiramidal, kardiyak ve metabolik yan etkilerinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009; 19: 101-12.
78. Ozguven HD, Baskak B, Oner O, Atbasoglu C. Metabolic effects of olanzapine and quetiapine: a six-week randomized, single blind, controlled study. Open Neuropsychopharmacol J 2011; 4: 10-7.
79. Sönmez EÖ, Kaya N. Atipik antipsikotiklere bağlı kilo artışının önlenmesinde metformin kullanımı. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2011; 3(2): 309-20.
80. Covell NH, Weissman EM, Essock SM. Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. Schizophr Bull 2004; 30: 229-40.
81. Şengül C, Herken H. Antipsikotiklere bağlı kilo alımının farmakogenetiği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009; 19: 298-304.

82. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: İstisna mı, kural mı? Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005; 6: 259-66.
83. Hedenmalm K, Hägg S, Ståhl M, Mortimer O, Spigset O. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. Drug Saf 2002; 25: 1107-16.
84. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. J Clin Psychiatry 1999; 60: 358-63.
85. Yüksel N, Sayın A. Antipsikotiklere bağlı metabolik yan etkiler. Klinik Psikiyatri 2006; 9: 5-16.
86. Yazıcı K, Yazıcı A. Antipsikotik ilaçların yol açtığı kilo artışı: genlerin payı ne? Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008; 18: 59-70.
87. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004; 14: 168-77.
88. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. J Clin Psychiatry 2002; 63: 856-65.
89. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005; 353: 1209-23.
90. Onat A, Keleş İ, Sansoy V ve ark. Türk yetişkinlerimizin 10-yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: beden kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. Kardiyol Dern Arş 2001; 29: 430-6.
91. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. Atherosclerosis 2001; 154: 497-504.
92. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28: 1357-64.
93. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 4: 1-6.
94. Tünel HA, Manduz Ş, Katrancıoğlu N, Karahan O, Berkan Ö. Periferik tıkaçıcı arter hastalığı olan vasküler cerrahi uygulanacak hastalarda koroner arter hastalığı riskinin ve sıklığının belirlenmesi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2009; 17: 261-6.
95. Topal NP, Ağırbaşı M. Aterosklerozun İnflamasyon Belirteçleri. TGKD 2006; 10: 20-6.
96. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91: 2844-50.
97. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365-72.
98. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. Circulation 2001; 103: 1718-20.
99. Ertan Ç. Kısa Dönem Statin Ve Ezetimib Tedavilerinin Sağlıklı Bireylerde Ayak Bileği Brakiyal İndeks, Yüksek Sensitif C Reaktif Protein ve Karotid İntima Media Kalınlığına Etkilerinin Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Başkent Üniversitesi; 2007.
100. Taner A. Koroner Arter Hastalarında Hipertansiyonun İnflamatuar Reaksiyona Additif Etkisi. (Uzmanlık Tezi). Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi; 2008.

101. Munford RS. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 2001; 344: 2016-8.
102. Korkmaz ME, Kart H, Müderrisoğlu H. Tümör nekroz faktörü: miyokard iskemisi sendromlarının patogeneğinde yeni bir mediatör. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1995; 23: 380-3.
103. Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2000; 22: 595-606.
104. Fernandez-Real JM, Lainez B, Vendrell J et al. Shedding of TNF-alpha receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: 952-9.
105. Ito H, Ohshima A, Tsuzuki M et al. Association of serum tumour necrosis factor-alpha with serum low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 188-92.
106. Samad F, Uysal KT, Wiesbrock SM, Pandey M, Hotamisligil GS, Loskutoff DJ. Tumor necrosis factor alpha is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6902-7.
107. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol*. 1999; 10: 19-29.
108. Collins T. Acute and chronic inflammation. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, Bobbins SL (eds). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6.th edition. Philadelphia: WB Saunders;1999. 56-88.
109. Leboeuf RC, Schreyer SA. The role of tumor necrosis factor-alpha receptors in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 1998; 8: 131-8.
110. Hotamisligil GS: The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999; 245: 621-5.
111. Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
112. Richards C, Gauldie J, Baumann H. Cytokine control of acute phase protein expression. *Eur Cytokine Netw* 1991; 2: 89-98.
113. Canhoroz M. Serum Adiponektin Seviyesinin Glisemik Kontrol Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2005.
114. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 18: 428-32.
115. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1453-9.
116. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002; 8: 75-9.
117. Schönbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 4-43.
118. Lindmark E, Tenno T, Siegbahn A. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2322-8.

119. Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, Callard RE, Klein NJ. CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circ Res* 2003; 16; 92: 1041-8.
120. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells *Nature*. 1998; 391:591-4.
121. Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001; 89: 1092-103.
122. Häkkinen T, Karkola K, Ylä-Herttuala S. Macrophages, smooth muscle cells, endothelial cells, and T-cells express CD40 and CD40L in fatty streaks and more advanced human atherosclerotic lesions. Colocalization with epitopes of oxidized low-density lipoprotein, scavenger receptor, and CD16 (Fc gammaRIII). *Virchows Arch* 2000; 437: 396-405.
123. Schönbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104: 2266-8.
124. Bağcı G, Çinçin ZB, Daşdemir S, Özdemircan A, Karaali ZE, Çakmakoğlu B. Diyabetik koroner arter hastalığında monosit kemotaktik proteini (MCP-1) A-2518G ve CCR2 reseptörü G190A gen polimorfizmlerinin incelenmesi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi* 2011; 1: 9-13.
125. Yakan S. Tek damara stent implante edilen stabil anjina pektorisli hastalarda periferik kan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) seviyeleri ile klinik ve anjiyografik restenoz arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2006.
126. Şahinarslan A, Kocaman SA, Topal S, Erçin U, Bukan N, Timurkaynak T. Serum monosit kemoatraktan protein-1 düzeyinin kararlı koroner arter hastalığında koroner aterosklerotik yük ve kolateral derecesi ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2011; 39: 269-75.
127. Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1 (part one): basic mechanisms, regulation, and role for thromboembolic disease. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 183-93.
128. Hermans PW, Hazelzet JA. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and sepsis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 453-8.
129. Dobrovolsky AB, Titaeva EV. The fibrinolysis system: regulation of activity and physiologic functions of its main components. *Biochemistry (Mosc)* 2002; 67: 99-108.
130. Yörüker S, Akkuş M. Selektinler. *Dicle Tıp Dergisi* 2000; 27: 171-9.
131. Terekeci MH, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med* 2008; 4: 4-10.
132. Kayıkçıoğlu M, Can L, Kültürsay H ve ark. Plazma P-Selektin düzeylerinin koroner balon anjiyoplasti sonrası gelişen restenozla ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 741-6.
133. Pamukçu B, Önür İ, Oflaz H, Elitok A, Buğra Z, Nişancı Y. Kararlı koroner arter hastalığında aspirin direnci ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36: 103-7.
134. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103: 491-5.

135. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R, Crean P, Walsh M. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1210-6.
136. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds). *TIETZ Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. 962-7.
137. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM* 2003; 96: 793-807.
138. Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33: 360-71.
139. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38(2-3): 189-97.
140. İnflamasyon ve ateroskleroz; klinik uygulamalarda dislipidemiler ve tedavi yaklaşımları. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003; 3: 493-505.
141. Kılıçturgay K. Enflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. *İmmünoloji* 2003; 226-7.
142. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
143. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
144. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
145. Ridker PM. Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004; 2: 4-9.
146. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-11.
147. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; 96: 714-6.
148. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
149. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Eng J Med* 2001; 344: 1959-65.
150. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
151. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.


152. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.
153. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
154. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
155. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 97-103.
156. Buerke M, Murohara T, Lefer AM. Cardioprotective effects of a C1 esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 393-402.
157. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
158. Roberts WL, Moulton L, Law TC et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47: 418-25.
159. Ridker PM. Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
160. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-93.
161. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136-41.
162. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461-8.
163. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252: 283-94.
164. Baskak SÇ, Özsan H, Baskak B, Özgüven HD, Kırıklı G. Antipsikotik tedavi altında olmayan şizofreni hastalarında periferik t-lenfosit ve alt tip oranları ve tedavi yanıtıyla ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19: 5-12.
165. Mundo E, Altamura AC, Vismara S et al. MCP-1 gene (SCYA2) and schizophrenia: a case-control association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 132: 1-4.
166. Eradamlar N, Aksoy S. İmmünite ve şizofreni. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2012; 25: 28-30.
167. Demirbek B, Özdemir O. Şizofrenide yüksek risk gruplarını belirleyebilir miyiz? Bir hipotez. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012; 4: 371-80.
168. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1901-11.

169. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res* 1997; 71: 11-7.
170. Şenol S. Çocukluk ve ergenlik döneminde şizofreni: Klinik özellikler. *Çizgi Tıp Yayınevi* 1999; 2: 14-27.
171. Onat A. Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31: 279-89.
172. Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 403-9.
173. Baptista T, Beaulieu S. Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs? *Can J Psychiatry*. 2002; 47: 742-9.
174. Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Ocak N, Eroz E, Sarandol E. Coronary artery disease risk factors in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 857-63.
175. Türkoğlu A, Şengül C, Okay T, Dilbaz N. Şizofreni hastalarında serum IL-6 ve IL-8 düzeylerinin antipsikotik tedaviyle değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007;17: 55-61.
176. Miller MA, Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 1176-82.
177. Masopust J, Malý R, Andrys C, Vališ M, Bažant J, Hosák L. Markers of thrombogenesis are activated in unmedicated patients with acute psychosis: a matched case control study. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 2.
178. Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K et al. Increased levels of serum soluble L-selectin in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 89: 154-60.
179. Drexhage RC, van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Padmos RC et al. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13: 1369-81.
180. Şentürk BA, Üstüner F, Aksu S, Sölek Z. Plasminojen Aktivatör İnhibitör Tip I, İnsülin Direnci ve Android Obezite. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3: 109-115.
181. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H et al. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 494-502.
182. Hope S, Melle I, Aukrust P et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disord* 2009; 11: 726-34.
183. Zakharyan R, Boyajyan A, Arakelyan A, Melkumova M, Mrazek F, Petrek M. Monocyte chemoattractant protein-1 in schizophrenia: -2518A/G genetic variant and protein levels in Armenian population. *Cytokine* 2012; 58: 351-4.
184. Reale M, Patruno A, De Lutiis MA et al. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neurosci* 2011;12: 13.

185. Drexhage RC, Padmos RC, de Wit H et al. Patients with schizophrenia show raised serum levels of the pro-inflammatory chemokine CCL2: association with the metabolic syndrome in patients? *Schizophr Res* 2008; 102: 352-5.
186. Teixeira AL, Reis HJ, Nicolato R et al. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 710-4.
187. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2013; 21: 1-22.
188. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 56-61.
189. Diaz FJ, Pérez-Iglesias R, Mata I et al. Possible effects of some antipsychotic drugs on C-reactive protein in a drug-naïve psychotic sample. *Schizophr Res* 2010; 121: 207-12.
190. Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG et al. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 1013-22.
191. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19-32.
192. Kaya MC, Vırrıt O, Altındağ A, Selek S, Bülbül F, Bulut M, Savaş HA. Şizofrenide metabolik sendrom sıklığı, metabolik sendromun özellikleri ve kullanılan antipsikotiklerle ilişkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009; 46: 13-8.
193. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007; 89: 91-100.
194. Wetterling T, Mübigbrodt HE. Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999; 60: 316-9.

EKLER

Ek 1: Etik kurul onay yazısı



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

BURSA

Sayı : B.30.2.ULU.0.20.00.00.02.020/2015


Konu : Etik Kurul Kararı.

01 Mart 2011

Sayın
Doç.Dr.Emre SARANDÖL
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Fakültemiz Araştırma Etik Kurulunun 22 Şubat 2011 tarih ve 2011-5/3 nolu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülen "Obez ve obez olmayan şizofren spektrum bozukluğu hastalarında kalp damar hastalığı risk faktörleri" isimli çalışmanız Dekanlığımızca da uygun görülmüştür.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr. Sadık KILIÇTURGAY
Dekan

EK:
-Karar (2 adet)
-BGO formu (2 adet)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 16059 Görükle Yerleşkesi / BURSA
Tel: (224)2950020 Faks: (224)2950029 e-mail:tipdek@uludag.edu.tr elektronik ağı:www.tip.uludug.edu.tr

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin desteği ile gerçekleştirilmiştir (Proje No: T-2011/3).

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Emre Sarandöl'e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak zamanlarını ve emeklerini harcayan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Esmâ GÜR'e, kürsümüzün diğer öğretim üyelerinden Prof. Dr. Melahat DİRİCAN'a, Prof. Dr. Asuman TOKULLUGİL'e, Prof. Dr. Engin ULUKAYA'ya, Prof. Dr. Zehra SERDAR'a, Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bilgisi, deneyimleri, dostluğu ve sevecenliği ile her zaman yanımda olan sevgili Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'a, beraber görev yaptığım dostluklarını, arkadaşlıklarını unutmayacağım Dr. Burak Asıltaş'a ve diğer iş arkadaşlarıma, personelimize ve ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıbbi Tahliller Eğitim ve Araştırma Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerinden Ülkü Şevik'e, Makbule Tezcan'a, Gülay Yılmaz'a, Oya Zazoğlu Akbayrak'a ve diğer teknisyen arkadaşlara yardımları ve destekleri için teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Aslı Sarandöl'e, değerli arkadaşım Uzm. Dr. Şener Mercan'a ve Dr. Güven Özkaya'ya teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en çok emeği geçen, her daim yanımda olan ve desteğini esirgemeyen canım anneme ve biricik babama, yine her zaman sevgi ve desteği ile yanımda dostlarıma teşekkür eder ve sevgilerimi sunarım. Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Şanlıurfa'da doğdum. İlkokulu Şanlıurfa Cengiztopel İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Şanlıurfa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2005 yılında mezun oldum. 2006-2009 yılları arasında Diyarbakır ve Bursa İl Sağlık Müdürlüğü Yataklı Tedavi Hizmetleri Şubesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2009 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.