

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI



BİPOLAR BOZUKLUKTA METABOLİK SENDROMUN
SERUM AGOUTİ RELATED PEPTİD VE YEME DAVRANIŞI
İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ: SAĞLIKLI
KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRMALI KESİTSEL BİR
ÇALIŞMA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. NAZAN DOLAPOĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HAYRİYE ELBİ

MART 2017-İZMİR

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimin her aşamasında beni destekleyen, cesaretlendiren, güler yüzüyle hep yanımda olduğunu hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hayriye Elbi'ye,

Beni her türlü konuda enerji, ilgi ve özgün fikirleri ile adeta tez danışmanım gibi destekleyen değerli hocalarım Doç. Dr. Mehmet Çağdaş Eker'e ve Uzm. Dr. Banu Pınar Şarer Yürekli'ye,

Tez çalışmam süresince tıkanıdığım noktalarda disiplinler arası bağlantıları ve gerekli olanakları sağlayan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şebnem Pırıldar'a,

Biyokimyasal analizler ile ilgili her zaman arayabilme konforunu sağlayan ve vakit ayıran Prof. Dr. Zuhâl Parıldar'a,

Başta Serap Güven olmak üzere Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Eğitim Laboratuvarı'nın(AREL) tüm değerli çalışanlarına,

İstatiksel analizlerde yardımlarını, desteğini esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Aslı Suner Karakülâh'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel bakış, iyi hekimlik sanatı gibi önemli donanımlar konusunda çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam edeceğim, mesleki eğitimimde çok emeği olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyelerine,

Bipolar bozukluk tanıli hasta bulmam konusunda yardımlarını gördüğüm Ege Üniversitesi Affektif Hastalıklar Birimi kurucusu ve sorumlusu Prof. Dr. Simavi Vahip'e ve Uzm. Dr. Özlem Kuman Tunçel'e, hasta izlem kartları ve randevularla ilgili yardımlarıyla işleri kolaylaştıran Zeynep Köse'ye,

Benimle görüşmeyi kabul eden, sabırla ölçekleri dolduran ve biyokimyasal analizler için kan örneği vermediği kabul eden bipolar bozukluk hastalarına ve sağlıklı kontrollere,

Biyokimyasal analizler için kan örneği almakta yardımlarını gördüğüm Oya Özkan'a, Seda Saraç'a, Sevinç Elçi'ye ve Günay Başer'e,

Birlikte nice hoş hatıralar yaşadığım ve keyifli bir asistanlık süreci geçirdiğim çalışma arkadaşlarıma,

Manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim canım arkadaşım Dr. Nur Özge Akçam'a,

Bölümümüzün beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm güleryüzlü ve yardıma hazır hemşire ve personellerine,

Yetişmemde emeği olan tüm öğretmenlerime, bu zorlu süreci acısıyla, tatlısıyla, her zaman sabırla, sevgiyle, anlayışla daha rahat geçirmemi sağlayan aileme, varlığıyla her daim yüzümü güldüren biricik Aybars'ıma sevgi, minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Nazan Dolapoğlu

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	I
ŞEKİLLER LİSTESİ	II
KISALTMALAR	III
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1. Metabolik Sendrom	1
2.1.1. Tanımı	1
2.1.2. Tarihçesi	1
2.1.3. Epidemiyolojisi	1
2.1.4. Etiyopatogenezi.....	2
2.1.5. Tanı Kriterleri	3
2.1.6. Klinik Önemi.....	6
2.1.7. Bileşenleri.....	6
2.1.7.1. Obezite.....	6
2.1.7.2. Hipertansiyon.....	7
2.1.7.3. Hiperlipidemi	8
2.1.7.4. İnsülin Direnci, Glukoz Tolerans Bozukluğu ve Diyabet.....	10
2.1.8. Risk Faktörleri	10
2.1.8.1. Kardiyovasküler Hastalık Riski	10
2.1.8.2. Diğer Klinik Tablolar	11

2.1.9. Tedavi Yaklaşımları	12
2.1.9.1.Farmakolojik Tedavi	13
2.1.9.1.1.Tip 2 Diabetes Mellitusun Önlenmesi	13
2.1.9.1.2.Hiperlipidemi	13
2.1.9.1.3.Hipertansiyon	13
2.1.9.1.4. Trombotik Risk	14
2.1.10. Psikiyatrik Hastalılarda Metabolik Sendrom.....	15
2.1.10.1. Şizofreni ve Metabolik Sendrom.....	15
2.1.10.2. Şizoaffektif Bozukluk ve Metabolik Sendrom.....	16
2.1.10.3. Bipolar Bozukluk ve Metabolik Sendom	17
2.1.10.3.1. Bipolar Bozukluk ve Diyabet	19
2.1.10.3.2. Bipolar Bozukluk ve Kardiyovasküler Hastalık	20
2.1.10.3.3. Bipolar Bozuklukta Stres ve Metabolik Sendrom	21
2.1.10.3.4. Bipolar Bozuklukta İmmün İşlev ve Metabolik Sendrom	22
2.1.10.4. Major Depresif Bozukluk ve Metabolik Sendom.....	24
2.1.11. Tedavide Kullanılan İlaçların Metabolik Olaylara Etkisi	24
2.1.11.1. Kilo Alımı	24
2.1.11.2. Hiperglisemi ve Diyabet	26
2.1.11.3.Hiperlipidemi	26
2.2. Yeme Davranışı ve Yeme Davranışının Biyokimyasal Açıdan Değerlendirilmesi	27
2.2.1. Yeme Davranışı	27
2.2.1.1. Yeme Tipleri	27

2.2.1.1.1. Duygusal Yeme	27
2.2.1.1.2. Kısıtlayıcı Yeme	29
2.2.1.1.3. Dışsal(External) Yeme	29
2.2.2. Yeme Davranışının Biyokimyasal Açıdan Değerlendirilmesi	30
2.2.2.1. Melanokortin Sinyal Yolu	31
2.2.2.2. Leptin	32
2.2.2.3. Proopiomelanokortin	35
2.2.2.4. Melanokortin 4 Reseptörü	35
2.2.2.5. Agouti Related Peptid.....	36
3. ARAŞTIRMANIN AMACI	37
4. ARAŞTIRMANIN VARSAYIMLARI	38
5. YÖNTEM	38
5.1. Çalışmanın Deseni	38
5.2. Örneklem	38
5.2.1. Bipolar Bozukluk Tanılı Hasta Grubu	38
5.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu.....	39
5.3. Analizlerde Yararlanılan Epidemiyolojik Çalışmalar	40
5.4. Veri Toplama Araçları	40
5.4.1.SCID-1 (DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyonu)	40
5.4.2. Olgu Rapor Formu	41
5.4.3. Hasta Grubu İçin Hastalık Öyküsü ve Kullanılan Psikotropolarla İlgili Bilgiler	41
5.4.4. Kontrol Grubu İçin Kullanılan Psikotropolarla İlgili Bilgiler	41

5.4.5. Genel Tıbbi Durumla İlgili Veriler	41
5.4.6. Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirmeler	41
5.4.7. Hollanda Yeme Davranışı Anketi	42
5.5. Çalışma Basamakları	43
5.5.1. Grupların Karşıllanması ve Bilgilendirilmesi	43
5.5.2. Olgu Rapor Formunun Doldurulması	43
5.5.3. Boy, Kilo, Bel ve Kalça Çevresi, Tansiyon Arteriyel Ölçümü.....	43
5.5.4. Biyokimyasal Analizler İçin Kan Örneği Alınması	43
5.5.5. Hollanda Yeme Davranışı Anketinin Uygulanması	44
5.5.6. Verilerin Girilmesi	44
5.5.7. İstatistiksel Analizler	44
5.5.8. Etik Kurul Onayı	44
5.5.9. Çalışmanın Maddi Desteği	44
5.5.10. Çalışmanın Zaman Çizelgesi	45
6. BULGULAR	45
6.1. Örneklem Özellikleri.....	45
6.1.1. Sosyodemografik Özellikler	46
6.1.2. Hasta Grubu İçin Hastalık Öyküsü ve Kullanılan Psikotropalarla İlgili Bilgiler	46
6.1.3. Sigara-Alkol Kullanımı ile İlgili Veriler	48

6.2. Tanısal Değerlendirmeler	49
6.3. Antropometrik Ölçümler, Biyokimyasal ve Hormonal Analiz Değerlendirmeleri	52
6.4. Psikometrik Değerlendirmeler.....	58
6.5. Bulguların Özeti	60
6.5.1. Tanısal Bulguların Özeti	60
6.5.2. Antropometrik Ölçümler, Biyokimyasal ve Hormonal Analiz Bulgularının Özeti	60
6.5.3. Psikometrik Bulguların Özeti	61
6.5.4. Bulguların Işığında Varsayımların Değerlendirilmesi	61
7.TARTIŞMA.....	63
7.1. Örneklem Özellikleri.....	63
7.2. Tanısal Değerlendirmenin Tartışması	64
7.3. Antropometrik Ölçümler, Biyokimyasal ve Hormonal Analizlerin Tartışması	66
7.4. Psikometrik Değerlendirmelerin Tartışması.....	69
8. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YANLARI ve KISITLILIKLARI	70
8.1. Çalışmanın Güçlü Yanları	70
8.2. Çalışmanın Kısıtlılıkları	70
9. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
10. ÖZET	71
11. ABSTRACT	74
12. KAYNAKLAR	76

13. EKLER	96
13.1. Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	96
13.2. Ek 2: Olgu Rapor Formu	100
13.3. Ek 3: Hollanda Yeme Davranışı Anketi	103
13.4. Ek 4: Çalışmanın Zaman Çizelgesi	106



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. WHO, NCEP ATP III, ATP III-A, ADA-2004, IDF-2005 Kriterlerine Göre MS Tanı Ölçütleri	5
Tablo 2. VKİ' ne Göre Zayıflık, Fazla Kiloluk, Obezite Sınıflandırması	7
Tablo 3. NCEP ATPIII' e Göre Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması	9
Tablo 4. Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları	11
Tablo 5. Erişkinlerde Hipertansiyon Sınıflaması ve Tedavisi	14
Tablo 6. Metabolik Sendrom Tedavisi	15
Tablo 7. Antipsikotik Kullanan Hastalarda Metabolik Parametrelerin Takibi	26
Tablo 8. Ağırlığı Düzenleyen Genler	31
Tablo 9. İnsan ve Memeli Organizmasında Leptin Üretim Yerleri	33
Tablo 10. Örneklemenin Sosyodemografik Verileri ve Verilerin Karşılaştırılması	45
Tablo 11. Duygu Durum Dengeleyici Kullanan Hastaların Tedavi Şemaları	46
Tablo 12. Hastalık Özellikleri ve Hastaların Kullandıkları Psikotropik İlaçlara İlgili Veriler	47
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sigara Kullanımı Açısından İncelenmesi	48
Tablo 14. Hasta ve Kontrol Gruplarının Alkol Kullanımı Açısından İncelenmesi	48
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Gruplarının Metabolik Sendrom Açısından Karşılaştırılması	49
Tablo 16. Hasta ve Kontrol Gruplarının Metabolik Sendrom ve Suisit Açısından Karşılaştırılması	49
Tablo 17. Hasta ve Kontrol Gruplarının Metabolik Sendrom ve VKİ Açısından Karşılaştırılması	50
Tablo 18. Hastaların Hastalık Süresi ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	51
Tablo 19. Hastaların Kullandığı Duygu Durum Dengeleyici İlaçlar ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	51

Tablo 20. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Antropometrik Ölçümlerin, Biyokimyasal ve Hormonal Parametrelerin Karşılaştırılması	52
Tablo 21. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında VKİ ve Serum AGRP Düzeylerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 22. Hasta ve Kontrol Gruplarında Metabolik Sendrom Varlığına Göre Serum AgRP Düzeylerinin Karşılaştırılması	54
Tablo 23. Kontrol Grubunda Sigara Kullanımı ve HDL Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	55
Tablo 24. Kontrol Grubunda Alkol Kullanımı ile Total Kolesterol ve LDL Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	56
Tablo 25. Hastaların Kullandıkları Duygu Durum Dengeleyici İlaç Grupları ve Metabolik Parametreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	57
Tablo 26. Hasta ve Kontrol Gruplarının DEBQ Alt Ölçekleri Açısından İncelenmesi	58
Tablo 27. VKİ'nin DEBQ Alt Ölçekleri Açısından İncelenmesi	59
Tablo 28. Metabolik Sendrom Açısından DEBQ Alt Ölçeklerinin İncelenmesi	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Metabolik Sendrom Patogenezi	3
Şekil 2. Obezitede Hipertansiyon Patogenezi	8
Şekil 3. Beyinde Enerji Metabolizmasını Düzenleyen Arkuat Nükleus ve Hormonlar	34

KISALTMALAR

AACE :Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

ADA :Amerikan Diyabet Birliği

AGRP : Agouti Benzeri Peptit Geni

AKŞ : Açlık Kan Şekeri
APA : Amerikan Psikiyatri Birliği
BKİ : Beden Kütle İndeksi
BMI : Body Mass Index
c-AMP : Siklik Adenozin Mono Fosfat
CpE : Karboksipeptidaz E
CART : Kokain-Amfetamin Regule Transkript
CATIE :Klinik Antipsikotik Müdahale Etkinliği Çalışması
CRF : Kortikotropin Releasing Faktör
CRH : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP : C-reaktif Protein
DM : Diabetes Mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
GH : Ghrelin
HDL : High- Dansity Lipoprotein
HOMA : Homeostasis Model Assesment
HPA : Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal
hs-CRP : High Sensitive-C Reaktif Protein
HT : Hipertansiyon
IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDL : Orta Dansiteli Lipoprotein
IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-6 : İnterlökin-6
IR : İnsülin Reseptörü
KAH : Koraner Arter Hastalığı
KBB : Kan Beyin Bariyeri
kDa : Kilodalton
KVH :Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Low-Density Lipoprotein
LERP : Prohormon-Konvertaz 1 Leptin Reseptörü
MAO inh. : Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MC3R : Melanokortin 3 Reseptörü Geni
MC4R : Melanokortin 4 Reseptörü Geni
MCs : Melanokortinler
METSAR : Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MSH : Melanosit Uyarıcı Hormon
NCEP ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
NHANES : The National Health and Nutrition Examination Survey
NPY : Nöropeptid Y
PC1 : Prohormone Konvertaz
POMC : Proopiomelanokortin Prohormon Geni
PURE : Prospective Urban Epidemiological Study
SSRI : Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TCA : Trisiklik Antidepresan
TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TG : Trigliserid
TK : Total Kolesterol
TNF : Tümör Nekroz Faktörü
TRH : Tirotropin Releasing Hormon
TSH : Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP : Türk Diyabet Çalışması
T3 : Triiodotironin
T4 : Levotiroksin
VKİ : Vücut Kütle İndeksi
VLDL : Very Low-Density Lipoprotein
WHO : World Health Organization

1. GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

2.1.1. TANIMI

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. (1) Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır. (2)

2.1.2. METABOLİK SENDROMUN TARİHÇESİ

Metabolik sendrom, yakın tarihlerde tanımlanmış ve hızlı gelişim gösteren bir rahatsızlıktır. (3) İsveçli hekim ve araştırmacı Eskil Kylin 1920'lerin başlarında hiperglisemi, hipertansiyon, ve hiperüriseminin negatif kardiyovasküler sonuçlarına bağlı bir bozukluk tanımladı. (4) 1988'de Dr. Gerald Reaven dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon gibi KAH risk faktörlerini tanımlamak için "sendrom X" tanımını ileri sürmüştür. O dönemde bu tablo içine şişmanlık ve şişmanlık tipleri alınmamıştı. Sonraları tabloya üst vücut şişmanlığında eklenerek Sendrom X Plus olarak adlandırılmıştır. (5) Sonradan Sendrom X hakkında veriler çoğaldıkça bilinmeyi ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmıştır ve metabolik sendrom, polimetabolik sendrom, plurimetabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. (6)

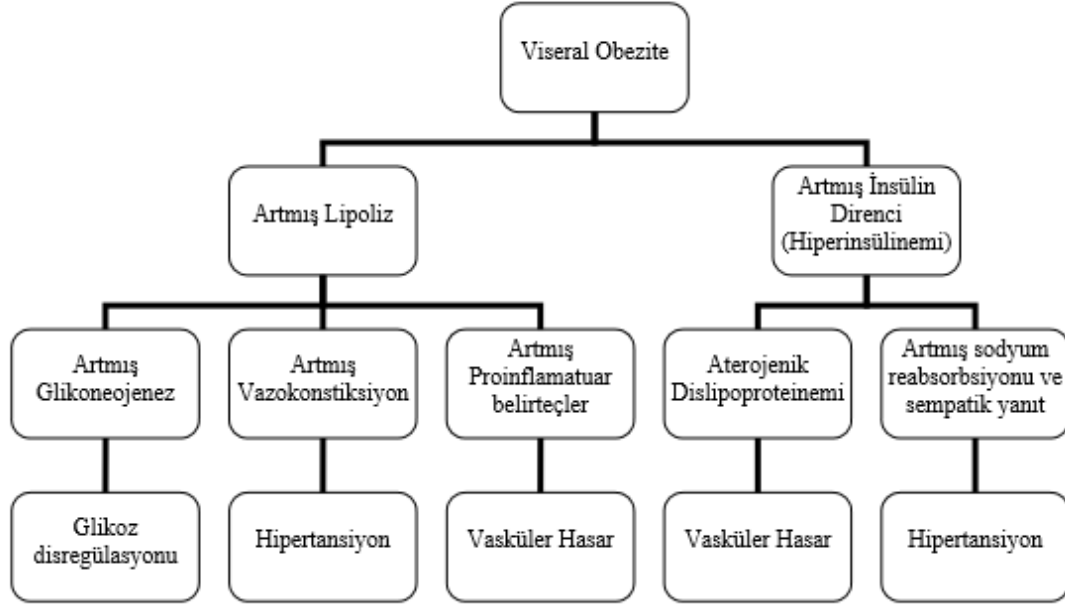
2.1.3. METABOLİK SENDROMUN EPİDEMİYOLOJİ

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen metabolik sendromun sıklığı farklı coğrafik ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlamalara, popülasyonların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişmekle birlikte küresel bir artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir. (7) Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir.

TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. (8) Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8). (9) 2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bir başka özellik kadınların %63.6'sının erkeklerin %34.5'inin obez olduğunun saptanmasıdır. (10)

2.1.4. METABOLİK SENDROMUN ETİYOPATOGENEZİ

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Ancak metabolik sendromun etyolojisi üç kategoride incelenebilir: Obezite/ yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi). Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirmektedir. (11) Postmenapozal dönem sigara içme, düşük gelir düzeyi, yüksek karbonhidrat diyeti, fiziksel inaktivite metabolik sendrom sıklığını arttıran diğer nedenlerdir. (12)



Şekil 1. Metabolik Sendrom Patogenezi

2.1.5. METABOLİK SENDROMUN TANI KRİTERLERİ

Metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık(KVH) riski ile artmış olan birlikteliğinin giderek farkedilmesi nedeniyle Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (NCEP), Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dahil olmak üzere çeşitli örgütler resmi metabolik sendrom tanımları önermişlerdir. (13) Günümüzde metabolik sendromun için en çok kabul gören tanı kriterleri World Health Organization (WHO- Dünya Sağlık Örgütü) ve US National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III) kriterleridir. (14)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında metabolik sendromu, diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnciyle birlikte hipertansiyon (> 160/90 mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlamıştır. (15) Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) 2001 yılında yetişkinlerde, Abdominal obezite (Erkeklerde >102 cm kadınlarda >88 cm)

Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl), Düşük HDL (Erkeklerde <40 mg/dl, Kadınlarda < 50 mg/dl), Hipertansiyon (Kan basıncı >130-85 mm-Hg), Hiperglisemi (Açlık kan şekeri >110 mg /dl), metabolik sendrom tanısı için beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğunu bildirmiştir. 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerin tariflendiği global bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre santral obezite ve yüksek trigliserid düzeyleri insülin direncini göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, ona ek olarak yüksek trigliserid, düşük HDL, yüksek kan basıncı, yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. Bu kılavuzda DSÖ ve NCEP-ATP III kılavuzlarından farklı olarak santral obezite için farklı ırklar için farklı eşik değerler kabul edilmiştir. Santral obezite bel çevresinin Avrupalı erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm; Japon erkeklerde 85 cm, kadınlarda 80 cm'in üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. (16)

Tablo 1. WHO, NCEP ATP III, ATP III-A, ADA-2004, IDF-2005 kriterlerine göre MS tanı ölçütleri

Kriterler	WHO-1999	NCEP ATP III-2001	NCEP ATP III-A	AACE/ADA-2004	IDF-2005
Glukoz	Tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci	Açlık kan glikozu ≥ 110 mg/dl	Açlık kan glikozu ≥ 100 mg/dl	Açlık kan glikozu ≥ 100 mg/dl	Açlık kan glikozu ≥ 100 mg/dl
Kan Basıncı	KB>140/90 mm/Hg	KB $\geq$ 130/85 mm/Hg	KB $\geq$ 130/85 mm/Hg	KB $\geq$ 130/85 mm/Hg	$\geq$ 130/85 mm/Hg
Abdominal Obezite Bel Çevresi	BMI>30 ve/veya Bel/kalça oranını Erkeklerde>0.9 kadınlarda >0.85	Erkek>102 Kadın>88	Erkek>102 Kadın>88	ATP III risk faktör tanımlamasına BMI>25 kg/ m ² olarak alınmış	Erkek>94 Kadın>80
HDL	erkeklerde < 35 mg/dl kadınlarda < 40 mg/dl	Erkeklerde < 40 mg/dl kadınlarda < 50 mg/dl	erkeklerde < 40 mg/dl kadınlarda < 50 mg/dl	erkeklerde < 40 mg/dl kadınlarda < 50 mg/dl	erkeklerde < 40 mg/dl kadınlarda < 50 mg/dl
Trigliserid	>150 mg/dL	>150 mg/dL	>150 mg/dL	>150 mg/dL	>150 mg/dL

Diğerleri	Mikroalbuminüri (>20µg/min) veya albumin kreatinin oranı>30 mg/gün olması			PCOS (Polikistik Over Sendromu)	
Tanı için gerekenler	Tip 2 diyabet veya bozulmuş açlık glikozu ve yanında yukarıdaki kriterlerden herhangi iki tanesi. Eğer glukoz toleransı normalse en az 3 diğer kriter gereklidir.	Yukarıdaki kriterlerden herhangi 3 tanesi tanı için yeterlidir.	NCEP ATP III ile aynı	Abdominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir.	Abdominal obezite ile birlikte diğer iki kriterin birlikte bulunması gereklidir

2.1.6. METABOLİK SENDROMUN KLİNİK ÖNEMİ

Metabolik sendromlu hastalar koroner arter hastalığı veya diyabet gelişmesi sonucunda meydana gelen artmış erken ölüm riskine sahiptir. NCEP-ATP III ve WHO'nun tanımlamış olduğu metabolik sendromu bulunan hastalarda 2-3 kat artmış kardiyovasküler mortalite bildirilmiştir. (17) Girman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, metabolik sendromu olanlarda olmayanlara göre koroner arter hastalığı görülme sıklığının %50 arttığını bildirmiştir. (18) Metabolik sendromlu bireylerde özellikle polikistik over sendromu karaciğer yağlanması, safra kesesinde kolesterol taşları, uyku bozuklukları, astım ve bazı kanser türlerine karşı yatkınlık artmaktadır. (19) NHANES III verileri metabolik sendromu bulunanlarda bulunmayanlara kıyasla daha yüksek koroner arter hastalığı prevalansı bulunduğunu gösterdi. Diyabet varlığında bu sonuçların daha da yüksek olduğu bildirilmiştir. (20) İsomaa ve arkadaşları tarafından İsveç ve Finlandiya'da yapılan çalışmada metabolik sendromu olan ve olmayanlarda sırasıyla %18 ve %4,6 gibi mortalite oranları görüldü. (21)

2.1.7. METABOLİK SENDROMUN BİLEŞENLERİ

2.1.7.1. Obezite

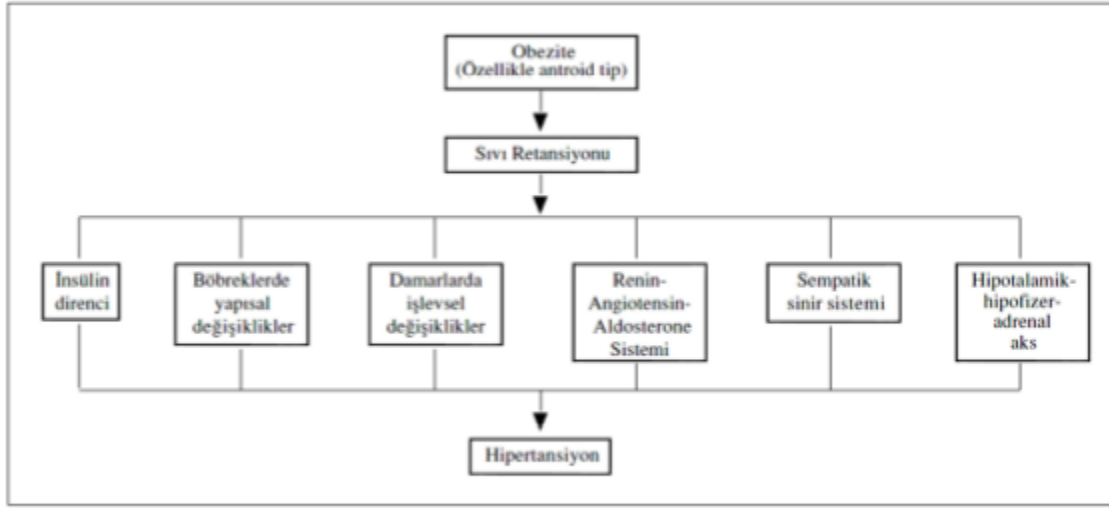
Abdominal obezitenin dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar için zemin oluşturduğu ve viseral adipositlerden salgılanan leptin, rezistin, interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi metabolik olarak aktif moleküllerin neden olduğu insülin direncindeki artışın bu süreçte en önemli patogenetik faktör olduğu kabul edilmektedir. TURDEP-2 çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %32'sinde abdominal obezite görülmektedir. Her obez hasta metabolik sendrom açısından taranmalı ve visseral adipozite göstergesi olarak vücut kütle indeksi yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir. (22)

Tablo 2. VKİ' ye göre zayıflık, fazla kiloluk, obezite sınıflandırması

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesim noktaları
Zayıf	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥ 25.00	≥25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Şişman (Obez)	≥ 30.00	≥ 30.00
Şişman 1. Derece	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Şişman 2. Derece	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Şişman 3. Derece	≥ 40.00	≥ 40.00

2.1.7.2. Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonun altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullar altında oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle hipertansiyon oluşturduğu düşünülmektedir.



Şekil 2. Obezitede hipertansiyon patogenezi

Tüm dünyada hipertansiyon konusunda farkındalık, tedavi alma ve kontrol altına alınma oranları düşük seyretmekle birlikte, ülkeler arasında önemli farklılıklar vardır. (23) Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (PatenT - Prevalence, Awareness and Treatment of Hypertension in Turkey), ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, farkındalığı, tedavi alma ve kontrol oranları konusunda yapılan önemli çalışmalardan biridir. 2003 yılı için ülkemizde hipertansiyon sıklığı %31.8, farkındalık %40, tedavi alma %31, kontrol oranı %8 ve antihipertansif tedavi almakta olanlarda kontrol oranı %20 bulunmuştur. (24)

2.1.7.3.Hiperlipidemi

Metabolik Sendromlu hastalarda visceral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen aterosjenik ve küçük yoğun LDL alt gruplarında artış vardır. Hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü kardiyovasküler hastalık riskini artırır. (25)

Tablo 3. NCEP ATPIII' e göre lipid düzeylerinin sınıflandırılması

Serum Lipid Konsantrasyonu (mg/dL)	Sınıflama
LDL Kolesterol	
<100	Normal
100-129	İstenen düzey
130-159	Sınırdan Yüksek
160-189	Yüksek
≥190	Çok yüksek
Total Kolesterol	
<200	İstenen düzey
200-239	Sınırdan Yüksek
≥240	Yüksek
HDL Kolesterol	
<40	Düşük
≥60	Yüksek
Trigliseritler	
<150	Normal
150-199	Sınırdan yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek

Ülkemizde metabolik sendrom sıklığını ortaya koymak için 4259 kişi üzerinde gerçekleştirilen METSAR çalışmasında lipit değerleri de ölçülmüştür. Bu çalışmada bildirilen total kolesterol düzeyleri (erkeklerde 173.6 mgr/dl, kadınlarda 179.6 mgr/dl) olarak bulunmuştur .Trigliserit düzeyi erkeklerde 148.3 mgr/dl, kadınlarda 129.7 mgr/ dl saptanmıştır. LDL-kolesterol erkekte 98.5 mgr/dl, kadında 100.5 mgr/dl, HDL-kolesterol düzeyi erkeklerde 46.3 mgr/dl, kadınlarda 52 mgr/dl, genel ortalama ise 49.2 mgr/dl bulunmuştur. (26)

2.1.7.4. İnsülin Direnci Glukoz Tolerans Bozukluğu ve Diyabet

Yapılan farklı çalışmalarda metabolik sendrom tanısı alan kişilerde diyabet gelişme riski 2-34 kat daha fazladır. (27) Her ne kadar tüm tip 2 diyabetiklerde insülin direnci olmasa da aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz. İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar diyabet gelişebilir. Ülkemizdeki diyabet sıklığı ile ilgili önemli veriler Türk Diyabet Çalışması (TURDEP) ile elde edilmiştir. TURDEP çalışmasında 1997-98 yılları arasında ülke genelinde 24788 kişi taranmış ve diyabet sıklığı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı %6.7 bulunmuştur. Diyabet kadınlarda daha sık gözlenmiştir. Bu veriler ülkemizdeki diyabet sıklığının birçok ülkeden daha yüksek olduğunu göstermektedir. (28) TURDEP II çalışması, TURDEP I çalışmasının tekrarı şeklinde, 26499 kişi üzerinde Haziran 2010 tarihinde tamamlanmıştır. TURDEP I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte, Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı ve diyabet sıklığında %90 artış olduğu görülmüştür. Ayrıca, diyabet 1998 yılına göre daha erken (yaklaşık 5 yaş) başlamaktadır. Diyabet sıklığındaki artış ülkemize özgü değildir. Tüm dünyada diyabet sıklığı hızla artmaktadır; ancak, ülkemizdeki artış hızı çok yüksektir. (29)

2.1.8. METABOLİK SENDROMUN RİSK FAKTÖRLERİ

2.1.8.1. KARDİOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ

Kesitsel ve uzun süreli yapılan çalışmalarda metabolik sendromu olan kişilerde kardiyovasküler hastalık riski 1,5 kattan daha fazladır. Riski artıran obezite değil metabolik sendrom varlığıdır. (30) Metabolik sendrom tanısı için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ve revize NCEP tanımlamalarının kullanıldığı 87 klinik çalışma ve 951.083 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde; metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini 2.35, kardiyovasküler mortaliteyi 2.40, tüm sebepli mortaliteyi 1.58 miyokard infarktüsü riskini 1.99 ve inme riskini 2.27 kat artırdığı gösterilmiştir. Diğer önemli bir sonuç ise, metabolik sendromlu kadınlarda kardiyovasküler riskin erkeklere göre yüksek bulunmasıdır.

Kadınlarda yüksek riskin olmasında; postmenopozal kadınlarda erkeklere göre abdominal obeziteye yatkınlığın fazla olmasının, kadınların erkeklere göre daha farklı bir kolesterol profiline sahip olmasının, yüksek trigliserid düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmasının ve polikistik over sendromu, hormon replasman tedavisi ve gestasyonel diyabet gibi kadınlara özel risk faktörlerinin rolü olabileceği bildirilmiştir. (31)

2.1.8.2.DİĞER KLİNİK TABLOLAR

Metabolik sendromda steatohepatitis, fibrozis, siroz gelişebilir. Metabolik sendrom da kronik böbrek hastalığı daha fazladır ve risk metabolik sendrom komponentlerinin artışına paralel olarak artar. Polikistik over sendromu, hiperürisemi, gut metabolik sendromda daha yüksektir. Demans, kognitif fonksiyonlarda azalma metabolik sendromda daha sıktır.(32)

Tablo 4 .Metabolik sendroma eşlik eden sağlık sorunları

Kalp-Damar Sistemi ✓ Yüksek tansiyon ✓ Koroner kalp hastalığı ✓ Serebrovasküler hastalık ✓ Varikoz venler ✓ Derin ven trombozu	Solunum Sistemi ✓ Solunum güçlüğü ✓ Uykuya bağlı hipoventilasyon ✓ Uyku apnesi ✓ Hipoventilasyon sendromu
Sindirim Sistemi ✓ Hiatus hernia ✓ Safra taşları ✓ Yağlı karaciğer ve siroz ✓ Kolorektal kanser	Metabolik ✓ Dislipidemi ✓ İnsülin direnci ✓ Tip 2 Diabetes Mellitus ✓ Hiperürisemi
Hormonal Sistem ✓ Artmış adrenokortikal aktivite ✓ Değişmiş dolaşan seks steroidleri ve bağlayan globulin ✓ Meme kanseri ✓ Polikistik over sendromu	Üreme ve Boşaltım Sistemi ✓ Endometriyal kanser ✓ Prostat kanseri ✓ Stres inkontinansı
Deri ✓ Akantozis nigrikans ✓ Lenfödem ✓ Ter döküntüleri	Hareket Sistemi ✓ Osteoartrit ✓ Sinir sıkışması
Psikososyal ✓ Anksiyete ✓ Depresyon	Böbrekler ✓ Proteinüri

2.1.9.METABOLİK SENDROMDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Genetik özellikler dışında, çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Amaç diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesidir. Uygun bir beslenme ve egzersiz programıyla sağlanan kilo kaybı, metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar. Yaşam tarzı değişiklikleri metabolik sendromun tedavisinde, abdominal obezitenin önlenmesi öncelikli bir çözüm gibi görünmektedir. Bunun için 6-12 aylık sürede toplam vücut ağırlığında %7-10'luk bir düşüş sağlayacak ve bunu idame ettirecek bir yaşam tarzı düzenlenmesinin; kalori alımının kısıtlanması, fiziksel aktivitenin artırılması ve kişilerin bu konuda motive edilmesiyle sağlanabileceği bildirilmektedir. (33) Uygun bir egzersiz programıyla enerji tüketimi kademeli olarak artırılarak insülin duyarlılığı artırılır böylece hem kardiyovasküler olay riski hem de metabolik sendrom gelişimi azaltılabilir. (34) Güncel klinik kanıtlar, haftalık fiziksel aktivitede 100-150 dakikaya varan, tercihen de 150-300 dakikayı bulan ve vücut ağırlığında yalnızca %5-7'lik bir azalma sağlayan yaklaşımların bile metabolik sendromu engellemeye yettiğini; lipid bozuklukları, glukoz intoleransı ve hipertansiyon üzerinde olumlu bir etki oluşturduğunu ve tip 2 diabetes mellitus başlangıcını üç yıllık bir dönemde bile %58 azalttığını ortaya koymaktadır. (35) Diyet düzenlenmesinin obezite kontrolünün yanısıra kan basıncı, glisemi ve lipid düzeyleri üzerinde olumlu etkisinin olduğu bilinmektedir. Metabolik sendromlu kişiler için genel olarak; doymuş yağlardan ve kolesterolden kısıtlı, kompleks karbonhidratlardan zengin bol meyve ve sebze tüketimini ve hipertansiyonu olanlarda tuz kısıtlamasını içeren diyet modelleri önerilmektedir. Geleneksel Akdeniz diyeti koroner kalp hastalığının ve metabolik sendromun önlenmesinde en önemli tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır.

Akdeniz diyetinin önemli bir komponenti olan zeytinyağının, kan basıncını düşürmede de etkisi olduğu savunulmaktadır. Yine benzer şekilde Akdeniz diyetinin başka bir önemli komponenti olan omega-3 yağ asidi ve antioksidanlardan zengin balık, sebze ve meyve kuru baklagil, saflaştırılmamış taneli tahıllar gibi besinlerin tüketiminin artırılmasının koroner hastalıkların riskini ve ölüm riskini azalttığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır. (36) Yavaş şekilde sindirilen düşük glisemik indeksli diyetler de lipid metabolizması üzerinde yararlı etkilere sahip olabilir. Düşük glisemik indekse sahip gıdalar

insülin direncini düşürebilir ve metabolik sendromu iyileştirebilir. (37) Metabolik sendromlu hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracakı aşıkardır. Bu nedenle, yaşam tarzı değışiklikleri anlatılırken sigara ve alkol konusu da önemle vurgulanmalıdır.

2.1.9.1. Farmakolojik Tedavi:

2.1.9.1.1. Tip 2 Diabetes mellitusun önlenmesi:

DPP çalışmasında yaşam tarzı değışiklikleri ile diyabet riski %58 oranında düşmüştür. Metformin kullananlarda diyabet riski %31 oranında azalmıştır. Metformin ve thiazolidinler insülin direncini düzelterek glikoz intoleransını düzeltebilirler. Metformin bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glikoz toleransı olan hastalara önerilebilir. (38)

2.1.9.1.2. Hiperlipidemi:

Diyabet hastalarında kan şeker regülasyonu, sigaranın kesilmesi, hipertansiyonun etkili tedavisi ve serum kolesterolünün düşürölmesi gerekir. Metabolik sendrom olan hastalar her yıl kan lipidlerini öölçtörmelidir. LDL kolesterolün 100 mg/dL'den düşük, HDL kolesterolün 40 mg/dL'den yüksek, trigliserid seviyesinin 150 mg/ dL'den düşük olması idealdir. Metabolik sendrom olan kişilerde yüksek KAH riski nedeniyle LDL-kolesterolün 100 mg/dL altında tutulması için diyet ve ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Metabolik sendrom ve yüksek KAH riski olanlarda statinler en etkili ilaçlardır. LDL kolesterol seviyesi 100 mg/dL altında olsa dahi metabolik sendromlu hastalar statin tedavisinden fayda görebilirler. Fibratlar TG yüksekliğı ve HDL düşüklüğü olan hastalarda kullanılabilir. (39)

2.1.9.1.3. Hipertansiyon:

Nonfarmakolojik tedavi ilk tedavi seçeneğidir.Tansiyon hedefi diyabetik hastalarda 130/80 mm-Hg altındaki değlerlerdir. Antihipertansif ilaçlardan diüretik ve beta blokerler insülin direncini artırmaktadır. Atenolol, Tip 2 diyabette olumlu etki gösterebilir. Ramipril diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağı mortalite ve komplikasyonlarda risk azalması sağlamıştır. Telmisartan insülin duyarlılığını artıran ve kan basıncını düşüren etkisi ile metabolik sendromda faydalıdır. Kandesertan, yeni tip 2 DM gelişimini azaltmaktadır. (40)

Tablo 5. Erişkinlerde hipertansiyon sınıflaması ve tedavisi

Kan basıncı sınıflaması	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)	Sağlıklı Yaşam önerileri	Başlangıç tedavisi
Normal	<120	ve <80	Gerekli	İlaç tedavisi endike değil
Prehipertansiyon	120-159	veya 80-90	Mutlaka gerekli	İlaç tedavisi endike değil
Hipertansiyon				
Evre 1	140-159	veya 90-99	Mutlaka gerekli	En başta tiazid grubu diüretikler kullanılır. ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, β -blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri de kullanılabilir.
Evre 2	≥ 160	veya ≥ 100	Mutlaka gerekli	İkili kombinasyon tedavisi önerilir. Genellikle tiazid grubu diüretikler yukarıdaki ilaçlardan biri ile birlikte kullanılır.
Birinci seçenek ilaçlar ABCD: ACE inhibitörleri, beta-blokerler, Ca^{2+} kanal blokerleri, diüretikler				

2.1.9.1.4. Trombotik risk:

Metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı olan kişilerde antitrombotik tedavi endikedir. Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacı ile düşük doz aspirin kullanımı primer ve sekonder korumada önerilmektedir günlük 75-100 mg Aspirin yeterlidir. Aspirin kullanamayan hastalarda Klopidegrol kullanılabilir. (41)

Tablo 6.Metabolik Sendrom Tedavisi

Metabolik Bozukluk	Diyet ya da Fiziksel Egzersiz	İlaç	Tedavi hedefleri
Abdominal Obezite	Kilo kaybı için diyet Fiziksel egzersiz	Sibutramin	Bel Çevresini Erkek<102 Kadın<88
Hipertrigliseridemi	Düşük glisemik indeksli gıda Total karbonhidrat alımının azaltılması Omega 3 yağ asidinden zengin beslenme Alkol sınırlaması	Fibrat Nikotinik asit Statinler	TG<150
Düşük HDL	Sigara bıraktırılması	Fibrat Nikotinik asit Statinler	HDL Erkek>40 Kadın>50
HT	Kilo kaybı için diyet Fiziksel egzersiz Yağ ve sodyum alımını azalt Alkol sınırlaması	ACE inh Anjiyotensin reseptör blokerleri	KB < 130/80
Hiperglisemi	Total karbonhidrat alımını azaltmak Kilo kaybı için diyet Fiziksel egzersiz	Metformin	AKŞ<110

2.1.10. PSİKİYATRİK HASTALIKLARDA METABOLİK SENDROM

Şizofreni, bipolar bozukluk veya majör depresyon gibi psikiyatrik hastalıkları olan kişiler daha yüksek oranda metabolik sendrom geliştirme riskine sahiptir. (42) Aşağıda psikiyatrik hastalıklar ve metabolik sendrom ayrı başlıklarda ele alınmıştır.

2.1.10.1. ŞİZOFRENİ VE METABOLİK SENDROM

Psikiyatri hastalarının birinci basamak hekimlerine ulaşmaları kısıtlı olduğu için koruyucu tıbbi bakım almaları yetersizdir. Bu yüzden, koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi "sessiz hastalıklar" açısından daha az oranda incelenirler. (43)

Psikiyatrik hastalar koroner arter hastalığı, metabolik sendrom ve diyabet için yüksek risk

altındadır ve genel mortalite oranları toplum geneline göre artmıştır. Şizofreni hastaları genel popülasyona kıyasla %20 daha kısa ömürlüdür. Son yıllarda özellikle yeni kuşak antipsikotiklerin kullanıma girmesiyle şizofreni hastalarında metabolik sorunlar daha sık tartışılır olmuştur. (44) Bunun sonucu olarak şizofreni hastalarında sadece kardiyovasküler mortalite artışı değil aynı zamanda işlevsellikte azalma, psikotik ve depresif semptomlarda artma ve tedaviye uyumda azalma gözlenmektedir. (45)

Metabolik sendromun şizofreni hastalarındaki prevalansı için McEvoy ve arkadaşları tarafından Klinik Antipsikotik Müdahale Etkinliği Çalışması (CATIE) verilerine göre toplam oran %40,9 (kadınlarda %51,6, erkeklerde %36) olarak saptanmıştır. (46) Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada şizofren hastalarda metabolik sendrom prevalansı %37 olarak bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında glukoz intoleransı ve diyabet her 3 hastadan 2'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Psikotrop ilaç almayan ilk epizod şizofren hastalarının şizofreni olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bozulmuş açlık glukozu, daha yüksek insülin direnci ve artmış insülin seviyeleri prevalansının olduğu bulunmuştur. (47) Bu çalışmalardan hareketle şizofreni; kalıtım, kilo alımı, yaş artışı, hipertrigliseridemi hipertansiyon, etnik özellik, fiziksel aktivite yokluğu, kötü beslenme ve diyabete neden olan iatrojenik etkenler ile birlikte, tip2 diyabet gelişimi için bir risk etkeni olarak kabul edilmektedir. (48) Psikiyatristler tedavi gören veya görmeyen şizofreni hastalarını, diyabet prevalansının genel topluma göre şizofreni hastalarında 3 kat daha sık görülmesinden dolayı bu hastaları yakından izlenmesi önerilmektedir. (49) Ayrıca atipik antipsikotik kullanımı, artmış hiperlipidemi ve glukoz düzenleme bozukluğu riskini taşımaktadır. Diyabet tarama yönergelerine ek olarak; atipik antipsikotik başlanacak hastaların tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ayında ve sonrasında yıllık kontrollerde açlık plazma glukozuna bakılmalıdır. (50)

2.1.10.2. ŞİZOAFEKTİF BOZUKLUK VE METABOLİK SENDROM

Bir grup şizoaffektif bozukluk hastasında metabolik sendrom yaygınlığı %42,4 olarak saptanmıştır. (51) Şizoaffektif ve şizofreni hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada ise MS yaygınlığı erkek hastalarda %42,6, kadın hastalarda %48,5 oranında bulunmuştur. (52) Son dönem tedavi kılavuzlarında yeni kuşak antipsikotik kullanan şizofreni ve şizoaffektif

bozukluk hastalarında dikkatli bir metabolik monitorizasyon yapılması önerilmektedir. (53)

2.1.10.3. BİPOLAR BOZUKLUK VE METABOLİK SENDROM

Bipolar hastalığı olan bireyler, genel popülasyon ve majör depresif hastalığı olanlardan daha büyük bir prematür mortalite riskine sahiptir fakat bipolar hastalıkta bu riski arttıran faktörleri inceleyen veriler çarpıcı şekilde azdır. (54)

Duygudurum bozukluğu ile ilişkili mortaliteyi inceleyen çoğu araştırma majör depresif hastalıklarda ki artan mortaliteye odaklanmıştır. Bipolar bozukluğu olan bireylerin risk artışının nedeni basitçe zamanın belli bir bölümünü depresif durumda geçirmeleri mi yoksa diğer bir kronik hastalık gelişmesi riskini arttıran bağımsız faktörler var mı bilinmemektedir. Bipolar bozukluğu olan hastalar duygudurum bozukluğu olmayanlara göre kardiyovasküler, gastrointestinal, solunumsal, ürogenital, infeksiyöz, metabolik, ve spesifik malign durumlar nedeniyle daha erken ölmektedir. (55) Duygudurum bozukluğu olan hastaların 1916'lara uzanan metabolik sendromu düşündüren erken dönem mortalite verileri prematür mortalitedeki bu artışı yansıtmaktadır. (56) Kadın ve erkek bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmada özellikle bir duygudurum epizodu ile hastaneye başvuruyu takiben ilk 10 yıl içinde belirginleşen mortalite riski tespit edilmiştir. (57) Mani nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %25'inde yattığı yıl içerisinde işe dönmenin mümkün olmadığı ve yaklaşık %50'sinin evlilik sorunları yaşadığı belirlenmiştir. (58) Psikososyal değişkenler ve hastanın destek sistemindeki değişikliklerin tıbbi bakıma erişimini ve hastalık süresini oldukça etkilediği ve bunun sonucunda da hastada metabolik problemler nedeniyle mortalitede artış görüldüğü saptanmıştır. (59) Bipolar bozuklukta hastanın yaşam tarzının metabolik sendrom gelişimine katkısı olduğuyla ilgili çalışmalar vardır. Bipolar hastalarda olumsuz etki gösteren yaşam tarzı faktörlerine (sigara, alkol kullanımı, kötü beslenme ve egzersiz yokluğu) sık rastlandığı ve bu değişkenlerin metabolik sendrom gelişimini arttırdığı gösterilmiştir. Ayaktan tedavi gören bipolar hastaların yaklaşık %70'i nikotin bağımlısıdır. Bu oran genel popülasyondan belirgin şekilde daha yüksektir. Bipolar bozuklukta alkol ve diğer maddelerin suistimali de çok görülür. Bipolar bozukluğu olan bireylerde yaşam boyu madde bağımlılığı prevalansı %60'ı

geçer. (60) Diyet değişiklikleri nedeniyle kilo alımı da bipolar bozukluğu olanlarda özellikle hastalığın depresif evresinde önemli bir konudur. Yorgunluk ve uyku artışı depresyonda yaygın olarak görülür ve depresyonlu hastaların sağlıklı bireylere kıyasla, bu semptomatolojileri nedeniyle daha az egzersiz yaptığı tespit edilmiştir. (61) Bu sorunlar sedasyon ve iştah artışı yapan farmakolojik tedavi ile daha da kötüleşir. (62) Bipolar Bozukluk Merkezinde tedavi edilmiş 171 hastadan oluşan bir grupta NCEP ATP III kriterleri dikkate alınarak metabolik sendromun sıklığı araştırılmıştır. Örneklem grubunun %30'unun NCEP-ATP III ölçütlerini karşılaması genel topluma göre bipolar bozukluğu olan hastaların alarm verici düzeyde yüksek prevalans taşıdığına işaret etmektedir. Tıbbi muayeneye giden ve tanışal görüşme programının depresyon modülünü tamamlayan toplum örnekleminde majör depresyon öyküsü olan kadınlarda olmayan kadınlara göre 2 kat daha fazla metabolik sendrom bulunduğu görülmüştür. Bu ilişki yaşa, ırka, sigara içimine, fiziksel inaktiviteye, karbonhidrat tüketimine ve alkol kullanımına göre düzeltmeler yapıldığında da aynı kalmıştır. Mevcut veriler bipolar bozukluğu olan hastaların obezite ve aşırı kilo için özellikle risk altında olabileceğini düşündürmektedir. (63) Bipolar bozukluklu hastalarda remisyon dönemi sonrası en az 12 ay tedavi edilen 50 kişide obezite prevalansı %32, genel popülasyonda ise %19,8 olarak saptanmıştır. (64) Bipolar bozukluğu olan 377 hasta arasında yapılan bir çalışmada hastaların %28'i kilolu %27'si obez veya aşırı obez olduğu belirlenmiştir. (65) Bu bulgular, kilolu olma durumu ve obezitenin bipolar hastalar arasında yaygın olduğunu ve kötü beslenme alışkanlıkları egzersiz yokluğu ve kilo alımına yol açan psikotrop ajanlara maruz kalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bipolar hastalarda (n=89) ve sağlıklı kontrollerle (n=445) yapılan kesitsel çalışmada bipolar hastaların genel popülasyona göre hem erkeklerde hem de kadınlarda santral obezitenin sık görüldüğü ve antipsikotiklerle tedavi edilenlerin bu ajanları almayan hastalara göre daha obez olduğu bulunmuştur. (66)

Bipolar hastalarda kilo almanın hastalık seyrini de etkilediği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, bipolar bozukluklu obez hastaların daha fazla sayıda yaşam boyu depresif ve manik epizod geçirdikleri, epizodlarının tedaviye zor yanıt verdiği ve depresyonlarının sık olarak nüks ettiği görülmüştür. Kiloyu etkileyen yaşam tarzı ve ilaç gibi birçok faktörün olması nedeniyle, obezite ile bipolar bozukluğunu bağlayan mekanizmaları inceleyen

mevcut veriler arasında uyumsuzluklar tespit edilmiştir. Danimarka’ da yapılan çalışmada kilo alımının; kadın cinsiyet, tanı anındaki kilo ve antidepresan kullanımı ile ilişkili olduğunu fakat lityum veya antipsikotik kullanımı ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir. (67) Bundan farklı olarak kilo alımının antipsikotik kullanımı ile ilişkili olduğunu fakat lityum kullanımı ile ilişkili olmadığı bildiren çalışmada vardır. (68) Son dönemde yapılan büyük bir çalışmada obezitenin bipolar bozukluğu olanlarda yaygın olduğunu, hasta ve tedavi değişkenleriyle karmaşık bir şekilde ilişkili olduğunu doğrulamıştır.

Obezite ile ilişkili hastalıklarda morbidite artışı ile bağlantılı tek faktör kilo artışı değildir. Diğer bir faktör de merkezi bölgede biriken yağ dokusu miktarında artış olabilir. Vücut yağ dağılımı koroner kalp hastalığı için total vücut yağından daha iyi bir göstergedir. (69) Vücut yağ dağılımının ölçümü bel/kalça oranı ile yapılır. Yükselmiş bel/kalça oranı artmış miyokard infarktüsü ve inme ile ilişki göstermektedir. BKİ genel vücut yağ miktarını verirken bel/kalça oranı viseral yağ düzeyini daha iyi yansıtır. (70) Bel/kalça oranı artmış kan basıncı, artmış trigliserid düzeyi ve azalmış HDL kolesterol düzeyi ile ilişkilidir. (71) Vücut yağ dağılımını etkileyen bir çok faktör vardır (72) Artmış viseral yağ; diabetes mellitüs hipertansiyon ve belli kadın kanserleri gibi hastalıklar için bir risk faktörüdür. (73) Bipolar bozukluğu olan bireylerde bel/kalça oranının yüksek olduğu ve genel topluma göre daha fazla santral obezite gösterdikleri belirlenmiştir. Viseral yağ bundan dolayı bipolar bozukluğu olan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitüs ve dislipidemi prevalansındaki artıştan sorumlu anahtar bir patolojik faktör olabilir. Aşağıda bipolar bozukluk ve ilişkili olduğu durumlar ayrıntılı anlatılmıştır.

2.1.10.3.1. Bipolar Bozukluk ve Diyabet:

Birkaç çalışmada depresyonun tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörü oluşturduğu ve diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkışını hızlandırdığı belirtilmiştir. (74) Bu bulguların bipolar bozukluğu olanlarda da gözlendiği çalışmalar vardır. Bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci bipolar bozukluğu olanlarda, genel popülasyona göre daha yaygındır ve şimdilerde diyabet için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen şizofreni kadar yaygın olduğu bildirilmektedir. (75) Bazı veriler bipolar bozukluğu olan bireylerde diyabet oranlarının, şizofreni için olan rakamlardan daha yüksek olduğunu fakat ilaç kullanımı için

olan değerler kadar olmadığını bildirmektedir. Psikiyatrik bozukluğu olan bireylerde insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı oranlarının yüksek olması nöroleptik kullanımından önce biliniyordu. (76) Teoriler kromozom 11'in kısa kolunda bulunan tirozin hidroksilaz/insülin/insülin benzeri büyüme faktörü II (TH/INS/IGF-II) gen demetini diyabet için yatkınlık lokusu olarak görmekte ve tirozin hidroksilaz belirteçlerini bipolar bozukluk ile ilişkilendirmektedir. (77)

2.1.10.3.2. Bipolar Bozukluk ve Kardiyovasküler Hastalık:

Depresyonun kardiyak morbidite ve mortalite için bir risk faktörü olduğuna yönelik çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalık gelişimi hem majör depresif bozukluk hem de bipolar bozukluk ile sık görülmektedir. Depresyonlu kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişme riski ile kardiyak bir olay sonrasında mortalite riski 2 ila 4 kat daha fazla görüldüğüne ilişkin çok sayıda literatür bulunmaktadır. (78) Depresyon semptomları; başlangıçta sağlıklı bireylerde gelecekteki koroner olayların gelişebileceğinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda ise kötü prognozün göstergesidir. (79) Bipolar bozukluk ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi hemostaz modeli ile açıklayan hipotezler vardır. Depresyonda prokoagülan faktörleri araştıran bir çalışma deprese bireylerde kardiyovasküler hastalıklarda da görülebilen hiperkoagülabileiteye yatkınlığın kanıtlarını göstermiştir. Tedavi edilmemiş deprese hastalarda trombosit aktivasyonuna yol açan trombosit işlev anormallikleri bulunmaktadır. (80) Deprese bireylerde kontrollere göre %40 kadar daha fazla trombosit aktivitesi gösterilmiştir. (81) Bu düzeyin büyük damar aterosklerotik hastalığı olanlarda gözlemlendiği bildirilmiştir. (82) Depresyon trombosit 5-HT_{2A} reseptörlerindeki anormalliklerle de ilişkilidir. Bu reseptörlerin artışının bipolar bozukluğu olup ilaç almayan bireylerde belirgin olduğu ve 5-HT_{2A} reseptör yoğunluğundaki artışın, intihar hastalarında ve lityumla tedavi edilenlerde daha da fazla görüldüğü bildirilmiştir. Depresyonda kardiyovasküler hastalığı otonom sinir sistemi anormalliklerine bağlayan modeller bipolar bozukluğa da uygulanabilir çünkü bu hastalıkta da otonom sinir sistemi etkilenimini gösteren kanıtlar vardır. (83) Bipolar bozukluğu olanlar kontrollere göre daha yüksek sempatik tonusa ve manik dönemdeyken daha yüksek kan basıncına sahiptir. (84) Yeni bir çalışmaya göre normal kontroller ile ötimik bipolar hastalarda dinlenme durumunda kalp hızında fark bulunmadığı, ancak bipolar bozukluğu

olanlarda kalp hızı değişkenliğinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. (85) Otonom sinir sistemi anormallikleri, bipolar bozukluk ve metabolik sendrom arasındaki bağlantıyı anlamada özellikle ilgi konusudur. Çünkü sempatik sinir sisteminin disregülasyonu metabolik sendromun altında yattığı önerilen patofizyolojik mekanizmalardan birisidir. İnsülin aracılı glukoz alımı merkezi sinir sisteminde diyet alımına karşı sempatik sinir sistemi yanıtını düzenler. Pek çok kanıt bu insülin aracılı sempatik uyarılmayı hipertansiyon patogenezine bağlar. (86) Sempatik sinir sistemi obezite varlığında artmış aktivite gösterir. (87) Sempatik sinir sisteminin artmış aktivitesi yükselmiş hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) aktivitesi ile yakın ilişkilidir. (88) Bu da HPA aksı ve sempatik sinir sisteminin paralel olarak aktive olabileceğini düşündürmektedir.

HPA aksı ve sempatik yanıtı kontrol eden hipotalamik merkezler bir şekilde birbirine bağlıdır ve birini etkilemeden diğerini uyarmak zordur. Bu bağlantı bipolar bozukluk ve metabolik sendromda bulunan ortak semptomlardan kısmen sorumlu olabilir. (89)

2.1.10.3.3. Bipolar Bozuklukta Stres ve Metabolik Sendrom:

Kronik stres, bipolar bozukluğun hem deprese hem de manik evrelerindeki gibi artmış kortizol ile ilişkilidir. (90) Geriye ve ileriye dönük çalışmalar majör psikolojik stresörlerin sıklıkla duygudurum bozukluğunun ilk epizodundan önce geldiğini ve bu stresin aynı zamanda nüks ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. (91) HPA aksı stres yanıtında merkezi roldedir ve HPA aksının aşırı aktivitesi majör depresyonda görülen en belirgin nöroendokrin anormalliktir. (92) HPA işlevinde anormallikler bipolar bozukluğu olanlarda da belirgindir. HPA aks testleri bazal kortizol düzeylerinde artış, deksametazon ile kortizol düzeylerinin baskılanmaması ve çeşitli fiziksel ve psikolojik stresörlere anormal HPA yanıtını göstermektedir. (93) Bunun da ötesinde kortizolün normal diurnal değişimi bozulmuştur. Normalde gece görülen kortizol düşüşleri ortadan kaybolmuş ve gün içi zirve düzeyleri daha yükselmiştir. Bazal kortizol düzeyleri ötimik hastalarda bile daha yüksek görülür ve ailesinde duygudurum bozukluğu hikayesi olan sağlıklı probandlar kontrollere göre yüksek kortizol düzeyi sergiler. Bu da HPA aks işlev bozukluğunun bipolar bozuklukta bir kalıtsal anomali olabileceğini düşündürmektedir. (94) Kortizoldeki anormallikler depresif evre ile sınırlı değildir, manik hastalarda da anormal deksametazon/kortikotropin

salgılatıcı hormon (DEX/CRH) test sonuçları vardır. (95) Her iki evrede de kullanılan ilaçlar kortizol yanıtını etkileyebilir. Depresif semptomların başarılı tedavisi HPA aksını normalleştirebilir. (96) Son dönemde yapılan bir çalışmada yukarıdaki verilerden farklı olarak antidepresanların DEX/CRH testinde kortizol sonucu üzerine etkili olmadığını göstermiştir. (97) Kronik olarak yükselmiş glukokortikoidler insülinin glukoz alımını artırma yeteneğini engeller, bu da vücutta yağ birikimini ve koroner arterlerde aterosklerotik plak oluşumunu artırır. (98) HPA aks hiperaktivitesi obezite ve tokluk hormonu olan leptinin yükselmiş düzeyleri ile doğrudan ilişkilidir. (99) Bu da HPA eksen disregülasyonunun yetersiz leptin sinyali üzerinden obezite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar glukokortikoidlerin leptin sinyalini azalttığını göstermiştir. (100) Artmış kortizol salgılanmasının diğer bir sonucu artmış viseral yağdır.

Bu ilişkinin altında yatan mekanizma lipoprotein lipaz aktivitesi gibi görünmektedir. Bu enzim, lipaz geninin kortizol-glukokortikoid reseptör kompleksine bağlanması üzerinden adipositlere yağ akımının ana düzenleyicisidir. Diğer yağ depolarına göre viseral bölgede glukokortikoid reseptör yoğunluğu daha yüksek olduğu için, buraya daha fazla kortizol bağlanır ve daha fazla trigliserid adipoz dokuya geçer. (101) Yükselmiş kortizol salgılanması, insülin direncine neden olan glikojen sentaz etkisini de değiştirir. (102) Metabolik sendromla ilişkili antropometrik, metabolik ve hemodinamik faktörlerin analizi metabolik sendromla ilişkili faktörler ile disfonksiyonel HPA aksı arasında anlamlı bir ilişki göstermiştir. Bipolar bozukluğu olanlarda belirgin olan kortizol disregülasyonu; insülin direnci, abdominal obezite ve dislipidemi gibi metabolik sendromun sık görülen özelliklerine katkıda bulunabilir. (103)

2.1.10.3.4. Bipolar Bozuklukta İmmün İşlev ve Metabolik Sendrom:

Son dönem çalışmalar bipolar bozukluğun inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğunu bulmuştur fakat bu ilişki iyi ifade edilmemiştir. Bazı çalışmalar depresyonun inflamatuvar süreçleri kuvvetlendirdiğini düşündürmektedir. En ikna edici kanıt depresif semptomların psikoterapi ile düzelmesi ile inflamasyon büyüklüğünde de bununla orantılı düşüş gösteren çalışmalardan gelmiştir. (104) İnflamatuvar süreçler depresyona katkıda bulunur.

Enflamatuvar medyatörlere maruz kalmak depresif semptomlara benzeyen bir dizi hastalık davranışı (insomni, anhedoni, ve anoreksi gibi) üretir.(105) Hastalık oluşumunu ilgilendiren deneylerin insanlarda yapılması zor olduğu için, klinik kanıtlar hastaların tıbbi tedavi sonucu yüksek dozlarda inflamatuvar sitokinlere maruz kaldığı durumlarla sınırlıdır (kanserde radyasyon ve sitokin tedavisi gibi). Hastalar sıklıkla bu koşullarda depresyon semptomları oluşturur antidepresanların profilaktik uygulanması bu durumları önler.(106) Depresyon ve manisi olan bireylerde yükselen moleküllerden bazıları arasında kardiyak morbidite ve mortaliteyi gösteren interlökin-6 ve C-reaktif protein bulunur.(107) Klinik olarak deprese hastalarda abdominal obezite, yükselmiş interlökin6 ve C-reaktif protein düzeyleri arasındaki ilişkinin artmış morbidite ve mortaliteyi açıklayabileceği önerilmiştir. (108) Fizyolojik yollar arasında genişlemiş adiposit dokusunun interlökin-6 salgılaması, bunun da hepatik CRP salınımını indüklemesi ve interlökin-6'nın akyuvarlarda leptine bağlı artışı sayılabilir. (109)

İnterlökin-6 kortikotropin salgılatıcı hormon üretiminin kuvvetli bir uyarandır, bu mekanizma yükselmiş HPA aktivitesine ve plazma kortikotropin düzeylerinde artışa yol açar, sonuçta kortizol düzeyleri artar.(110) Adrenokortikotropik hormon ve kortizol yükselmeleri değişik immünolojik yanıtları uyarabilir.Proinflamatuvar sitokinlerin artan düzeylerine ek olarak, depresyon ve distres, hücrel ve humoral yanıtların azalması da dahil olmak üzere diğer immünolojik mekanizmaları olumsuz etkileyebilir.(111)

Proinflamatuvar sitokin interferon- γ depresyona katkıda bulunabilecek olası medyatör olarak son dönemde üzerinde çalışılmaktadır. İnterferon- γ , indolamin 2,3 dioksijenaz indüksiyonuna neden olur, bu enzim triptofanı kinürenine çevirir. İndolamin 2,3 dioksijenaz aktivasyonu serotoninin (5-HT) öncüsü olan triptofan düzeylerinin azalmasına ve santral sinir sisteminde 5-HT sentezinin azalmasına yol açar. 3-hidroksikinürenin ve kinolinik asid gibi kinürenin metabolitleri beyin üzerine toksik etkilere sahiptir.(112)

Sitokinlerdeki değişiklikler klinik bakımdan da anlamlıdır çünkü inflamasyon bir dizi durumla ilişkilidir.Örneğin, interlökin-6, C-reaktif protein oluşumunu uyarır, bu da miyokard infarktüsü riskinin bir belirtecidir. (113) C-reaktif protein ve interlökin-6 düzeylerindeki yükselme, sağlıklı kadınlarda 4 yıllık takip döneminde BKİ, diabet için aile hikayesi, sigara, egzersiz, alkol ve hormon replasman tedavisi için düzeltme sonrasında

diyabet gelişimini göstermiştir. (114) İnflamasyon; osteoporoz, artrit, Alzheimer hastalığı ve kanser gibi bir dizi diğer durumla da bağlantılıdır. (115)

2.1.10.4. MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK VE METABOLİK SENDROM

Özellikle sakın yaşam süren pek çok majör depresif bozuklukta artmış metabolik anormallikler ve santral obezite kanıtları vardır. Depresyonun gelecekteki tip 2 diyabet için bir risk faktörü oluşturduğu ve diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkışını hızlandığı üç büyük randomize çalışma ile gösterilmiştir. (116) Antidepresan kullanmayan depresif kadınlarda, depresif olmayan kontrol grubundaki kadınlara oranla artmış viseral yağ dokusu görülmüştür. (117) Majör depresif bozukluğu olan hastalarda C-reaktif protein, tümör nekroz faktörü, interlökin-6 ve lökositöz gibi artmış proinflamatuvar belirteçler vardır.(118) Depresif hastalardaki kalp krizinden sonraki 2 kat artmış mortalitenin ve viseral obezitenin kısmen artmış proinflamatuvar durum tarafından sorumlu olduğu öne sürülmüştür. (119)

2.1.11. TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLARIN METABOLİK OLAYLARA ETKİSİ

2.1.11.1. KİLO ALIM

Kilo alımı metabolik sendromun en göze çarpan belirtisi olup, genellikle hastalarda en çok endişeye sebep olan durumdur.

Doktorlar önemli düzeyde kilo alımını komplike tıbbi sorunlar için bir uyarı işareti olarak görmelidir. Diyabet veya metabolik sendrom gelişmese bile, antipsikotik tedaviye eşlik eden önemli düzeydeki kilo alımı hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi eşlik eden durumlara katkıda bulunarak hastanın sağlığını bozabilir. (120) FDA başlangıç ağırlığından %7 daha fazla bir ağırlık artışını kilo alımı olarak kabul etmektedir. (121) Bipolar bozuklukta lityum ana tedavidir. Lityumla ilişkili kilo alımı hastaların %60 kadarında görülür ve 2 yılda tipik olarak hastalarda 4,5-15,6 kg arasında kilo alımı görülür. Bu kilo alımı iştah artışı, sıvı retansiyonu, değişen karbonhidrat ve yağ metabolizması veya hipotiroidizme bağlıdır. (122) Valproat kullanımı kilo alımı, insülin direnci, hiperlipidemi, bozulmuş glukoz toleransı ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir.(123) Bu riskler karbamazepin ile daha düşüktür bazen kilo alımından yakınan hastalara önerilir.(124) Kilo alımı ve

metabolik sendrom riskleri lamotrijin ile diğer antikonvülzanlardan çok daha düşük görülmektedir ve epilepside antikonvülzan kullanımı çalışmalarında valproat yerine lamotrijin kullanılması metabolik sendrom riskini azaltıyor görünmüştür. (125) Trisiklik antidepresanlar(TCA) ve monoamin oksidaz(MAO) inhibitörleri seçici serotonin gerilim inhibitörlerine (SSRI) ve mirtazapin hariç daha yeni antidepresanlara göre daha fazla kilo aldırma eğilimindedir. (126) Mirtazapin, kilo aldırma riski bakımından TCA'lar ve MAO inhibitörleri arasında bir yere konulabilir. (127) Paroksetinin diğer SSRI'lara göre daha fazla kilo alımına yol açabildiği bupropionun ise SSRI'lardan daha az kilo alımına yol açtığı saptanmıştır. (128) Atipik antipsikotikler sıklıkla geleneksel antipsikotiklerden daha fazla kilo alımına sebep olabilirler. Kronik şizofreni hastalarının katıldığı 10 hafta süren, paralel çift kör randomize çalışmada atipik ilaçlardan klozapin ve geleneksel ilaçlardan haloperidolün kilo alımı üzerine etkileri test edilmiştir. Klozapin reçete edilen 19 hasta ve haloperidol reçete edilen 20 hasta haftalık olarak tartılmış, cinsiyet ve boya göre ideal kiloları hesaplanmıştır.10 haftanın sonunda klozapin grubu başlangıçtaki ölçümlerine göre % 7 kilo alırken, haloperidol grubu başlangıçtaki ölçümlerine göre % 1 kilo almıştır.(129) İlaça bağlı kilo alımının miktarı atipik antipsikotikler arasında farklılık gösterir.

Kilo alımı klozapin ve olanzapinle çok yüksek; ketiyapin, zotepin, klorpromazin ve tioridazinle yüksek; risperidon ve sertindolle orta; ziprasidon, amisülpirid, aripiprazol haloperidol, flufenazin, pimozid ve molindonle düşük düzeylerde bulunmuştur.(130) Bazı çalışmalarda ilaç dozu ile kilo artışı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.(131) Antipsikotik tedavinin bu risk faktörleri üzerine olan etkisi ve hassas bir hasta grubunun genel sağlık durumunun gerekleri konusunda giderek artan endişeler, sağlıklarını uzun vadede iyileştirmek için hastaların dikkatle takip edilmesi konusuna ilginin artmasına yol açmıştır. Bu konu, kısa süre önce yapılan Amerikan Diyabet Birliği (ADA) / Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) uzlaşısı konferansında tartışılmıştır.Yayınlanan bildiride antipsikotik kullanan hastaların takibi konusunda tavsiyeler bulunmaktadır. Antipsikotik tedavinin başlangıcı veya değiştirilmesinden sonra vücut ağırlığının 4., 8. ve 12. haftalarda ve rutin vizitlerde 3 ayda bir ölçülmesi önerilmektedir. AKŞ ve lipid değerlendirmelerinin tedavi başlangıcından en az 3 ay sonrasında yapılması, glukoz için her yıl, lipidler için beş yılda bir yapılması önerilmektedir.

Tablo 7. Antipsikotik kullanan hastalarda metabolik parametrelerin takibi

	Başlangıç	1. ay	2. ay	3. ay	3 ayda 1	Yılda 1	5 yılda 1
Kilo	X	X	X	X	X	X	
Bel Çevresi	X					X	
KB	X			X		X	
AKŞ	X			X		X	
Lipid	X			X			X

2.1.11.2. HİPERGLİSEMİ VE DİYABET

Atipik antipsikotiklerin kullanımı nedeniyle gelişen kilo artışı ilaçların insülin üretimi ve salınımını engellemesi, insülinin hücrelerdeki etkinliğini azaltması yoluyla glikoz metabolizmasının bozulmasına neden olabilir.(132) Kilo artışı ile periferik insülin direncine neden olan antipsikotiklerin benzer olması bu ilişkiyi doğrular niteliktedir.(133) Atipik antipsikotik tedavisi sırasında DM ve hiperglisemi olgu sunumları değerlendirildiğinde en sık klozapinle (134) ardından olanzapinle ortaya çıktığı görülmektedir. (135) Literatürde ketiyapin (136) ve risperidon (137) tedavisiyle DM ve hiperglisemi daha az sıklıkla bildirilmiştir.

2.1.11.3. HİPERLİPİDEMİ

Yeni kuşak antipsikotikler hiperlipidemi yapma eğilimlerine göre sıralandığında klozapin ve olanzapin ile yüksek; ketiyapin ve risperidon ile orta; ziprasidon ve aripiprazol ile düşük şeklinde sıralanmıştır. (138) Tipik antipsikotik alan hastalarla karşılaştırıldığında klozapin ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek serum trigliserid düzeyleri saptanmıştır. (139)

Atmaca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ketiyapin, olanzapin ve haloperidol karşılaştırılmış; olanzapin kullanan grupta haloperidol ve ketiyapin kullanan gruba göre

trigliserid düzeylerinde daha büyük bir artış saptanmıştır. (140) Yüksek potensli tipik antipsikotikler(butirifenonlar) ile lipid düzensizliği olmazken, düşük potensli antipsikotikler (fenotiazinler) hiperlipidemi, özellikle hipertrigliseridemi ile ilişkilidir. (141)

2.2. YEME DAVRANIŞI ve YEME DAVRANIŞININ BİYOKİMYASAL AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yeme davranışının gelişiminde üç temel ayağın bulunduğu söylenebilir: genetik yatkınlık, beyindeki nöroendokrin-moleküler değişimler ve metabolizmanın buna yanıtı. Organizmada genel olarak birbirlerini bütünleyici etkileri olan endokrin ve nöral sistemlerin homeostazisin sürdürülmesinden başka, davranış kalıpları üzerinde de önemli rolleri olduğu son yirmi otuz yıldır yapılan çalışmalara dayanmaktadır.[142] Bu araştırmalar sonucunda nöroendokrin işlevler ile duygudurum bozuklukları ve yeme bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıkların belirti kümeleri arasında yakın bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Psikiyatrik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynayan monoaminerjik nörotransmitterler aynı zamanda bazı hipotalamik peptidler ve hipofiz hormonlarının sentez ve salınımını da kontrol ederler. Ayrıca, hipotalamik hormonlar beyinde yaygın olarak bulunmakta, reseptörler aracılığıyla özgül etkiler oluşturmakta ve beyin nörotransmitter sisteminin işlevsel aktivitesini etkilemektedir.[142,143]

2.2.1. YEME DAVRANIŞI

2.2.1.1. YEME TİPLERİ

2.2.1.1.1. Duygusal Yeme:

Yeme bozukluklarının toplumda görülme sıklığı gün geçtikçe artmakta ve giderek daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. Psikopatolojik özelliklerle yeme bozuklukları arasındaki bağ literatürde geniş yer bulmakta, obezite ile ilgili çalışmalara bakıldığında ise obez kişilerin özellikleriyle ilgili çalışmaların çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir. (144)

Aşırı kilolu insanların anksiyete, depresif duygudurum, öfke ve diğer olumsuz duygular ile baş etmek için yemek yeme davranışı sergileyebilecekleri ileri sürülmektedir. (145)

Olumsuz duygular ile baş etme amacıyla gerçekleştirilen bu yemek yeme fenomeni “duygusal yemek yeme” olarak adlandırmaktadır. (146)

“Gerçek açlık” ile duyguların yönlendirdiği yemek yeme isteği arasındaki fark incelenmelidir ve yemek yeme üzerinde olumsuz duyguların açlık ve doyumdan daha fazla etkiye sahip olduğu vurgulanmalıdır. Bruch’a göre olumsuz duygular ile baş etme amacıyla ortaya çıkan bir yemek yeme davranış paterni obezite ile sonuçlanabilir. (147) Duygusal yemek yeme yaklaşımının 2 temel varsayımı vardır: birincisi, olumsuz duygular yemek yeme motivasyonunu artırır (yoğun bir aşerme ile yaşanır) ve sonuç olarak yemek yemeyi indükler. (148)

İkinci varsayım ise yemek yeme davranışının olumsuz duyguların yoğunluğunu azaltmasıdır. Duygudurumu ve duyguları regüle etmek için yemek yeme sık rastlanılan bir durumdur ve klinik popülasyon ile sınırlı değildir. (149)

Genellikle besine bağlı psikolojik değişiklikler bireyde durum düzenleyici etmen olarak görev almaktadır. Karbonhidrat içeriği yüksek besinler kişinin moodunun düzelmesinde öncül olabilmekte ve stres azaltıcı etmen de olabilmektedir. Bu etkilerin yeme üzerindeki etkisi beyin serotonin seviyesi ile ilişkilidir. Bunun yanında öğünde az miktarda protein varsa beyin bariyerindeki triptofan seviyesi artmakta ve böylece serotonin seviyesi de artmaktadır. Ayrıca yüksek karbonhidrat ve yağ alımı hipotalamus-pituitar ve adrenal aks aktivitesini azaltmakta ve stres cevap etmenlerini de düşürmektedir. Dolayısıyla kişilerde lezzetli yiyeceklerin tüketimi negatif duyguların azalmasını sağlamaktadır. (150)

Örneğin Pines ve Gal (1977) öğrencilere bir sınav boyunca sandviç vermiş ve sandviç almayan kontrol grubu ile kıyaslandığında, yemek yiyen öğrencilerin kaygı düzeylerinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır.

Laboratuvar ortamında duygusal yeme davranışı üzerine araştırmalar yapmak zordur. Bu bireyler doğal yemek yeme paternlerini göstermekten çekinebilirler ve özellikle yalnızken ve gözlenmiyorken yoğun duygu yaşantısı doğrultusunda yemek yerler. Bunun içindir ki duygusal yemek yeme ile ilgili bilgilerin çoğu klinik gözlemlere dayanır ve normal klinik popülasyonda daha çok anket çalışmaları yapılır.

2.2.1.1.2. Kısıtlayıcı Yeme:

Kişinin vücut ağırlığını kontrol altında tutabilmek için besinlerden ne zaman ve ne kadar uzak durduğunu belirtmektedir. Besinleri arzulama olgusu, iştah kontrolünde en önemli etkindir. Bazı bireyler uzun süreçlerde besin alımını sınırlamakta hatta bunu bir yaşam biçimi haline getirebilmektedirler. Besin alımlarını sürekli olarak kontrol altında tutma eğiliminde olan bazı bireyler, normal vücut ağırlığına sahip ve bunu koruyabilmekteyken bazıları ise olması gerekenden daha fazla vücut ağırlığına sahiptirler hatta bu bireylerde sık sık kilo dalgalanmaları görülebilmektedir (151). Kilo vermek için uygulanan bazı beslenme programlarında besinlere olan arzusunun artışı ile aşırı besin tüketimi, BKI, abur cubur atıştırma, tıknırcasına yeme ve bulimiya arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (152). Bazı çalışmalarda çok düşük kalorili/yağlı diyetlerle beslenen bireylerde anlamlı bir kilo azalışı olduğu fakat diyet bittikten sonra (hatta bazen diyet esnasında) bireylerde besine yönelim, tıknırcasına yeme atakları ve kilo alımı saptanmıştır. Bu nedenle kişilerde besin alımını çok kısıtlayan diyetler önerilmemekte, doğru beslenme şekli ve sağlıklı diyet programlarının önemi üzerinde durulmaktadır (153).

2.2.1.1.3. Dışsal(External) Yeme:

Bireyin dışarıdan gelen uyaranlardan (besinin kokusu, tadı, görüntüsü vs) etkilenerek normalde yediğinden daha fazla besin tüketip tüketmediği anlamına gelmektedir. Yeme alışkanlıkları çevresel faktörlerden oldukça etkilenmektedir. Bireyler içinde bulundukları toplumun beslenme alışkanlıklarından, onlara sağlanan besinlerden etkilenerek kendi yeme tutumlarını meydana getirmektedirler. Kişi ayrıca; besinin güzel görülmesi, güzel kokması ve lezzetinden etkilenmektedir. Yeme tutumu bu algıların tümüne verilen cevaptır ve bireyin besin tüketim miktarı tüm bu durumlara karşı koyabilmesi ile belirlenmektedir (154). Cools ve arkadaşlarının kısıtlayıcı yeme davranışı gösteren bireyler üzerinde yaptığı bir çalışmada, besin çeşitliliğinin artmasının kişilerde besin alımını arttırdığı ve bu bireylerin normalden daha fazla besin tükettikleri bulunmuştur. (155)

2.2.2. YEME DAVRANIŞININ BİYOKİMYASAL AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Obesite çok uzun zamandan beri araştırma konusu olup enerji dengesinin (besin alımı ve enerji harcanması) fizyolojik olarak düzenlendiği düşünülmüştür. Bu düzenlemenin yeri aşağıyukarı yüzyıldır tartışılmaktadır. Günümüzde hipotalamusun arkuat nükleusunun vücuda besin alımı ve enerji harcanmasını ayarladığı söylenen hormonların aktivitelerini düzenleyen en önemli merkez olduğu bilinmektedir. (156) Arkuat nükleusta besin alımını kontrol eden iki farklı nöron grubu vardır. Bir grubu besin alımını hızlandırır enerji harcamasını azaltır diğer grup besin alımını azaltır, enerji harcamasını arttırır. Hızlandıran nöronlar nöropeptid Y (NPY) yaparlar ve beslenme stimüle edilir. Diğer grup ise melanokortin peptidleri yapar, aynı beyin bölgesine etki eder, fakat yemek alımını baskılar. Tipik olarak bunlardan biri aktif ise diğeri inhibe edilir. Örneğin kilo kaybı durumunda NPY yapan nöronlar aktivedir, melanokortin yapanlar inhibe olur. NPY yapan nöronlar aynı zamanda "Agoutirelated peptide" (AgRP) de yaparlar, bu da melanokortin reseptörlerini bloke eder. NPY/ AgRP yapan bu nöronların kilo kaybı sırasında aktive edilmesi besin alımını biri iştah arttıran NPY'nin artması, diğeri iştah azaltan melanokortin reseptörlerinin bloke edilmesi şeklinde olmak üzere iki yönden arttırıyor(157). Besin alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen genler hızlı etki edip, yemek alımını düzenleyenler ve uzun dönemde etki edip vücuttaki yağ depolarının dengesini ayarlayanlar olarak ikiye ayrılabilir.

Tablo 8 Ağırlığı düzenleyen genler

Kısa dönemde ağırlık düzenleyicileri	
Kolesistokinin (tokluk hormonu)	
Ghrelin-iştah açısı (oroksijenik)	
Peptit YY-iştah baskılayıcı (anoreksijenik)	
Uzun dönemde ağırlık düzenleyicileri	
Nöropeptid Y	→ İştah açıcı
Agouti-related protein	
İnsülin	→ İştah baskılayıcı
Leptin	
Pro-oplo-melanokortin	
Melanokortin-4-reseptörü	
Prohormon-konvertaz 1	

2.2.2.1. Melanokortin Sinyal Yolu:

Linkaj calismalan, fare modelleri, spontan mutasyonlar ve farmakolojik calismalar "leptinAgRP/melanokortin" yolağının enerji homeostazını düzenlemede primer rol oynadığını ortaya koymuştur. POMC proteini leptin sinyalinin periferden merkezi homeostatik cevap halinde iletimine katılır. POMC ürünü ve özellikle de alfa-MSH hipotalamustaki MC4R reseptörlerinde AgRP proteini tarafından antagonize edilir (158). Melanokortin sistemi, alfa, beta ve gama melanosit uyarıcı hormonlar (alfa, beta, ve gama-MSH) kapsayan melanokortin peptidleri ve adrenokortikotropik hormon (ACTH), ve 7 transmembranlı G proteinle eşleşen G proteinleri olan melanokortin reseptörleri, ve Agouti ve Agouti ilişkili proteinden (AgRP) oluşan endojen melanokortin antagonistlerinden ibarettir (159). Bunlara ilave olarak melanokortin peptidlerinin aktivitesini module eden iki yardımcı protein, Mahagoni (160) ve Sindikan-3 (161) daha mevcuttur.

Melanokortinler, pigmentasyon, steroidogenez, enerji hemeostazi ekzokrin sekresyon cinsel fonksiyon, analjezi, inflamasyon, immunomodulasyon, ısı kontrolü, kardiyovasküler düzenleme ve nöromusküler rejenerasyonu icine alan birçok farklı fizyolojik islevler yerine getirir. Melanokortinlerin bu fonksiyonların birçoğundaki önemli düzenleyici rollerine dayalı olarak, cilt kanseri ve bazı deri hastalıkları, obezite, sinirsel anoreksi ve kaşeksi erektil disfonksiyon, iltihabi hastalıklar, ağrı ve sinir yaralanmaları gibi birçok hastalıkların tedavisi için melanokortin bazı ilaçların geliştirilmesi (halen mevcut gündemde olan ve geliştirilecek olan) önem tasimaktadır (159). Melanokortinlerin enerji homeostazını sağlamadaki rolü ve hipotalamus melanokortin sistemi elemanları, yani özellikle POMC peptidlerinden alfaMSH, MC3R, MC4R ve AgRP ön plana çıkmaktadır. Melanokortin sistemi elemanları beslenme davranışı ve metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi ve perifer faktorlerin çakıştığı bir noktadır. Hipotalamustaki POMC ve AgRP nöronlar, beslenme ve metabolizmayı module eden diğer merkezlerle ilişki halindedir (162). Hipotalamik Melanokortin sistemindeki POMC nöronlarının aktiviteleri leptin, insülin, glukoz, ghrelin, peptid YY, noropeptid Y (NPY), beta-endorfin, serotonin GABA, melanokortin yoğunlaştırıcı hormon, CART ve oreksinler gibi birçok eleman tarafından direkt veya dolaylı olarak etkilenmektedir (163). Bunlardan Agouti-Related Protein (AgRP), Neuropeptide Y (NPY), Proopiomelanocortin (POMC) and the Cocaine and

AmphetamineRegulated Transcript (CART), AgRP memelilerde besin alım ve enerji homeostazında hem gelişimsel olarak (164) hem de eriskin dönemde önemli roller oynadığına inanılmaktadır (165). Melanokortin sisteminin beslenme davranışındaki merkezi rolü onu anti-obezite ilaç geliştirmede cazip bir hedef haline getirmiştir, özellikle bu durum MC4R için doğrudur.

2.2.2.2. Leptin :

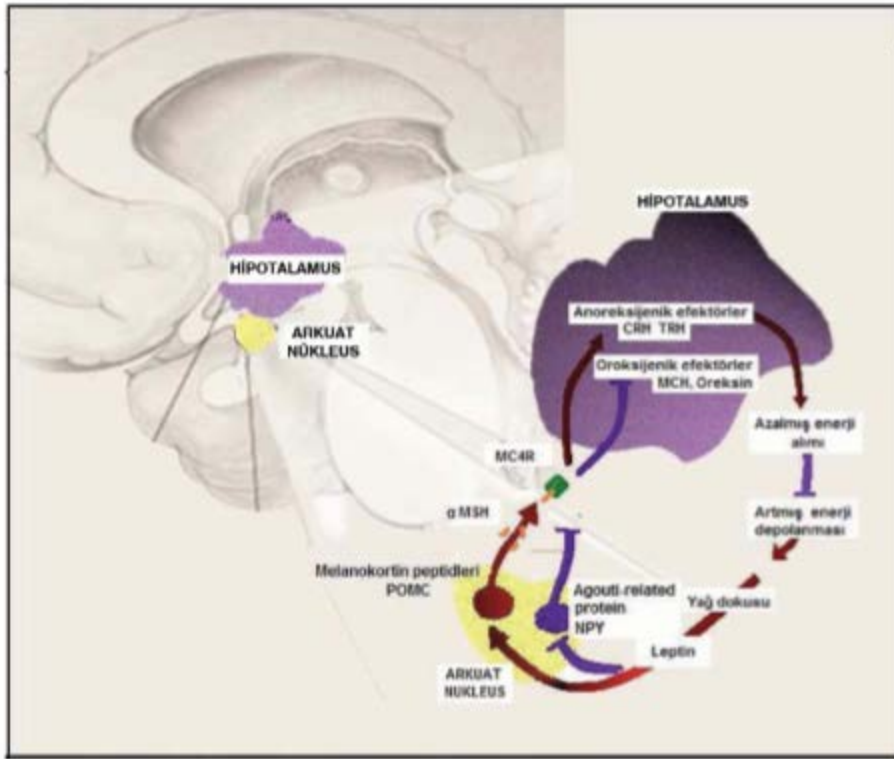
Farede obesite nedeni olan pek çok mutasyon gösterilmiştir. Bunlardan en önemlileri ob/ob ve db/db mutasyonları olan farelerdir. Obez ve normal fareler arasında anastomoz yapılarak çapraz dolaşım elde edilen ob farelerde dolaşımdaki hormonlarla düzenlenen, adipositeye duyarlı reseptörleri ile bu hormonları algılayan merkez ve yolak belirlenmeye çalışılmıştır. Buradan yola çıkılarak ob ve db genleri klonlanmış ve sırası ile leptin ve leptin reseptörü denilen ürünler 1994'te klonlanmıştır. İştahı azaltan, yani anoreksigenik bir hormon olan leptin sitokin benzeri bir molekül olup 16 Kda ağırlığındadır ve temel olarak yağ dokusunda sentezlenir.

Tablo 9. İnsan ve memeli organizmasında leptin üretim yerleri

1. Asıl üretim yerleri:
Yağ dokusu hücreleri:
a) Visseral yağ hücreleri
b) Deri altı yağ hücreleri
c) Kahverengi yağ hücreleri
2. Diğer üretim yerleri: Plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç follikülü gibi fetal doku hücreler, mide fundus epiteli, koryokarsinoma hücreleri

Uzun dönem ağırlık düzenleyicisi olmakla birlikte akut uyarılara da cevap verebilir. Kan-beyin engelini kolayca geçerek leptin reseptörlerine ulaşır(166).

Kısa dönemde ağırlık düzenleyicileri Kolesistokinin (tokluk hormonu) Ghrelin-iştah açıcı (oroksijenik) Peptit YY-iştah baskılayıcı (anoreksijenik) Uzun dönemde ağırlık düzenleyicileri Nöropeptid YY iştah açıcı Agouti-related protein insülin Leptin Pro-opio-melanokortin iştah baskılayıcı Melanokortin-4-reseptörü Prohormon-konvertaz 1Leptin reseptörü (LEPR) sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olup, besin alımını inhibe edip, enerji harcanmasını arttırmak yolu ile vücut ağırlığının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Kromozom 1'de (Ip31) lokalizedir. Mutasyona uğramış LEPR fa/fa, ve ob/ob farelerde obesite ve şişmanlığa yol açar. Q 223R polimorfizminin insülin direncinde rol oynadığı gösterilmiştir(167). Leptin adipositlerden salgılanan, pek çok biyolojik yolakta rol alan bir hormondur. Leptinin iştah kesici özelliğinin dışında endokrin fonksiyonlar ve üreme üzerinde de etkisi vardır. Leptinin temel mesajının üremeyi başarabilmek ve yeterli enerji deposunun bulunduğu konusunda beyine bilgi vermek olduğu tahmin edilmektedir(168). Plazma leptin düzeyinin düşmesi beyine enerjiyi depolama ve üreme fonksiyonlarını askıya alma mesajı verebilir. Leptinin vücutta yağın artmasını önleyecek bir tokluk hormonu değil de vücuttaki yağ kitlesini ve enerjiyi önemli fizyolojik olaylara adapte edecek bir açlık hormonu olduğu düşünülmektedir. Organizma bu şekilde açlık, ölüm ve üremenin azalmasına karşı kendisini korumaktadır. Leptin vücudun yağ içeriği ile orantılı bir şekilde vücutta dolaşır ve plazma konsantrasyonuna uygun miktarlarda merkezi sinir sistemine girer. Leptin etkinliğinin temel yeri hipotalamustur.Varlığı, besin alımının kısıtlı olduğu zaman enerjiyi saklamaya neden olan bir seri nöroendokrin cevabın ortaya çıkmasına yol açar. Anabolik NPY ve AgRP ihtiva eden nöronlar ve katabolik POMC (proopiomelanocortin) içeren nöronlar leptin etkisinin temel hedefleridir.



CRH: Kortikotropin "releasing" hormon
 TRH: Tirotropin "releasing" hormon
 MCH: Melanin "concentrating" hormon

α MSH: Alfa melanosit "stimulating" hormon
 MC4R: Melanokortin 4 reseptör
 POMC: Proopiomelanokortin
 NPY: Nöropeptid Y

Şekil 3. Beyinde enerji metabolizmasını düzenleyen arkuat nükleus ve hormonlar.

Leptinin fare tat hücrelerinin tatlıya karşı reaksiyonunu inhibe ettiği ve tatlı için olan bu tat modülasyonu yoluyla da besin alımını regüle ettiği düşünülmektedir(169). Bir Türk ailenin üç çocuğu da dahil olmak üzere az sayıda leptin eksikliği olan vaka tanımlanmıştır. Hem leptin hem LEPR eksikliği otozomal resesif kalıtım göstermektedir(170). İnsanlarla obes ob ve db mutasyonları taşıyan fareler benzer fenotiptedir. Erken başlayan obesite hiperfaji, düşük vücut sıcaklığı, insüline direnç ve diyabete yatkınlık bu fenotipin temel bulgularıdır. Bu hastalarda hipogonadotrofik hipogonadizm olması leptinin puberte ve üremenin başlamasındaki rolünü de işaret etmektedir. Rekombinan insan leptininin subkütan olarak kullanılması ile, insan leptin eksikliğinde görülen fenotipik anormalliklerin düzeltilmesi mümkün olmuştur(171).

İnsanda LEPR mutasyonu olan bir aile bildirilmiştir. Semptomlar LEP eksikliğine benzer, en önemli fark LEPR'nin homozigot eksikliği olan hastalarda büyüme geriliği ve hipotalamik hipotiroidizm de görülmesidir. Bu bulgu insanda dolaşan leptin yokluğunda bile leptin reseptörleri sağlıklı ise hipotalamustan salgılanan bazı faktörlerin stimüle edilmeye devam edildiğini düşündürmektedir(172).

2.2.2.3. Proopiomelanokortin:

POMC hipotalamik-pituiter-adrenal aksıta alfa-melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) adrenokortikotrofik hormon (ACTH) ve β -endorfin gibi bir seri hormon yapımında rol alır. POMC'den yapılan bu nöropeptidler melanokortin 4-reseptörünün (MC4R) fizyolojik agonistidir. Normalde α -MSH hormon, artmış leptin düzeyine bağlı olarak hipotalamusta sentezlenir. Anoreksigenik bir peptid olan alfa-MSH enerji harcamasını artırır ve besin alımını azaltır. POMC mutasyonu şimdiye kadar iki hastada bildirilmiştir. Her iki hastada da erken başlayan obesite ve hiperfaji ile birlikte POMC'den yapılan nöropeptidlerin eksikliğine bağlı pigmentasyon değişikliği, adrenal yetersizlik gibi bir seri semptom izlenmiştir(173).

2.2.2.4. Melanokortin 4 Reseptörü:

Endokrin sistemi etkileyen pek çok monogenik obesite şekillerinin aksine MC4R (α -MSH reseptörü) mutasyonları nonsendromik obesiteye neden olur(174). İlk defa 1998 de tanımlanmış olup, şimdiye kadar 30'dan fazla mutasyonu bildirilmiştir. Mutasyonlar şiddetli obesiteye neden olmaktadır. Vakaların çoğu heterozigot olup, sadece altı vakada homozigotluk, bir vakada da birleşik heterozigotluk bildirilmiştir. Kodominant kalıtıldığı düşünülmektedir(175). Genin penetrasyonu kısmî olup (mutasyon her zaman obesiteye neden olmaz), ekspresivitesi (benzer mutasyonların farklı ağırlıkta obesiteye neden olması) değişiktir. Genin sıklığı konusunda çeşitli çalışmalarda rakamlar %0.5-%5.8 arasında değişmektedir. Bu değişiklik farklı etnik gruplarda sıklığın veya obesitenin başlama yaşı ve ağırlığının farklı olabileceğini düşündürmektedir(176).

“Binge-eating” kontrol edilemeyen bir şekilde rekürren epizodlarla (haftada iki veya daha fazla) çok miktarda yemek yemeğe verilen bir isimdir. Bir çalışmada kontrol obezlerde %14.2 olan “binge-eating” sıklığı MC4R mutasyonu olanların hepsinde bulunmuştur. Ancak

bunu %5 bulan çalışmalar da olduğu için MC4R mutasyonu ile yeme davranışı arasında kesin bir ilişki olduğunu söylemek zordur(177). Karboksipeptidaz E (CpE) ve prohormon konvertaz 1 (PCSK 1) farelerde hiperinsülinemi, infertilite, hipoadrenalizm, geç ortaya çıkan obesite gibi bulgulara neden olan karboksipeptidaz E (cpE) mutasyonu insanlarda tanımlanmamıştır. POMC yolundaki bozukluklar fat farelerde obesite nedenidir ve fat mutasyonu cpE kodlayan geni inaktive eden bir mutasyondur. Bu enzim proinsülin, pronropeptid Y, gonadotropin ve POMC gibi pek çok prohormon ve pronropeptidin C terminal aminoasit residlerinin post terminal ayrılmasından sorumludur. Fat mutasyonu fonksiyonel olmayan Cpe kodlamakta, bu da yukarıda sayılan peptitlerin biyolojik aktiviteden yoksun prekürsörlerinin sekresyonuna neden olmaktadır. Sonuçta bu hayvanlarda hiperinsülinemi, infertilite, hipoadrenalizm geç başlayan obezite gibi multipl endokrin problemler ortaya çıkmaktadır. Cpe mutasyonu insanda gösterilmemiş, ancak prohormon konvertaz 1 (PCSK1) mutasyonu tanımlanmıştır. PCSK 1'de prohormon ve nöropeptitlerin posttranslasyonel sürecinden sorumlu olup aşırı çocukluk obesitesi, anormal glukoz homeostazı ve defektif prohormon süreci bulguları gösteren bir kadın da tanımlanmıştır(178).

2.2.2.5. Agouti Related Peptid:

istah arttırıcı (orexigenic) bir noropeptid olan AgRP ilk defa Agouti proteinine olan homolojisi dolayısıyla tanımlanmıştır (179). Lokal olarak beyinde hipotalamusun arkuat nukleusunun yanışıra, testis ve adrenal bezi gibi perifer dokularında da ifade edilmekte ve besin almave enerji dengesininin düzenlenmesinde ana role sahiptir. Kromozom 16q22'de lokalize olan AgRP geni 1.1kb büyüklüktedir. 4 ekzona sahip olan AgRP geni 132 aa ' lik bir proteini kodlamaktadır (180).

Sonradan hipotalamusun yansıra adrenal bezi başta olmak üzere periferde de ifade edildiği gösterilmistir (181). AgRP aktivitesinin en iyi belirlenen yönü ilgili proteinin besin alımını arttırıcı ve güçlü bir istah arttırıcı etkisinin bulunmasıdır. Bu etkisi transgenik farelerin de hiperfajik ve obez oldukları ve farelerde intraserebroventrikuler (i.c.v.) AgRP uygulandığında kısa ve uzun vadeli hiperfaji ve obeziteye yol acması bulgularıyla teyit edilmistir (182). Ayrıca enerji sarfiyatını azalttığı (veya baskıladığı) ve bu sayede enerji

homeostazını etkilediği de rapor edilmiştir (183). AgRP düzeylerinin RNA müdahalesi sonucu %50 azalmasıyla besin alımında değişikliğe yol açmaksızın artan enerji harcaması ve vücut kilo kaybı ile sonuçlandığı ortaya koyulmuştur (184). Özetle, bu bulgular AGRP tarafından enerji harcamasındaki değişimlerin enerji hemostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Mevcut veriler AGRP'nin melanokortin reseptor antagonisti olduğu ve fizyolojik etkisini a-MSH ve diğer agonistleri onun reseptörlerinde (MC3R & MC4R) bloke ederek ortaya koyduğunu öngörmektedir (185). Leptin tarafından downregulasyonu ve Ghrelin tarafından da upregulasyonu yapılır. Genin kodlayan ve kodlamayan bölümlerinde yapılan mutasyon analizleri belli zayıflık fenotipleri ile ilişkili bulunmuştur. ilgili genin kodlamayan kısmındaki promoter aktivitesini etkileyen ama dimorfik etki gösteren iki TNP sadece siyahlarda bazı zayıflık fenotipleri ile ilişkili bulunurken (186), bunun benzeri promoter aktivitesini etkilediği gösterilen başka bir TNP ise ancak son zamanlarda beyazlarda gösterilmiştir ve potansiyel olarak da geç ortaya çıkan obeziteye direnc kazandırabileceği teklif edilmistir (187). Bunun yanısıra AgRP geninin kodlayan bölgesindeki bir TNP ile de sinirsel anoreksi (188) ve kalıtılan zayıflık arasında da sadece beyazlarda bir ilişki rapor edilmiştir (189).

3. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu çalışmada sadece duygu durum dengeleyici ile takip edilen bipolar bozukluk hastalarında metabolik değişiklikler ile serum agouti related peptid seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve metabolik sendrom açısından DEBQ'nun(The Dutch Eating Behavior Questionnaire) alt boyutları olan kısıtlayıcı, duygusal ve dışsal yeme davranışlarından alınan puanların farklılaşıp farklılaşmadığını görmek amaçlanmıştır.

4. ARAŞTIRMANIN VARSAYIMLARI

- a. Metabolik sendromun en önemli yordayıcılarından birinin obezite olduğu düşünülürse, sadece duygu durum dengeleyici ile takip edilen bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı bir fark beklenmektedir.
- b. İstah arttırıcı (orexigenic) bir noropeptid olan AgRP'nin hiperfaji ve obeziteye yol açtığı ve enerji sarfiyatını azalttığı (veya baskıladığı) bilgisinden hareketle tedavide sadece duygu durum dengeleyici ile takip edilen bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında agouti related peptid düzeyleri açısından anlamlı bir fark beklenmektedir.

c. İntihar girişimi ile düşük serum kolesterolü arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. İnsanların ağırlığı ile serum kolesterol seviyeleri ve metabolik sendrom arasında doğru bir orantı olduğu bilgisinden yola çıkarak katılımcılardan metabolik sendrom tanısı almayanlarda suisit oranı daha fazla saptanacaktır.

d. VKİ değerleri açısından DEBQ'nun alt boyutları ile ilgili çalışmalarda aşırı kilo/obezite sorunu olan katılımcıların kısıtlayıcı yeme ve duygusal yeme düzeyleri zayıf ve normal kilolu katılımcılardan anlamlı olarak daha yüksektir. Bu bigiden yola çıkarak bipolar bozukluk hasta grubunda kısıtlayıcı ve duygusal yeme davranışı anlamlı olarak daha sık saptanacaktır.

5. YÖNTEM

5.1. Çalışmanın Deseni:

Çalışmamız kontrollü, kesitsel ve tanımlayıcı desende tasarlanmıştır.

5.2. Örneklem:

5.2.1. Bipolar Bozukluk Tanılı Hasta Grubu:

Çalışmaya Ege Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Tedavi Birimi tarafından izlenmekte olan, DSM-IV ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanı kriterlerini karşılayan ve en az üç aydır koruyucu tedavi olarak sadece duygu durum dengeleyici kullanan 20 kadın, 20 erkek toplam 40 gönüllü hasta alınmıştır. Hastaların bu ilaçlar dışındaki psikotrop, antilipidemik ve antidiyabetik ilaçları en az altı aydır kullanmıyor olmaları şart koşulmuştur. Hasta izlem dosyalarından bu şartları karşılayan tüm duygu durum dengeleyici kullanan hastalar çalışmaya telefonla aranarak davet edilmiş, katılmayı kabul eden 40 hasta çalışmaya alınmıştır.

Alım Kriterleri:

1. 18-65 yaş arası olmak,
2. DSM IV kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olmak,
3. Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek,
4. En az 6 aydan bu yana duygu durum dengeleyici dışında psikotrop, antilipidemik ve antidiyabetik ilaç kullanmıyor olmak

5. En az üç aydır koruyucu tedavi olarak sadece duygu durum dengeleyici kullanıyor olmak
6. Komorbid alkol ya da madde bağımlısı olmamak,
7. Gebe olmamak ya da doğumdan sonra en az 6 ay geçmiş olması,
8. Okuduğunu anlayacak ve ölçekleri doldurabilecek eğitim düzeyinde olmak

Dışlama Kriterleri:

- 1.18 yas altı ve 65 yas üstü olma,
- 2.Mental retardasyon,
- 3.Organik mental hastalıklar,
4. En az 6 aydan bu yana duygu durum dengeleyici dışında psikotrop, antilipidemik ve antidiyabetik ilaç kullanıyor olmak
- 4.Komorbid alkol ya da madde bağımlılığı,
- 5.Gebe olmak ya da doğumdan sonra 6 aydan az bir süre geçmesi

5.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu:

Sağlıklı kontrol grubu; sözel davet ile çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmaya gönüllü olan hayatında hiç duygu durum dengeleyici kullanmamış, halen hiçbir psikotrop, antilipidemik ve antidiyabetik ilaç kullanmayan; hasta grubuyla örneklem sayısı cinsiyet, yaş özellikleri bakımından benzer olmasına dikkat edilerek 40 kişi ile oluşturulmuştur. Çalışmaya katılma kriterlere uygun olan kişiler psikiyatrik muayeneden geçirilmiştir.

Alım Kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında ölçekleri okuyup doldurabilecek eğitim düzeyinde olmak ve çalışmaya sağlıklı kontrol olmayı kabul etmek,
2. Kişinin psikiyatrik muayenesinde aktif veya kronik gidişli psikiyatrik hastalığın saptanmaması,
3. En az son altı aydır psikotrop, antilipidemik ve antidiyabetik ilaç kullanmıyor olmak olarak belirlenmiştir.

Dışlama Kriterleri:

1. Kişinin değerlendirme formlarını ve ölçekleri eksik doldurması,
2. Kişinin psikiyatrik muayenesinde aktif veya kronik gidişli psikiyatrik hastalığın saptanması,
3. Kişinin psikotrop, antilipidemik ve antidiyabetik ilaç kullanıyor olması şeklinde belirlenmiştir.

5.3. Analizlerde Yararlanılan Epidemiyolojik Çalışmalar:

Ülkemizde metabolik sendrom tanı sıklıklarının analizinde üç epidemiyolojik çalışmanın verilerinden yararlanılmıştır. Bu şekilde bir analizin getirdiği bir takım üstünlükler mevcuttur. Bu üstünlükler evreni temsil gücü daha yüksek, daha çok kişiden oluşturulmuş örneklemelerle verileri karşılaştırmak olarak belirtilebilir. Bu gerekçelerle metabolik sendrom tanı sıklıkları, TEKHARF (Türkiye Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı), TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) ve METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) çalışmalarının verileri ile karşılaştırılmıştır.

5.4. Veri Toplama Araçları :

5.4.1. SCID-1 (DSM IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyonu):

1990'ların başlarında DSM-III-R Eksen I Bozukluğu tanısı koyabilmek için geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik tanı koyma aracıdır. Sonrasında DSM-IV için güncellenmiş olup altı ana modülü bulunmaktadır. First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [190].

Uygulaması yaklaşık 25-45 dakika sürmektedir. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır [191].

5.4.2. Olgu Rapor Formu:

Olgu rapor formu gönüllülerin sosyodemografik verilerini, boy, kilo, BMİ, bel ve kalça çevresi, tansiyon arteriyel değeri, temel biyokimya parametrelerinden açlık kan şekeri, HbA1c, açlık insulini, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TSH, FT3, FT4, D vitamini, sensitive CRP, AgRP değerlerini, hasta grubu için hastalık bilgilerini, kullanılan

psikotroplarla ilgili bilgileri, psikometrik ölçek verilerini içermektedir. Boy, kilo, bel ve kalça çevresi, tansiyon arteriel değeri görüşmeci tarafından ölçülmüştür.

5.4.3. Hasta Grubu İçin Hastalık Öyküsü ve Kullanılan Psikotroplarla İlgili Bilgiler:

Hastalara uygulanan SCID-I ile eksen I tanıları değerlendirilmiştir. Yapılan görüşme ile hastalık başlangıç yaşı; hastalık süresi; kullanmakta oldukları tedavi planı; kullandıkları duygu durum dengeleyicilerinin dozları ve kullanım süreleri öğrenilmiştir. Alınan bilgilerin doğruluğunun sağlaması açısından hastaların izlem notları incelenmiş; elde edilen veriler olgu rapor formundaki ilgili bölümlere doldurulmuştur.

5.4.4. Kontrol Grubu İçin Kullanmış Olduğu Psikotroplarla İlgili Bilgiler:

Kontrol grubundaki katılımcılarla yapılan görüşme ile kullanmış iseler en son kullandıkları psikotrop ve en son ne zaman kullandıkları öğrenilmiş ve elde edilen bilgiler görüşme sırasında olgu rapor formunda ilgili bölümlere doldurulmuştur.

5.4.5. Genel Tıbbi Durumla İlgili Veriler:

Tüm katılımcıların görüşmeci tarafından değerlendirilmesiyle, kullanılan psikotrop dışı ilaçlar, alkol ve madde kullanım öyküleri ile ilgili elde edilen bilgiler görüşme sırasında olgu rapor formunda ilgili bölümlere doldurulmuştur.

5.4.6. Biyokimyasal ve Hormonal Değerlendirmeler:

Yapılan laboratuvar tetkiklerle olguların metabolik sendromla ilgili biyokimyasal ve hormonal değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında ve sabah saat 08:00 ile 10:00 saatleri arasında alınmıştır. Tüm katılımcıların kan örneklerinde açlık kan şekeri, HbA1c, açlık insulini, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TSH FT3, FT4, D vitamini, sensitive CRP ve AgRP düzeylerine bakılmıştır. Açlık kan şekeri, HbA1c, açlık insulini, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TSH, FT3, FT4, D vitamini, sensitive CRP Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda günlük olarak; AgRP düzeyi AREL'de (Araştırma ve Eğitim Laboratuvarı) ELİSA(Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile çalışılmıştır. HOMA-IR değeri insulin direncini ölçen bir test olup $HOMA-IR = (Açlık\ Kan\ Şekeri \times Açlık\ İnsulini / 405)$ formülü ile hesaplanır. HOMA-IR değerinin 2.5 ve üzeri çıkması insülin direnci olarak değerlendirilir.

5.4.7. Hollanda Yeme Davranışı Anketi:

Duygusal, kısıtlayıcı ve dışsal yeme stillerini değerlendiren, toplamda 33 maddeden oluşan bu ölçeğin ilk 10 maddesi dışsal, sonraki 13 maddesi duygusal ve son 10 maddesi de kısıtlayıcı yeme stilini ölçmektedir. 5'li Likert tipi ankette "1: Hiçbir zaman", "5: Sık sık" olmak üzere yanıtlar verilmektedir.

Faktör analizi sonuçlarına göre, duygusal yemenin iki boyutu (dağınık duygulara tepki olarak yeme ve açık bir şekilde etiketlenmiş duygulara tepki olarak yeme) ölçek tarafından değerlendirilebilmektedir. Otuz bir numaralı madde ters olarak puanlanır. Hollandalı örneklemle yapılan çalışmada Chronbach alfa güvenilirlik katsayıları kısıtlayıcı yeme stili için .95, duygusal yeme stili için .94 ve dışsal yeme stili için .80'dir (192).

Hollanda Yeme Davranışları Anketi'nin Türkçe'ye çevirisi Tekok tarafından yapılmıştır ve orijinal anket ile aynı faktör yapısı bulunmuştur. Kısıtlayıcı, duygusal ve dışsal yeme altölçekleri için Chronbach alfa güvenilirlik katsayıları sırasıyla .91, .92 v .72 bulunmuştur ve Türkçe örneklem için anketin güvenilirliğine karar verilmiştir. (193).

Son yıllarda anketin Türk üniversite öğrencilerinde geçerlik ve güvenirliğinin sınanması Bozan, Baş ve Asçı tarafından yapılmıştır. Bu çalışma da ölçeğin üç alt boyuttan meydana geldiğini belirtmektedir. Ölçeğin test-tekrar test güvenilirlik kat sayıları duygusal yeme için .90, kısıtlayıcı yeme için .94 ve dışsal yeme için .96'dır. Ölçeğin iç tutarlılık kat sayıları duygusal yeme için .92, dışsal yeme için .90 ve kısıtlayıcı yeme için .96 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, Bozan'ın (194) değerlendirdiği ölçek kullanılmıştır.

5.5. Çalışma Basamakları

5.5.1. Grupların Karşılansması ve Bilgilendirilmesi:

Hasta grubu için Ege Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Tedavi Birimi tarafından izlenmekte olan, çalışma için uygun olabilecek katılımcılar telefonla aranarak çalışmaya davet edilmiş, işleme ve dışlama kriterleri açısından tekrar değerlendirildikten sonra katılmayı kabul eden hastalara randevu verilmiştir. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) kullanılarak tanısal doğrulama yapılan 40 hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu için de hasta grubuyla yaş ortalaması açısından benzer

20 kadın ve 20 erkek katılımcı alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılar görüşmeci tarafından karşılandıktan sonra çalışma hakkında bilgilendirilip gönüllü olur formu imzalatılmıştır.

5.5.2. Olgu Rapor Formunun Doldurulması:

Veri toplama aracı olarak sosyodemografik özellikleri; hasta grubu için hastalık bilgilerini, kullanılan psikotropiklerle ilgili bilgileri, biyokimyasal, hormonal ve antropometrik verileri içeren olgu rapor formu doldurulmuştur.

5.5.3. Boy, Kilo, Bel ve Kalça Çevresi, Tansiyon Arteriyel Ölçümü:

Boy, kilo ve kan basıncı ölçümleri görüşmeci tarafından yapılmış olup

BMİ= kilo(kg)/boy uzunluğunun karesi(m) formülü ile hesaplanmıştır. Hastaların bel çevresini ölçerken hastanın bel bölgesindeki giysinin tamamen sıyrılmasına dikkat edildikten sonra iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçümü normal nefes verme sonunda yapılmıştır. Kan basıncı ölçümleri kişi oturur durumda ve ölçüm öncesi kahve sigara vb. etkili faktör içmeden ve en az 5 dakika istirahat sonrası ölçülmüştür.

5.5.4. Biyokimyasal ve Hormonal Analizler İçin Kan Örneği Alınması:

Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında ve sabah saat 08:00 ile 10:00 saatleri arasında alınmıştır. Analiz için alınan kan örnekleri görüşmeci tarafından aynı saat içinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'na ve AREL'e (Araştırma ve Eğitim Laboratuvarı) ulaştırılmıştır.

5.5.5. Hollanda Yeme Davranışı Anketinin Uygulanması:

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların aynı gün içinde veya en kısa zamanda görüşmeci tarafından psikometrik değerlendirmelerinin yapılması sağlanmıştır.

5.5.6. Verilerin Girilmesi:

Klinik veriler ve bazı sosyodemografik veriler EÜTF Affektif Hastalıklar Birimi Polikliniğinin veri tabanından alınmıştır.

5.5.7. İstatistiksel Analizler:

Toplanan tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20 bilgisayar programı ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler medyan değeri ile tanımlanmıştır. Niceliksel verileri karşılaştırırken gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek için normal dağılım gösterenler için student t testi; normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik veriler olan cinsiyet, eksen I tanısını değerlendirmek için χ^2 testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri, normal dağılım göstermeyenlerde Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İki den çok grup normal dağılım göstermiyor ve gruplar arası varyanslar homojen değilse gruplar arası farkı saptamak için Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ olması halinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5.5.8. Etik Kurul Onayı

Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay almıştır.

5.5.9. Çalışmanın Maddi Desteği

Maddi destek için Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Merkezi'nden (BAP) 9400 TL destek alınmıştır.

5.5.10. Çalışmanın Zaman Çizelgesi

Çalışmanın zaman çizelgesi Ek 4'tedir.

6. BULGULAR

6.1. Örneklem Özellikleri

6.1.1. Sosyodemografik Özellikler

- ✓ Örneklem Temmuz 2016 ile Kasım 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Affektif Hastalıklar Polikliniğine başvuran, belirlenen kriterlere uygun bipolar bozukluk tanılı hasta ve gönüllü olarak çalışmaya katılan 80 kişiden oluşturulmuştur. Kontrol grubu, hasta grubuna yaş ve cinsiyet açısından benzer 40 kişiden oluşturulmuştur. Grupların sosyodemografik özellikleri ve karşılaştırmaları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Örneklemen Sosyodemografik Verileri ve Verilerin Karşılaştırılması

Değişken		Hasta (N =40)		Kontrol (N=40)		Toplam (N =80)		İstatistik
		Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş (Yıl)		49.38	11.181	45.80	6.884	47.59	9.39	t= -1.722 p= 0.090
Değişken		N	%	N	%	N	%	İstatistik
Cinsiyet	Kadın	20	50	20	50	40	50	$\chi^2=0.000$
	Erkek	20	50	20	50	40	50	P =1.000
Medeni Durum	Bekar	7	17.5	2	5	9	11.25	$\chi^2=6.717$
	Evli	25	62.5	35	87.5	60	75	P =0.035
	Boşanmış	8	20	3	7.5	11	13.75	
	Dul							
Eğitim	İlköğretim ve altı	9	22.5	26	65	35	43.75	$\chi^2=14.679$
	Lise ve üzeri	31	77.5	14	35	45	56.25	P =0.000

N:Sayı, SS:Standart Sapma

Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Tablodaki t değeri Student t testinden, χ^2 değeri Ki-Kare testinden elde edilmiştir.

6.1.2. Hasta Grubu İçin Hastalık Öyküsü ve Kullanılan Psikotropolarla İlgili Bilgiler

- ✓ Çalışmaya katılan hastalara yapılan SCID yanı sıra hastaların poliklinik izlem kartlarından alınan bilgiler ile tanıları yeniden gözden geçirilmiştir.

Hastaların çalışmaya katıldıkları dönemdeki son tedavi şemaları Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11.Duygu Durum Dengeleyici Kullanan Hastaların Tedavi Şemaları

Değişken	N	%
Lityum	22	55
Valproikasit	2	5
Lityum+Valproikasit	8	20
Lityum+Lamotrijin	6	15
Lityum+Karbamazepin	2	5

N: Sayı

- ✓ Çalışmaya katıldıkları dönemde sadece duygu durum dengeleyici ilaç tedavisi kullanan hastaların hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, kesintisiz lityum ve valproikasit kullanma süresi, dozları ve kan düzeyleri, kullanmakta oldukları diğer duygu durum dengeleyici ilaçları kesintisiz kullanma süreleri ve dozları Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hastalık Özellikleri ve Hastaların Kullandıkları Psikotropik İlaçlara İlgili Veriler

Değişken	N	Minimum	Maximum	Medyan	IQR
Hastalığın Başlama Yaşı	40	18	54	29.50	18
Hastalık Süresi (Yıl)	40	1	39	20	16
Lityum Dozu (mg/gün)	38	300	1800	900	600
Lityum Kan Düzeyi (mEq/L)	38	0.25	0.88	0.67	0.21
Valproik asit Dozu	10	500	2000	1125	625
Valproik asit Kan Düzeyi (mg/ml)	10	42.4	86.35	58.2	30.85
Karbamazepin dozu	2	200	400	300	-
Lamotrijin dozu	6	200	300	200	25

N: Sayı, SS: Standart Sapma, IQR: Çeyrek Değerler Genişliği

6.1.3. Sigara-Alkol Kullanımı ile İlgili Veriler

- ✓ Hasta ve kontrol grupları sigara ve alkol kullanım miktarları açısından incelendiğinde sigara ve alkol kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarının sigara ve alkol kullanım miktarları açısından karşılaştırılması Tablo 13 ve 14'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sigara Kullanım Miktarı Açısından İncelenmesi

Değişken	SigaraKullanımı								İstatistik
	Hayır		Günde 1-10 tane		Günde 11-20 tane		Günde 20'den fazla		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Hasta	28	70	1	2.5	8	20	3	7.5	0.371
Kontrol	22	55	4	10	8	20	6	15	

N: Sayı

Tablo 14. Hasta ve Kontrol Gruplarının Alkol Kullanım Miktarı Açısından İncelenmesi

Değişken	Alkol kullanımı						İstatistik
	Hayır		Ayda 1-2 defa		Haftada 1-2 defa		P
	N	%	N	%	N	%	
Hasta	29	72.5	8	20	3	7.5	0.066
Kontrol	27	67.5	13	32.5	-	-	

N: Sayı

6.2. Tanısal Değerlendirmeler

- ✓ Hasta grubundan 20 (%50), kontrol grubundan 11 (%27.5) kişi metabolik sendrom tanısı almıştır. Metabolik sendrom varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olmakla beraber p değeri 0.066 saptanmıştır. Katılımcıların metabolik sendrom varlığı açısından karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Gruplarının Metabolik Sendrom Varlığı Açısından Karşılaştırılması

Değişken		Hasta		Kontrol		Toplam		İstatistik
		N	%	N	%	N	%	P
Metabolik sendrom	Var	20	50	11	27.5	31	38.75	0.066
	Yok	20	50	29	72.5	49	61.25	

N:Sayı

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

- ✓ Hasta ve kontrol gruplarında metabolik sendrom tanısı almış olan katılımcıların suisit oranları karşılaştırılmış ve metabolik sendrom ile suisit arasında anlamlı bir istatistiki sonuç bulunmamıştır. Katılımcıların metabolik sendrom ve suisit açısından karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Hasta ve Kontrol Gruplarının Metabolik Sendrom ve Suisit Açısından Karşılaştırılması

Değişken		Hasta				İstatistik	Kontrol				İstatistik
		Suisit		Suisit			Suisit		Suisit		
		Var		Yok			Var		yok		
		N	%	N	%	P	N	%	N	%	P
Metabolik sendrom	Yok	4	57,1	16	48,5	1.000	1	100	28	71,8	1.000
	Var	3	42,9	17	51,5		0	0	11	28,2	

N:Sayı

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında grupların örneklem sayılarının 5’ten küçük olması nedeniyle Fisher Kesin Testi kullanılmıştır.

- ✓ Hasta ve kontroller arasında VKİ ve metabolik sendrom arasındaki ilişki araştırılmış ve istatistiki açıdan önemli bir farklılık tesbit edilmiştir. Metabolik sendrom tanısı alan hasta ve kontrollerin VKİ'nin istatistiki açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Katılımcıların metabolik sendrom ve VKİ açısından karşılaştırılması Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Hasta ve Kontrol Gruplarının Metabolik Sendrom ve VKİ Açısından Karşılaştırılması

Değişken	Hasta VKİ		İstatistik		Kontrol VKİ		İstatistik	
Metabolik sendrom	Median	IQR	Z	P	Median	IQR	Z	P
Yok	25.800	3.7	-3.585	0.000	26.200	4.3	-2,954	0,003
Var	30.150	7.3			29.100	4.7		

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, IQR: IQR: Çeyrek Değerler Genişliği

Niceliksel ölçekli gözlemi verilen iki örneklemin dağılımlarını incelemek için parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Z ve p değerleri bu testten elde edilmiştir.

- ✓ Çalışmaya katılan hastaların hastalık süresi(klinik tanının konulması ve tedavinin başlanmasından itibaren geçen süre) ve metabolik sendrom arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve hastalık süresinin artması ile metabolik sendrom arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hastaların hastalık süresi ve metabolik sendrom arasındaki ilişki Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Hastaların Hastalık Süresi ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Değişken		Hastalık süresi (Yıl)				İstatistik	
		Minimum	Maximum	Medyan	IQR	Z	P
Metabolik sendrom	Var	7	39	23	18	-2.385	0.017
	Yok	1	26	16	14		

IQR: Çeyrek Değerler Genişliği

Niceliksel ölçekli gözlemi verilen iki örneklemin dağılımlarını incelemek için parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Z değeri bu testten elde edilmiştir.

- ✓ Hastaların kullandığı duygu durum dengeleyici ilaçlar ve metabolik sendrom arasındaki ilişki incelenmiş ve ilaç grupları ve metabolik sendrom arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hastaların kullandığı duygu durum dengeleyici ilaçlar ve metabolik sendrom arasındaki ilişkinin incelenmesi Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Hastaların Kullandığı Duygu Durum Dengeleyici İlaçlar ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Değişken		Lityum		Depakin		Lityum + Depakin		Lityum + Lamotrijin		Lityum + Karbamazepin		P
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Metabolik sendrom	Var	13	56.5	1	50	3	50	1	16.7	2	66.7	0,495
	Yok	10	43.5	1	50	3	50	5	83.3	1	33.3	

N: Sayı

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında grupların örneklem sayılarının 5'ten küçük olması nedeniyle Fisher Kesin Testi kullanılmıştır.

6.3. Antropometrik Ölçümler, Biyokimyasal ve Hormonal Analizlerin Değerlendirilmesi

- ✓ Katılımcıların antropometrik ölçümleri, hormonal ve biyokimyasal analizleri değerlendirilmiş ve sadece duygu durum dengeleyici kullanan hastalarda kontrollere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak trigliserit, açlık kan şekeri, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarının yüksek, FT3 düzeyi ortalamasının ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Diğer değerlendirmelerin ortalamaları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin, biyokimyasal ve hormonal incelemelerinin ortalamaları ve ortalamaların karşılaştırılması Tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümlerinin, biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Hasta		Kontrol		İstatistik	İstatistik
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	P	T
Total kolesterol	201.63	36.777	206.45	39.687	0.917	0.564
HDL	48.60	15.143	49.90	15.490	0.767	0.380
LDL	116.30	30.602	129.50	35.824	0.819	1.772
D vitamin	48.05	22.216	51.30	16.275	0.045	0.746
Değişken	Hasta		Kontrol		İstatistik	İstatistik
	Medyan	IQR	Medyan	IQR	Z	P
Trigliserit	166.50	173	111.50	93	-2.396	0.017

Değişken	Hasta Medyan	Hasta IQR	Kontrol Medyan	Kontrol IQR	Z	P
Açlık kan şekeri	89.00	17	85.00	13	-2.725	0.006
Açlık insulin	10.9950	10.03	9.5500	7.07	-0.948	0.343
HOMA-IR	2.4000	2.75	2.0250	1.45	-1.044	0.296
HbA1C	5.200	2.3	5.300	0.5	-0.641	0.521
TSH	2.2900	1.84	2.0500	1.54	-0.505	0.613
FT3	2.8750	0.49	3.2150	0.43	-4.042	0.000
FT4	1.02000	0.190	1.02000	0.218	-0.313	0.754
AgRP	30.4650	3.81	30.5600	3.25	-0.919	0.358
Sensitive CRP	0.18950	0.263	0.10200	0.213	-1.169	0.242
Sistolik KB	130.00	28	120.00	20	-3.891	0.000
Diastolik KB	80.00	18	80.00	10	-2.625	0.009
VKİ	27.200	6.4	27.300	4.1	-0.943	0.346
Bel-kalça oranı	0.92900	0.106	0.94950	0.114	-0.616	0.538

SS:Standart Sapma, HDL:High Density Lipoprotein, LDL:Low Density Lipoprotein, HOMA-IR:The Homeostatic Model Assessment of İnsülin Resistance, HbA1C:HemoglobinA1C, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, FT3:Free Triiodotironin, FT4:Free Tiroksin, AgRP:Agouti Related Peptid, CRP:C Reactive Protein, KB: Kan Basıncı, VKİ: Vücut Kütle İndeksi

Değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ikili karşılaştırmalarda parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup için Student t testi kullanılmıştır.

Tabloda yer alan Z değeri Mann Whitney U ve t değeri iki bağımsız grup için Student T testinden elde edilmiştir.

- ✓ Katılımcıların VKİ ve serum AGRP düzeyleri değerlendirilmiş ve $18.0 \leq VKİ \leq 24.9$ olan hasta sayısı ve kontrol sayısı ile $VKİ > 24.9$ olan hasta sayısı ve kontrol sayısı arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca $18.0 \leq VKİ \leq 24.9$ olan katılımcılar ile $VKİ > 24.9$ olan katılımcılar arasında serum AgRP değerleri açısından anlamlı bir farklılık da tespit edilmemiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında VKİ ve serum AgRP düzeyinin karşılaştırılması Tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında VKİ ve Serum AGRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Değişken	VKİ	Hasta			Kontrol			Z	P
		N	Medyan	IQR	N	Medyan	IQR		
AgRP	$18.0 \leq VKİ \leq 24.9$	11	30.3700	4.24	10	31.0200	3.72	-0.035	0.972
	$VKİ > 24.9$	29	30.5600	3.75	30	30.5150	3.21	-1.077	0.282

N:Sayı, IQR:İnter Quartile Range, VKİ: Vücut Kütle İndeksi, AgRP:Agouti Related Peptid

- ✓ Katılımcılarda metabolik sendrom ve serum AGRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında, metabolik sendrom tanısı alan ve almayan katılımcılar arasında serum AgRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarında metabolik sendrom varlığına göre serum AgRP düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 22’de özetlenmiştir.

Tablo 22. Hasta ve Kontrol Gruplarında Metabolik Sendrom Varlığına Göre Serum AgRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Değişken		Hasta			Kontrol			İstatistik	İstatistik
		AgRP			AgRP				
		N	Medyan	IQR	N	Medyan	IQR	Z	P
Metabolik Sendrom	Var	20	30.4650	10.97	11	30.7600	15.86	-1.091	0.275
	Yok	20	30.9350	8.47	29	30.2700	5.21	-0.352	0.725

N: Sayı, IQR:İnter Quartile Range, AgRP:Agouti Related Peptid

- ✓ Metabolik parametreler ile alkol ve sigara kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde kontrol grubunda alkol kullanımı ile total kolesterol ve LDL, sigara kullanımı ile HDL arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu karşılaştırma Tablo 23 ve 24'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Kontrol Grubunda Sigara Kullanımı ve HDL Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Değişken	Sigara Kullanımı								İstatistik
	Hayır		Günde 1-10		Günde 11-20		Günde 20'den fazla		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
HDL (Kontrol Grubu)	22	55	4	10	8	20	6	15	0.016
Median	54.50		39.00		43.00		31.00		
IQR	17		14		35		16		

N:Sayı, IQR:İnter Quartile Range

Tablo 24. Kontrol Grubunda Alkol Kullanımı ile Total Kolesterol ve LDL Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Değişken	Alkol kullanımı				İstatistik
	Hayır		Ayda 1-2 defa		
	N	%	N	%	P
Total kolesterol (Kontrol Grubu)	27	67.5	13	32.5	0.033
Medyan	194.00		215.00		
IQR	47		82		
Trigliserit (Kontrol Grubu)	27	67.5	13	32.5	0.035
Medyan	108.00		133.00		
IQR	103		102		

N: Sayı, IQR:İnter Quartile Range

Normal dağılım göstermeyen bu gruplarda (üç ya da daha fazla sayıda) grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını test etmek amacıyla Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

- ✓ Hastaların kullandıkları duygu durum dengeleyici ilaç grupları ve metabolik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde D vitamini açısından gruplar arasında anlamlı bir istatistiki fark saptanmıştır. Bu karşılaştırma Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Hastaların Kullandıkları Duygu Durum Dengeleyici İlaç Grupları ve Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki

Değişken (ortalama)	Lityum	Depakin	Lityum +	Lityum +	Lityum +	P
			Depakin	Lamotrijin	Karbamazepin	
VKİ	26.700	30.800	31.900	30.117	27.067	0.233
Sistolik KB	132.61	135.00	125.00	143.33	136.67	0.394
Diastolik KB	79.78	80.00	78.33	84.17	83.33	0.684
Total kolesterol	196.57	213.50	197.50	212.67	218.67	0.753
Trigliserit	180.30	349.00	198.67	265.50	158.33	0.433
HDL	49.65	37.50	46.50	41.17	67.00	0.388
LDL	113.17	133.00	111.33	125.83	120.00	0.721
HOMA-IR	5.746	7.965	3.338	2.315	1.133	0.095
Açlık İnsülini	18.160	22.255	15.251	10.910	6.393	0.246
AKŞ	96.74	145.00	88.17	86.50	77.67	0.065
Bel/Kalça	0.951	0.904	0.905	0.946	0.889	0.689
HbA1C	8.904	29.700	10.050	13.767	13.167	0.458
Dvit	44.04	90.00	63.17	35.83	45.00	0.029

Değişken (ortalama)	Lityum	Depakin	Lityum + Depakin	Lityum + Lamotrijin	Lityum + Karbamazepin	P
Sensitive CRP	0.420	0.304	0.153	0.220	0.187	0.788
TSH	2.623	2.500	4.985	2.978	1.723	0.430
FT3	2.829	2.610	2.796	2.875	2.826	0.670
FT4	1.039	1.200	1.000	1.000	1.256	0.230
AgRP	31.674	29.865	30.140	30.653	30.503	0.521

HDL:High Density Lipoprotein, LDL:Low Density Lipoprotein, HOMA-IR:The Homeostatic Model Assessment of İnsülin Resistance, HbA1C:HemoglobinA1C, TSH: Thyroid Stimulating Hormone, FT3:Free Triiodotironin, FT4:Free Tiroksin, AgRP:Agouti Related Peptid, CRP:C Reactive Protein, KB: Kan Basıncı, VKİ: Vücut Kütle İndeksi

6.4. Psikometrik Değerlendirmeler

- ✓ Hasta ve kontrol grupları DEBQ alt ölçekleri açısından incelendiğinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmış olup, hasta grubunda daha çok kısıtlayıcı yeme davranışı gözlenirken, kontrol grubunda daha çok dışsal yeme davranışı gözlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının DEBQ alt ölçekleri açısından karşılaştırılması tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. Hasta ve Kontrol Gruplarının DEBQ Alt Ölçekleri Açısından İncelenmesi

Değişken	Hasta		Kontrol		p
	N	%	N	%	
Kısıtlayıcı	18	46.2	11	28.9	0.046
Duygusal	6	15.4	2	5.3	
Dışsal	15	38.5	25	65.8	

N: Sayı

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında bir grubun örneklem sayısının 5'ten küçük olması nedeniyle Fisher Kesin Testi kullanılmıştır.

- ✓ Katılımcılar VKİ'lerine göre gruplandırılıp DEBQ alt ölçekleri açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu karşılaştırma tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. VKİ'nin DEBQ Alt Ölçekleri Açısından İncelenmesi

Değişken	Normal $18.0 \leq \text{VKİ} \leq 24.9$		Obez $(\text{VKİ}) > 24.9$		İstatistik
	N	%	N	%	P
Kısıtlayıcı	4	20	25	43.9	0.140
Duygusal	2	10	6	10.5	
Dışsal	14	70	26	45.6	

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında bir grubun örneklem sayısının 5'ten küçük olması nedeniyle Fisher Kesin Testi kullanılmıştır.

- ✓ Katılımcılar metabolik sendrom tanısı alanlar ve almayanlar olarak gruplandırılıp metabolik sendrom açısından, yeme davranışları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir istatistiki fark bulunmamıştır. Bu karşılaştırma Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28. Metabolik Sendrom Açısından DEBQ Alt Ölçeklerinin İncelenmesi

Değişken	Metabolik sendrom var		Metabolik sendrom yok		İstatistik
	N	%	N	%	
Kısıtlayıcı	12	38.7	17	37	0.796
Duygusal	4	12.9	4	8.7	
Dışsal	15	48.4	25	54.3	

N: Sayı

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında grupların örneklem sayılarının 5’ten küçük olması nedeniyle Fisher Kesin Testi kullanılmıştır.

6.5. Bulguların Özeti

6.5.1. Tanısal Bulguların Özeti

- ✓ Hasta grubundan 20 (%50), kontrol grubundan 11 (%27.5) kişi metabolik sendrom tanısı almıştır. Metabolik sendrom varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olmakla beraber p değeri 0.066 saptanmıştır.
- ✓ Hasta ve kontrol gruplarında metabolik sendrom tanısı almış olan katılımcıların suisit oranları karşılaştırılmış ve metabolik sendrom ile suisit arasında anlamlı bir istatistiki sonuç bulunmamıştır.
- ✓ Hasta ve kontroller arasında VKİ ve metabolik sendrom arasındaki ilişki araştırılmış ve metabolik sendrom tanısı alan hasta ve kontrollerin VKİ’lerinin istatistiki açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

- ✓ Çalışmaya katılan hastaların hastalık süresi(klinik tanının konulması ve tedavinin başlanmasından itibaren geçen süre) ve metabolik sendrom arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve hastalık süresinin artması ile metabolik sendrom arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
- ✓ Hastaların kullandığı duygu durum dengeleyici ilaç grupları ve metabolik sendrom arasındaki ilişki incelenmiş ve ilaç grupları ile metabolik sendrom arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

6.5.2. Antropometrik Ölçümler, Biyokimyasal ve Hormonal Analizlere Ait Bulguların Özeti

- ✓ Katılımcıların antropometrik ölçümleri, hormonal ve biyokimyasal analizleri değerlendirilmiş ve sadece duygu durum dengeleyici kullanan hastalarda kontrollere kıyasla trigliserit, açlık kan şekeri, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarının istatistiksel anlamlı olarak yüksek, FT3 düzeyi ortalamasının ise düşük olduğu tespit edilmiştir.
- ✓ Katılımcıların VKİ ve serum AGRP düzeyleri değerlendirilmiş ve $18.0 \leq VKİ \leq 24.9$ olan hasta sayısı ve kontrol sayısı ile $VKİ > 24.9$ olan hasta sayısı ve kontrol sayısı arasında ve $18.0 \leq VKİ \leq 24.9$ olan katılımcılar ile $VKİ > 24.9$ olan katılımcılar arasında serum AgRP değerleri açısından anlamlı bir farklılık da tespit edilmemiştir.
- ✓ Katılımcılarda metabolik sendrom ve serum AGRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında, metabolik sendrom tanısı alan ve almayan katılımcılar arasında serum AgRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- ✓ Metabolik parametreler ile alkol ve sigara kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde kontrol grubunda alkol kullanımı ile total kolesterol ve LDL, sigara kullanımı ile HDL arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
- ✓ Hastaların kullandıkları duygu durum dengeleyici ilaç grupları ve metabolik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde D vitamini açısından gruplar arasında anlamlı bir istatistiki fark saptanmıştır.

6.5.3. Psikometrik Bulguların Özeti

- ✓ Hasta ve kontrol grupları DEBQ alt ölçekleri açısından incelendiğinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmış olup, hasta grubunda daha çok kısıtlayıcı yeme davranışı gözlenirken, kontrol grubunda daha çok dışsal yeme davranışı gözlenmiştir.
- ✓ Katılımcılar VKİ'lerine göre gruplandırılıp DEBQ alt ölçekleri açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte $18.0 \leq VKİ \leq 24.9$ olanlarda daha çok dışsal yeme davranışı görülürken, $(VKİ) > 24.9$ olanlarda kısıtlayıcı ve dışsal yeme davranışı görülmüştür.
- ✓ Katılımcılar metabolik sendrom tanısı alanlar ve almayanlar olarak gruplandırılıp metabolik sendrom açısından, yeme davranışları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır.

6.5.4. Bulguların Işığında Varsayımların Değerlendirilmesi

- a. Tedavide sadece duygu durum dengeleyici ile takip edilen bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı bir fark olacaktır varsayımı istatistiksel açıdan doğrulanmamıştır fakat $p=0.066$ saptandığından olgu sayısının arttırılarak varsayımın tekrar değerlendirilmesi uygun olacaktır.
- b. Tedavide sadece duygu durum dengeleyici ile takip edilen bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında agouti related peptid düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanacaktır varsayımı doğrulanmamıştır.
- c. Metabolik sendrom tanısı alan ve almayan gruplar arasında metabolik sendrom ve suisit arasındaki ilişkisi araştırılmış, katılımcılardan metabolik sendrom tanısı almayanlarda suisit oranı daha fazla saptanacaktır varsayımı doğrulanmamıştır.
- d. Bipolar bozukluk hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu, DEBQ'nun alt boyutları olan kısıtlayıcı, duygusal ve dışsal yeme davranışları açısından kıyaslandığında, bipolar bozukluk hasta grubunda kısıtlayıcı ve duygusal yeme davranışı anlamlı olarak daha sık saptanacaktır varsayımı kısmen doğrulanmış ve bipolar bozukluk hasta grubunda kısıtlayıcı yeme davranışı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptanmıştır.

7.TARTIŞMA

Bipolar bozukluk hastalığı olan bireyler, genel popülasyon ve majör depresif bozukluk hastalığı olanlardan daha büyük bir prematür mortalite riskine sahiptir. (54) Duygudurum bozukluğu olan hastaların 1916'lara uzanan metabolik sendromu düşündüren erken dönem mortalite verileri prematür mortalitedeki bu artışı yansıtmaktadır. (56)

Literatürde bipolar bozukluk hastalarında metabolik sendromla ilişkili olabileceği düşünülen serum ghrelin, serum rezistin gibi hormonal ve daha başka birçok biyokimyasal parametreyle ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen çalışmamız bipolar bozukluk hastalarında metabolik sendromun serum AgRP ve yeme davranışı ile ilişkisini incelemesi bakımından ilktir.

Bu çalışmada sadece duygu durum dengeleyici ile takip edilen bipolar bozukluk hastalarında metabolik değişiklikler ile serum agouti related peptid seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve metabolik sendrom açısından DEBQ'nun(The Dutch Eating Behavior Questionnaire) alt boyutları olan kısıtlayıcı, duygusal ve dışsal yeme davranışlarından alınan puanların farklılaşıp farklılaşmadığını görmek amaçlanmıştır.

Elde edilen bulgular örneklem özellikleri, tanısal değerlendirmenin tartışması antropometrik ölçümler, biyokimyasal ve hormonal analizlere ait bulguların tartışması psikometrik değerlendirmelerin tartışması bölümlerinde ayrı ayrı tartışılacaktır.

7.1. Örneklem Özellikleri

- ✓ Örneklem Temmuz 2016 ile Kasım 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Affektif Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran, belirlenen kriterlere uygun 40'ı bipolar bozukluk tanımlı hasta ve 40'ı gönüllü 80 kişiden oluşturulmuştur. Kontrol grubu hasta grubuna yaş ve cinsiyet açısından benzer 40 kişiden oluşturulmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması 49.38(SS:11.181), kontrol grubunun yaş ortalaması 45.80(SS:6.884) olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır(p:0.090). Hasta ve kontrol gruplarında kadın ve erkek sayıları eşit olup, her grupta 20(%50) kadın ve 20(%50) erkek bulunmaktadır.

Çalışmaya katılan hastalara yapılan SCID yanı sıra hastaların poliklinik izlem kartlarından alınan bilgiler ile tanıları yeniden gözden geçirilmiştir.

- ✓ Hasta grubu sadece duygu durum dengeleyici tedavisi kullanan bipolar bozukluk tanılı katılımcılardan oluşturulmuştur. Hastalardan 22(%55) tanesi sadece lityum, 2(%5) tanesi sadece valproikasıit, 8(%20) tanesi lityum+valproikasıit, 6(%15) tanesi lityum+lamotrijin, 2(%5) tanesi lityum+karbamazepin kullanmaktadır. Lityum kullanan hastaların ortalama lityum dozu 900mg/g olup, kan lityum düzeyi ortalaması 0.67 mEq/L, valproikasıit kullanan hastaların valproiaksit dozu ortalaması 1125 mg/g, kan valproikasıit düzeyi 58.2mg/ml, karbamazepin kullanan hastaların karbamazepin dozu ortalaması 300mg/g, lamotrijin kullanan hastaların lamotrijin dozu ortalaması 200 mg/g 'dir.
- ✓ Hasta grubundaki katılımcıların hastalıklarının başlama yaşı minimum 18, maximum 54, ortanca değeri 29.50, hastalık süreleri minimum 1yıl, maximum 39 yıl olup ortanca değeri 20 yıldır.
- ✓ Kontrol grubunun %50'si, hasta grubunun %70'i sigara kullanmamaktadır. Kontrol grubunun %67.5'i, hasta grubunun %72.5'i alkol kullanmamaktadır. . Sigara(p:0.371) ve alkol(p:0.066) kullanım miktarları açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

7.2. Tanısal Değerlendirmenin Tartışması

- ✓ Metabolik sendrom birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir. (7) Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF (Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması) çalışmasının sonuçlarına göre 2000 yılı itibariyle MetS'un 30 yaş üzerindeki nüfusumuzun %37'sinde bulunduğu ve başka ülkelere kıyasla daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Yine ülkemizde 2004 yılında yapılan Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı ATP-III' e göre %33,9 olarak saptanmıştır.(9) 2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı

çalışmada, yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57.7 olarak saptanmıştır. (10) Türkiye’ de Yumru ve arkadaşları bipolar bozukluğu olan hastalarda ATP-III’ e göre MS sıklığını kadınlarda %36,2, erkeklerde %29,5 olarak saptamışlardır(8). Altınbaş ve arkadaşlarının iki uçlu bozuklukta metabolik sendrom yaygınlığının mevsimsel değişimi çalışmasında iki uçlu bozukluk tip 1 hastaları arasında metabolik sendrom tanısının yaygınlığı kış, ilkbahar, yaz ve sonbahar olmak üzere sırasıyla %42.9, %42.9, %34.7 ve %34.7saptanmıştır.

- ✓ Bizim çalışmamızda hasta grubundan 20 (%50), kontrol grubundan 11 (%27.5) kişi metabolik sendrom tanısı almıştır. Metabolik sendrom varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olmakla beraber p: 0.066 saptanmıştır. Metabolik sendromun sıklığının farklı coğrafik ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlamalara, popülasyonların yaş ve cinsiyetine göre, hasta grubunda ise bütün bunlara ek olarak hastalık süresi, kullanmış olduğu ilaçların özelliklerine göre değişmekte olduğu düşünülürse sonuçlar literatürle uyumlu saptanmasına rağmen örneklem hacminin arttırılarak bu çalışmanın doğrulanması uygun olacaktır.
- ✓ Çalışmamızda hasta grubundaki katılımcıların hastalık süresi(klinik tanının konulması ve tedavinin başlanmasından itibaren geçen süre) ve metabolik sendrom arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve hastalık süresinin artması ile metabolik sendrom arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
- ✓ Son yıllarda yapılan çalışmalarda serum kolesterol ve serum trigliserit seviyeleri ile suisit girişimi arasında farklı sonuçlar ortaya konmaktadır.(195) Ataoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında intihar girişimi ile düşük serum kolesterolü arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir.
- ✓ Bu çalışmalardan yola çıkılarak hasta ve kontrol gruplarında metabolik sendrom tanısı almış olan katılımcıların suisit oranları karşılaştırılmış ve metabolik sendrom ile suisit arasındaki ilişki ile ilgili anlamlı bir istatistiki sonuç bulunmamıştır.
- ✓ (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)’nda bir başka özellik kadınların %63.6’sının erkeklerin %34.5’inin obez olduğunun saptanmasıdır. (10) TURDEP-2 çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %32’ünde abdominal obezite görülmektedir.

- ✓ Bizim çalışmamızda da hasta ve kontroller arasında VKİ ve metabolik sendrom arasındaki ilişki araştırılmış ve metabolik sendrom tanısı alan hasta ve kontrollerin VKİ'lerinin istatistiki açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.
- ✓ Yapılan çalışmalarda sedasyon ve iştah artışı yapan farmakolojik tedavi ile metabolik sendromu oluşturan parametrelerin daha da kötüleştiği gösterilmiştir. (62) Bipolar Bozukluk Merkezinde tedavi edilmiş 171 hastadan oluşan bir grupta NCEP ATP III kriterleri dikkate alınarak metabolik sendromun sıklığı araştırılmıştır. Örneklem grubunun %30'unun NCEP-ATP III ölçütlerini karşılaması genel topluma göre bipolar bozukluğu olan hastaların alarm verici düzeyde yüksek prevalans taşıdığına işaret etmektedir. Kiloyu etkileyen yaşam tarzı ve ilaç gibi birçok faktörün olması nedeniyle, obezite ile bipolar bozukluğunu bağlayan mekanizmaları inceleyen mevcut veriler arasında uyumsuzluklar tespit edilmiştir. Danimarka' da yapılan çalışmada kilo alımının; kadın cinsiyet, tanı anındaki kilo ve antidepresan kullanımı ile ilişkili olduğunu fakat lityum veya antipsikotik kullanımı ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir. (67) Bundan farklı olarak kilo alımının antipsikotik kullanımı ile ilişkili olduğunu fakat lityum kullanımı ile ilişkili olmadığı bildiren çalışmada vardır. (68) Son dönemde yapılan büyük bir çalışmada obezitenin bipolar bozukluğu olanlarda yaygın olduğunu, hasta ve tedavi değişkenleriyle karmaşık bir şekilde ilişkili olduğunu doğrulamıştır.
- ✓ Çalışmamızda hastaların kullandığı duygu durum dengeleyici ilaç grupları ve metabolik sendrom arasındaki ilişki incelenmiş ve ilaç grupları ile metabolik sendrom arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

7.3. Antropometrik Ölçümler, Biyokimyasal ve Hormonal Analizlere Ait Bulguların Tartışması

- ✓ Katılımcıların antropometrik ölçümleri, hormonal ve biyokimyasal analizleri değerlendirilmiş ve sadece duygu durum dengeleyici kullanan hastalarda kontrollere kıyasla trigliserit, açlık kan şekeri, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, FT3 düzeyi ortalamasının ise düşük olduğu diğer parametrelerde ise anlamlı bir istatistiksel farkın olmadığı tespit edilmiştir.

- ✓ Lityumun tiroid bezinde yoğunlaşarak tiroid hormonlarının üretim aşamasında tiroid bezine iyot alımını, iotironinlerin T3 ve T4'e dönüşümünü ve tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımı gibi birden fazla üretim basamağını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bunların dışında lityum tiroid bezinin iyodini konsantre etme ve yeterince iyodinli tiroglobulin sentezleme yeteneğini de baskılar. Çalışmamızdaki FT3 düşüklüğünün nedeni olarak lityumun, tiroid bezi dışında (periferde) T4'ün deiyonize olarak T3'e dönüşümünü azaltmış olabileceği düşünülmüştür. (196)
- ✓ Yakın zamanda bipolar bozuklukta metabolik yan etkiler ve adipokinler arası ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Leptin düzeyleri ile metabolik sendrom arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada abdominal obesite ile leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (197). Başka bir çalışmada atipik antipsikotik kullanan İUB hastalarında yüksek serum leptin seviyeleri saptanmıştır (198). Bu bulgu adipokinlere bağlı metabolik değişikliklerde kullanılan ilaçların, adipokinler aracılığıyla metabolik değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir. Ghrelin seviyeleri ile İUB arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer bir çalışmada, ghrelin İUB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (199). Psikiyatrik hasta grubunda rezistinle ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. İUB hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek rezistin düzeyleri saptanmasına rağmen metabolik parametrelere bakıldığında serum rezistin seviyeleri açısından hastalar ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda AgRP aktivitesinin en iyi belirlenen yönü, ilgili proteinin besin alımını arttırıcı ve güçlü bir istah arttırıcı etkisinin bulunmasıdır. Bu etkisi transgenik farelerin de hiperfajik ve obez oldukları ve farelerde intraserebroventrikuler (i.c.v.) AgRP uygulandığında kısa ve uzun vadeli hiperfaji ve obeziteye yol açması bulgularıyla teyit edilmistir. (200) Ayrıca enerji sarfiyatını azalttığı (veya baskıladığı) ve bu sayede enerji homeostazını etkilediği de rapor edilmiştir. (201) AgRP düzeylerinin RNA müdahalesi sonucu %50 azaltılmasıyla besin almında değişikliye yol açmaksızın artan enerji harcaması ve vücut kilo kaybı ile sonuçlandığı ortaya koyulmuştur. (202) Özetle, bu bulgular AgRP tarafından enerji harcamasındaki

değişimlerin enerji hemostazı düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

- ✓ Bu bulgulardan yola çıkılarak katılımcıların serum AGRP düzeyleri ile VKİleri ve metabolik sendrom arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve $18.0 \leq VKİ \leq 24.9$ olan katılımcıların sayısı ile $VKİ > 24.9$ olan katılımcıların sayısı arasında ve $18.0 \leq VKİ \leq 24.9$ olan katılımcılar ile $VKİ > 24.9$ olan katılımcılar arasında serum AgRP değerleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.
- ✓ Ayrıca katılımcılarda metabolik sendrom ve serum AgRP düzeyleri değerlendirildiğinde metabolik sendrom tanısı alan ve almayan katılımcılar arasında serum AgRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum literatür bilgileri ile uyumlu değildir. İleri araştırmalarda örneklem sayısının ve her katılımcı için AgRP düzey tespiti için testin 2 ya da 3 defa tekrarlanmasının testin doğruluğunu arttıracak göz önünde bulundurularak kullanılacak olan kit sayısının arttırılması uygun olacaktır.
- ✓ Son yıllarda sigara kullanımının plazma lipidlerini olumsuz yönde etkilediğinin anlaşılması ve bunun sigara kullanımı ile hızlanmış ateroskleroz ilişkisinin izah edilmesinde yeni bir patogenik mekanizma olarak ileri sürülmesi bu konuda birçok araştırmanın yapılmasına yol açmıştır. Hulley ve arkadaşları sigara ve alkol kullanımı ile diyet alışkanlıklarının HDL üzerine olan etkisini araştırmış olup çalışma hepsi erkek olan 301 kişi üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan alkol miktarı ve diyet değişikliği de lipidler üzerine etkili olduğundan sigaranın lipidler üzerine etkisini değerlendirmek mümkün değildir. Ancak günlük sigara tüketimleri azaltılan grupta HDL kolesterol miktarının yükseldiği bildirilmiştir.(203) Başka bir çalışmada Helden ve arkadaşları 360 kişilik bir seride sigara kullanımının HDL kolesterol miktarının %36 oranında düşürdüğünü bildirmiştir.(204)
- ✓ Bizim çalışmamızda da metabolik parametreler ile alkol ve sigara kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde kontrol grubunda alkol kullanımı ile total kolesterol ve LDL yüksekliği, sigara kullanımı ile HDL düşüklüğü arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur.

7.4. Psikometrik Değerlendirmelerin Tartışması

- ✓ Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları DEBQ alt ölçekleri açısından incelendiğinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmış olup, hasta grubunda daha çok kısıtlayıcı yeme davranışı gözlenirken, kontrol grubunda daha çok dışsal yeme davranışı gözlenmiştir. Katılımcılar metabolik sendrom tanısı alanlar ve almayanlar olarak gruplandırılıp metabolik sendrom açısından, yeme davranışları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır.
- ✓ Katılımcılar VKİ'lerine göre gruplandırılıp DEBQ alt ölçekleri açısından incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte $18.0 \leq \text{VKİ} \leq 24.9$ olanlarda daha çok dışsal yeme davranışı görülürken, $\text{VKİ} > 24.9$ olanlarda kısıtlayıcı ve dışsal yeme davranışı görülmüştür.
- ✓ 2014 yılında Hacettepe Üniversitesi Klinik Psikoloji Bilim Dalı tarafından yapılan Kadınlarda Yeme Stili ve İpucu Etkisi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi ve Obezite Sorununda Maruz Bırakma ve Tepki Önlemeye Dayalı Psikoeğitim Programının Etkinliğinin Araştırılması ile ilgili çalışmada aşırı kilo/obezite sorunu olan katılımcıların normal kilodakilere kıyasla daha fazla duygusal yeme ve kısıtlayıcı yeme davranışı gösterdiği görülmüştür. Bu çalışma $\text{VKİ} > 24.9$ olanlarda daha çok kısıtlayıcı ve dışsal yeme davranışı görüldüğü bulgusunu kısmen desteklemektedir.
- ✓ Hacettepe Üniversitesi Klinik Psikoloji Bilim Dalı tarafından yapılan bu çalışmada psikoeğitimden iki ay sonraki takip ölçümü dışsal yemenin zaman içinde düştüğünü göstermiştir.
- ✓ Bu bulgulara göre metabolik sendromun en önemli yordayıcılarından biri olan obeziteyi farklı boyutlarıyla ele almanın, yeme davranışı ve bunu başlatan faktörlerin detaylı bir şekilde ele alınmasının ve psikoeğitimin, ilaç kullanımı veya bariatrik ameliyat gibi çeşitli tedavilere de katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

8. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YANLARI ve KISITLILIKLARI

8.1. Çalışmanın Güçlü Yanları:

Literatürde bipolar bozukluk hastalarında metabolik sendromla ilişkili olabileceği düşünülen serum ghrelin, serum rezistin gibi hormonal ve daha başka birçok biyokimyasal parametreyle ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen çalışmamız bipolar bozukluk hastalarında metabolik sendromun serum AgRP düzeyi ve yeme davranışı ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Metabolik sendrom tanısının konulmasını sağlayan bel çevresi, tansiyon arteriyel değeri açlık kan şekeri, trigliserid, HDL değerlerinin ölçümü yanısıra metabolik sendromun yordayıcısı olabileceği düşünülen HbA1c, açlık insulini, HOMA-IR, total kolesterol, LDL, TSH, FT3, FT4, D vitamini, sensitive CRP, AgRP, boy, kilo, BMI, kalça çevresi gibi geniş bir değerlendirmenin yapıldığı disiplinler arası bir araştırma olması çalışmamızın güçlü yanlarından biridir.

8.2. Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın kesitsel desende olması, hastaların daha önceden kullanmış olduğu psikotrop ilaçların etkisinin hesaba katılmaması kesin bir nedensellik ilişkisi kurulmasını engellemektedir. Tedavi modalitelerinin metabolik sendrom üzerine olan etkisini aydınlatmak için bu alanda yapılacak, sadece antipsikotik ilaç tedavisi ile izlenen bir grubun daha eklendiği, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın verileri 3. basamak özelleşmiş bir klinikten elde edilmesi ve olgu sayısının azlığı nedeniyle sonuçların genellenebilirliği kısıtlıdır.

Kullanılan ölçeğin özbildirim ölçeği olması ve özellikle düşük eğitim seviyesindeki kişilerin zorlanabileceği gibi etkenler çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma metabolik sendromun, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopati olması ve metabolik sendrom açısından risk grubu olan bipolar bozukluk tanısı ile izlenen hastalar için olumsuz sonuçlara yol açabilecek bir tablonun ucuz bir yöntemle erken yakalanabileceğinin farkındalığını arttırması açısından önemlidir.

Metabolik sendromun en önemli yordayıcılarından biri olan obeziteyi farklı boyutlarıyla ele almanın, yeme davranışı ve bunu başlatan faktörlerin detaylı bir şekilde ele alınmasının ve psikoeğitimin, ilaç kullanımı veya bariatrik ameliyat gibi çeşitli tedavilere büyük oranda katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Metabolik sendromun temel yordayıcısı olan obeziteye yeni bir bakış açısı katabileceği düşünülen serum AgRP düzeyi ve yeme davranışı ile ilişkisini inceleyen disiplinler arası araştırmaların sürdürülmesi, metabolik sendromdan koruma ve bulguların yakalanması halinde erken tedaviye yönlendirme ve psikoeğitimin hastaların hayat kalitelerini nasıl değiştirdiğini araştıran izlem çalışmalarının yapılması önerilir.

10. ÖZET

DOLAPOĞLU, N. (2017) BİPOLAR BOZUKLUKTA METABOLİK SENDROMUN AGOUTİRELATED PEPTİD VE YEME DAVRANIŞI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ: Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırmalı Kesitsel Bir Çalışma Tıpta Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir.

Giriş: Metabolik Sendrom(MS); dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen, patogenezinde insülin direncinin rol oynadığı sıklığı yaşla birlikte artış gösteren bir hastalıktır. MS' un veya bileşenlerinin neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlar tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralara doğru ilerlemektedir. Son yıllarda bipolar bozukluk ve şizofrenisi olan hastalarda MS sıklığını araştıran çalışmalara önem verilmektedir. Bu çalışmalarda MS ve ilişkili metabolik bozukluklar genel popülasyona göre daha yüksek oranlarda görülmektedir. Fagiolini ve arkadaşları, Bipolar bozukluğu olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada MS sıklığını %30 olarak saptamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmada Yumru ve arkadaşları bipolar bozukluğu olan hastalarda ATP-III' e göre MS sıklığını kadınlarda %36,2, erkeklerde %29,5 olarak bulmuşlardır.

Amaç: Bu çalışmada sadece duygu durum dengeleyici ile takip edilen bipolar bozukluk hastalarında metabolik değişiklikler ile serum agouti related peptid seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve metabolik sendrom açısından DEBQ'nun (The Dutch Eating Behavior Questionnaire) alt boyutları olan kısıtlayıcı, duygusal ve dışsal yeme davranışlarından alınan puanların farklılaşıp farklılaşmadığını görmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Ege Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Affektif Hastalıklar Tedavi Birimi tarafından izlenmekte olan, DSM-IV ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanı kriterlerini karşılayan ve en az üç aydır koruyucu tedavi olarak sadece duygu durum dengeleyici kullanan 20 kadın, 20 erkek toplam 40 hasta alınmıştır.

Hastaların bu ilaçlar dışındaki psikotrop, antilipidemik ve antidiyabetik ilaçları en az altı aydır kullanmıyor olmaları şart koşulmuştur.

Sağlıklı kontrol grubu çalışmaya katılmaya gönüllü olan hayatında hiç duygu durum dengeleyici kullanmamış, halen hiçbir psikotrop, antilipidemik ve antidiyabetik ilaç kullanmayan; hasta grubuyla örneklem sayısı cinsiyet, yaş özellikleri bakımından benzer olmasına dikkat edilerek 40 kişi ile oluşturulmuştur. Çalışmaya katılma kriterlere uygun olan kişiler psikiyatrik muayeneden geçirilmiştir.

Veri toplama aracı olarak sosyodemografik özellikleri; hasta grubu için hastalık bilgilerini, kullanılan psikotroplarla ilgili bilgileri, biyokimyasal, hormonal ve antropometrik bilgileri içeren olgu rapor formu doldurulmuştur.

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların aynı gün içinde veya en kısa zamanda görüşmeci tarafından psikometrik değerlendirmelerinin yapılması sağlanmıştır.

Bulgular: Hasta grubundan 20 (%50), kontrol grubundan 11 (%27.5) kişi metabolik sendrom tanısı almıştır. Metabolik sendrom varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş olmakla beraber p değerı 0.066 saptanmıştır.

Hasta ve kontroller arasında VKİ ve metabolik sendrom arasındaki ilişki araştırılmış Metabolik sendrom tanısı alan hasta ve kontrollerin VKİ'lerinin istatistiki açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların hastalık süresi ve metabolik sendrom arasındaki ilişki değerlendirilmiş hastalık süresinin artması ile metabolik sendrom arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Katılımcıların antropometrik ölçümleri, hormonal ve biyokimyasal analizleri değerlendirilmiş hastalarda kontrollere kıyasla trigliserit, açlık kan şekeri, sistolik ve

diyastolik kan basıncı ortalamalarının istatistiksel anlamlı olarak yüksek, FT3 düzeyi ortalamasının ise düşük olduğu tespit edilmiştir.

Metabolik parametreler ile alkol ve sigara kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde kontrol grubunda alkol kullanımı ile total kolesterol ve LDL, sigara kullanımı ile HDL arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grupları DEBQ alt ölçekleri açısından incelendiğinde, hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptandı, hasta grubunda daha çok kısıtlayıcı yeme davranışı gözlenirken, kontrol grubunda daha çok dışsal yeme davranışı gözlenmiştir.

Katılımcılar VKİ'lerine göre gruplandırılıp DEBQ alt ölçekleri açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte $18.0 \leq (VKİ) \leq 24.9$ olanlarda daha çok dışsal yeme davranışı görülürken, $(VKİ) > 24.9$ olanlarda kısıtlayıcı ve dışsal yeme davranışı görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışma metabolik sendromun, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopati olması ve metabolik sendrom açısından risk grubu olan bipolar bozukluk tanısı ile izlenen hastalar için olumsuz sonuçlara yol açabilecek bir tablonun ucuz bir yöntemle erken yakalanabileceğinin farkındalığının arttırması açısından önemlidir.

Metabolik sendromun en önemli yordayıcılarından biri olan obeziteyi farklı boyutlarıyla ele almanın, yeme davranışı ve bunu başlatan faktörlerin detaylı bir şekilde ele alınmasının ve psikoeğitimin, ilaç kullanımı veya bariatrik ameliyat gibi çeşitli tedavilere büyük oranda katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Metabolik sendromun temel yordayıcısı olan obeziteye yeni bir bakış açısı katabileceği düşünülen serum AgRP düzeyi ve yeme davranışı ile ilişkisini inceleyen disiplinler arası araştırmaların sürdürülmesi, metabolik sendromundan koruma ve bulguların yakalanması halinde erken tedaviye yönlendirme ve psikoeğitimin hastaların hayat kalitelerini nasıl değiştirdiğini araştıran izlem çalışmalarının yapılması önerilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Bipolar Bozukluk, Metabolik sendrom, AgRP(Agouti Related Peptid), Yeme Davranışı

11. ABSTRACT

DOLAPOĞLU, N. (2017) ASSESSMENT of THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC SYNDROME AGOUTI RELATED PEPTID AND EATING BEHAVIOR IN BIPOLAR DISORDER: A Cross-sectional Comparison Study With Healthy Controls Dissertation, Ege University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Izmir

Introduction: Metabolic Syndrome (MS) is a disease which affects more and more people in the world. The insulin resistance plays a role in its pathogenesis and it has an increasing prevalence with age. Cardiovascular complications caused by MS or its components are moving towards the major cause of deaths. In recent years, attention has been given to the studies associated with the prevalence of MS in patients with bipolar disorder and schizophrenia. These studies shows that MS and related metabolic disorders have been seen at higher rates in bipolar disorder patients than the general population. Fagiolini and colleagues found the prevalence of MS as 30% in a study on patients with bipolar disorder. In a study in our country, Yumru and colleagues found the prevalence of MS according to ATP-III in patients with bipolar disorder as 36.2% in women and 29.5% in men.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the relationship between metabolic changes and serum agouti related peptide levels in bipolar disorder patients used only mood stabilizers and to compare the scores of emotional, restrictive and external eating behaviors with metabolic syndrome and DEBQ (The Dutch Eating Behavior Questionnaire) subscales objective.

Method: A total of 40 patients (20 female, 20 male) who have diagnostic criteria for bipolar disorder according to DSM IV criteria and who only used mood stabilizer as a preventive treatment for at least three months were taken by Ege University department of Psychiatry affective disorders treatment unit.

It is stipulated that patients should not use psychotropic antilipidemic and antidiabetic drugs for at least six months.

The healthy control group included 40 people, Those people was selected according to the similar age and gender characteristics with other group and no use of mood stabilizer in their life-long and no use of antilipidemic and antidiabetic drugs at the time of study.

People who complied with the participation criteria were included in the psychiatric examination.

Social, demographic and anthropometric characteristics, information about psikotrop medication use, blood studies for biochemical panel and hormone levels were recorded.

Psychometric evaluations were conducted by the interviewer within the same day or as soon as possible.

Results: Twenty patients (50%) from the patient group and 11patients (27.5%) from the control group diagnosed with metabolic syndrome. In terms of the presence of metabolic syndrome, there was no statistically significant difference between the groups, with p value of 0.066.

The relationship between BMI and metabolic syndrome between patient and control group was studied. It was found that BMI was seen significantly higher in patients and controls who were diagnosed with the metabolic syndrome.

The relationship between the disease duration and the metabolic syndrome of patients was assessed and there was a statistically significant correlation between the increase in disease duration and the metabolic syndrome.

Antropometric measurements, hormonal and biochemical data were analyzed and Triglyceride, fasting blood glucose levels, systolic and diastolic blood pressure were significantly higher but FT3 level was lower in patients than control group.

When the relationship between metabolic parameters and alcohol and smoking is examined, a statistically significant relationship was found between alcohol use and total kolesterol, LDL, smoking and HDL in the control group.

When the patients and control groups were examined on the basis of DEBQ subscales, a significant difference was found between the patient group and the control group. more restrictive eating behavior was observed in the patient group, the control group had more external eating behavior.

When the participants were grouped according to BMI and the DEBQ subscales are analyzed, statistically significant difference was not found between the groups. While there were more external eating behavior in participants who have $18.0 \leq \text{BMI} \leq 24.9$, there were more restrictive and external eating behavior in participants who have $\text{BMI} > 24.9$.

Conclusion: The metabolic syndrome, is a lethal endocrinopathy which can cause systemic disorders such as abdominal obesity, glucose intolerance or diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, and coronary artery disease (CAD). This syndrome is also associated with bipolar disorder so we may need to pay more attention to early detection of metabolic syndrome in bipolar patients.

Due to the fact that obesity is one of the most important clues of metabolic syndrome, if eating habit can be manipulated with psychoeducation in these patients, we can contribute a good alternative therapy instead of medical or surgical treatments.

It is suggested to continue interdisciplinary studies examining the relationship between metabolic syndrome and serum AgRP level, which is considered to be a new predictor of obesity, prevention of metabolic syndrome and early follow-up treatment in case of detection and psychoeducational monitoring studies on how patients' quality of life changes.

KEYWORDS: Bipolar Disorder, Metabolic syndrome, AgRP (Agouti Related Peptide), Eating Behavior

12. KAYNAKLAR

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. Circulation 2002;106:3143-421.

2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-53.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001;285:2486-2497. Abstract
- 2.Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP.Prospective analysis of the insülin resistance syndrome (syndrome X).Diabetes Care 1992; 41:715-722.
4. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrome. Zentralblatt für innere Medizin 1923; 44:105-127.
- 5.Hansen BC. The metabolic syndrome X. Ann New York Acad Science 1999; 892:1-2
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes Care 1988; 37:1595-1600.
7. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 629-36.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA 2002; 287: 356-9.
9. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. Eur J Clin Nutr. 2007;61:548-53.
10. Mehmet Ali Nahit Şendur, Gülay Sain Güven , Metabolik Sendroma Güncel Bakış, İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 125-131.
11. Mehmet Ali Nahit Şendur, Gülay Sain Güven , Metabolik Sendroma Güncel Bakış, İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18: 125-131.
12. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the

Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003;163:427-36.

13. Yip P, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2773-2776.

14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001;285:2486-2497. Abstract.

15. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.

16. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Available at: URL:http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf.

17. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288:2709-2716.

18. Girman C, Rhodes T, Mercuri M. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. Am J Cardio 2004; 193:136-154.

19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004b; 44:720-732.

20. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287:356-359.

21. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24:683-689.

22. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği , Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009.
23. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA 2003;290:199-206.
24. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005;23:1817-23.
25. Oğuz A, Metabolik Sendrom, Ed.Özata M,Yönem A, Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. baskı. İstanbul:İstanbul Medical yayıncılık;2006:550-65.
26. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. Eur J Clin Nutr. 2007;61:548-53.
27. Balcı M.K, Metabolik Sendrom, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:102-106.
28. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-6.
29. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TURDEP II) sonuçlarının özeti. Erişim: http://www.istanbul.edu.tr/itf/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf.
30. Balcı M.K, Metabolik Sendrom, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:102-106.
31. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1113-32.
32. Balcı M.K, Metabolik Sendrom, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:102-106.
33. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112: 2735-52.

34. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Eng J Med* 2002; 347: 716-25.
35. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
36. Willett WC, Sacks F, Trichopolou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterrean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(Suppl): 1402S-6S.
37. Minehira K, Tappy L. Dietary and lifestyle interventions in the management of metabolic syndrome; present status and future perspective. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1262-9.
38. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
39. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22. 30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 highrisk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
40. Jacob S, Henriksen EJ. Metabolic properties of vasodilating beta blockers: management considerations for hypertensive diabetic patients and patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:690-6.
41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension:

principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.

42. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am Jour Med* 2005; 118:15-22.

43. Druss B, Rosenheck R. Mental disorders and access to medical care in the United States. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1775-1777.

44. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic induced weight gain : a review of the literature. *J. Clin Psychiatry* 2001;62(7): 22-31.

45. Brown S, Birtwistle J, Roe L. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia *Psychol Med* 1999; 29:697-701.

46. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC. 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.

47. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first episode patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:284-289.

48. Thomas P, Raymond P, Charbonnel B, Vaiva G. Are the specific care requirements for patients with schizophrenia and diabetes or with a risk of diabetes? *Eur Psychiatry* 2005; 20:358-363.

49. Holt RG, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:515-523.

50. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity: Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.

51. Basu R, Brar JS, Chengappa KNR, John V, Parepally H, Gershon S. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorderbipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004; 6:314-318.
52. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49:753-760.
53. Poulin MJ, Cortese L, Williams R, Wine N, McIntyre RS. Atypical antipsychotics in psychiatry practice: practical implications for clinical monitoring. *Can J Psychiatry* 2005; 50:555-562.
54. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
55. Taylor V, Macqueen G, Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1034-1041.
56. Malzberg B. Mortality among patients with involution melancholia. *Am J Psychiatry* 1937; 93:1231-1238.
57. Tsuang MT, Woolson RF. Excess mortality in schizophrenia and affective disorders: do suicides and accidental deaths solely account for this excess *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:1181-1185.
58. Dittmann S, Biedermann NC, Grunze H. The Stanley Foundation Bipolar Network: results of the naturalistic follow-up study after 2,5 years of follow-up in the German centres. *Neuropsychobiology* 2002; 46(l):2-9.
59. Johnson SL, Meyer B, Winett C. Social support and self-esteem predict changes in bipolar depression but not mania. *J Affect Disord* 2000; 58:79-86.
60. Chengappa KN, Levine J, Gershon S. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord* 2000; 2(3);191-195.

61. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997; 27:1079-1089.
62. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:323-330.
63. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck P. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J of Psychiatry* 2003; 160:112-7.
64. Fagiolini A, Frank E, Houck PR. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:528-533.
65. Wang PW, Sachs GS, Zarate CA. Overweight and obesity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2006; 3:34-38.
66. McElroy SL, Frye MA, Suppes T. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:207-213.
67. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. tremor, weight gain, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:434-441.
68. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:179-184.
69. Larsson B, Svardsudd K, Wehn L. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:1401-1404.
70. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L. Regional distribution of muscle and fat mass in men: new insight into the risk of abdominal obesity using computed tomography. *Int J Obes* 1989; 13:289-303.
71. Peiris AN, Sothmann MS, Hennes MI. Relative contribution of obesity and body fat distribution to alterations in glucose insulin homeostasis: predictive values of selected indices in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:758-764.

72. Sparrow D, Bottom GA, Gerzof SG. Relationship of fat distribution to glucose tolerance: results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study. *Diabetes* 1986; 35:411-415
91. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34:1055-1058.
73. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723:121-134.
74. Musselman DL, Betan E, Larsen H. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment *Biol Psychiatry* 2003; 54:317-329.
75. Newcomer JW, Craft S, Fucetola R. Glucose-induced increase in memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25:321-335.
76. Lorenz WF. Sugar tolerance in dementia praecox and other mental states. *Arch Neurol Psychiatry* 1922; 8:184-196.
77. Meloni R, Leboyer M, Bellivier F. Association of manic-depressive illness with tyrosine hydroxylase microsatellite marker [letter]. *Lancet* 1995;345:932.
78. Anda R, Williamson D, Jones D. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 1993; 4:285-294.
79. O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Depression and ischemic heart disease. *Am Heart J* 2000; 140:63-69.
80. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease. *Am Heart J* 2000; 140:57-62.
81. Kuijpers PM, Hamulyak K, Strik JJ. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiatry Res* 2002; 109:207-210.
82. Musselman DL, Marzec U, Davidoff M. Platelet activation and secretion in patients with major depression, thoracic aortic atherosclerosis, or renal dialysis treatment. *Depress Anxiety* 2002; 15:91-101
116. Pandey GN, Pandey SC, Ren X. Serotonin receptors in

platelets of bipolar and schizoaffective patients: effect of lithium treatment.

Psychopharmacology(Beri) 2003; 170:115-123.

83. Goodwin FK, Ghaemi SN. Understanding manic-depressive illness. Arch Gen Psychiatry 1998;55:23-25.

84. Klumpers UM, Boom K, Janssen FM. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 211-216.

85. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M. Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients. Bipolar Disord 2003; 5:138-143.

86. Landsberg L. Role of the sympathetic adrenal system in the pathogenesis of the insulin resistance syndrome. Acad Scien 1999; 892: 84-90.

87. Traisi RJ, Weiss ST, Parker DR. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. J. Hypertens 1991; 17:669-677.

88. Rosmond R, Bjorntorp P. Blood pressure in relation to obesity, insulin and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Swedish men. J. Hypertens 1998; 16:1721-1726 .

89. Chrousos G, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992; 267:1244-1252.

90. Cassidy F, Ritchie JC, Carroll BJ. Plasma dexamethasone concentration and Cortisol response during manic episodes. Biol Psychiatry 1998; 43: 747-754.

91. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. Acad Scien 2004; 1032:1-7.

92. Rubin RT. Pharmacoeocrinology of major depression. Eur Arch Psych Neurol 1989; 238:259-267 132. Yehuda R. Stress and glucocorticoid [letter]. Science 1997; 275:1662-1663.

93. Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. J Psych Res 1999; 33:363-370.

94. Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 1995; 62:340-347.
95. Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U. Combined dexamethasone/ corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls *J Biol Psychiatry* 1995; 38: 797-802.
96. Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U. Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153:93-99.
97. Kunzel HE, Binder EB, Nickel T. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the DEX-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:2169-2178.
98. Bschor T, Adli M, Baethge C. Lithium augmentation increases the ACTH and Cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:470-478 142. Kraus RP, Grof P, Brown GM. Drugs and the DST: need for a reappraisal. *Am J Psychiatry* 1988; 145:666-674.
99. Rosmond R, Bjorntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:1184-1196.
100. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes Care* 1997; 46:717-719.
101. Holmang A, Bjorntorp P. The effects of Cortisol on insulin sensitivity in muscle. *Acta Physiol Scand* 1992; 144:425-431.
102. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.

103. Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000; 247:188-197.
104. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58:1081-1086.
105. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand *Brain Behav Immun* 2001; 15:7-24.
106. Musselman DL, Lawson DH, Gurnie JF. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344:961-966.
107. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101:1767-1772.
108. Miller GE, Stetler CA, Carney RM. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90:1279-1283.
109. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *J FASEB* 1998; 12:57-65.
110. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:6-11.
111. Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21:443-463.
112. Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon alpha induced depression. *J Psych Neurosci* 2004; 29:11-17.
113. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128:127-137.

114. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51:245-270.
115. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327-334 .
116. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27:129-133.
117. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 1997; 41:1140-1142.
118. Penninx B, Kirschvsky SB, Yaffe K. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition Study *Biol Psychiatry* 2003; 54:566-572.
119. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270:1819-1825.
120. Must A, Spadano J, Coakley E. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282:1523–1529.
121. Wirshing DA. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(21):7-10.
122. Baptista T, Teneud L, Contreras Q. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28:35-44.
123. Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology* 2001; 57:440-444.
124. Akiskal HS, Fuller MA, Hirschfeld RM. Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data. *CNS Spectr* 2005.
125. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla W. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43:446-451.

126. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(11):3741.
127. Croft H, Settle E Jr, Houser T. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21:643-658
182. Fava M, Rosenbaum JM, Judge RA. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: long term changes in weight [abstract]. In: *New Research Abstracts of the 152nd annual meeting of the American Psychiatric Association* 1999; 5:15-20.
128. Montgomery SA, Reimnitz PE, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13:63-73.
129. Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996; 153:817-819.
130. Bapista T, Kin NM, Beaulieu S, Bapista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:205-219 .
131. Kinon BJ, Basson BR, Glimore JA, Tollefson GD. Longterm olanzapine treatment: Weight related Health factors in schizophrenia. *J Clin psychiatry* 2001; 62:92-100.
132. Comi RJ. Drug-induced diabetes mellitus. D LeRoith, SI Taylor, Jm Olsefsky(eds), *Diabetes Mellitus A Fundamental and Clinical Text*'te, ikinci baskı, Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins 2000;s.582-587.
133. Altınbaş K, Kurt E, Oral T E. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: istisna mı kural mı? *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:259-266.
134. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller MA, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:108-111.
135. Wirshing DA, Spelberg BJ, Erhart SM, Marder SR, Wirshing WC. Novel antipsychotics and new Onset diabetes. *Biol Psychiatry* 1998; 44:778-783.

136. Procyshyn RM, Pande S. New-onset diabetes mellitus associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000; 45:668-669.
137. Croarkin PE, Jacobs KM, Bain BK. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment *Psychosomatics* 2000; 41:369-370.
138. Tandon R, Jibson MD. Safety and Tolerability: How do second generation atypical antipsychotics compare *Current Psychosis and Therapeutics reports* 2003;1:15-21.
139. Ghaeli P, Dufresne RL. Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53:2079-2081.
140. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan E. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. *Sch Research* 2003; 60:99-100.
141. Clark M, Dubowski K, Colmore J. The effect of chlorpromazine on serum cholesterol in chronic schizophrenic patients. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11:883-889.
142. Sofuoğlu S. Psikiyatrik bozukluklarda nöroendokrin değişiklikler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1985; 5:27-32.
143. Tarım Ö. Endosistemik etkileşimler. *Güncel Pediatri* 2004; 2:120-123. 3
144. Molinari E, Ragazzoni P, Morosin A (1997) Psychopathology in Obese Subjects with and without Binge-eating Disorder and in the Bulimic Subjects. *Psychol Rep*, 80: 1327-35.
145. Kaplan HI, Kaplan HS (1957) The psychosomatic concept of obesity. *J Nerv Ment Dis*, 125: 181–201.
146. Bruch H (1973) Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, and the person within. Basic Books, New York.
147. Bruch H (1973) Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, and the person within. Basic Books, New York.
148. Slochower J (1983) Excessive eating: the role of emotions and environment. Human Sciences Press, New York.

149. Macht M, Simons G (2000) Emotions and eating in every day life. *Appetite*, 35: 65–71.
150. Macht, M.,(2008). How emotions affect eating: A five-way model. *Appetite*. 50:1-11
151. Burton, P., Smith, H., Lightowler, H. J. (2007). The influence of restrained and external eating patterns on overeating. *Appetite*. 49:191- 197.
152. Delahanty, L.M., Meigs, J.B., Hayden, D., Williamson, D. A., Nathan, D.M. (2002). Psychological and behavioral correlates of baseline BMI in the diabetes prevention programme. *Diabetes Care*. 25:1992- 1998.
153. Larsen, J. K., Van Strein, T., Eisinga, R., Herman, P., Engels, R.C. M. E. (2007). Dietary restraint: Intention versus behaviour to restrict food intake. *Appetite*. 49:100-108.
154. Burton, P., Smith, H., Lightowler, H. J. (2007). The influence of restrained and external eating patterns on overeating. *Appetite*. 49:191- 197.
155. Cools, J., Schotte, D. E., McNally, R. J. (1992). Emotional arousal and overeating in restrained eaters. *Journal of Abnormal Psychology*. 101:348-351.
156. Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. *Science* 2003; 299: 846-849.
157. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 1160-1163.
158. Barsh GS, Ollmann MM, Wilson BD, Miller KA, Gunn TM. Molecular pharmacology of Agouti protein in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Oct 20; 885: 143-52. Review .
159. Gantz I, Fong TM .The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Mar; 284(3):E46874. Review .
160. Berndt C, Casaroli -Marano RP, Vilaro S, Reina M. Cloning and characterization of human syndecan-3 . *J Cell Biochem*. 2001 ; 82(2): 246-59 .
161. Nagle DL, McGrail SH, Vitale J, Woolf EA, Dussault BJ Jr, DiRocco L, Holmgren L, Montagno J, Bark P, Huszar D, Fairchild-Huntress V, Ge P, Keilty J, Ebeling C, Baldini L, Gilchrist J, Bum P, Carlson GA, Moore K1. The mahogany protein is a receptor involved in suppression of obesity. *Nature* . 1999 Mar II ; 398(6723):148-52.

162. Wilson BD, Bagnol D, Kaelin CB, Ollmann MM, Gantz I, Watson SJ, Barsh GS. Physiological and anatomical circuitry between Agouti-related protein and leptin signaling. *Endocrinology*. 1999 May; 140(5):2387-97 .
163. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low M1. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* . 2001 May 24;411(6836):480-4.
164. Fulu Bai, Mehmet Ali Sozen, Walter 1. Lukiw, George Argyropoulos. Expression of AgRP, NPY, POMC, and CART by human fetal and adult hippocampus. *Neuropeptides*. 2005 Aug; 39(4):439-43.
165. Savontaus E, Conwell 1M, Wardlaw SL. Effects of adrenalectomy on AGRP , POMC, NPY and CART gene expression in the basal hypothalamus of fed and fasted rats. *Brain Res*. 2002 Dec 20;958(1):130-8.
166. Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
167. Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 725-729.
168. Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. *Science* 2003; 299: 846-849.
169. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology* 2004; 145: 839-847.
170. De Simone M, Farello G, Palumbo M, et al. Growth chart, growth velocity and bone development in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 851-857.
171. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P, Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-549.
172. Loos RJ, Bouchard C. Obesity-is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003; 254: 401-425.

173. Krude H, Brierbermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-157.
174. Clément K, Ferré P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res* 2003; 53: 721-725.
175. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 1160-1163.
176. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1085-1095.
177. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentes KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; 348: 1096-1103.
178. Clément K, Ferré P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res* 2003; 53: 721-725.
179. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Luthy R, Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev.* 1997 Mar 1;11(5):593-602.
180. Brown AM, Mayfield DK, Volaufova J, Argyropoulos G. The gene structure and minimal promoter of the human agouti related protein. *Gene.* 2001 Oct 17;277(1-2):231-8.
181. Beltramo M, Campanella M, Tarozzo G, Fredduzzi S, Corradini L, Forlani A, Bertorelli R, Reggiani A. Gene expression profiling of melanocortin system in neuropathic rats supports a role in nociception. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003 Oct 21;118(1-2):111-8.
182. Graham M, Shutter JR, Sarmiento U, Sarosi I, Stark KL. Overexpression of Agrt leads to obesity in transgenic mice. *Nat Genet.* 1997 Nov; 17(3): 273-4. No abstract available.

183. Small CJ, Liu YL, Stanley SA, Connoley IP, Kennedy A, Stock MJ, Bloom SR. Chronic CNS administration of Agouti-related protein (Agrp) reduces energy expenditure. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Apr; 27(4):530-3.
184. Makimura H, Mizuno TM, Mastaitis JW, Agami R, Mobbs CV. Reducing hypothalamic AGRP by RNA interference increases metabolic rate and decreases body weight without influencing food intake. *BMC Neurosci*. 2002 Nov 7;3: 18.
185. Fong TM, Mao C, MacNeil T, Kalyani R, Smith T, Weinberg D, Tota MR, Van der Ploeg LH. ART (protein product of agouti-related transcript) as an antagonist of MC-3 and MC-4 receptors .*Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Aug 28; 237(3):629-31.
186. Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, Rice T, Province MA, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep; 87(9):4198-202.
187. Sozen MA, de Jonge LH, Greenway F, Ravussin E, Smith SR, Argyropoulos G. A rare mutation in AgRP, +79G>A, affects promoter activity . *Eur J Clin Nutr*. 2006 Dec 20; December 20, 2006; doi: 10.1038/sj.ejcn.1602585.
188. Vink T, Hinney A, van Elburg AA, van Goozen SH, Sandkuijl LA, Sinke RJ, Herpertz-Dahlmann BM, Hebebrand J, Remschmidt H, van Engeland H, Adan RA. Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa .*Mol Psychiatry*. 2001 May;6(3):325-8.
189. Marks DL, Boucher N, Lanouette CM, Perusse L, Brookhart G, Comuzzie AG, Chagnon YC, Cone RD. Ala67Thr polymorphism in the Agouti-related peptide gene is associated with inherited leanness in humans . *Am J Med Genet A*. 2004 Apr 30; 126(3):267-71 .
190. First MB, S.R., Gibbon M et al., Structured clinical interview for DSM IV Axis I Disorders (SCID I). Clinical Version.1997, Washington DC and London: American Psychiatric Press.
191. Özkürkçügil A, A.Ö., Yıldız M, Esen Danaci A, Köroğlu E DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması İlaç ve Tedavi Dergisi, 1999. 12: p. 233-6.

192. Van Strien, T., Frijters, J. E. R., Bergers, G. P. A. ve Defares, P. B. (1986). The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders*, 5(2), 295-315.
193. Evirgen, N. (2010). The prevalence of emotional eating and its relation to affect regulation in a Turkish sample of obese, overweight and normal weighted women. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.
194. Bozan, N. (2009). Hollanda yeme davranışı (DEBQ) anketinin Türk üniversite öğrencilerinde geçerlik ve güvenirliğinin sınanması. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye.
195. Lindberg G. (1992) Low serum cholesterol concentration and short time mortality from injuries in man and women.
196. Terao T. (1995) Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. A Prospective Study. *Int. Clin. Psychopharmacol* 10:103-105
197. Gergerlioglu HS, Savas HA, Celik A, Savas E, Yumru M, Tarakcioglu M, Atmaca M. Atypical antipsychotic usage related higher serum leptin levels and disabled lipid profiles in euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 108-12.
198. Yumru M, Savas E, Gergerlioglu HS, Basarali K, Kalenderoglu A, Savas HA, Buyukbas S. The relationship of metabolic syndrome, serum leptin levels and treatment in bipolar disorder. *Bull Clin Psychopharmacol* 2008; 18; 87-91.
199. Kalenderoglu A, Savaş HA, Gergerlioglu HS, Basarali K, Yumru M, Selek S, Buyukbas S, Ergene N. Correlation between metabolic syndrome and serum ghrelin levels in bipolar patients. *Archives of Neuropsychiatry* 2010; 47: 328-32.
200. Lu XV, Nicholson JR, Akil H, Watson SJ. Time course of short-term and long-term orexigenic effects of Agouti-related protein (86-132). *Neuroreport*. 2001 May 8; 12(6): 1281-4.

201. Small CJ, Liu YL, Stanley SA, Connoley IP, Kennedy A, Stock MJ, Bloom SR. Chronic CNS administration of Agouti-related protein (Agrp) reduces energy expenditure. Int JObes Relat Metab Disord. 2003 Apr; 27(4):530-3.

202. Makimura H, Mizuno TM, Mastaitis JW, Agami R, Mobbs CV. Reducing hypothalamic AGRP by RNA interference increases metabolic rate and decreases body weight without influencing food intake. BMC Neurosci. 2002 Nov 7;3: 18. Kocatepe

203. Hilley, S.B. Plasma high density lipoprotein cholesterol level. İnfluence of risk factor intervention JAMA 238:2269.

204. Hayden, S. The combined effects of smoking coffe drinking on LDL and LDL cholesterol circulation 60:22-25.

13. EKLER

13.1. Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

13.2. Ek 2: Olgu Rapor Formu

13.3. Ek 3: Hollanda Yeme Davranışı Anketi

13.4. Ek 4: Çalışmanın Zaman Çizelgesi

EK-1

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı: Bipolar Bozuklukta Metabolik Sendromun Agouti Related Peptid ve Yeme Davranışı ile İlişkisinin İncelenmesi: Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırmalı Kesitsel Bir Çalışma

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu

bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu araştırmanın amacı bipolar bozuklukta metabolik değişiklikler ile serum agouti related peptid seviyeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve metabolik sendrom açısından DEBQ'nun(The Dutch Eating Behavior Questionnaire) alt boyutları olan kısıtlayıcı, duygusal ve dışsal yeme davranışlarından alınan puanların farklılaşıp farklılaşmadığını görmektir.

Araştırmaya dahil edilebilmeniz içinbipolar bozukluk tanısı ile izleniyor olmanız, en az 6 aydan bu yana duygu durum dengeleyici dışında psikotrop, antilipidemik ve antidiyabetik ilaç kullanmıyor olmanız, en az üç aydır koruyucu tedavi olarak sadece duygu durum dengeleyici kullanıyor olmanızya da herhangi bir psikiyatrik tanıyla izlenmemeniz ve hiçbir psikiyatri ilacı kullanmıyor olmanız gerekmektedir.

Bu araştırmada gönüllü olan bireylerden açlık kan şekeri, HbA1c, açlık insulini, HOMA-IR, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TSH FT3, FT4, D vitamini, sensitive CRP ve AgRP düzeylerinin değerlendirilmesi için 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00 ile 10:00 saatleri arasında Ege Üniversitesi Psikiyatri kliniği laboratuvarında kan alınacaktır. Psikiyatrik değerlendirme ise Ege Üniversitesi Psikiyatri kliniğinde çalışan Dr. Nazan Dolapoğlu tarafından yapılacaktır.

Bu araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80 kişidir.

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre yaklaşık 30 dakikadır.

Gönüllünün metabolik parametrelerinin yüksek çıkması halinde durumdan haberdar edilecek ve dahiliye bölümüne yönlendirilecektir.

Gönüllüden bu araştırmada kan örneği alınacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir.

Araştırma süreci içinde herhangi bir nedenle Dr. Nazan Dolapoğluna 0 553 451 42 34 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmayı destekleyen kurum Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleridir.

Yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu araştırmada yer aldığınız için size de ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmaya Katılmaya Kabul Etmemem veya Araştırmadan Ayrılmam Durumunda Ne Yapmam Gerekir?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Katılmama İlişkin Bilgiler Konusunda Gizlilik Sağlanabilecek midir?

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 1 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

EK-2

Olgu Rapor Formu

Tarih: .../.../.....

Protokol no:

Sosyodemografik Özellikler:

Adı soyadı:

Doğum tarihi:.../.../.....

Yaşı:.....

Cinsiyeti: __ (1:Kadın 2:Erkek)

Eğitim durumu (toplam yıl):.....

Medeni durumu: __ (1:Bekar 2:Evli 3:Boşanmış/Ayrı 4:Dul 5: Diğer:.....)

İşiniz: __ (1:Ev kadını 2:Memur 3:İşçi 4:Serbest meslek 5:Öğrenci 6:Emekli 7:İşsiz 8:Diğer)

Aylık toplam geliriniz: __ (1:Gelirim yok 2:750 TLden az 3:750-1499 TL arası

4:1500-4999 TLarası 5:5000-9999 TL arası 6: 10000TLden fazla)

Boy: __ cm Kilo: __ kg VKİ: __ Bel Çevresi: __ Kalça Çevresi: __ Tansiyon
Arteriyel: __

Hasta Grubu İçin Hastalık Öyküsü ve Kullanılan Psikotroplarla İlgili Bilgiler:

Tanı: __ (1: Bipolar I bozukluk 2: Bipolar II bozukluk)

Hastalık başlangıç yaşı: __

Hastalık süresi: __ ay

SCID’te ek tanı: _____

İlk psikotrop kullanmaya başladığı yaşı: __

İlk psikotrop ilaç (tanımla): _____

Şu anki tedavi planı: _____ (1:Li 2:Va 3:Ltg
4:Ka 5:Li+Va 6:Li+Ltg 7:Li+Ka 8: Va+Ltg 9: Va+Ka 10: Ltg+Ka)

(Li:Lityum, Ltg:Lamotrijin, Ka:Karbamazepin, Va: Valproikasit)

İlk kez lityum kullandığı yaşı: __

Lityum kullanma süresi: ___ ay

En son lityum dozu ve düzeyi: ___ mg/gün ve ___ mEq/L

Ltg kullanma süresi : ___ ay En son Ltg dozu: ___ mg/gün

Ka kullanma süresi : ___ ay En son Ka dozu: ___ mg/gün

Va kullanma süresi: ___ ay En son Va dozu: ___ mg/gün

Li/ Ltg / Ka / Va dışı en son kullanılan psikotrop(lar): _____

En son kullandığı zamandan bugüne geçen süre (ay olarak): _____

Kontrol Grubu İçin Kullanmış Olduğu Psikotroplarla İlgili Bilgiler:

Hiç psikotrop kullanmış mı? _ (1. Evet, 2. Hayır)

En son kullanılan psikotrop(lar): _____

En son ne zaman kullandığı (ay olarak): ___

Genel Tıbbi Durum:

Bedensel hastalık:

Kullandığı psikotrop dışı ilaç: _____

(1: Tiroid hormon preparatı 2: Antihipertansif 3: Antidiyabetik 4: Antihiperlipidemik)

5: Diğer (belirtiniz).....)

Sigara kullanımı: __ adet/gün ve ___ ay

Alkol kullanım sıklığı: ___ birim / hafta ve ___ ay

İntihar girişimi: ___

Hormonal ve Biyokimyasal Değerlendirmeler:

Tarih:.... / /

Açlık kan şekeri:

HbA1c:

Açlık insulini:

HOMA-IR:

Total Kolesterol:

Trigliserid:

HDL:

LDL:

TSH:

FT3:

FT4:

D vitamin:

Sensitive CRP:

AgRP:

Hollanda Yeme Alışkanlıkları Anketi (DEBQ)

Yönerge: Lütfen seçeneklerden size uygun olanı işaretleyerek tüm soruları cevaplandırınız.

	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık	Çok sık
1. Eğer kilo aldıysanız, her zaman yediğinizden daha az mı yersiniz?					
2. Yemek zamanlarında, yemek istediğinizden daha az yemeye çalışır mısınız?					
3. Kilonuzdan endişe duyduğunuz için size sunulan yiyecek yada içeceği ne sıklıkla reddedersiniz?					
4. Ne yediğinize tam olarak dikkat eder misiniz?					
5. Bilinçli olarak zayıflatıcı besinler mi yersiniz ?					
6. Çok fazla yediğinizde, ertesi gün daha az yer misiniz?					
7. Kilo almamak için az yemeye dikkat eder misiniz?					
8. Kilonuza dikkat ettiğiniz için ne sıklıkla öğün aralarında yemek yememeye çalışırsınız?					

9. Kilonuza dikkat ettiğiniz için ne sıklıkla akşamları yemek yememeye çalışırsınız?					
10. Ne yiyeceğinize karar verirken kilonuzu hesaba katar mısınız?					
11. Bir şeyden rahatsız olduğunuzda daha fazla yemek yemek ister misiniz?					
12. Yapacak bir şeyiniz olmadığında yemek ister misiniz?					
13. Depresyonda olduğunuzda ya da hayal kırıklığına uğradığınızda yemek ister misiniz?					
14. Kendinizi yalnız hissettiğinizde yemek ister misiniz?					
15. Biri sizi üzdüğünde yemek ister misiniz?					
16. Sinirleriniz bozuk olduğu zaman yemek ister misiniz?					
17. İstemediğiniz bir şey olduğu zaman yemek ister misiniz?					
18. Kaygılı, endişeli olduğunuz zaman yemek ister misiniz?					

19. Bir şeyler ters ya da yanlış gittiğinde yemek ister misiniz?					
20. Korktuğunuz zaman yemek ister misiniz?					
21. Hayal kırıklığına uğradığınız zaman yemek ister misiniz?					
22. Duygusal olarak üzüntülü olduğunuzda yemek ister misiniz?					
23. Huzursuz olduğunuzda yada canınız sıkın olduğunda yemek ister misiniz?					
24. Yediğiniz şey lezzetliyse, genelde yediğinizden daha çok yer misiniz?					
25. Yediğiniz şey güzel kokuyor ve güzel görünüyorsa, genelde yediğinizden daha çok yer misiniz?					
26. Lezzetli bir şey gördüğünüzde ya da kokladığınızda onu yemek ister misiniz ?					
27. Eğer yemek için lezzetli bir şeyler varsa doğrudan onu yer misiniz?					
28. Eğer bir fırının önünden geçerseniz, lezzetli bir şeyler satın almak ister misiniz?					
29. Eğer bir kafe ya da büfenin önünden geçerseniz, lezzetli bir şeyler satın almak ister misiniz?					
30. Başkalarını yerken görürseniz, siz de yemek yemek ister misiniz?					
31. Lezzetli yiyeceklere karşı koyabilir misiniz?					
32. Başkalarını yerken gördüğünüzde, genelde yediğinizden daha fazla yer misiniz?					
33. Yemek hazırlarken bir şeyler yemeye meyilli misiniz?					

EK-4

	Ocak 2016	Ocak 2016 Mayıs 2016	Mayıs 2016 Haziran 2016	Temmuz 2016 Kasım 2016	Kasım 2016 Aralık 2016	Ocak 2017 Şubat 2017	Aralık 2016 Şubat 2017	Şubat 2017	Mart 2017
Protokol Sunumu	X								
Etik Kurul Başvurusu ve Onayı		X							
BAP Başvurusu ve Onayı			X						
Katılımcıların Çalışmaya Alımı				X					
Biyokimyasal İncelemeler					X				
Verilerin Analizi						X			
Tez Yazımı					X	X	X	X	
Tez Dağıtımı ve Sunumu									X
Uzmanlık Eğitiminin Bitimi									X