



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUK TANISI ALMIŞ HASTALARDA
KARDİYOMETABOLİK RİSKLERİN VE İLAÇ KAYNAKLI
PROBLEMLERİN SAPTANMASI**

SEONKYEONG YANG
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Betül Okuyan

İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Seonkyeong Yang
Tez Başlığı : BİPOLAR BOZUKLUK TANISI ALMIŞ HASTALARDA
KARDİYOMETABOLİK RİSKLERİN VE İLAÇ KAYNAKLI PROBLEMLERİN
SAPTANMASI
Sınav Yeri : Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 20/07/2015

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Yrd.Doç.Dr. Betül Okuyan

Kurumu

Marmara Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç.Dr. Derya Özsaveci

Marmara Üniversitesi

Doç.Dr. Mesut Sancar

Marmara Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 05/08/2015 tarih ve 20 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.

-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

I. BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Ecz. Seonkyeong Yang

İmza



II. TEŞEKKÜR

Akademik çalışmalarındaki değerli katkılarından dolayı klinik eczacılık kavramının Türkiye'deki öncüsü, değerli hocam, Klinik Eczacılık Ana Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Fikret Vehbi İzzettin'e;**

Akademik bilgisini ve çalışmasını her zaman saygıyla takdir ettiğim, kendisiyle çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, çok yoğun temposuna rağmen her koşulda tezimin başından sonuna kadar desteğini sağlayan, çok değerli danışman hocam **Yrd. Doç. Dr. Betül Okuyan'a;**

Yüksek lisans eğitimim süresince maddi ve manevi tüm desteğini en içtenlikle sağlayan, akademik anlamda gelişmemde çok büyük rolü olan, çalışma prensiplerini örnek aldığım, çok sevgili hocam **Doç. Dr. Mesut Sancar'a;**

Psikiyatri Polikliniği'nde kendi evimde gibi rahat hissetmemi sağlayarak, hasta bulma imkanı sağlayan Haydarpaşa Numune Hastanesi Psikiyatri Servisi Klinik Şefi **Uzm. Dr. Mecit Çalışkan, Uzm. Dr. Gonca Kartal ve Doç. Dr. Melike Nebioğlu'na;**

Laboratuvarda çalışma süresince maddi ve manevi desteğini esirgemeyen çok sevgili hocam **Yrd. Doç. Dr. Özlem Özakpınar'a,**

İki yıl gibi kısa bir sürede önemli paylaşımlar biriktirdiğim, birbirimizi akademik anlamda motive ettiğimiz, sevgili arkadaşım **Ecz. Aysu Selçuk, Ecz. Erliasa Bami, Ecz. Samira Mammadova, Ecz. Emine Koçberber Karataş'ına;**

Klinik Eczacılık Bilim Dalı'nda birlikte çalıştığım, paylaşımlarda bulunduğum yüksek lisans ve doktora eğitimi alan tüm arkadaşlarıma,

Yüksek lisans eğitimime sağladıkları bursla çok önemli bir katkı sunan **MEB Türkiye Bursları'na, Tez çalışmam için maddi destek sağlayan Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na (SAG-C-YLP-050614-0232),**

Hayatta sahip olduğum en kıymetli varlıklar olan, maddi ve manevi destekleriyle gücüme güç katan, **eşime ve tüm aileme,** hayatımın en değerli varlığı biricik oğlum **Yumin Kaan'a;**

en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

III. İÇİNDEKİLER

I. BEYAN FORMU	ii
II. TEŞEKKÜR	iii
III. İÇİNDEKİLER	iv
IV. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vi
V. ŞEKİL LİSTESİ	viii
VI. TABLO LİSTESİ	ix
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Bipolar Bozukluk	5
4.1.1. Epidemiyoloji	5
4.1.2. Etiyoloji	6
4.1.3. Tanı	6
4.1.4. Ayırıcı tanı	7
4.1.5. Klinik özellikler	8
4.1.6. Farmakoterapi	10
4.2. Kardiyometabolik Risk	14
4.2.1. Metabolik sendrom	14
4.2.2. Metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki	16
4.2.3. Kardiyometabolik risk göstergeleri	16

4.2.4. Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemi	18
4.3. Psikiyatri Hastalarında İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi ve Eczacının Rolü	19
5. GEREÇ ve YÖNTEM	20
5.1. Bipolar Bozuluğu Olan Hastalarda Tedavi Profilinin Belirlenmesi	20
5.2. Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Kardiyometabolik Riskinin Saptanması	23
5.3. İstatistiksel Analiz	25
6. BULGULAR	26
6.1. Hastaların Demografik Özellikleri	26
6.2. Hastaların tedaviyle ilişkili advers ilaç reaksiyon profili	30
6.3. Hastaların Tedaviye Uyumlulukları ile İlgili Verileri	38
6.4. İlaç Yan Etkileri ve İlaç Uyumluluk Skorlarının Karşılaştırılması	42
6.5. Hastaların İlaç Kullanımı ve İlaç Kaynaklı Problemleri ile İlgili Verileri	43
6.6. Hastaların Metabolik Sendrom ile İlgili Verileri	44
6.7. Hastaların Kardiyovasküler Hastalık Riski ile İlgili Verileri	49
6.8. Kardiyometabolik Risk Göstergeleri ile İlgili Verileri	54
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	59
8. KAYNAKLAR	70
9. EKLER	88
10. ÖZGEÇMİŞ	102

IV. KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AGE: Advanced glycation end-products (İlerlemiş glikasyon son ürünleri)

AKŞ: Açlık kan şekeri

AP: Antipsikotikler

ATP III: Adult Treatment Panel III (Yetişkin Tedavi Paneli III)

CRP: C-reaktif proteini

DD: Duygudurum dengeleyicileri

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı)

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Dördüncü Baskı)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GABA: Gamma-aminobutirik asit

HOMA: Homeostatic Model Assessment (Homeostatik Model Değerlendirme)

hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif proteini

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IL-6: İnterlökin 6

IR: İnsülin direnci

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LÜAYEDÖ: Liverpool Üniversitesi Antipsikotiklerin Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği

miR, miRNA: mikroRNA

MMAS-8-Madde: Morisky İlaç Tedavisine Uyum Ölçeği

MS: Metabolik Sendrom

NCEP: National Cholesterol Education Program (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı)

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı

Şekil 2. Hastaların medeni durumlarına göre dağılımları

Şekil 3. Hastaların eğitim durumlarına göre dağılımları

Şekil 4. Hastaların iş durumlarına göre dağılımı

Şekil 5. Hastaların sosyal alışkanlık oranları

Şekil 6. Hastaların bipolar bozukluk ilaç tedavi rejimi

Şekil 7. Cinsiyete göre LÜAYEDÖ yan etki derecesi

Şekil 8. Medeni duruma göre LÜAYEDÖ yan etki derecesi

Şekil 9. Cinsiyete göre uyunç derecesi

Şekil 10. Medeni duruma göre uyunç derecesi

Şekil 11. Cinsiyete göre metabolik sendromun (MS) dağılımı

Şekil 12. Medeni duruma göre metabolik sendromun (MS) dağılımı

Şekil 13. Sigara kullanımına göre metabolik sendromun (MS) dağılımı

Şekil 14. Alkol kullanımına göre metabolik sendromun (MS) dağılımı

Şekil 15. Cinsiyete göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi

Şekil 16. Medeni duruma göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi

Şekil 17. Sigara kullanımına göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi

Şekil 18. Alkol kullanımına göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi

Şekil 19. Metabolik sendrom ile 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi dağılımları

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Bipolar bozukluk tipleri

Tablo 2. Bipolar I, II bozukluğun klinik seyri

Tablo 3. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Tablo 4. Hastaların bipolar bozukluk tedavisi için kullandıkları ilaçlar

Tablo 5. Hastaların LÜAYEDÖ toplam ve alt grup puanlarının dağılımı

Tablo 6. Hastaların son bir ay içinde yaşadıkları LÜAYEDÖ yan etki şiddetine göre dağılımı

Tablo 7. Hastaların son bir ay içinde yaşadıkları LÜAYEDÖ yan etki sıklığına göre dağılımı

Tablo 8. Hastaların LÜAYEDÖ toplam puanına göre sınıflandırılması

Tablo 9. Hastaların kullandığı antipsikotik ilaçlara göre yan etki derecesi

Tablo 10. Hastaların Morisky İlaç Tedavisine Uyum Ölçeği (MMAS-8-Madde)* yanıtlarının dağılımı

Tablo 11. Hastaların tedaviye uyum düzeylerine göre dağılımı

Tablo 12. Hastaların eğitim durumuna göre uyum derecesi

Tablo 13. Hastaların kullandığı ilaç grubuna göre uyum derecesi

Tablo 14. Hastaların LÜYAEDÖ derecesi ile ilaç uyum derecesi dağılımı

Tablo 15. LÜYAEDÖ toplam – alt grup puanları ve ilaç uyum skorlarının karşılaştırılması

Tablo 16. PCNE'ye göre ilaçla ilgili saptanan sorunlar

Tablo 17. Antropometrik veriler ve laboratuvar test sonuçları

Tablo 18. Metabolik anormallik

Tablo 19. Metabolik sendromun alt-bileşenleri

Tablo 20. Hastaların kullandığı ilaç grubuna göre metabolik sendromun (MS) varlığı

Tablo 21. Hastaların kullandığı ilaç grubuna göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi

Tablo 22. Hastaların LÜAYEDÖ yan etki derecelerine göre sayısal değerler

Tablo 23. Hastaların uyunç derecelerine göre sayısal değerler

Tablo 24. Hastadaki metabolik sendrom (MS) varlığına göre sayısal değerler

Tablo 25. Hastadaki 10 yıllık kardiyovasküler risk derecesine göre sayısal değerler

1. ÖZET

Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Hastalarda Kardiyometabolik Risklerin ve İlaç Kaynaklı Problemlerin Saptanması

Seonkyeong Yang; Danışman: Yrd. Doç. Dr. Betül Okuyan, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı.

Amaç: Çalışmamızda bipolar bozukluk tanısını alıp, en az üç aydır ilaç kullanan hastaların kardiyometabolik risklerinin, tanı ve tedavi rehberlerindeki kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom tanı kriterleri kullanılarak ve çeşitli kardiyometabolik belirteçlerin serum düzeylerine bakılarak saptanması ve yine bipolar hastalarında ilaç kullanımının değerlendirilmesi ve olası ilaç kaynaklı problemlerin retrospektif saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız, 24 Nisan - 30 Temmuz 2014 tarihleri arasında psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-IV-TR kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış ve en az üç aydır ilaç tedavisi alan hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Antipsikotik kullanan hastaların yan etkileri, 'Liverpool Üniversitesi Antipsikotiklerin Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği (LÜAYEDÖ)'; hastaların tedaviye uyuncu 'Morisky İlaç Tedavisine Uyum Ölçeği (MMAS-8-Madde)' ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan 60 hastanın (39 kadın, 21 erkek) yaş ortalaması 41.8 ± 14.3 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda metabolik sendrom sıklığı %46.7 olarak belirlenmiştir. Yan etki şiddeti ile ilaç uyuncu arasında ters yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0.441$, $p < 0.01$).

Sonuç: Klinik eczacıların ilaç danışmanı olarak ilaç ile ilgili problemlerin değerlendirilmesi ve önlenmesi için bipolar hastaların tedavisine iştirak etmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: bipolar bozukluk, kardiyometabolik risk, antipsikotik, ilaç uyuncu, klinik eczacı

2. SUMMARY

Evaluation of Kardiometabolic Risk and Drug-related Problems in Patients with Bipolar Disorder

Seonkyeong Yang; Supervisor: Assist.Prof.Dr. Betul Okuyan, Clinical Pharmacy Department

Objective: The aim of the study is to evaluate cardiometabolic risk, medication use and potential drug-related problems in patients treated for at least 3 months for bipolar disorder using the Framingham 10 year coronary heart disease risk score and the revised NCEP ATP III metabolic syndrome criteria and measuring serum levels of multiple indications of cardiometabolic risk.

Methods: The study was conducted at the psychiatry clinic of the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital on patients with bipolar disorder who fulfilled the DSM-IV-TR diagnostic criteria for bipolar disorder between April 24 and July 30, 2014. The Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS) was used to retrospectively assess the prevalence and intensity of side effects in antipsychotic treated patients and the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8-Item) was used to retrospectively evaluate patients' medication adherence.

Results: The mean age of 60 patients (39 female, 21 male) was 41.8 ± 14.3 . Metabolic syndrome was present in 46.7% of patients. There was a statistically significant negative correlation between medication adherence and the prevalence and intensity of side effects ($r = -0.441$, $p < 0.01$).

Conclusion: Clinical pharmacists as a drug advisor, should involve in management of patients with bipolar disorder for detecting and preventing potential drug-related problems.

Key Words: bipolar disorder, cardiometabolic risk, antipsychotic, medication adherence, clinical pharmacist

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Bipolar bozukluk, insan deneyimlerinin aşırı uçlarını da kapsayan duygudurum, enerji ve davranışlardaki rekürans dalgalanmalarla karakterize siklik mental bir hastalıktır. Bipolar bozukluk sürecinde manik, hipomanik veya karışık epizodların görülmesi, bipolar bozukluğun, rekürans major depresyondan (unipolar depresyon) farklılık göstermesini sağlamaktadır (Drayton ve Weinstein, 2008).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda bipolar bozukluk olan hastalarında şizofren hastalarında görüldüğü gibi metabolik sendrom oranının yüksek olduğu rapor edilmiştir (Fagiolini ve ark., 2005; Basu ve ark., 2004). Bipolar bozukluğu olan hastalarda kardiyovasküler riski araştırıldığında; yaş, ırk ve cinsiyete göre normal popülasyona oranla yaklaşık beş kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Goldstein ve ark., 2009). Bipolar bozukluğu olan kişilerde daha yüksek kardiyovasküler hastalık insidansı bulunduğu; bu kişilerde genel popülasyondan ve major depresyon hastalığı olanlardan daha yüksek erken mortalite riski bulunmaktadır (Osby ve ark., 2001; Harris ve Brian, 1998).

Son zamanlarda yapılan araştırmalara göre, metabolik sendromun bileşenleri ve inflamatuvar mediatörler arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir (Yudkin ve ark., 1999). Artmış inflamatuvar mediator düzeyleri kardiyovasküler hastalık gelişmesiyle ilişkidir (Howard ve ark., 1999; Tracy ve ark., 1997). Daha önce yapılan deneysel (Pepys ve ark., 1982; Hatanaka ve ark., 1995) ve epidemiyolojik çalışmalarda (Ridker ve ark., 1997; Haverkate ve ark., 1997; Tracy ve ark., 1997) duyarlı bir inflamasyon belirteci olan C-reaktif proteinle (CRP) aterosklerotik hastalık gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca tümör nekroz faktör (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) gibi inflamatuvar sitokinler de inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (Tousoulis ve ark., 2013).

Çalışmamızda bipolar bozukluk tanısını alıp, en az üç aydır ilaç kullanan hastaların kardiyometabolik risklerinin, tanı ve tedavi rehberlerindeki (Framingham 10 Yıllık Koroner Kalp Hastalığı Riski ve National Cholesterol Education Program [NCEP] Adult Treatment Panel III [ATP III] Düzeltilmiş Metabolik Sendrom

Kriterleri) kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom tanı kriterleri kullanılarak ve çeşitli kardiyometabolik belirteçlerin serum düzeylerine bakılarak saptanması ve yine bipolar hastalarında retrospektif olarak ilaç kullanımının değerlendirilmesi ve olası ilaç kaynaklı problemlerin saptanması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Bipolar Bozukluk

Bipolar bozukluk, belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan manik veya hipomanik ve depresyon nöbetleri ile karakterize bir ruhsal hastalık olup; arada normal duygudurum da (ötimik dönemleri) izlenebilmektedir (Belmaker, 2004). Amerikan Psikiyatri Birliği'ne göre bipolar bozukluk, yaşam boyu değişik klinik seyir ile sürebilen, duygudurumu dengelemek için uzun süre farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi gerektiren bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000).

4.1.1. Epidemiyoloji

Birden fazla manik veya karma ataklarla tanımlı bipolar I bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı %0.4-1.6 arasında; yineleyen hipomanik ve depresif ataklarla tanımlı bipolar II bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı ise yaklaşık %0.5 olarak bilinmektedir. Bipolar I bozukluğun kadın ve erkekte eşit oranda görülürken; bipolar II bozukluğun kadınlarda daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000).

Erkeklerde ilk başlangıç epizodunun daha manik olduğu; sonraki dönemlerde kadınlara oranla daha sık manik epizod geçirildiği belirtilmiştir. Kötü madde kullanımı ve alkol kullanım öyküsü de erkeklerde daha sıklıkla gözlenmektedir. Kadınlarda ise; daha sık karma ve depresif epizod varlığı gözlenmektedir; ayrıca bu epizodlar daha sıklıkla hızlı döngülü bir seyir ve daha fazla mevsimsel özellik göstermektedir (Drayton ve Weinstein, 2008). Bipolar hastaların yaklaşık %25.0'inde mevsimsel özellik izlendiği saptanmıştır (Işık ve Işık., 2013).

Bipolar bozukluğun majör depresyona göre daha erken yaşlarda başladığı bilinmektedir. Bipolar I bozukluğun ilk epizodu 18'li yaşlarda, bipolar II bozukluğun ilk epizodu ise 20'li yaşlarda gözlenmektedir. Erken yaşlarda başlayan hastalarda, geç yaşlarda başlayan olgularla kıyaslandığında; daha ağır seyrettiği, daha fazla

psikotik ve karma epizod varlığı görüldüğü, lityum gibi koruyucu tedavilere daha düşük yanıt verildiği, daha fazla genetik yatkınlık gösterdiği ve daha fazla komorbid hastalığın eşlik ettiği gösterilmiştir (Işık ve Işık, 2013).

Yalnız yaşayan kişilerde bipolar bozukluk riskinin arttığı belirtilmiştir. Evli olan bipolar hastalarında hastane yatış sürelerinin yalnız yaşayan olgulara göre daha kısa ve prognozların da daha iyi olduğu rapor edilmiştir (Işık ve Işık, 2013).

4.1.2. Etiyoloji

Bipolar bozukluğun spesifik nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Bipolar bozukluğun, çevresel faktörlerden etkilenen ve geniş bir yelpazede nörobiyolojik anormalliklerden ortaya çıkabilen bir kompleks genetik hastalık olduğu düşünülmektedir. Stresli yaşam olayları, alkol veya madde kullanımı ve uyku-uyanıklık döngüsü değişimleri; genetik ekspresyona veya biyolojik değişikliklere neden olabilmektedir (Goldberg ve Harrow, 1999)

Bipolar bozuklukta poligenik bir kalıtım olduğu düşünülmektedir. Ailesinde bipolar bozukluk olan hastalarda risk artar, hastalık daha erken yaşta başlar ve prognozu daha kötüdür. Bipolar bozukluğu olan hastaların %80-90'ının biyolojik akrabaları arasında, duygudurum bozukluğu olan hasta olduğu bildirilmiştir (Kelso, 2003). Bipolar bozukluk tanısı almış bir hastanın 1. derece akrabalarında duygudurum bozukluğu görülme olasılığı ortalama %15-35, bipolar bozukluk ise %5-10 olarak rapor edilmiştir (Edmonds ve ark., 1998). Hastalanma oranları monozigot ikizlerde %60-80, dizigotlarda ise %14-20 olarak bildirilmiştir (Bertelsen ve ark., 1977; McGuffin ve ark., 2003).

4.1.3. Tanı

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2000 yılında yayınladığı "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision" (DSM-IV-TR) ölçeği psikiyatride tanı koymada yaygın olarak kullanılmakta olup; bu sınıflandırmada 4 tip bipolar bozukluk yer almıştır. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin

2013 yılında yayınladığı DSM-5'te, DSM-IV-TR'den farklı olarak bipolar ve ilişkili bozukluklar terimleri yer almaktadır. DSM-5'te karma epizod yerine karma özellikli mani/hipomani veya depresif epizodu kullanılmaktadır. Ayrıca madde/ilaçla ortaya çıkan, diğer tıbbi durumlardan kaynaklanan diğer belirlenmiş/belirlenmemiş bipolar ve ilişkili bozukluklar ayrı başlıklar altında yer almaktadır.

Tablo 1. Bipolar bozukluk tipleri (American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000)

Bipolar bozukluk tipleri	Açıklaması
Bipolar I bozukluk	Birden fazla manik veya karma epizodlar izlenir. Manik epizod öncesi/sonrasında majör depresif epizodun yanısıra hipomani epizodları da gözlenebilir.
Bipolar II bozukluk	Tam bir majör depresyon ve birden fazla hipomani epizodları izlenir.
Siklotimik bozukluk	Majör depresyon tanı kriterine uymayan subsendromal düzeyde depresyon ve hipomani epizodları sık ve kısa döngüleriyle izlenir.
Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk	- Klinik tablo bir depresif/manik dönemin asgari tanı ölçütlerini karşılamasına rağmen, geçerli bir aylık süre ölçütünü karşılamayan ve süratli biçimde değişen depresif/manik dönem değişimlerinin izlenmesi - Arada depresif dönemler olmaksızın, hipomanik dönemlerin tekrarlaması - Şizofreni vb. gibi çeşitli psikotik tablolar üzerine manik/depresif dönemlerin eklenmesi - Bipolar bozukluğun neyle ilişkili olduğunun belirlenemediği durumlar (ilaçlarla, tıbbi hastalıklarla, madde kullanımıyla ilişkili olma gibi)

4.1.4. Ayırıcı tanı

Bazı psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda da mani veya depresyona benzer semptomlar ortaya çıkabildiği için bipolar bozuklukta kesin tanı koymak oldukça zor ve önemlidir. Bu nedenle bipolar bozukluk tanısı ilk doktora başvurulduktan ancak ortalama 5-6 yıl gibi bir süre sonra konabilmektedir (Ghaemi ve ark., 1999; Ghaemi ve ark., 2002).

Bipolar bozukluğun ayırıcı tanısında; majör depresyon, şizoaffektif bozukluk, sınırda kişilik bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kötü madde kullanımı, ilaçla ilişkili durumlar, tıbbi nedene veya tedavilere bağlı durumlar gibi çeşitli faktörler değerlendirilmelidir (Dunner, 1992; Işık ve Işık, 2003).

4.1.5. Klinik özellikler

Bipolar bozukluğu olan hastanın duygudurumu majör depresyon, manik, hipomanik ve karma olmak üzere 4 farklı alt gruba ayrılır. Bipolar bozuklukta epizodlar, döngülü şekilde birinden diğerine geçerek seyrederek ve bu epizodlar arasında kişi oldukça sağlıklı duygudurum (ötimi) halinde de olabilir. Bipolar bozukluğun klinik seyri çok daha karmaşık olabilir ve depresyon, manik ve ötimik dönemleri arasında subsendromal depresyon ya da subsendromal mani dönemleri de izlenebilir (Işık ve Işık, 2003).

Bipolar bozukluğu olan hastaların yaşamlarının büyük kısmı depresif, daha az bir kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır. Hastalar yaşam boyu ortalama 8-10 kez epizod geçirebilmektedirler. Bipolar bozukluğu olan kişinin duygusal dalgalanmaları aylarca sürebilir, bazen de bir epizodtan sonra herhangi bir epizodla karşılaşmadan yıllar geçirilebilir (Drayton ve Weinstein, 2008).

Tablo 2. Bipolar I, II bozukluğun klinik seyri (Işık ve Işık, 2003)

	Bipolar I bozukluk		Bipolar II bozukluk	
Klinik seyri	Ötimik dönem	%53*	Ötimik dönem	%46*
	Semptomatik dönem	%47*	Semptomatik dönem	%54*
İzlenen epizod	Depresif	%67*	Depresif	%94*
	Manik/hipomani	%20*	Manik/hipomani	%2*
	Karma	%13*	Karma	%4*

*görülme oranı

Mani dönemi (American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000)

DSM-IV-TR sınıflandırmasına göre manik epizodu, en az 1 hafta süren olağan dışı ve devamlı kabarmış, taşkın ya da irritabl duygudurumu olarak ifade edilmektedir. Daha detaylı olarak aşağıdakilerden 3 veya daha fazlasının görülmesi ile tanı konabilmektedir. Duygudurumu sadece irritabl ise tanı için aşağıdakilerden dört veya daha fazlasının görülmesi gerekmektedir. Bu durumlar:

- Kendini büyük görme
- Uyku gereksiniminde azalma
- Aşırı derecede hızlı ve çok konuşma
- Fikir uçuşmaları ve düşüncede hızlanma
- Dikkat dağınıklığı
- Aktivitede artış (toplumda, iş yerinde veya cinsel performansında), psikomotor davranışlarda artma (ajitasyon)
- Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

Majör depresif dönemi (American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000)

DSM-IV-TR sınıflandırmasına göre, major depresif epizodu en az 2 hafta süren depresif duygudurumu, ilgi kaybı ya da zevk alamamanın olması olarak tanımlanmaktadır. Daha detaylı olarak aşağıda belirtilenlerden 5 ya da daha fazla durumun izlenmesi ile tanı konabilmektedir. Bu durumlar:

- Depresif ve üzüntülü duygudurum (çocuklarda ise irritabl duygudurum olabilir)
- Normal aktivitelere karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alınamaması
- İştahsızlık ve kilo kaybı
- Uykusuzluk veya aşırı uyku varlığı
- Psikomotor retardasyon veya ajitasyonun olması
- Yorgunluk ve enerji kaybı
- Değersizlik ve kendini suçlu hissetmesi
- Konsantrasyon güçlüğü ve kararsızlık
- Yineleyen intihar etme düşünceleri ve intihar girişimde bulunulması

Hipomani dönemi (American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000)

DSM-IV-TR sınıflandırmasına göre, hipomani epizodu en az 4 gün süren olağan dışı ve devamlı kabarmış, taşkın ya da iritabl duygudurumunun olması olarak belirtilmektedir. Daha detaylı olarak aşağıda belirtilenlerden 3 ya da daha fazlanın varlığı ile tanı konabilmektedir. Duygudurumu sadece iritabl ise tanı için aşağıdakilerden dört veya daha fazlasının görülmesi gerekmektedir. Bu durumlar:

- Kendini büyük görme
- Uyku gereksiniminde azalma
- Aşırı derecede hızlı ve çok konuşma
- Fikir uçuşmaları ve düşüncede hızlanma
- Aktivitede artış (toplumda, iş yerinde veya cinsel performansında), psikomotor davranışlarda artma (ajitasyon)
- Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

Karma epizodu (American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000)

DSM-IV-TR sınıflandırmasına göre, karma epizod tanısı en az 1 hafta hemen her gün hem major depresif epizod hem de manik epizodun izlenmesi durumunda konabilmektedir.

Hızlı döngülü epizodu (American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000)

DSM-IV-TR sınıflandırmasına göre, hızlı döngülü epizod tanısı 12 ay içerisinde 4'ten fazla major depresif epizod veya manik epizodun (manik, hipomani veya karma) izlenmesi durumunda konabilmektedir.

4.1.6. Farmakoterapi

Hem manik ve depresif hem de karma epizodların akut tedavisinde ve ayrıca yeni epizodları engellemek amacıyla koruyucu ve idame tedavisinde de ilaçlar kullanılmaktadırlar. Bipolar bozuklukta ilk sırada duygudurum dengeleyiciler (lityum, valproik asit, karbamazepin, lamotrijin gibi) ve atipik antipsikotikler tercih

edilmektedir. Ayrıca antidepresanlar ve benzodiazepinler de tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadırlar (Işık, 2003).

Bipolar Bozukluk Tedavi Algoritması: (American Psychiatric Association, 2002; Suppes ve ark., 2002; Sachs, 2003; Keck ve McElroy, 2003; Kusmakar, 2002)

Hipomani dönemi

1. Sıra tedaviler

- lityum, valproik asit ya da karbamazepin monoterapi
- ajitasyon veya uykusuzluk varsa; kısa süre benzodiazepin eklenir.
- karbamazepine yanıt vermiyorsa; onun yerine atipik antipsikotik ya da okskarbazepin verilebilir.

2. Sıra tedaviler

- lityum + antikonvülsan ya da atipik antipsikotik
- antikonvülsan + diğer antikonvülsan ya da atipik antipsikotik

Mani dönemi

1. Sıra tedaviler

- lityum ya da valproik asit + kısa süre benzodiazepin
- ajitasyon veya uykusuzluk varsa; benzodiazepin olarak lorazepam ya da klonazepam tercih edilir.
- katatoni varsa; benzodiazepin olarak lorazepam tercih edilir.
- psikoz varsa; atipik antipsikotik ile kombine edilebilir.
- karbamazepine yanıt vermiyorsa; onun yerine okskarbazepin verilebilir.

2. Sıra tedaviler

- lityum + antikonvülsan + atipik antipsikotik
- antikonvülsan + diğer antikonvülsan + atipik antipsikotik

Hafif/orta depresif dönemi

1. Sıra tedaviler

- lityum ya da lamotrijin monoterapi
- alternatif antikonvülsan: valproik asit, karbamazepin, okskarbazepin

Ciddi depresif dönemi

1. Sıra tedaviler

- lityum ya da lamotrijin + antidepresan
- lityum + lamotrijin
- psikoz varsa; atipik antipsikotik ile kombine edilebilir.
- alternatif antikonvülsan: valproik asit, karbamazepin, okskarbazepin

2. Sıra tedaviler

- Sıra tedaviye ketiapin eklenir.

3. Sıra tedaviler

- lamotrijin + diğer antikonvülsan + antidepresan
- lamotrijin + lityum + antidepresan

Lityum

Lityum akut mani ve bipolar I, II bozukluğun idame ve koruyucu tedavisinde ilk tercih edilen duygudurum dengeleyicisidir (Goodwin, 2002; Baldessarini ve ark., 2002). Lityumun depresif belirtiler üzerine olan etkisinden daha fazla olarak antimanik etkinliği vardır. Akut mani tedavisindeki hastaların %70-80'i lityum monoterapisine cevap vermektedir (Işık, 2003). İdame ve koruyucu tedavisinde düşük doz (600 mg/gün) ile başlanır, akut mani döneminde ise yüksek doz (900-1200 mg) günde 2-3'e bölünerek verilmektedir. Lityumun serum düzeyi 0.6-1.2 mEq/L olması beklenmektedir. Lityum kullanımı sırasında düzenli olarak böbrek, tiroid fonksiyonu ve serum düzeyi izlenmelidir (American Psychiatric Association, 2002; McEvoy ve ark., 2004).

Antikonvülsanlar

Valproik asit, FDA tarafından sadece akut mani ve karma epizodunda kullanımı onaylanmış olsa da genelde idame ve koruyucu tedavisinde monoterapi olarak yaygın kullanılan duygudurum dengeleyicidir. Valproik asit depresyon semptomlarına olan etkisi manik epizod semptomlarından daha yüksek düzeydedir. Karma ve hızlı döngülü bipolar bozukluğun idame tedavisinde lityumdan daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Valproik asitin psikiyatrik etkilerinin antiepileptik etkileri gibi ilacın santral sinir sistemindeki gamma-aminobutirik asit (GABA) düzeyine etkileri ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Terapötik serum düzeyi 50 – 125 mcg/mL'dır (Işık, 2003).

Atipik antipsikotikler

Olanzapin, ketiapin, aripiprazol, risperidon, ve ziprasidon gibi atipik antipsikotikler akut mani tedavisinde monoterapi olarak ya da lityum veya valproik asit ile birlikte kullanılmaktadır (Perlis ve ark., 2006).

Benzodiazepinler

Klonazepam veya lorazepam gibi güçlü benzodiazepinler akut mani, ajitasyon, endişe, panik, uykusuzluk ya da duygudurum dengeleyicileri kullanılamadığı durumlarda (birinci trimester hamilelik gibi) antipsikotiklerle birlikte veya onların yerine kullanılabilirler (American Psychiatric Association, 2002). Benzodiazepinler antipsikotiklerle kıyaslandığında daha az advers etkiye neden olurlar ve yüksek dozlarda ajite hastaların hızla sedasyonunu sağlarlar (Goldberg ve Harrow, 1999). Benzodiazepin tedavisi kademeli doz azaltılması yapılarak kesilmelidir.

Antidepresanlar

Antidepresanlar akut depresyon tedavisinde duygudurum dengeleyicinin yanında kullanılırlar. Bazı kılavuzlar antidepresanların bipolar depresyon tedavisinde

kullanımından kaçınılması veya kısa dönem kullanılmasını önermektedir; ancak güncel kanıtlar, duygudurum düzenleyicileri ile birlikte kullanımlarının antidepresan kaynaklı duygudurum kayma riskini azaltabileceğini göstermektedir (Keck ve ark., 2003). Manik epizodu engellemek için antidepresanlara başlamadan önce duygudurum dengeleyicilerinin serum düzeylerinin terapötik aralık içerisinde olduğundan emin olunması gerekmektedir (American Psychiatric Association, 2002). Antidepresanların, remisyondan 2-6 ay sonra kademeli olarak kesilmesi ve tedavinin duygudurum düzenleyici ajanlarla devam ettirilmesi gerekmektedir (Sachs ve ark., 2000).

4.2. Kardiyometabolik Risk

4.2.1. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, doğrudan aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabetin gelişmesine neden olan endojen risk faktörlerinin bir kümesi olarak tanımlanmaktadır (Grundy ve ark., 2005). Metabolik sendrom ayrıca sendrom X, insülin direnci sendromu, ölümcül dördü, polimetabolik sendrom ve uygarlık sendromu gibi farklı adlarla da ifade edilmektedir (Arslan ve ark., 2009).

Metabolik sendromun insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Grundy ve ark., 2002). İnsülin direnci, genetik faktörlerden etkilenmektedir ve sıklığı ise topluma göre farklılık göstermektedir (Grundy, 1999; Abate, 2000; Grundy ve ark., 2002).

Metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır. Yüksek kalorili ve yüksek yağ içeren diyet gibi beslenme alışkanlıkları ve hareketsiz yaşam tarzı gelişmekte olan ülkelerde metabolik sendromun prevalansının hızla artmasına neden olmaktadır (Grundy ve ark., 2002).

Metabolik sendromun önemli etiyolojisi olarak insülin direnci yer almaktadır. İnsülin vücutta çeşitli mekanizmalar ile periferik glukoz kullanımını, vasküler tonu ve kan akımını etkilemektedir. İnsülin direncinin ise hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end-products [AGE]), serbest yağ asidi toksisitesi,

obezite, dislipidemi ve diğer proinflatuar durumları etkileyerek vasküler fonksiyonu değiştirdiği bilinmektedir (Huang, 2009). İnsülin direnci, Homeostatic Model Assessment (HOMA)'e göre hesaplanmaktadır (Hosker ve ark., 1985; Matthews ve ark.,1985; Levy ve ark., 1991; Rudenski ve ark., 1991; Turner ve ark., 1993).

Metabolik sendromun prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yetişkinlerde yaklaşık %24 olarak saptanmıştır (Ford ve ark., 2002). Türkiye'de metabolik sendrom görülme sıklığının, erkeklerde %28.0 ve kadınlarda ise %39.6 olduğu belirtilmiştir. Prevalans yaş ile artmakta olup; Türk toplumunda 20-29 yaş gurubunda %10.2, 30-39 yaş grubunda %26.8, 40-49 yaş grubunda %44.4, 50-59 yaş grubunda %54.7 ve 60-69 yaş grubunda ise %60.8 oranında görülmektedir (Kozan ve ark., 2007).

Tablo 3. Metabolik sendrom tanı kriterleri (Grundy ve ark., 2005)

	NCEP ATP III (2001) Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	NCEP ATP III (2005) Düzeltilmiş Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri
Obezite	Bel çevresi erkeklerde > 102 cm ve kadınlarda > 88 cm	Bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm ve kadınlarda ≥ 88 cm
Hiperglisemi	Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dL	Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL veya bu nedenle ilaç kullananlar
Dislipidemi (Trigliserid)	Trigliserid ≥ 150 mg/dL	Trigliserid ≥ 150 mg/dL veya bu nedenle ilaç kullananlar
Dislipidemi (HDL kolesterol)	HDL kolesterol erkeklerde < 40 mg/dL ve kadınlarda < 50 mg/dL	HDL kolesterol erkeklerde < 40 mg/dL ve kadınlarda < 50 mg/dL veya bu nedenle ilaç kullananlar
Hipertansiyon	Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg	Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya bu nedenle ilaç kullananlar

Metabolik sendrom için 1999-Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterleri, 2001-National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) tanı kriterleri ve 2005-International Diabetes Federation (IDF) tanı kriterleri gibi farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bunlardan klinikte kolayca uygulanabildiği için 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinin en yaygın kullanıldığı belirtilmiştir (Moebus ve ark., 2006). Tablo 3'te yer alan bulgulardan üç veya daha fazlasının varlığıyla metabolik sendrom tanısı konulmaktadır.

4.2.2. Metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki

Bir meta-analiz çalışması metabolik sendromun; kardiyovasküler hastalık, kardiyovasküler mortalite, miyokard infarktüsü ve inme riskini 2 kat arttırdığını ve bütün mortalite riskini ise 1.5 kat arttırdığını göstermiştir (Mottillo ve ark., 2010).

Metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi anlatan fizyolojik mekanizma ise hala tartışılmaktadır (Alberti ve ark., 2009). Yine de insülin direncinin burada büyük önem taşıdığı düşünülmektedir. İnsülin direncinin, hiperinsülinemi ve hiperglisemiye doğru ilerleyerek periferik vazokonstriksiyonu ve sodyum tutulmasını tetiklediği gösterilmiştir. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) hepatik üretimi, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, yüksek apolipoprotein B düzeyine, yüksek LDL kolesterole ve buna bağlı olarak ateroskleroza yol açmaktadır. Bu lipid dengesizliklerinin bir sonucu olarak, metabolik sendromlu kişilerde tipik protrombotik ve proinflamatuvar durum izlendiği belirtilmiştir (Alberti ve ark., 2009; Onat ve ark., 2007).

4.2.3. Kardiyometabolik risk göstergeleri

Hiperkolesterolemi, yükselmiş LDL kolesterol, düşmüş HDL kolesterol düzeyi ile yüksek koroner kalp hastalığı riski ve serebrovasküler morbidite ve mortalite arasında ilişki olduğu çok sayıda araştırmanın sonuçlarında bildirilmiştir (Menotti ve ark., 2006; Kannel, 1995). Bu nedenle, 20 yaşından büyük olan yetişkinlerde en az 5 yılda bir kere lipid profiline bakılması önerilmektedir. NCEP ATP III kılavuzunun

önerisi ile koroner kalp hastalığını önlemek amacıyla, ölçülen lipid değerler kullanılarak hesaplanan 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskinin derecesine göre uygun lipid düşürücü ilaçların kullanılması veya yaşam tarzı değişikliğinin yapılması önerilmektedir (Grundy ve ark., 2004).

İnflamasyonun, aterosklerozun bütün aşamalarında önemli rol oynadığı bilinmektedir (Albert ve ark., 2002). Artmış inflamatuvar mediator düzeyleri kardiyovasküler hastalık gelişmesiyle ilişkilidir (Howard ve ark., 1999; Tracy ve ark., 1997). CRP vücuttaki akut inflamasyonun bir göstergesidir. Dolaşımdaki artmış CRP düzeylerinin kardiyovasküler risk için duyarlı bir sistemik belirteç olduğu gösterilmiştir (Paffen ve de Maat, 2006; de Ferranti ve Rifai, 2007). Aynı zamanda, metabolik sendromun olduğunu gösteren bütün parametreler (abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyi, HDL kolesterol düzeyi, kan basıncı ve açlık kan şekeri) ile yükselmiş CRP arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (Festa ve ark., 2000; Frohlich ve ark., 2000). Klinikte metabolik sendromun tanı kriterinde yer almayan ancak metabolik sendromun diğer bileşenleri olarak bilinen açlık insulin düzeyi, mikroalbuminüri, bozulmuş fibrinoliz ile CRP arasında da ilişki olduğu saptanmıştır (Ridker ve ark., 2003). Yüksek duyarlılıkla ölçüm yapma olanağı veren yeni yöntemlerle yapılan CRP ölçümleri, yüksek duyarlılıkl C-reaktif proteini (hsCRP) olarak adlandırılmaktadır. hsCRP akut koroner sendrom vakalarının takibinde ve koroner kalp hastalığı riskinin değerlendirilmesinde de önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (Rifai ve Ridker, 2001). Ayrıca TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler de inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (Tousoulis ve ark., 2013).

mikroRNA (miRNA) yaklaşık 17-25 nükleotit uzunluğunda olan kodlamayan RNA molekülü türüdür. miRNA'nın işlevinin transkripsiyon sonrası spesifik mRNA'yı keserek ya da translasyonel baskılanmayı sağlayarak gen düzenlemesi olduğu anlaşılmaktadır (Ambros, 2004). Son zamanlarda biyolojik prosedürde miRNA'nın güçlü düzenleyici olduğu düşünülmektedir (Bartel, 2004). Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar miRNA'nın kardiyovasküler hastalıkların regülasyonunda anahtar rolü oynadığını göstermiştir (Polimeni ve ark., 2013; Curcio ve ark., 2013; Rayner ve Moore, 2014; Iaconetti ve ark., 2013). miR-33'ün kolesterol akışı, HDL kolesterol yapımı, yağ asidi oksidasyonu ve insülin sinyalini

düzenleyerek aterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (Musso ve ark., 2010; Najafi-Shoushtari, 2011). Terapötik yöntemle miR-33'ü inhibe etmenin metabolik sendrom olan hastaların prognozunu iyileştirebileceği düşünülmektedir (Gharipour ve Sadeghi, 2013).

4.2.4. Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemi

Kardiyovasküler hastalığın insidansı ve prevelansı yaşla birlikte hızla artmaktadır. DSÖ, 2020 yılında dünya çapında tüm ölümlerin %36'sının kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak gerçekleşeceğini bildirmiştir. Kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkmasını engellemek ya da en azından geciktirmek, hasta kişide ise hastalığın ilerleme hızını yavaşlatarak sağkalım süresini uzatmak amacıyla kan şekeri, kan basıncı ve kolesterol değerini düşürmeye yönelik ilaçlarla yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinin mümkün olabileceğini göstermiştir. Bu durum hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi gibi kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerinin belirlenmesinin ve bu risk faktörleriyle mücadelenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (Güleç, 2009).

Risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu faktörlerin kardiyovasküler hastalığın gelişimindeki katkısının bilinmesi ile yaklaşık 10 yıllık kardiyovasküler hastalığın gelişim riskinin öngörülmesi mümkün hale getirmiştir. Bu konuyu ilk gündeme getiren Framingham Kalp Çalışması olmuştur (Wilson ve ark., 1998). Framingham Risk Skorlaması kullanılarak; ölçülebilir ve önlenabilir risk faktörlerinin ve bu faktörlerin koroner kalp hastalığının gelişmesi üzerindeki etkisinin tespiti kantitatif olarak kolaylıkla yapılabilmektedir. Ayrıca uygun tedavinin belirlenmesi ve hastaların yaşam tarzı değişikliğine yönlendirilebilmesi için bu skorlamanın yararlı olduğu gösterilmiştir (Tekkesin ve ark., 2011).

4.3. Psikiyatri Hastalarında İlaç Kullanımının Değerlendirilmesi ve Eczacının Rolü

Yapılan çalışmalarda depresyon tedavisi sırasında eczacının müdahalesi ile hastanın tedaviye uyuncu, bilgi düzeyi ve tedavi memnuniyetinde artış sağlandığı saptanmıştır (Adler ve ark., 2014; Finley ve ark., 2003; Rickles ve ark., 2005). Klinik eczacıların, antidepresan kullanan hastalarda farmasötik bakım uygulaması sırasında bir çok yönde olumlu etki sağladığı kanıtlanmıştır (Finley ve ark., 2003). Ciddi ruhsal hastalık nedeniyle antipsikotik kullanan hastaların uyuncu üzerinde eczacının rolünü değerlendiren bir prospektif araştırmada da eczacının müdahalesi ile hastanın tedaviye uyuncunun arttığı gösterilmiştir (Valenstein ve ark., 2011). İlaç danışmanı olarak; hastanın durumunun değerlendirilmesi, ilaç ile tedavinin belirlenmesi, ilaçların advers etkilerinin izlenmesi, ilaç-ilaç etkileşimlerinin saptanması, biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi ve hasta eğitiminde aktif rol oynayarak klinik eczacıların bipolar hastaların tedavisinde önemli görevleri olabileceği düşünülmektedir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Bipolar Bozukluğu Olan Hastalarda Tedavi Profilinin Belirlenmesi

Çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvurup ayakta tedavi alan 60 hastada yürütülmüştür.

Çalışmaya DSM-IV-TR kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış ve en az üç aydır ilaç tedavisi alan 18 yaş ve üzeri hastalar alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında antipsikotiklerin yan etkilerini değerlendirme ölçeği ve uyunc ölçeğini yanıtlayabilmek için okuma ve yazma bilen, akut durumda olmayan ve iletişim kurabilen hastalar olması yer almaktaydı. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

Ciddi nörolojik hastalığı olanlar, madde kullanım öyküsü olanlar, aktif enfeksiyonu veya malignitesi olanlar, inflamatuvar hastalığı olanlar, alkol istismarı olanlar, klinik kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar, inflamatuvar etkilerinden dolayı E vitamini gibi herhangi bir gıda takviyesi kullananlar, hipo ya da hipertiroidi olanlar, aspirin kullananlar, gebelik veya laktasyon döneminde olanlar ve ciddi anemisi olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca çalışma ile ilgili yeterli veri toplanamayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışma Nisan 2014 - Temmuz 2014 tarihleri arasında haftanın en az 3 günü Psikiyatri Polikliniği'nde bulunularak yürütülmüştür. Çalışmamız Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylanmıştır (Ek-1). TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği'nden bu çalışmanın Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülebilmesi için gerekli izin alınmıştır (Ek-2).

Hastaların demografik özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, medeni hali, eğitim durumu, çalışma durumu, boy, kilo, bel çevresi, kan basıncı, eşlik eden hastalıkları, bipolar hastalık öyküsü, ailede hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı ve süreleri gibi bilgileri alınmıştır (Ek-2).

Hastaların tedaviyle ilişkili advers ilaç reaksiyonu değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bipolar bozukluğu olan hastalara antipsikotik kullanımıyla ilişkili yan etkilerinin sıklığını ve şiddetini tespit etmek amacıyla 51 yan etkiyi içeren “Liverpool Üniversitesi Antipsikotiklerin Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği (LÜAYEDÖ)” uygulanmıştır (Ek-3). Bu ölçeğin tez çalışmamızda kullanılması için yazarlardan gerekli izinler alınmıştır. Bu ölçek, Yılmaz ve ark. tarafından Türkçe’ye valide edilmiş, güvenilirliği ve geçerliliği sağlanmıştır. Ölçek, hastanın geçen ay içinde ölçekte belirtilen yan etkileri ne yoğunlukta yaşadığını değerlendirmeyi amaçlayan beşli likert tipi (0: Hiç yok, 1: Çok az, 2: Az, 3: Oldukça, 4: Çok fazla) bir ölçektir. LÜAYEDÖ içindeki 51 madde ekstrapiramidal, antikolinergik, otonomik, genel, psikolojik, alerjik, hormonal yan etkiler ve nöroleptik yan etkisi olarak bilinmeyen dikkati başka yöne çeken (red herring) etkileri içeren 8 alt basamaktan oluşacak şekilde hazırlanmıştır. Ölçekteki 41 madde yan etkileri ölçen ifadeleri içerirken; diğer 10 madde de nöroleptik yan etkisi olarak bilinmeyen ve ayrıca ölçeğin iç geçerliliği ifadelerini içermektedir.

Ölçekten (41 madde) elde edilen toplam puan kadınlarda 0-164, erkeklerde ise 0-156 arasında değişim göstermektedir. Toplamda elde edilen puanlar hastaların karşılaştığı yan etkilerin şiddetini göstermektedir. Bu sınıflandırma sonucunda 0-7 puan arası çok hafif, 8-27 puan arası hafif, 28-58 puan arası orta, 59-80 puan arası şiddetli, 80 puan üstü çok şiddetli olarak değerlendirilmektedir. Toplam yan etki puanlarının hesaplanması sırasında, dikkati başka yöne çeken 10 madde ise ayrı ayrı veya birlikte hesaplanabilmektedir. Bu 10 madde çalışmaya katılan bireylerin yan etkileri doğru veya abartılı bir şekilde belirtip belirtmediklerini göstermektedir.

LÜAYEDÖ, doldurulması kolay bir ölçek olup ortalama 20 dakika kadar sürmektedir (Yılmaz ve Buzlu, 2006).

Hastaların tedaviye uyuncuyla ilgili özellikleri

Hastaların tedaviye uyuncuyla ilgili özellikleri “Morisky İlaç Tedavisine Uyum Ölçeği (MMAS-8-Madde)” kullanılarak belirlenmiştir (Ek-4). İlk olarak 4 sorudan oluşan MMAS-4-Madde ölçeği Donald E. Morisky tarafından geliştirilmiş ve Morisky, Green ve Levine tarafından 1986 yılında geçerlilik çalışması yapılmıştır (Morisky ve ark., 1986). Buna ek olarak 2008 yılında uyum davranışı ile ilgili engelleri daha iyi tespit edebilen 4 soru eklenerek MMAS-8-Madde geliştirilmiştir (Morisky ve ark., 2008; Morisky ve ark., 2011; Krousel-Wood ve ark., 2009). 2014 yılında Aşilar ve arkadaşları tarafından Türkçe’ye valide edilmiş, güvenilirliği ve geçerliliği sağlanmıştır (Aşilar ve ark., 2014). Bahar ve arkadaşları tarafından Türkiye’de yapılan diğer bir çalışmada bipolar bozuklukta geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğu saptanmıştır (Bahar ve ark., 2014). Bu ölçeğin tez çalışmamızda kullanılması için yazarlardan gerekli izinler alınmıştır.

Ölçek, 8 sorudan oluşmakta olup, her sorun cevabı “Evet” ise 0 puan olarak; “Hayır” ise 1 puan olarak hesaplanmaktadır. Toplam puan 0-8 arasında değişmekte ve <6 ise ilaç uyuncu düşük, 6-7 ise ilaç uyuncu orta, 8 ise ilaç uyuncu yüksek olarak değerlendirilmektedir. MMAS-8-Madde kullanan çalışmaların amacı ilaç uyuncu düşük olan hasta grubunu tespit etmek olduğu için genelde toplam puana göre < 6 ve ≥ 6 olarak 2 gruba ayrılıp değerlendirilmektedir (Aşilar ve ark., 2014).

Hastaların ilaç kullanımının değerlendirilmesi ve ilaç kaynaklı problemlerinin saptanması

Çalışmamızda yer alan bipolar hastalarındaki olası ilaç kaynaklı problemler, Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (PCNE; Pharmaceutical Care Network Europe) sınıflandırılmasına göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir. PCNE’ye göre ilaç kaynaklı problemler ilaçla tedavi sırasında arzu edilen sağlık sonuçlarına ulaşmayı

engelleyen ya da engelleme potansiyeli olan olay ya da şartları ifade etmektedir (Van Mil ve ark., 2004; Chan ve ark., 2012) (Ek-5).

5.2. Bipolar Bozukluğu Olan Hastaların Kardiyometabolik Riskinin Saptanması

Çalışmaya katılan hastaların ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi ve kan basıncı değerleri görüşme sırasında elde edilmiştir; ayrıca bazı kardiyometabolik belirteçlerin serum düzeylerini belirlemek amacıyla rutin kontrolleri sırasında alınan serumlarından örnekler toplanarak sonraki analizlere kadar -80⁰C de saklanmıştır.

Total kolesterol, LDL kolesteol, HDL kolesterol, trigliserit ve glukoz düzeyleri uygun kitler kullanılarak Aeroset (Abbott) otoanalizöründe bakılmıştır. Trigliserit düzeyi 400 mg/dl'den yüksek olmayan durumlarda LDL kolesterol düzeyi Friedewald formülüne göre [LDL kolesterol = Total kolesterol - (HDL kolesterol + TG/5)] hesaplanmıştır.

Serum hsCRP düzeyinin belirlenmesi

Serum hsCRP düzeyleri (mg/L) ELISA tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Bunun için hazır hsCRP kiti (Biomerica Human hsCRP ELISA kit) kullanılmıştır. Serum hsCRP düzeyleri Epoch (Biotek) mikropłaka okuyucu kullanılarak ölçülmüştür.

Serum IL-6 düzeyinin belirlenmesi

Serum IL-6 düzeyleri (pg/mL) ELISA tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Bunun için hazır IL-6 kiti (eBioscience Human IL-6 Platinum ELISA kit) kullanılmıştır. Serum IL-6 düzeyleri Epoch (Biotek) mikropłaka okuyucu kullanılarak ölçülmüştür.

Serum TNF-α düzeyinin belirlenmesi

Serum TNF-α düzeyleri (pg/mL) ELISA tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Bunun için hazır TNF-α kiti (eBioscience Human IL-6 Platinum ELISA kit) kullanılmıştır. Serum TNF-α düzeyleri Epoch (Biotek) mikrolaka okuyucu kullanılarak ölçülmüştür.

Serum insülin'in düzeylerinin belirlenmesi

Serum insülin düzeyleri ELISA tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Bunun için hazır insülin kiti (EMD Millipore Human Insulin ELISA kit) kullanılmıştır. Serum insülin düzeyleri Epoch (Biotek) mikrolaka okuyucu kullanılarak ölçülmüştür.

İnsülin direnci (Insulin resistance [IR]), Homeostatic Model Assessment (HOMA)'e göre aşağıda yer alan formül kullanılarak hesaplanmıştır (Matthews ve ark., 1985).

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık kan insülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık kan şekeri (mg/dL)} / 405$$

Metabolik sendromun değerlendirilmesi

Çalışmamızda metabolik sendrom, NCEP ATP III'ün 2005 yılında Grundy ve arkadaşları tarafından güncelleştirilen Düzeltilmiş Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine göre değerlendirilmiştir (Tablo 3) (Grundy ve ark., 2005).

Framingham 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskinin hesaplanması

Çalışmamızda Framingham 10 yıllık koroner kalp hastalığı (ölümcül ve ölümcül olmayan toplamı) skoru, Framingham Heart Study algoritmasına göre hastanın yaşı, total kolesterol düzeyi, HDL kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncı, diyabetin varlığı, sigara kullanımı değerlendirilerek hesaplanmıştır (Wilson ve ark., 1998) (Ek-6).

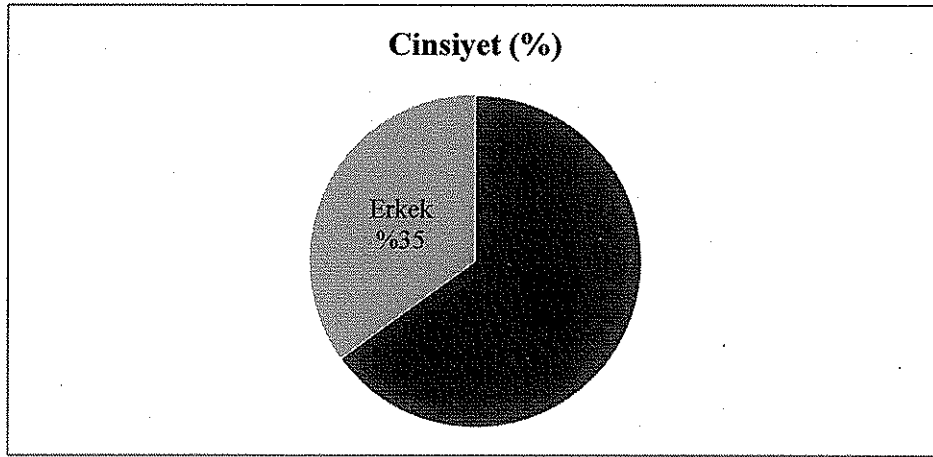
5.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak; ordinal ve nominal veriler ise n(%) olarak verilmiştir. Kategorik verilerin analizinde ise Ki-Kare testleri kullanılmıştır. Grupları arasındaki farklar ise Student -T testinin non-parametrik şekli olan Mann Whitney U testi (cinsiyeti metabolik sendrom varlığı gibi iki alt grup analizleri için) ve ANOVA testinin non-parametrik şekli olan Kruskal-Wallis (yan etki, tedavi uyuncu gibi ikiden fazla sayıda alt grup analizleri için) testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerler arasındaki korelasyonun belirlenmesi için pearson veya spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 istatistik yazılımı kullanılmıştır (SPSS 2008).

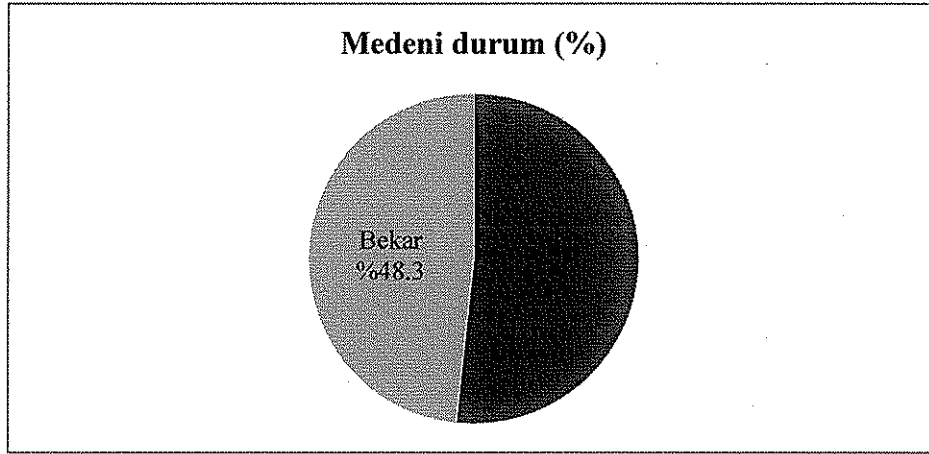
6. BULGULAR

6.1. Hastaların Demografik Özellikleri

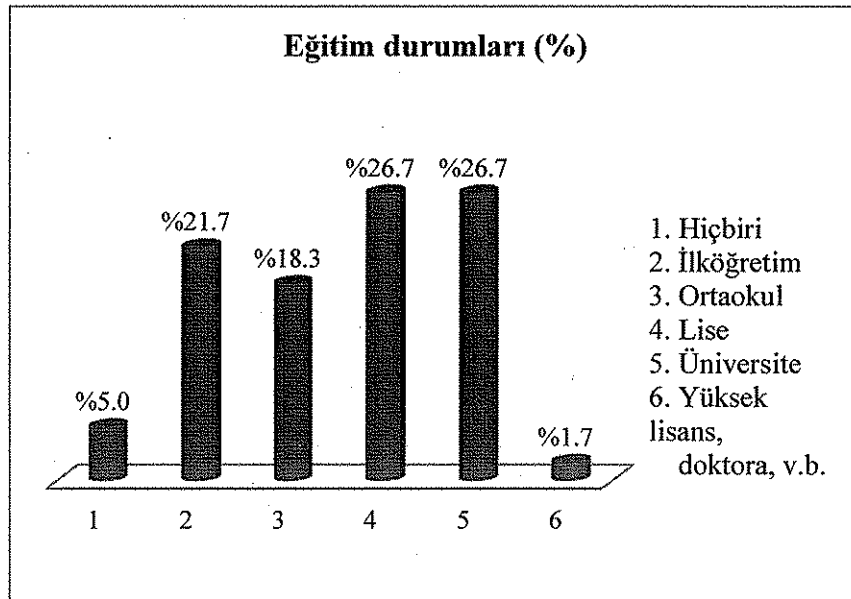
Çalışmamızda yer alan 60 hastanın %65.0'i kadın, %35.0'i erkek olup, yaş ortalaması 41.8 ± 14.3 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %73.3'ünün herhangi bir işte çalışmadıkları, %51.7'sinin evli olduğu görülmüştür. Hastaların %21.7'sinin ilköğretim, %18.3'ünün ortaokul, %26.7'sinin lise, %26.7'sinin ise üniversite mezunu oldukları saptanmıştır. Hastaların neredeyse çoğu alkol kullanmazken (%5.0), sosyal alışkanlıklardan biri olan sigara kullanım oranı %33.3 olarak belirlenmiştir. Hastaların demografik özelliklerine ait veriler Şekil 1, 2, 3, 4 ve 5'te sunulmuştur.



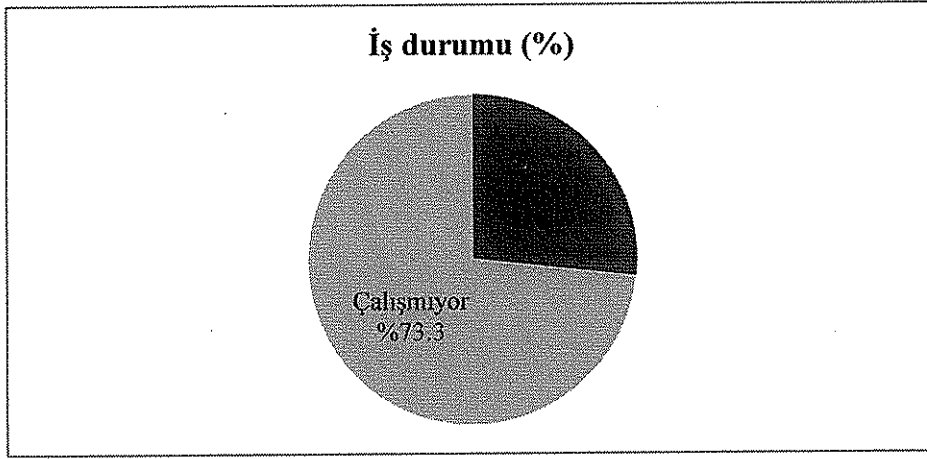
Şekil 1. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı (N=60)



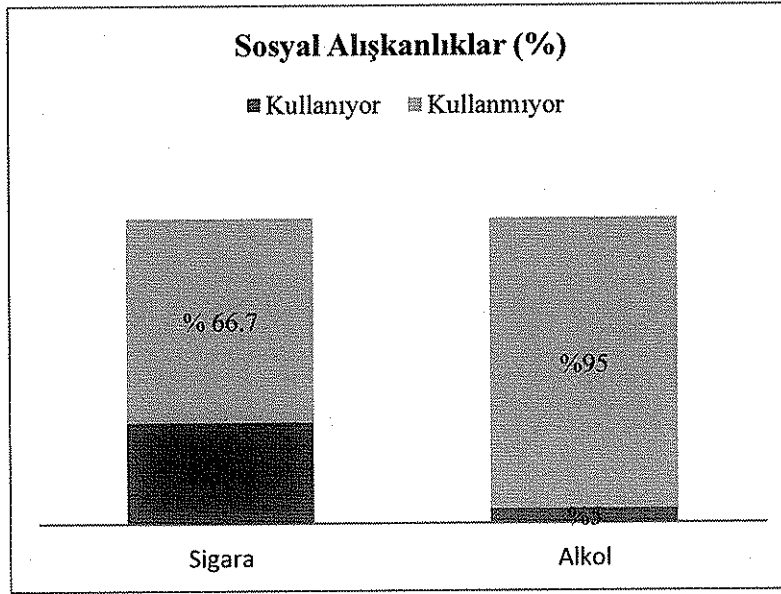
Şekil 2. Hastaların medeni durumlarına göre dağılımları (N=60)



Şekil 3. Hastaların eğitim durumlarına göre dağılımları (N=60)



Şekil 4. Hastaların iş durumlarına göre dağılımı (N=60)



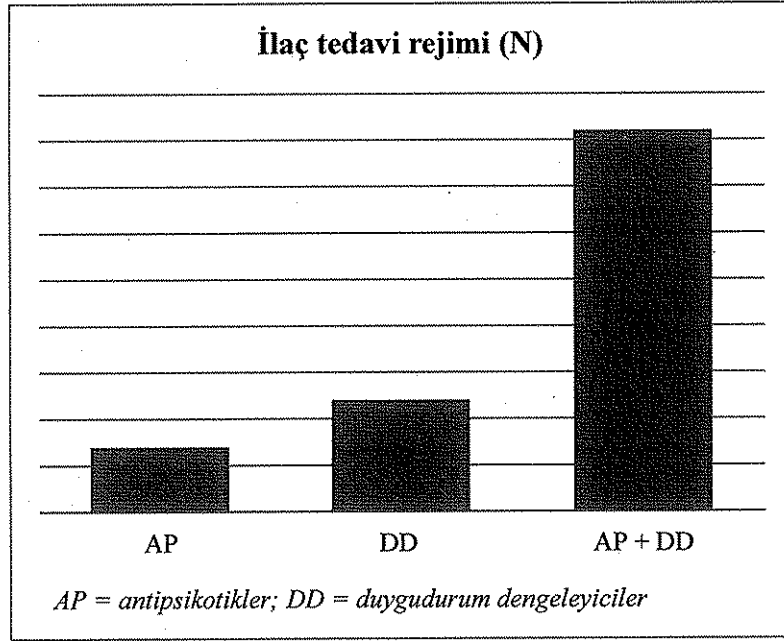
Şekil 5. Hastaların sosyal alışkanlık oranları (N=60)

Çalışmaya katılan hastaların %88.3'ü duygudurum dengeleyici ve %80.0'i ise antipsikotik ilaç kullanmaktaydı. Duygudurum dengeleyici olarak en çok sırayla valproik asit ve lityum; antipsikotik ilaç olarak ise sırayla ketiapin, olanzapin ve risperidon en çok kullandıkları belirlenmiştir. Hastaların bipolar bozukluk tedavisi için kullandıkları ilaçlarla ilgili veriler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların bipolar bozukluk tedavisi için kullandıkları ilaçlar (N=60)

Bipolar bozukluk ilaç tedavisi	N	%
<i>Duygudurum dengeleyici kullanımı</i>	53	88.3
Valproik asit	37	61.7
Lityum	16	26.7
Lamotrijin	4	6.7
Karbamazepin	3	5.0
<i>Antipsikotik kullanımı</i>	48	80.0
Ketiapin	20	33.3
Olanzapin	17	28.3
Risperidon	9	15.0
Aripiprazol	3	5.0
Amisülprid	2	3.3
Haloperidol	2	3.3
Zuklopentiksol	2	3.3
Klorpromazin	1	1.7
<i>Antidepresan kullanımı</i>	13	21.7
Floksetin	3	5.0
Buspiron	2	3.3
Essitalopram	2	3.3
Venlafaksin	2	3.3
Bupropion	1	1.7
Duloksetin	1	1.7
Paroksetin	1	1.7
Sertralin	1	1.7
<i>Benzodiazepin kullanımı</i>	3	5.0
Alprazolam	2	3.3
Lorazepam	1	1.7

Hastaların %20.0'si tek başına duygudurum dengeleyici, %11.7'si tek başına antipsikotik ve %68.3'ünün ise antipsikotik ile duygudurum dengeleyici ilaçları bir arada kullandığı belirlenmiştir. Bu tedavilerin yanı sıra bazı hastaların antidepresan (%21.7) ya da benzodiazepin (%5.0) gibi diğer ilaç gruplarını da kullandığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda yer alan hastaların, bipolar bozukluk tedavisinde duygudurum dengeleyici ve antipsikotik kullanımına göre dağılımı Şekil 6'da sunulmuştur.



Şekil 6. Hastaların bipolar bozukluk ilaç tedavi rejimi (N=60)

6.2. Hastaların tedaviyle ilişkili advers ilaç reaksiyon profili

Antipsikotik kullanan 47 hastanın Liverpool Üniversitesi Antipsikotiklerin Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği (LÜAYEDÖ) ile ilgili özellikleri değerlendirilmiştir. Hastaların yan etkilere ilişkin 7 alt grup ve toplam puanlarının çok yüksek olmadığı görülmüştür. Yedi alt grupta yer alan psikolojik, ekstrapiramidal ve antikolinergik yan etkilerinin diğerlerine göre daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların LÜAYEDÖ toplam ve alt grup puanlarının dağılımı (N=47)

Alt grup	Ortalama $\pm$ SS	Minimum	Maksimum
Ekstrapiramidal yan etkiler (aralık: 0 - 28)	9.2 $\pm$ 7.2	0.0	24.0
Antikolinergik yan etkiler (aralık: 0 - 20)	6.2 $\pm$ 4.3	0.0	16.0
Otonomik yan etkiler (aralık: 0 - 20)	4.8 $\pm$ 4.4	0.0	17.0
Allerjik yan etkiler (aralık: 0 - 16)	3.0 $\pm$ 3.3	0.0	14.0
Psikolojik yan etkiler (aralık: 0 - 40)	17.0 $\pm$ 9.2	0.0	34.0
Hormonal yan etkiler (aralık: 0 - 24)	3.66 $\pm$ 4.0	0.0	18.0
Genel yan etkiler (aralık: 0 - 16)	4.4 $\pm$ 2.9	0.0	12.0
Toplam yan etkiler (aralık: 0 - 164)	48.1 $\pm$ 28.1	0.0	118.0

* SS: standard sapma

Hastaların LÜAYEDÖ'den elde ettikleri toplam puanlara göre son bir ay içinde yaşadıkları yan etkilerin şiddetine göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir. 17 hasta "halsizlik", 15 hasta "huzursuzluk", 14 hasta "kilo alma" yan etkilerini çok fazla, 14 hasta "gün içinde uyku hali", 11 hasta "konsantrasyon güçlüğü" yan etkilerini fazla yaşadıklarını ifade etmişlerdir.

Tablo 6. Hastaların son bir ay içinde yaşadıkları LÜAYEDÖ yan etki şiddetine göre dağılımı (N=47)

	Hiç	Çok Az	Az	Fazla	Çok fazla
Deride kırmızı lekeler	36	7	1	3	0
Gün içinde uyku hali	15	8	8	14	2
Rüya görmede artış	26	7	7	5	2
Baş ağrıları	23	9	5	7	3
Ağız kuruluğu	18	9	6	8	6
Göğüste şişkinlik ya da hassasiyet	33	5	6	2	1
Konsantrasyon güçlüğü	14	5	7	11	10
Kabızlık	18	8	8	8	5
Adet sorunları	38	4	0	3	2
Gerginlik	12	7	11	6	11
Baş dönmesi	22	10	8	6	1
Bulantı hissi	31	7	3	4	2
Seks dürtüsünün artması	32	6	4	4	1
Halsizlik	10	7	6	7	17
Kaslarda sertleşme	22	8	7	4	6
Çarpıntı	19	11	10	2	5
Hatırlamada güçlük	12	10	9	8	8
Kilo kaybı	39	2	6	0	0
Duygusal algılarda eksilme	26	5	7	3	6
Cinsel doyuma ulaşmada güçlük	33	4	4	4	2
Depresyon	13	4	12	6	12
Terlemede artış	22	6	5	7	7
Hareketlerde yavaşlama	15	5	11	7	9
Aşırı uyuma	12	6	13	8	8
İdrar yapmada güçlük	38	4	3	1	1
Kaslarda kasılma	22	7	9	3	6
Güneş ışığına hassasiyet	24	5	9	2	7

Tablo 6. Hastaların son bir ay içinde yaşadıkları LÜAYEDÖ yan etki şiddetine göre dağılımı (N=47) (Devamı)

	Hiç	Çok Az	Az	Fazla	Çok fazla
Ishal	34	7	5	0	1
Salya artışı	29	9	4	1	4
Bulanık görme	15	8	14	8	2
Kilo alma	11	5	10	7	14
Huzursuzluk	15	7	7	3	15
Uykuya dalmada güçlük	22	3	8	4	10
Titreme	20	5	11	5	6
İğne batması veya karıncalanma hissi	29	4	11	1	2
Seks dürtüsünün azalması	30	2	7	3	5
Olağandışı ya da yeni cilt lekeleri	35	3	5	4	0
Vücutta istem dışı hareketler	30	3	7	3	4
Ciltte kaşıntı	29	5	7	4	2
Adet sıklığında azalma	41	2	0	1	3
Fazla idrar yapma	21	4	10	5	7

Çalışmamızdaki hastaların çoğunun (%78.7) son bir ay içinde halsizlik şikayeti yaşadığı görülmüştür. Onun ardından %76.6'sı kilo alma, %74.5'i ise aşırı uyuma, hatırlamada güçlük ve gerginlik şikayetiyle karşılaştığını ifade etmiştir. Genel olarak hastaların en sık psikolojik yan etkileri yaşadığı kaydedilmiştir. Yan etki alt gruplarına göre hastaların, psikolojik yan etkilerde halsizlik (%78.7; n=37), genel yan etkilerde kilo alma (%76.6; n=36), ekstrapiramidal yan etkilerde huzursuzluk (%68.1; n=32) ve hareketlerde yavaşlama (%68.1; n=32), antikolinerjik yan etkilerde bulanık görme (%68.1; n=32), otonomik yan etkilerde çarpıntı (%59.6; n=28), allerjik yan etkilerde güneş ışığına hassasiyet (%48.9; n=23), hormonal yan etkilerde ise seks dürtüsünün azalması (%36.2; n=17) gibi yan etkileri daha fazla oranda yaşadıkları görülmüştür. Hastaların son bir ay içinde yaşadıkları yan etki sıklığına göre dağılım Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların son bir ay içinde yaşadıkları LÜAYEDÖ yan etki sıklığına göre dağılımı (N=47)

Yan etkiler	N	%
Halsizlik	37	78.7
Kilo alma	36	76.6
Aşırı uyma	35	74.5
Hatırlamada güçlük	35	74.5
Gerginlik	35	74.5
Depresyon	34	72.3
Konsantrasyon güçlüğü	33	70.2
Huzursuzluk	32	68.1
Bulanık görme	32	68.1
Hareketlerde yavaşlama	32	68.1
Gün içinde uyku hali	32	68.1
Kabızlık	29	61.7
Ağız kuruluğu	29	61.7
Çarpıntı	28	59.6
Titreme	27	57.5
Fazla idrar yapma	26	55.3
Uykuya dalmada güçlük	25	53.2
Kaslarda kasılma	25	53.2
Terlemede artış	25	53.2
Kaslarda sertleşme	25	53.2
Baş dönmesi	25	53.2
Baş ağrıları	24	51.1
Güneş ışığına hassasiyet	23	48.9
Duyusal algılarda eksilme	21	44.7
Rüya görmede artış	21	44.7
Ciltte kaşıntı	18	38.3
İğne batması veya karıncalanma hissi	18	38.3
Salya artışı	18	38.3
Vücutta işlemdışı hareketler	17	36.2

Tablo 7. Hastaların son bir ay içinde yaşadıkları LÜAYEDÖ yan etki sıklığına göre dağılımı (N=47) (Devamı)

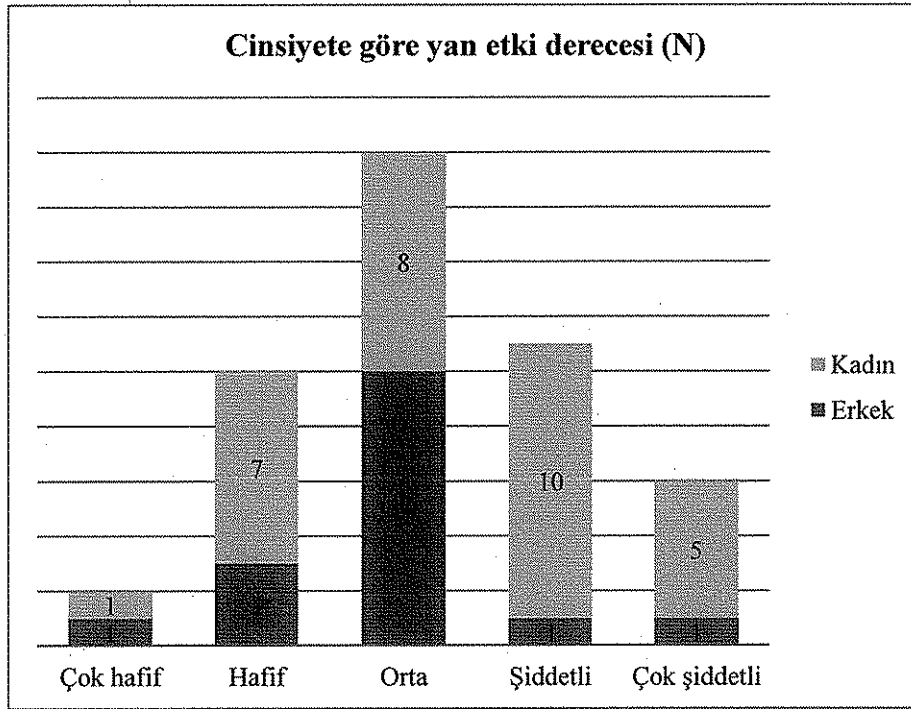
Yan etkiler	N	%
Seks dürtüsünün azalması	17	36.2
Bulantı hissi	16	34.0
Seks dürtüsünün artması	15	31.9
Cinsel doyuma ulaşmada güçlük	14	29.8
Göğüste şişkinlik ya da hassasiyet	14	29.8
İshal	13	27.7
Olağandışı ya da yeni cilt lekeleri	12	25.5
Deride kırmızı lekeler	11	23.4
İdrar yapmada güçlük	9	19.2
Adet sorunları	9	19.2
Kilo kaybı	8	17.0
Adet sıklığında azalma	6	12.8

LÜAYEDÖ toplam puanına göre değerlendirildiğinde hastaların %38.3'ünün orta derecede, %23.4'ünün şiddetli derecede ve %21.3'ünün ise hafif derecede yan etki yaşadığı görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların LÜAYEDÖ toplam puanına göre sınıflandırılması (N=47)

Sınıf	N	%
Çok hafif (0-7)	2	4.3
Hafif (8-27)	10	21.3
Orta (28-58)	18	38.3
Şiddetli (59-80)	11	23.4
Çok şiddetli (80 puan üstü)	6	12.8

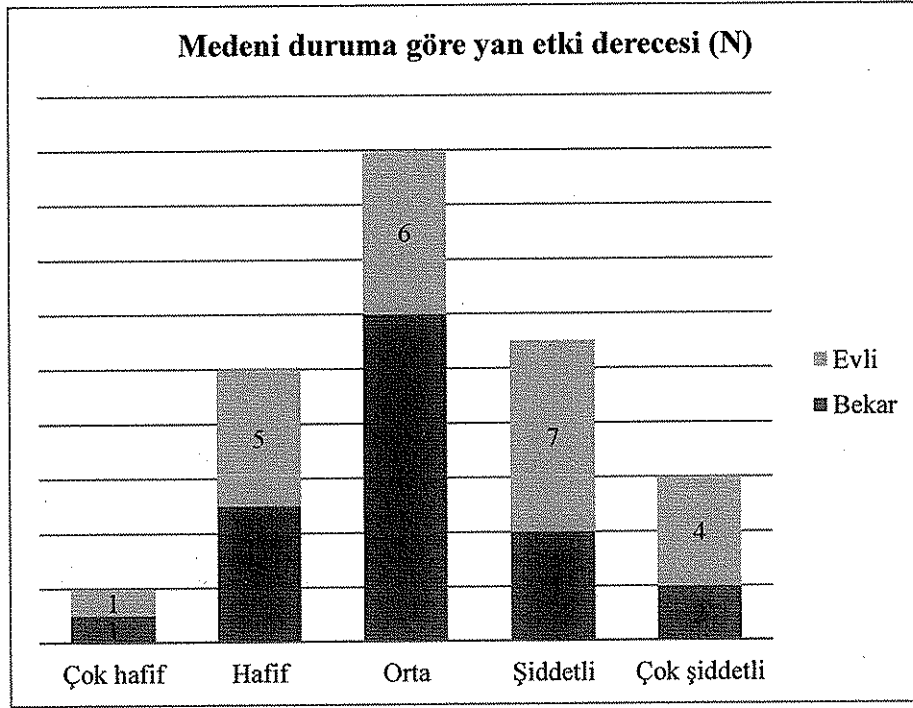
LÜAYEDÖ yan etki derecesi cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklere göre şiddetli ve çok şiddetli derecede yan etki yaşama oranlarının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. Cinsiyete göre LÜAYEDÖ yan etki derecesi (N=47)

* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

LÜAYEDÖ yan etki derecesi medeni haline göre değerlendirildiğinde bekarların evlilere göre daha fazla orta şiddetli ve buna karşın evlilerin bekarlara göre şiddetli ve çok şiddetli derecede yan etki yaşama oranlarının daha fazla olduğu belirlenmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Medeni duruma göre LÜAYEDÖ yan etki derecesi (N=47)
 * $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 9. Hastaların kullandığı antipsikotik ilaçlara göre yan etki derecesi (N=47)

Antipsikotik ilaç	Çok hafif	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli	Toplam
Ketiapin	1	5	6	3	5	20
Olanzapin	1	4	8	3	0	16
Risperidon	1	0	3	4	1	9
Aripiprazol	0	1	2	0	0	3
Amisülprid	0	0	1	1	0	2
Haloperidol	0	0	1	0	1	2
Zuklopentiksol	0	0	0	1	1	2
Klorpromazin	0	0	1	0	0	1

6.3. Hastaların Tedaviye Uyunçlarıyla İlgili Verileri

Hastaların %41.7'si bipolar bozukluk ilaçlarından dolayı rahatsızlık hissettiğini, %33.3'ü ise ilaçlarını zamanında almayı unuttuğunu ifade etmişlerdir. Bununla birlikte, %80.0'den fazlası seyahat ettiklerinde veya evden çıktıklarında ilaçlarını yanlarına almayı unutmadıklarını ve belirtileri geçmiş olsa bile ilaçlarını almayı bırakmadıklarını belirtmişlerdir (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Morisky İlaç Tedavisine Uyum Ölçeği (MMAS-8-Madde)* yanıtlarının dağılımı (N=60) (Morisky ve ark., 2008; Morisky ve ark., 2011; Krousel-Wood ve ark., 2009)

Uyunç soruları	Evet (%)	Hayır (%)
"1. Bazen bipolar bozukluk haplarınızı almayı unuttuğunuz oluyor mu?"	33.3	66.7
"2. İnsanlar bazen ilaçlarını unutkanlık dışındaki nedenlerden ötürü almazlar. Son iki haftayı göz önüne aldığımızda, bipolar bozukluk ilacınızı almadığınız gün/günler oldu mu?"	21.7	78.3
"3. Bipolar bozukluk ilacınızı aldığınızda kendinizi daha kötü hissettiğiniz için, ilacı doktorunuza söylemeden azalttığınız ya da almayı bıraktığınız oldu mu?"	26.7	73.3
"4. Seyahat ettiğinizde veya evden çıktığınızda bazen bipolar bozukluk ilacınızı yanınıza almayı unuttuğunuz oluyor mu?"	16.7	83.3
"5. Bipolar bozukluk ilacınızı dün aldınız mı?"	91.7	8.3
"6. Belirtilerinizin kontrol altına alındığını hissettiğinizde bazen ilacınızı almayı bıraktığınız oluyor mu?"	18.3	81.7
"7. Bipolar bozukluk ilacı her gün almak bazı kişiler için gerçekten rahatsızlık verici bir durumdur. Bipolar bozukluk tedavi programınıza bağlı kalmaktan ötürü rahatınızın kaçtığı oluyor mu?"	41.7	58.3

*Use of the ©MMAS-8 is protected by US copyright laws. Permission for use is required. A Licensure agreement is available from: Donald E. Morisky, ScD, ScM, MSPH, Professor, Department of Community Health Sciences, UCLA School of Public Health, 650 Charles E. Young Drive South, Los Angeles, CA 90095-1772.

Tablo 10. Hastaların Morisky İlaç Tedavisine Uyum Ölçeği (MMAS-8-Madde)* yanıtlarının dağılımı (N=60) (Morisky ve ark., 2008; Morisky ve ark., 2011; Krousel-Wood ve ark., 2009) (Devamı)

Uyunc soruları	Evet (%)	Hayır (%)
“8. Tüm bipolar bozukluk ilaçlarınızı almayı hatırlama konusunda ne kadar sıklıkla güçlük çekiyorsunuz?”		
Asla/Nadiren	53.3	
Arada bir	26.7	
Bazen	18.3	
Genellikle	0	
Her zaman	1.7	

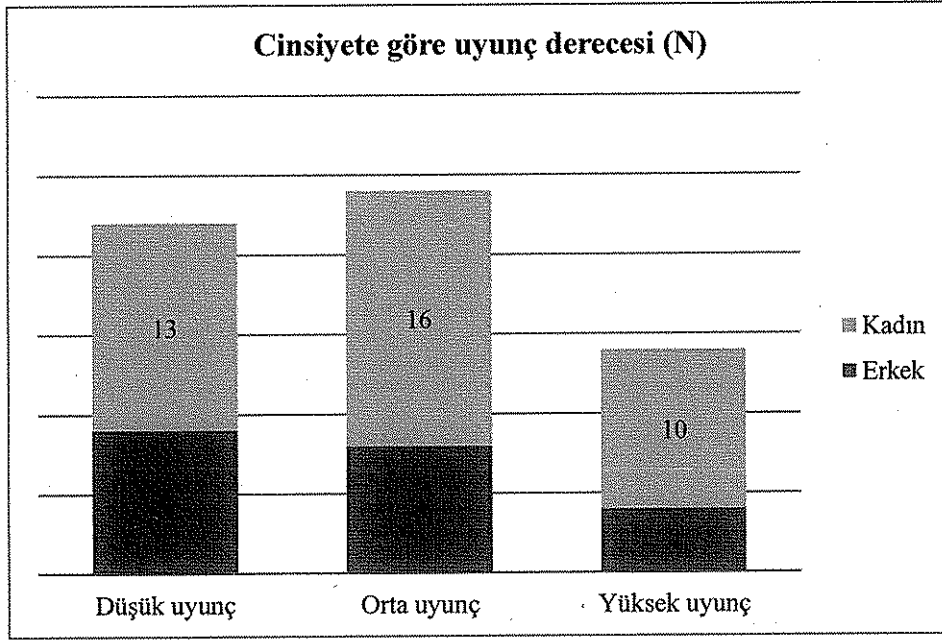
*Use of the ©MMAS-8 is protected by US copyright laws. Permission for use is required. A Licensure agreement is available from: Donald E. Morisky, ScD, ScM, MSPH, Professor, Department of Community Health Sciences, UCLA School of Public Health, 650 Charles E. Young Drive South, Los Angeles, CA 90095-1772.

Hastaların Morisky İlaç Tedavisine Uyum Ölçeği sorularına verdikleri yanıtlara göre bipolar bozukluk tedavisine uyunc düzeyleri Tablo 11’de verilmiştir. Buna göre hastaların %22.0’sinin tedaviye uyuncunun düşük olduğu bulunmuştur.

Tablo 11. Hastaların tedaviye uyunc düzeylerine göre dağılımı (N=60)

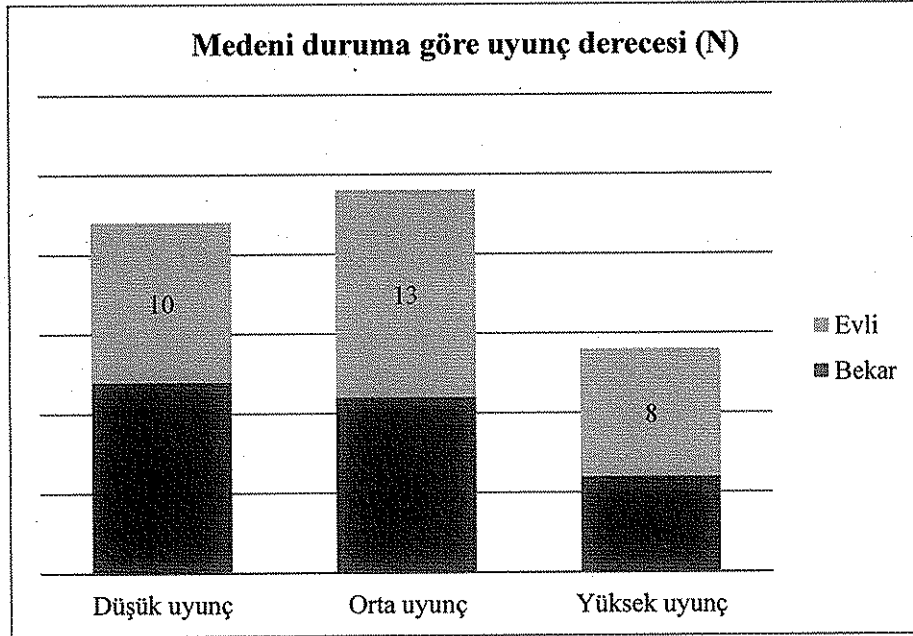
Uyunc düzeyi	N	%
Düşük	22	36.7
Orta	24	40.0
Yüksek	14	23.3

Uyunc düzeyi hastaların cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınların %33.3’ünün; erkeklerin %42.9’un düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (Şekil 9). Uyunc düzeyi hastaların medeni haline göre değerlendirildiğinde ise evli olanların %32.3’ünün; bekar olanların %41.4’ünün düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (Şekil 10).



Şekil 9. Cinsiyete göre uyunç derecesi (N=60)

* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.



Şekil 10. Medeni duruma göre uyunç derecesi (N=60)

* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Hastaların eğitim durumlarına göre uyunç dereceleri Tablo 12’te sunulmuştur.

Tablo 12. Hastaların eğitim durumuna göre uyunç derecesi (N=60)

Eğitim durumu	Düşük uyunç	Orta uyunç	Yüksek uyunç	Toplam
Hiçbiri	1	1	1	3
İlköğretim	1	8	4	13
Ortaokul	5	5	1	14
Lise	4	7	5	16
Üniversite	10	3	3	16
Yüksek lisans, doktora v.b.	1	0	0	1

* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Uyunç düzeyi hastaların kullandığı ilaç grubuna göre değerlendirildiğinde duygudurum dengeleyici kullananların %39.6’nın; antipsikotik kullananların %32.7’nin uyunç düzeylerinin düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların kullandığı ilaç grubuna göre uyunç derecesi (N=60)

İlaç grubu	Düşük uyunç	Orta uyunç	Yüksek uyunç	Toplam
Duygudurum dengeleyici	21	20	12	53
Antipsikotik	16	21	12	49
Antidepresan	4	6	1	11
Benzodiazepin	1	1	1	3

LÜAYEDÖ yan etki derecesinin hastaların kullandığı antipsikotik ilaçlara göre dağılımı Tablo 13’te gösterilmiştir.

6.4. İlaç Yan Etkileri ve İlaç Uyuncu Skorlarının Karşılaştırılması

Yan etki şiddeti ile ilaç uyuncu arasında ters yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0.441$, $p<0.01$). Hastaların LÜYAEDÖ derecesi ile ilaç uyuncu derecesi dağılımı Tablo 14’da gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların LÜYAEDÖ derecesi ile ilaç uyuncu derecesi dağılımı (N=47)

		MMAS-8-Madde ilaç uyum derecesi			
		Düşük uyuncu	Orta uyuncu	Yüksek uyuncu	Toplam
LÜYAEDÖ yan etki derecesi	Çok hafif	0	0	2	2
	Hafif	1	6	3	10
	Orta	5	8	5	18
	Şiddetli	6	4	1	11
	Çok şiddetli	3	3	0	6
	Toplam	15	21	11	

LÜYAEDÖ toplam–alt grup puanları ve MMAS-8-Madde puanlarının karşılaştırılmasında, tedaviye uyuncu düşük düzeyde olanların ekstrapiramidal, otonomik, psikolojik ve LÜYAEDÖ toplam yan etki puanının, tedaviye uyuncu yüksek düzeyde olanlarla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. LÜYAEDÖ toplam – alt grup puanları ve ilaç uyumç skorlarının karşılaştırılması (N=47)

→ İlaç uyumu	Düşük uyumç (N=15)	Orta uyumç (N=21)	Yüksek uyumç (N=11)	
↓ Yan etkiler	Ortalama ± SH	Ortalama ± SH	Ortalama ± SH	p
Ekstrapiramidal yan etkiler	13.1 ± 2.0	9.1 ± 1.5	4.34 ± 1.2	**
Antikolinerjik yan etkiler	7.0 ± 1.3	6.1 ± 0.8	5.0 ± 1.3	AD
Otonomik yan etkiler	7.1 ± 1.3	4.1 ± 0.9	2.8 ± 0.9	**
Allerjik yan etkiler	4.1 ± 1.0	2.4 ± 0.6	2.6 ± 0.9	AD
Psikolojik yan etkiler	21.8 ± 1.8	17.0 ± 2.1	10.4 ± 2.1	**
Hormonal yan etkiler	4.80 ± 0.8	3.1 ± 1.1	3.1 ± 0.8	AD
Genel yan etkiler	5.1 ± 0.8	4.6 ± 0.6	2.9 ± 0.8	AD
Toplam yan etkiler	62.9 ± 6.8	46.4 ± 6.1	30.9 ± 6.2	**

* SH: standard hata

** p<0.05: %95 güven aralığında istatistiksek anlamlılık bulunmuştur.

6.5. Hastaların İlaç Kullanımı ve İlaç Kaynaklı Problemleri ile İlgili Verileri

PCNE'ye göre çalışmamızda saptanan ilaç kaynaklı sorunlar; problem, neden, girişim ve sonuç olmak üzere Tablo 16'da gösterilmiştir. Çalışmaya katılan 60 hastadan 7'sinde advers ilaç olayından kaynaklanan sorunlar tespit edilmiştir. Retrospektif çalışma olduğu için tespit edilen ilaç kaynaklı problemlerle ilgili sonucun ne olduğu belirlenememiştir.

Tablo 16. PCNE'ye göre ilaçla ilgili saptanan sorunlar (N=7)

	Kod	Açıklama	N
Sorun	P2.1	Advers ilaç olayı (alerjik olmayan)	7
Neden	C1.3	İlaçların veya ilaçlar ve besinlerin uygun olmayan kombinasyonu var	5
	C8.2	Belli bir neden yok	2
Girişim	I1.1	Reçete eden hekim yalnızca bilgilendirildi	7
Sonuç	O0.0	Girişimin sonucu bilinmiyor	7

6.6 Hastaların Metabolik Sendrom ile İlgili Verileri

Çalışmamızda yer aşan hastaların antropometrik verileri ve laboratuvar test sonuçları Tablo 17'de, hastalardaki metabolik anormallikler Tablo 18'de ve hastaların metabolik sendromun alt-bileşenleri Tablo 19'da sunulmuştur.

Çalışmamızda metabolik sendrom oranı %46.7 bulunmuştur; cinsiyete göre ise kadınların %51.3'ünde, erkeklerin %38.1'inde metabolik sendrom tespit edilmiştir (Şekil 11). Metabolik sendrom olan hastaların yaş ortalaması 44.2 ± 2.6 iken metabolik sendrom olmayan hastaların yaş ortalaması 39.8 ± 2.6 olarak saptanmıştır. Hastaların medeni haline göre metabolik sendromun dağılımı Şekil 12'de, sigara kullanımına göre metabolik sendromun dağılımı Şekil 13'te ve alkol kullanımına göre metabolik sendromun dağılımı Şekil 14'te sunulmuştur.

Tablo 17. Antropometrik veriler ve laboratuvar test sonuçları

	Bütün (N=60)	Erkek (N=21)	Kadın (N=39)	p
Boy (cm)	166.5 ± 9.4	175.8 ± 6.9	161.5 ± 6.3	AD
Kilo (kg)	82.1 ± 16.7	89.3 ± 16.6	78.2 ± 15.6	AD
BKİ (kg/m^2)	29.7 ± 5.9	28.9 ± 5.2	30.1 ± 6.2	AD
Bel çevresi (cm)	102.1 ± 12.9	104.9 ± 12.4	100.6 ± 13.1	AD
Total kolesterol (mg/dL)	189.8 ± 42.9	184.5 ± 34.6	192.6 ± 46.9	AD

Tablo 17. Antropometrik veriler ve laboratuvar test sonuçları (Devamı)

	Bütün (N=60)	Erkek (N=21)	Kadın (N=39)	p
HDL kolesterol (mg/dL)	44.1 ± 9.2	41.6 ± 7.8	45.4 ± 9.7	AD
LDL kolesterol (mg/dL)	118.2 ± 36.7	112.0 ± 28.5	121.6 ± 40.3	AD
Trigliserit (mg/dL)	137.3 ± 67.6	154.2 ± 82.9	128.3 ± 57.0	AD
AKŞ (mg/dL)	87.6 ± 44.4	83.2 ± 13.1	90.0 ± 54.4	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	119.0 ± 19.3	119.1 ± 14.1	119.0 ± 21.8	AD
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78.9 ± 11.8	78.3 ± 11.4	79.2 ± 12.2	AD

* Ortalama ± SS (SS: standart sapma); BKİ: beden kitle indeksi; AKŞ: açlık kan şekeri; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 18. Metabolik anormallik

	Bütün (N=60)*	Erkek (N=21)	Kadın (N=39)	p
Normal kilo	11 (%18.3)	4	7	AD
Fazla kilolu	26 (%43.3)	10	16	AD
Obezite	23 (%38.3)	7	16	AD
Abdominal obezite*	47 (%78.3)	13	34	**
Hiperlipidemi*	45 (%75.0)	12	33	**
Hiperlipidemi tedavi	1 (%1.7)	0	1	AD
AKŞ ≥ 100 mg/dL	7 (%11.7)	1	6	AD
Bozulmuş açlık glukozu	4 (%6.7)	1	3	AD
Antidiyabetik tedavi	4 (%6.7)	1	3	AD
Kan basıncı yüksek olan hasta veya antihipertansif tedavi alanlar	8 (%13.3)	1	7	AD

* N(%); AKŞ: açlık kan şekeri; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

** p<0.05: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur.

Metabolik anormalliklere bakıldığında, abdominal obezite oranı %78.3, hiperlipidemi oranı %75, fazla kilolu oranı %43.3 ve obezite oranı %58.3 saptanmıştır (Tablo 18).

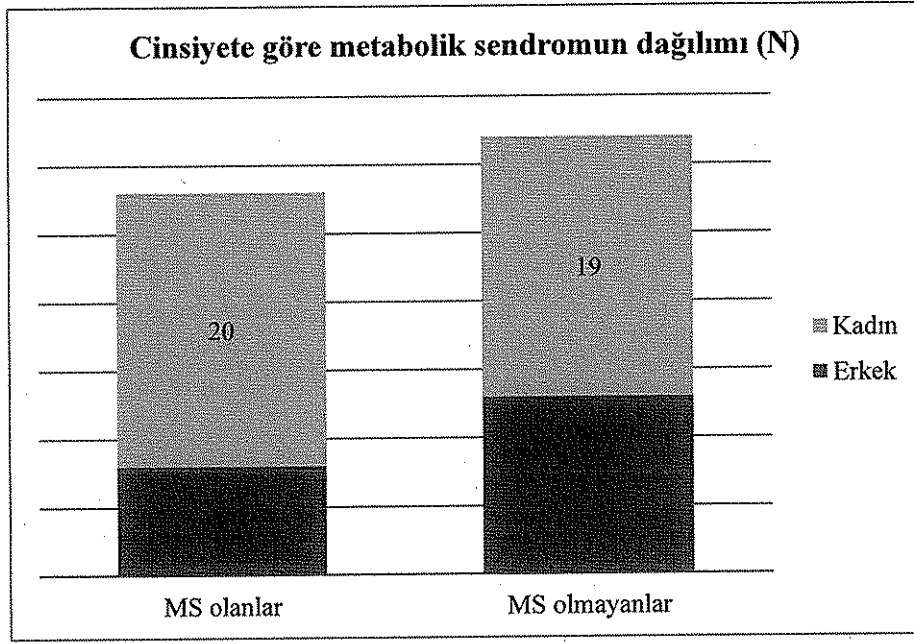
Tablo 19. Metabolik sendromun alt-bileşenleri

	Bütün (N=60)*	Erkek (N=21)	Kadın (N=39)	P
MetS kriter				
0	2 (%3.3)	2	0	AD
1	16 (%26.7)	8	8	AD
2	14 (%23.3)	3	11	AD
3	20 (%33.3)	7	13	AD
4	6 (%10.0)	1	5	AD
5	2 (%3.3)	0	2	AD
Abdominal obezite	47 (%78.3)	13	34	**
Yüksek kan basıncı	24 (%40.0)	8	16	AD
Düşük HDL kolesterol	35 (%58.3)	6	29	**
Yüksek trigliserit	22 (%36.7)	10	12	AD
Yüksek AKŞ	10 (%16.7)	2	8	AD

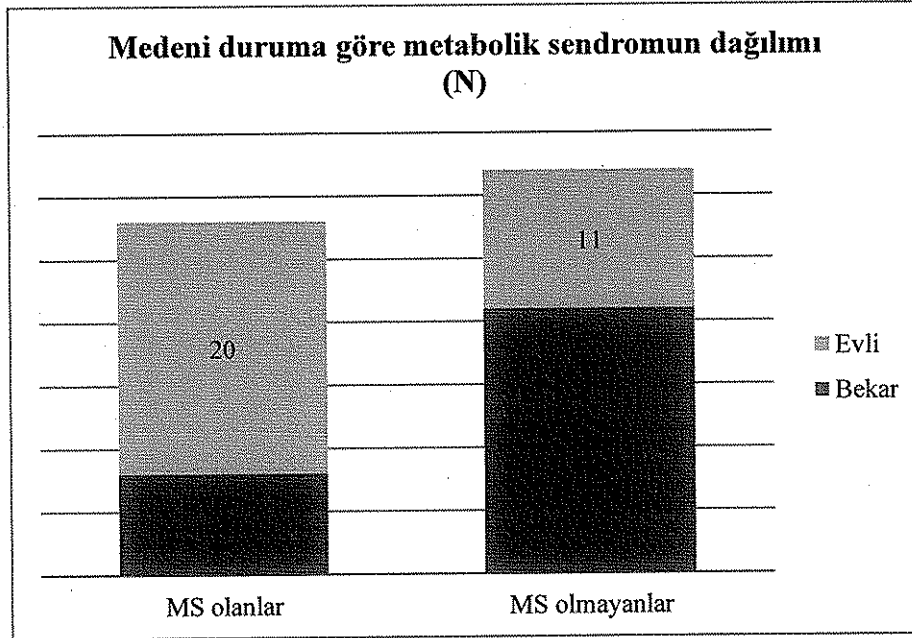
* N(%); AKŞ: açlık kan şekeri; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

** p<0.05: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur.

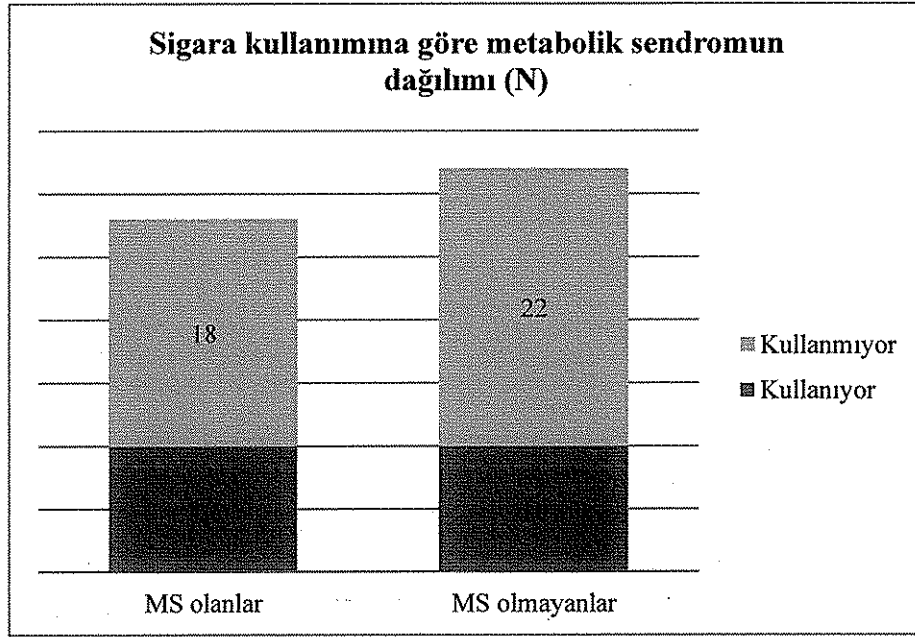
Metabolik sendromun alt-bileşenlerine bakıldığında, abdominal obezite oranı %78.3, hipertansiyon oranı %40.0, yüksek trigliserit düzeyi oranı %36.7, düşük HDL kolesterol düzeyi oranı %58.3 ve açlık hiperglisemisi oranı %16.7 olarak saptanmıştır (Tablo 19).



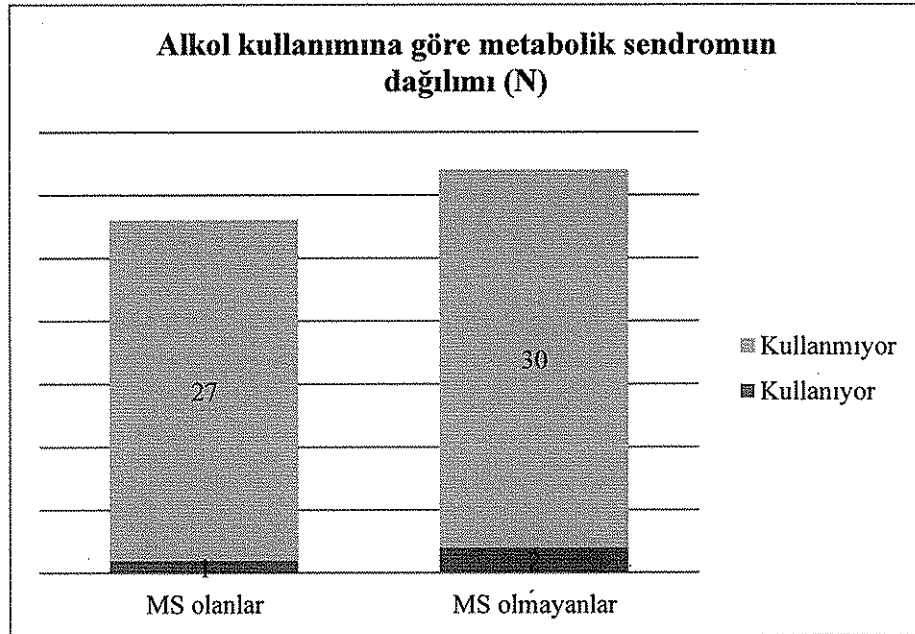
Şekil 11. Cinsiyete göre metabolik sendromun (MS) dağılımı (N=60)
* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.



Şekil 12. Medeni duruma göre metabolik sendromun (MS) dağılımı (N=60)
* $p<0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur.



Şekil 13. Sigara kullanımına göre metabolik sendromun (MS) dağılımı (N=60)
* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.



Şekil 14. Alkol kullanımına göre metabolik sendromun (MS) dağılımı (N=60)
* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Metabolik sendrom, hastaların kullandığı ilaç grubuna göre değerlendirildiğinde duyugudurum dengeleyici kullananların %45.3'ünde; antipsikotik kullananların %48.0'inde metabolik sendrom saptanmıştır (Tablo 20).

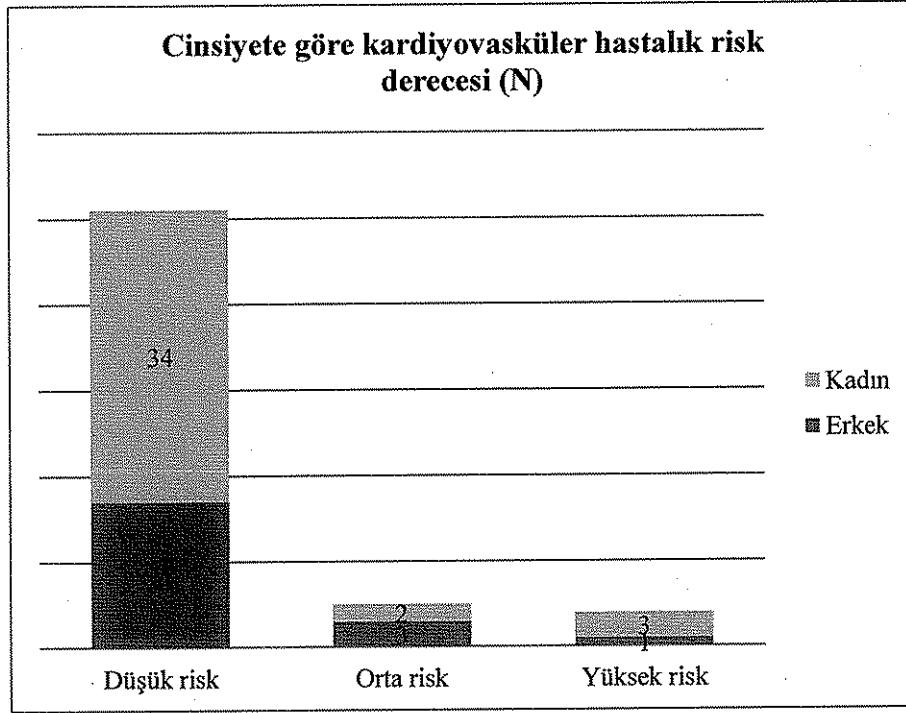
Tablo 20. Hastaların kullandığı ilaç grubuna göre metabolik sendromun (MS) varlığı (N=60)

İlaç grubu	MS olanlar	MS olmayanlar	Toplam
Duygudurum dengeleyici	24	29	53
Antipsikotik	24	25	49
Antidepresan	6	5	11
Benzodiazepin	1	2	3

6.7. Hastaların Kardiyovasküler Hastalık Riski ile İlgili Verileri

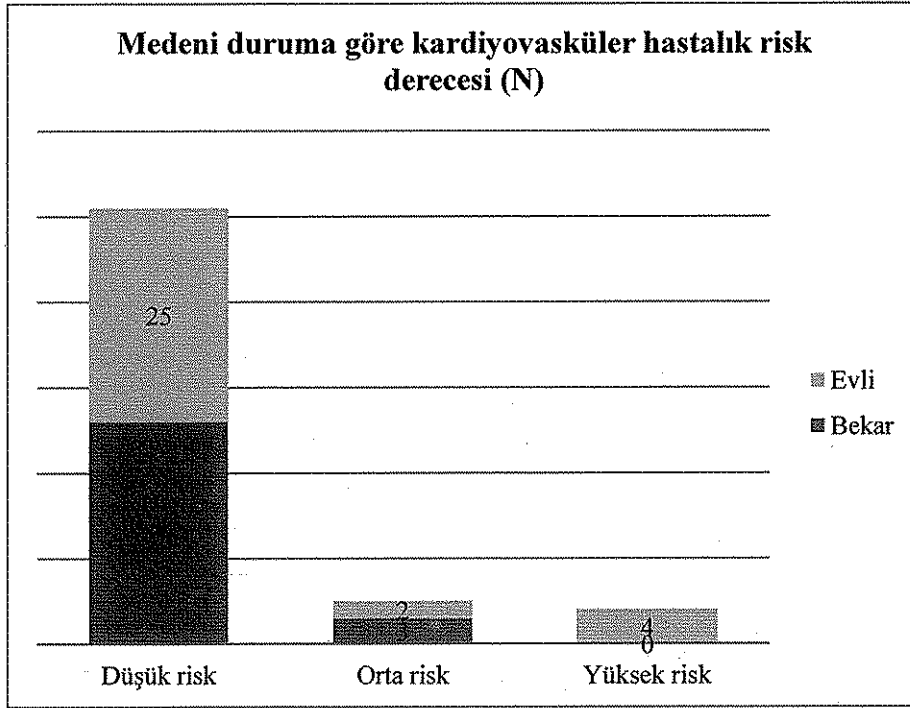
Framingham 10 yıllık koroner kalp hastalığı skoruna göre çalışmamıza katılan hastaların çoğunun (%85.0) 10 yıllık koroner kalp hastalığı riski düşük, %8.3'ünün ise orta, %6.7'sinin ise yüksek olarak saptanmıştır (Şekil 15).

Hastaların medeni durumlarına göre 10 yıllık koroner kalp hastalığı riski derecesi Şekil 16'da, sigara kullanımına göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi dağılımı Şekil 17'de ve alkol kullanımına göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi dağılımı Şekil 18'de sunulmuştur.

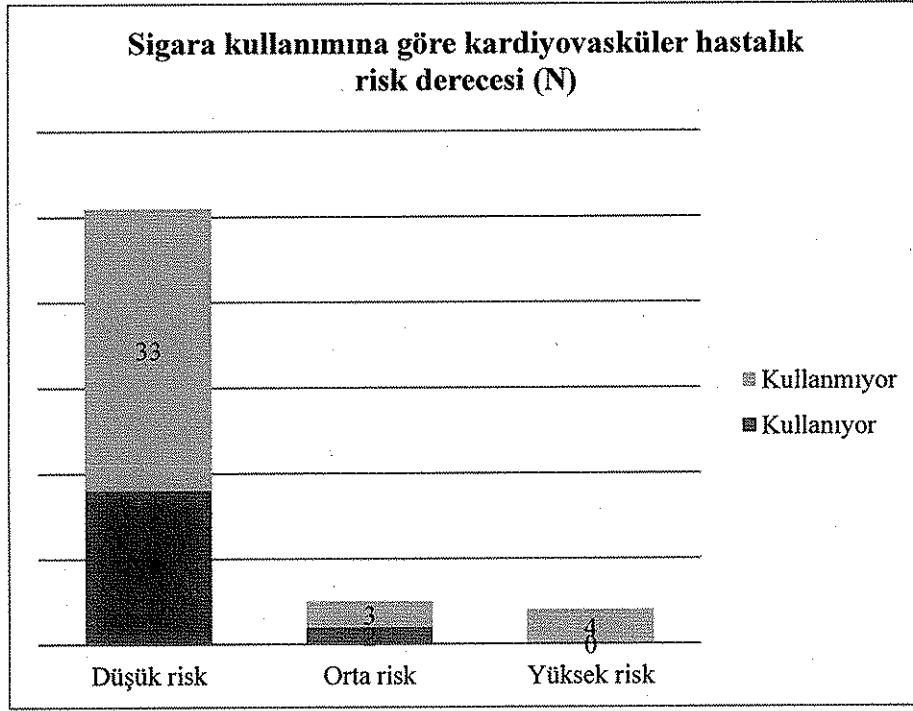


Şekil 15. Cinsiyete göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi (N=60)

* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

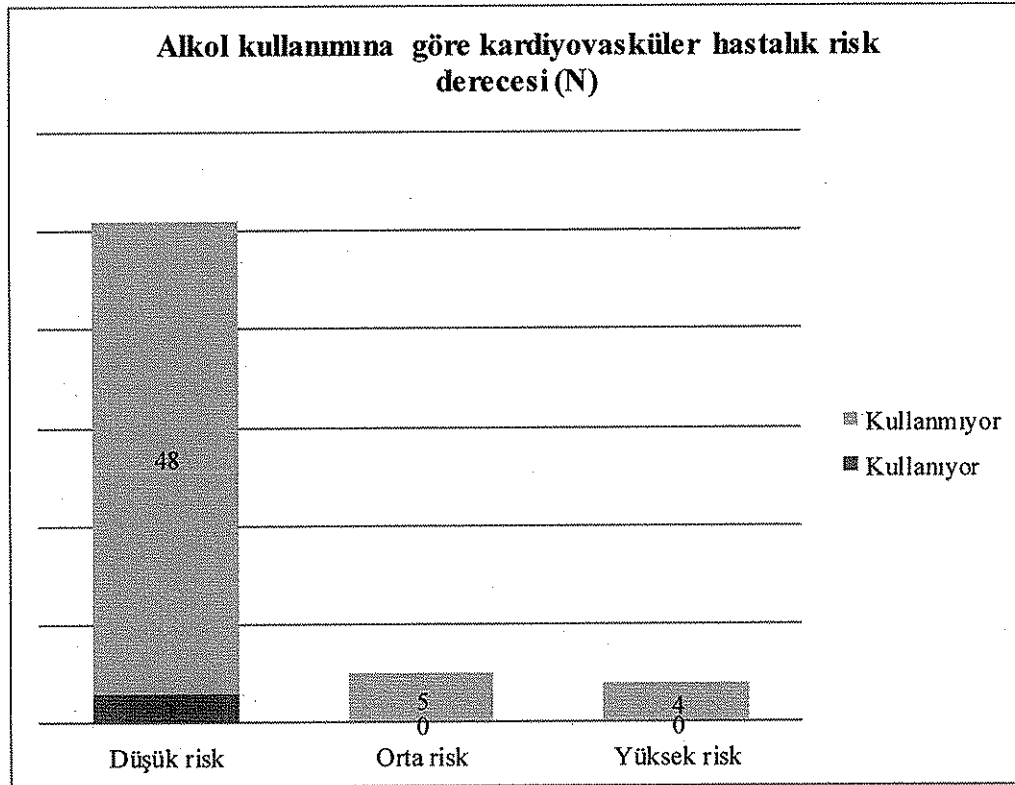


Şekil 16. Medeni duruma göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi (N=60)
* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.



Şekil 17. Sigara kullanımına göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi (N=60)

* $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.



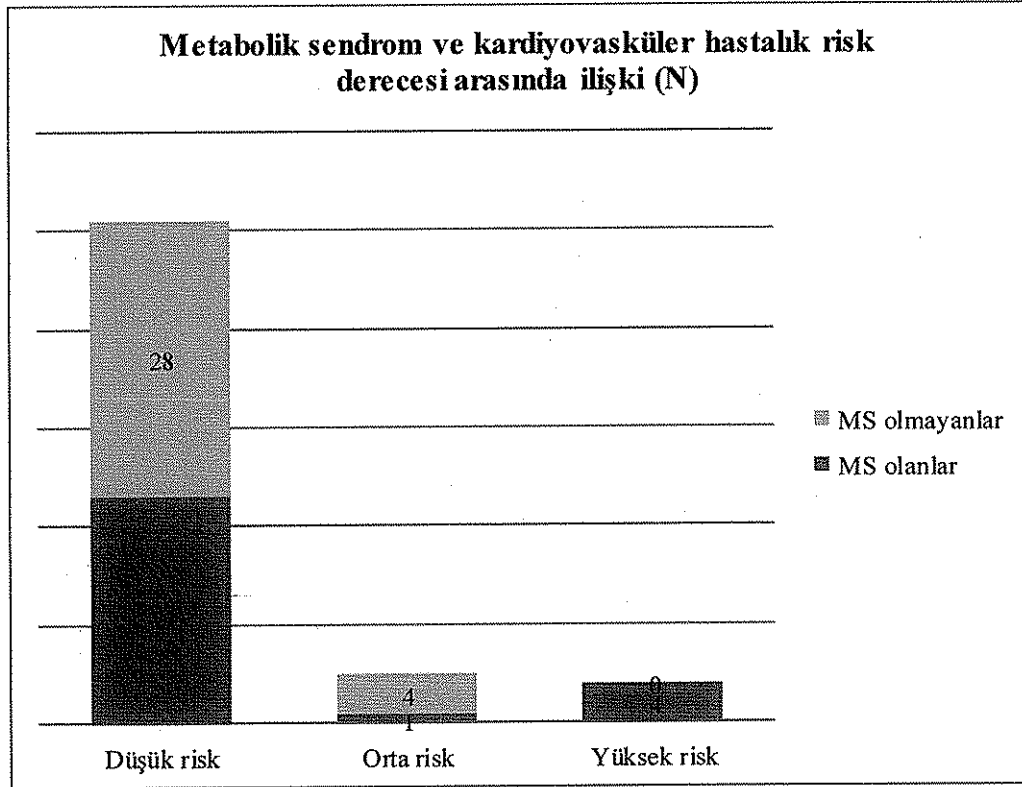
Şekil 18. Alkol kullanımına göre kardiyovasküler hastalık risk derecesi (N=60)
 * $p>0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Hastaların kullandığı ilaç grubuna göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi Tablo 21’de sunulmuştur.

Tablo 21. Hastaların kullandığı ilaç grubuna göre 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi (N=60)

İlaç grubu	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	Toplam
Duygudurum dengeleyici	46	4	3	53
Antipsikotik	42	5	2	49
Antidepresan	9	1	1	11
Benzodiazepin	2	1	0	3

Hastaların metabolik sendrom ile 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi dağılımları Şekil 19’da gösterilmiştir.



Şekil 19. Metabolik sendrom ile 10 yıllık kardiyovasküler hastalık risk derecesi dağılımları (N=60)

* $p < 0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur.

6.8. Kardiyometabolik Risk Göstergeleri ile İlgili Verileri

LÜAYEDÖ yan etki derecesine göre hastaların yaş, bipolar bozukluk süresi, hsCRP, IL-6, TNF- α , İnsülin ve HOMA-IR değerleri Tablo 22’de belirtilmiştir.

Tablo 22. Hastaların LÜAYEDÖ yan etki derecelerine göre sayısal değerler

		N	Ortalama $\pm$ SH	P
Yaş	Çok hafif	2	28.0 $\pm$ 0.0	AD
	Hafif	10	40.4 $\pm$ 5.5	
	Orta	18	41.7 $\pm$ 3.7	
	Şiddetli	11	44.5 $\pm$ 4.0	
	Çok şiddetli	6	41.3 $\pm$ 4.7	
Bipolar bozukluk önküsünün süresi (yıl)	Çok hafif	2	12.0 $\pm$ 1.0	AD
	Hafif	10	11.0 $\pm$ 2.8	
	Orta	18	12.3 $\pm$ 2.2	
	Şiddetli	11	13.3 $\pm$ 2.9	
	Çok şiddetli	6	15.7 $\pm$ 3.1	
hsCRP (mg/L)	Çok hafif	2	0.22 $\pm$ 0.03	AD
	Hafif	10	0.08 $\pm$ 0.02	
	Orta	18	0.07 $\pm$ 0.01	
	Şiddetli	11	0.10 $\pm$ 0.03	
	Çok şiddetli	6	0.06 $\pm$ 0.01	
IL-6 (pg/mL)	Çok hafif	2	0.00 $\pm$ 0.0	AD
	Hafif	10	3.0 $\pm$ 1.7	
	Orta	18	1.6 $\pm$ 1.2	
	Şiddetli	11	2.4 $\pm$ 1.0	
	Çok şiddetli	6	1.3 $\pm$ 0.6	
TNF-α (pg/mL)	Çok hafif	2	0.0 $\pm$ 0.0	AD
	Hafif	10	0.9 $\pm$ 0.7	
	Orta	18	0.7 $\pm$ 0.7	
	Şiddetli	11	1.1 $\pm$ 1.1	
	Çok şiddetli	6	0.0 $\pm$ 0.0	
İnsülin (μU/mL)	Çok hafif	2	12.0 $\pm$ 8.0	AD
	Hafif	7	15.9 $\pm$ 5.1	
	Orta	15	12.8 $\pm$ 2.0	
	Şiddetli	11	14.2 $\pm$ 3.5	
	Çok şiddetli	6	14.0 $\pm$ 2.3	

Tablo 22. Hastaların LÜAYEDÖ yan etki derecelerine göre sayısal değerler (Devamı)

		N	Ortalama $\pm$ SH	P
HOMA-IR	Çok hafif	2	2.4 $\pm$ 1.6	AD
	Hafif	7	3.4 $\pm$ 1.2	
	Orta	15	2.5 $\pm$ 0.5	
	Şiddetli	11	2.9 $\pm$ 0.8	
	Çok şiddetli	6	3.0 $\pm$ 0.4	

* SH: standart hata; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

** $p < 0.05$: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur.

Uyuncu derecesine göre hastaların yaş, bipolar bozukluk süresi, hsCRP, IL-6, TNF- α , İnsülin ve HOMA-IR değerleri Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Hastaların uyuncu derecelerine göre sayısal değerler

		N	Ortalama $\pm$ SH	p
Yaş	Düşük uyuncu	22	41.0 $\pm$ 2.7	AD
	Orta uyuncu	24	42.7 $\pm$ 3.1	
	Yüksek uyuncu	14	41.7 $\pm$ 4.3	
Bipolar bozukluk öyküsünün süresi (yıl)	Düşük uyuncu	22	9.61 $\pm$ 1.3	AD
	Orta uyuncu	24	16.2 $\pm$ 2.3	
	Yüksek uyuncu	14	12.9 $\pm$ 2.6	
hsCRP (mg/L)	Düşük uyuncu	22	0.08 $\pm$ 0.02	AD
	Orta uyuncu	24	0.71 $\pm$ 0.01	
	Yüksek uyuncu	14	0.76 $\pm$ 0.02	
IL-6 (pg/mL)	Düşük uyuncu	22	1.2 $\pm$ 0.5	AD
	Orta uyuncu	24	2.1 $\pm$ 1.0	
	Yüksek uyuncu	14	2.6 $\pm$ 1.3	
TNF-α (pg/mL)	Düşük uyuncu	22	0.0 $\pm$ 0.0	**
	Orta uyuncu	24	0.1 $\pm$ 0.1	
	Yüksek uyuncu	14	2.2 $\pm$ 1.2	

Tablo 23. Hastaların uyunç derecelerine göre sayısal değerler (Devamı)

		N	Ortalama $\pm$ SH	p
İnsülin (μU/mL)	Düşük uyunç	22	12.6 $\pm$ 1.6	AD
	Orta uyunç	21	16.8 $\pm$ 2.1	
	Yüksek uyunç	11	12.7 $\pm$ 2.3	
HOMA-IR	Düşük uyunç	22	3.3 $\pm$ 0.8	AD
	Orta uyunç	21	3.4 $\pm$ 0.5	
	Yüksek uyunç	11	2.6 $\pm$ 0.5	

* SH: standart hata; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

** p<0.05: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur.

Metabolik sendrom varlığına göre hastaların yaş, bipolar bozukluk süresi, hsCRP, IL-6, TNF- α , İnsülin ve HOMA-IR değerleri Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Hastadaki metabolik sendrom (MS) varlığına göre sayısal değerler

		N	Ortalama $\pm$ SH	p
Yaş	MS olanlar	28	44.2 $\pm$ 2.6	AD
	MS olmayanlar	32	39.8 $\pm$ 2.6	
Bipolar bozukluk öyküsünün süresi (yıl)	MS olanlar	28	14.3 $\pm$ 1.5	AD
	MS olmayanlar	32	11.9 $\pm$ 1.9	
hsCRP (mg/L)	MS olanlar	28	0.06 $\pm$ 0.01	**
	MS olmayanlar	32	0.11 $\pm$ 0.02	
IL-6 (pg/mL)	MS olanlar	28	1.7 $\pm$ 0.5	AD
	MS olmayanlar	32	2.1 $\pm$ 0.9	
TNF-α (pg/mL)	MS olanlar	28	0.8 $\pm$ 0.6	AD
	MS olmayanlar	32	0.3 $\pm$ 0.2	
İnsülin (μU/mL)	MS olanlar	25	16.2 $\pm$ 1.6	**
	MS olmayanlar	29	12.6 $\pm$ 1.6	
HOMA-IR	MS olanlar	25	4.0 $\pm$ 0.7	**
	MS olmayanlar	29	2.5 $\pm$ 0.4	

* SH: standart hata; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

** p<0.05: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur.

10 yıllık kardiyovasküler risk derecesine göre hastaların yaş, bipolar bozukluk süresi, hsCRP, IL-6, TNF- α , İnsülin ve HOMA-IR değerleri Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Hastadaki 10 yıllık kardiyovasküler risk derecesine göre sayısal değerler

		N	Ortalama $\pm$ SH	P
Yaş	Düşük risk	51	38.7 $\pm$ 1.7	**
	Orta risk	5	60.2 $\pm$ 6.4	
	Yüksek risk	4	59.0 $\pm$ 7.2	
Bipolar bozukluk öyküsünün süresi (yıl)	Düşük risk	51	11.0 $\pm$ 1.1	**
	Orta risk	5	22.8 $\pm$ 5.2	
	Yüksek risk	4	26.0 $\pm$ 5.5	
hsCRP (mg/L)	Düşük risk	51	0.09 $\pm$ 0.01	AD
	Orta risk	5	0.03 $\pm$ 0.02	
	Yüksek risk	4	0.11 $\pm$ 0.04	
IL-6 (pg/mL)	Düşük risk	51	1.6 $\pm$ 0.5	AD
	Orta risk	5	4.8 $\pm$ 4.1	
	Yüksek risk	4	1.5 $\pm$ 1.0	
TNF- α (pg/mL)	Düşük risk	51	0.6 $\pm$ 0.4	AD
	Orta risk	5	0.0 $\pm$ 0.0	
	Yüksek risk	4	0.0 $\pm$ 0.0	
İnsülin (μ U/mL)	Düşük risk	46	14.9 $\pm$ 1.3	AD
	Orta risk	5	8.6 $\pm$ 1.7	
	Yüksek risk	3	13.1 $\pm$ 4.3	
HOMA-IR	Düşük risk	46	3.4 $\pm$ 0.5	AD
	Orta risk	5	1.5 $\pm$ 0.2	
	Yüksek risk	3	3.1 $\pm$ 0.8	

* SH: standart hata; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

** p<0.05: %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

İlaç advers etkileriyle ilgili kaygının uyunçsuzluk için önemli bir neden olduğu belirtilmiştir (Perlick ve ark., 2004; Johnson ve ark., 2007). Bipolar bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyunçsuzlukta; advers etkiler ile ilgili duyulan korkunun, gerçek advers etkilerinin kendileriyle kıyaslandığında daha önemli olabileceği ifade edilmiştir (Adams ve Scott, 2000).

LÜAYEDÖ çalışmamızda antipsikotik ilaçların yan etkileri üzerine yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde hastaların son bir ay içinde psikolojik yan etkileri daha sık yaşadığı saptanmıştır (Day ve ark., 1995; Morrison ve ark., 2000; Yılmaz ve Buzlu, 2006). Psikolojik yan etkilerden en çok halsizlik, bunu takiben diğer yan etki alt gruplarında ise; genel yan etkilerden kilo alma, ekstrapiramidal yan etkilerden huzursuzluk ve hareketlerde yavaşlama, antikolinergik yan etkilerden bulanık görme, otonomik yan etkilerden çarpıntı, allerjik yan etkilerden güneş ışığına hassasiyet, hormonal yan etkilerden seks dürtüsünün azalması yaşadıkları kaydedilmiştir.

1995 yılında Day ve arkadaşları tarafından LÜYAEDÖ uygulanarak yapılan ilk araştırmada, hastalarda geçen ay içinde en sık görülen yan etkilerin sırasıyla halsizlik (%78.0), ağız kuruluğu (%74.0), hatırlamada güçlük (%70.0), gerginlik ve depresyon (%68.0), huzursuzluk, bulanık görme, konsantrasyon güçlüğü, ve rüya görmeye artış (%66.0) olduğu rapor edilmiştir (Day ve ark., 1995). 2000 yılında Morrison ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise sırayla konsantrasyon güçlüğü (%86.0), hatırlamada güçlük (%84.0), halsizlik (%82.0), huzursuzluk (%75.0), gerginlik (%74.0), ağız kuruluğu (%70.0), fazla idrar yapma (%68.0), gün içinde uyku hali ve depresyon (%66.0) olduğu bildirilmiştir (Morrison ve ark., 2000). Türkiye’de Yılmaz ve arkadaşların tarafından yapılan çalışmada da konsantrasyon güçlüğü (%87.0), halsizlik (%86.0), hatırlamada güçlük (%81.0), kilo alma (%79.0), aşırı uyuma (%76.0), gün içinde uyku hali (%75.0), ağız kuruluğu ve hareketlerde yavaşlama (%72.0), huzursuzluk (%69.0) yan etkilerin yaygın olduğu rapor edilmiştir (Yılmaz ve Buzlu, 2012).

Çalışmamıza katılan hastaları LÜAYEDÖ’de aldıkları toplam puana göre 5 seviyeye ayırıp değerlendirdiğimizde yan etkilerin şiddetini en fazla orta (%38.3)

düzeyde yaşadıkları saptanmıştır. Bunu takiben şiddetli (%36.2) ve hafif (%25.5) düzeyde yaşadıkları görülmektedir. Morrison ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %50.0'sinin hafif, %41.0'inin orta, ve %9.0'unun şiddetli düzeyde antipsikotik yan etkileri yaşadığı rapor edilmiştir. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların çoğunun yan etkileri hafif ve orta düzeyde yaşadığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda antipsikotik yan etkileri orta düzeyde yaşayan hastaların oranının yüksek olması bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Ayrıca, bizim çalışmamızda şiddetli düzeyde yan etkileri yaşayan hastaların oranının daha yüksek olması, çalışmamıza katılan hastalarda antipsikotik ilaç kullanan kişilerinin çoğunun duygudurum dengeleyici dahil diğer psikotrop ilaçlar ile kombine tedavi almasıyla ilişkilendirilebilir.

Bipolar hastalıkta tedaviye uyumlu olmamanın, relaps oranlarındaki artışla (Franks ve ark., 2008), artmış hastanede kalış ve tedavi maliyetiyle (Svarstad ve ark., 2001; Colom ve ark., 2000; Martinez-Aran ve ark., 2009; Scott ve Pope, 2002; Schumann ve ark., 1999; Johnson ve McFarland, 1996; Maarbjerg ve ark., 1988), azalmış önceki afektif duygudurum dengeleyici cevabıyla (Maj ve ark., 1995; Post ve ark., 1992), artmış şiddet davranışları (Swartz ve ark., 1998), azalmış yaşam memnuniyeti (Darling ve ark., 2008) ve daha yüksek intihar oranlarıyla (Muller-Oerlinghausen ve ark., 1992) ilişkili olduğu gösterilmiştir

Hasta (sosyoekonomik özellikleri, algısı, inanışları), klinisyen (hasta-klinisyen ilişkisi), tedavi (etkinlik, yan etki, ilaç dozu, kullanılan tablet sayısı, ilaç sayısı) ve hastalığın kendisi (hastalık şiddeti, semptom sıklığı, komorbidite varlığı) ile ilişkili birçok değişkenin tedaviye uyuncu belirlemede göz önünde bulundurulması önerilmektedir (Berk ve ark., 2010; Sajatovic ve ark., 2007; Sajatovic ve ark., 2007; Manwani ve ark., 2007; Warner ve ark., 1994; Colom ve ark., 2000; Scott ve Pope, 2002).

Çalışmamızda hastaların %36.7'sinin tedaviye uyuncu düşük, %40.0'nın tedaviye uyuncu orta, %23.3'ünün ise tedaviye uyuncu yüksek bulunmuştur.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda uzun dönem profilaktik farmakoterapiye uyumsuzluk oranlarının %20.0 ila %66.0 arasında değiştiği gözlenirken; ortalama prevalansın %41.0 olduğu belirtilmektedir (Lingam ve Scott , 2002; Berk ve ark.,

2010; Vieta, 2005; Bates ve ark, 2010). Colom ve arkadaşları bipolar bozuklukta ilaç uyumsuzluğunun %64.0 oranında olduğunu ve bunun tedavi sırasında en sık yineleme nedeni olduğunu bildirmişlerdir Colom ve ark., 2000).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda yaş ile uyum arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmanın sonuçlarında daha genç yaşların uyumsuzluk için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Frank ve ark., 1985; Maarbjerger ve ark., 1988; Mukherjee ve ark., 1993; Jamison, 1990, Lenzi ve ark., 1989; Sajatovic ve ark., 2006).

Bates ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uyum ile kadın cinsiyet arasında ters bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Bates ve ark, 2010). Bazı çalışmalarda ise cinsiyet ve uyum arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Sajatovic ve ark., 2006; Baldessarini ve ark., 2008).

Birkaç çalışmada bekar veya yalnız yaşamının bipolar bozukluğu olan hastalarda uyumsuzluk için anlamlı bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Frank ve ark., 1985; Lenzi ve ark., 1989; Connelly ve ark., 1982; Kucera-Bozarth ve ark., 1982). Sajatovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise anlamlı ilişki bulunmamıştır (Sajatovic ve ark., 2006).

Bates ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uyum ile yüksek eğitim düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Bates ve ark, 2010).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda geniş popülasyonda yapılan yeni çalışmalarda uyumsuzluk oranlarının geleneksel duygudurum dengeleyiciler ve atipik antipsikotikler de dahil geniş değişkenliği olan ilaçlarda belirgin olarak aynı olduğu belirtilmiştir (Sajatovic ve ark., 2006; Sajatovic ve ark., 2007). Hasta tarafından algılanan ilaç ile ilgili kaygıların, spesifik bir tip ilaç reçetelenemesinden daha çok uyuncun belirlenmesinde önem taşıdığı vurgulanmıştır (Sajatovic ve ark., 2009).

Bates ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uyum ile tek ilaçla tedavi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (Bates ve ark, 2010). Keck ve arkadaşları birden fazla duygudurum dengeleyici ile tedavi almanın daha düşük uyum oranları ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (Keck ve ark., 1996).

Diğer çalışmalarda bipolar bozukluğu olan hastalarda kötü uyuncun göstergesi olarak; azınlık ırk (Sajatovic ve ark., 2006; Keck ve ark., 1997), madde suistimali

(Sajatovic ve ark., 2006; Danion ve ark., 1987; Maarbjerger ve ark., 1988; Weiss ve ark., 1998; Salloum ve Thase, 2000), alkol bağımlılığı (Bates ve ark, 2010), evsizlik (Sajatovic ve ark., 2006), kısa hastalık süresi ve ilk epizodun erken yaşlarda görülmesi (Aagaard ve ark., 1988) ve obsesif kompulsif bozukluk komorbiditesi ve son zamanlar mani veya hipomani epizodu geçirme öyküsü (Baldessarini ve ark., 2008) gösterilmiştir.

LÜYAEDÖ toplam – alt grup puanları ve MMAS-8-Madde puanlarının karşılaştırılmasında, tedaviye uyuncu düşük düzeyde olanların ekstrapiramidal, otonomik, psikolojik ve LÜYAEDÖ toplam yan etki puanının, tedaviye uyuncu yüksek düzeyde olanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Weiden ve arkadaşları tarafından antipsikotik ilaç kullanan şizofren hastalar üzerinde yapılan çalışmada, BKİ ve kilo artışı ile ilgili sübjektif üzüntünün uyunçsuzluk için birer gösterge olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada obez bireylerin, normal BKİ olanlarla kıyaslandığında ilaçlarını almayı 2 kat daha fazla unuttukları saptanmıştır (Weiden ve ark., 2000). Antipsikotik ilaç kullanan şizofren hastalar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise, uyunçla hastanın hastalık üzerine ilacın pozitif etkisi olacağına inancı, uyunçla negatif semptomlar ve uyunçla antipsikotik nedenli psikolojik yan etkiler arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Rettenbacher ve ark., 2004).

Son zamanlarda psikiyatrik hastalar arasında gittikçe artan oranda metabolik anormallik gözlenmektedir. Çalışmamızda bipolar bozukluğu olanlarda çeşitli kardiyometabolik belirteçlerin ölçülmesi ve metabolik sendrom kriterleri ve Framingham risk skoru kullanılarak kardiyometabolik riskinin araştırılması, uyunç ve ilaç kaynaklı sorunlar saptanması amaçlanmıştır.

Bipolar bozukluğu olan hastalar arasında fazla kilo ve obezite yüksek prevalansla görülmektedir ve bu hastaların büyük kısmında metabolik sendrom olduğu belirlenmiştir (Fagiolini ve ark., 2008). Bipolar bozukluğu olan hastalarda yüksek oranda metabolik sendrom bulunmasının psikiyatrik belirtilere bağlı olarak gelişen sağlıksız yaşam tarzı, bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların advers etkileri ve kaliteli sağlık hizmetine ulaşamaması gibi çeşitli nedenlerden

kaynaklandığı düşünülmektedir (Kilbourne ve ark., 2007; Correll ve ark., 2008; Mitchell ve ark., 2009).

Metabolik sendrom hem dünyada hem Türkiye’de genel toplumda sık rastlanan bir sağlık sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri’nde geniş kapsamda yapılan bir çalışmaya göre metabolik sendromun prevalansı yetişkinlerde yaklaşık %24.0 olarak bildirilmiştir (Ford ve ark., 2002). Gündoğan ve arkadaşların tarafından Türkiye’de yapılan çalışmada NCEP ATP III tanı kriterlerine göre metabolik sendromun prevalansı %36.6, IDF tanı kriterlerine göre %44.4 olarak saptanmıştır (Gündoğan ve ark., 2013). Türkiye’de yapılan diğer bir araştırmada ise metabolik sendromun prevalansının NCEP ATP III tanı kriterlerine göre %33.4 olduğu, erkeklerle kıyaslandığında kadınlarda daha yüksek oranda bulunduğu ve metabolik sendrom olan kişilerin metabolik sendrom olmayan sağlıklı kişilere göre daha yaşlı olduğu rapor edilmiştir (Ozsahin ve ark., 2004). Türkiye’de Kozan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da metabolik sendromun prevalansı erkeklerde %28.0, kadınlarda %39.6 olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada metabolik sendromun prevalansının yaş ile birlikte arttığı görülmüştür; 20-29 yaş grubunda %10.2, 30-39 yaş grubunda %26.8, 40-49 yaş grubunda %44.4, 50-59 yaş grubunda %54.7 ve 60-69 yaş grubunda ise %60.8 oranında olduğu belirtilmiştir (Kozan ve ark., 2007).

Çalışmamızda metabolik sendrom oranı %46.7 olarak bulunmuştur; cinsiyete göre kadınların %51.3’ünde, erkeklerin ise %38.1’inde metabolik sendrom tespit edilmiştir. Metabolik sendrom olan hastaların yaş ortalaması 44.2 iken metabolik sendrom olmayan hastaların yaş ortalaması 39.8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bulunan oranlar; Türk popülasyonunda bulunan metabolik sendrom sıklığı ile ilgili verilerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmektedir. Bipolar bozukluğu olan hastalar üzerinde yurt dışında yapılan çalışmalarla kıyasladığımızda da çalışmamızdaki metabolik sendrom prevalansı benzer bulunmuştur.

Vancampfort ve arkadaşlarının bipolar bozukluğu olan hastalar üzerinde yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, metabolik sendrom oranı %37.3 olarak belirlenmiştir. Toplam 37 araştırmayı inceleyen bu meta-analiz çalışmasında, metabolik sendromun prevalansı tanı kriteri olarak NCEP ATP III’ü kullanan 18 çalışmada %29.9, düzeltilmiş NCEP ATP III’ü kullanan 10 çalışmada %41.5, IDF’yi kullanan 11

çalışmada %35.6, düzeltilmiş NCEP ATP III ya da IDF'yi kullanan 6 çalışmada ise %43.9 olarak saptanmıştır (Vancampfort ve ark., 2014).

Fagiolini ve arkadaşlarının ABD'de yürüttükleri çalışmalarında 171 bipolar hastada metabolik sendromun oranı %30.0 olarak saptanmıştır (Fagiolini ve ark., 2005). ABD'de 96 bipolar hasta üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise bu oranı %49.0 olarak rapor edilmiştir (Cardenas ve ark., 2008). ABD'de bir başka çalışmada şizoaffektif bozukluk (bipolar alt tip) için metabolik sendrom oranı %42.4'lük bir oran bildirilmiştir (Basu ve ark., 2004). ABD'de atipik antipsikotik ilaç kullanan 74 bipolar hastada ise metabolik sendrom oranı %43.2 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada atipik antipsikotik kullanan bipolar ve şizofren hastaların metabolik sendrom riski ve 10 yıllık KVVH riski karşılaştırılmış ve sonuç olarak, atipik antipsikotik kullanan bipolar ve şizofren gruplarında yüksek oranda metabolik sendrom prevalansı rapor edilmiştir (%43.2'ye karşılık %45.9, $p = 0.71$) (Correll ve ark., 2008). Avrupa'da bipolar bozukluğu olan hastalar arasında metabolik sendrom prevalansı ise; İspanya'da %22.4 (Garcia-Portilla ve ark., 2008), İtalya'da %25.3 (Salvi ve ark., 2008), Belçika'da NCEP ATP III tanı kriterlerine göre %16.7, düzeltilmiş NCEP ATP III tanı kriterlerine göre %18.3, IDF tanı kriterlerine göre %30.0 (Van Winkel ve ark., 2008) olarak rapor edilmiştir. Tunus'da bipolar I bozukluğu olan 130 kişi üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise metabolik sendrom oranı %26.1 olarak saptanmıştır (Ezzaher ve ark., 2011). Türkiye'de 125 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada metabolik sendromun oranı %32.0 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada sadece atipik antipsikotik kullanan hastalarda sadece duyugudurum dengeleyici kullananlara ve ikisini kombine olarak kullananlara göre daha yüksek metabolik sendrom oranları rapor edilmiştir (Yumru ve ark., 2007). Türkiye'de Sanisoğlu tarafından yapılan çalışmada ise, metabolik sendrom oranı bipolar I grubu için %26.0, bipolar II grubu için ise %31.9 olarak bulunmuştur (Öğütçen, 2009).

Vancampfort ve arkadaşlarının bipolar bozukluğu olan hastalar üzerinde yaptığı meta-analiz çalışmasındaki ortalama prevalansına göre (%37.3) çalışmamızdaki metabolik sendrom sonucunun daha yüksek bulunmasının (%46.7) sebebi, çalışmadaki hastaların %80.0'inin antipsikotik ilaç kullanması ve tanı kriteri olarak düzeltilmiş NCEP ATP III kullanılması olabilir. Metabolik sendromun oranı %30.0

olarak saptanan Fagiolini ve arkadaşlarının çalışmasında katılımcıların yaklaşık 1/3'ünün antipsikotik ilaç kullandığı gözlenmektedir (Fagiolini ve ark., 2005). Metabolik sendromun oranı %32.0 olarak saptanan Yumru ve arkadaşlarının çalışmasında ise katılımcıların yaklaşık yarısının antipsikotik ilaç kullandığı görülmektedir (Yumru ve ark., 2007). Atipik antipsikotik kullanan bipolar hastaları üzerinde yapılan çalışmada ise bu oran diğer çalışmalarla kıyaslandığında yüksek (%43.2) bulunmuştur (Correll ve ark., 2008).

Çalışmamızda metabolik sendrom kriterlerinin tek tek sıklığına bakıldığında; abdominal obezitenin en sık gözlenen anormalilik olduğu tespit edilmiştir. Abdominal obezite oranı %78.3, hipertansiyon %40.0, yüksek trigliserit düzeyi %36.7, düşük HDL kolesterol düzeyi %58.3 ve açlık hiperglisemisi %16.7 olarak saptanmıştır. Vancampfort ve arkadaşlarının bipolar bozukluğu olan hastalar üzerinde yaptığı meta-analiz çalışmasında düzeltilmiş NCEP ATP III tanı kriterine göre, abdominal obezite oranı %48.7, hipertansiyon oranı %47.1, hiperglisemi oranı %39.3, düşük HDL kolesterol düzeyi oranı %42.1 ve açlık hiperglisemisi oranı %17.3 olarak bildirilmiştir (Vancampfort ve ark., 2014).

Bipolar bozukluk tedavisinde sıklıkla kullanılan farmakolojik tedaviler hastalarda kilo artışı ve lipid ve glukoz metabolizmasında değişikliklerle birlikte metabolik bozukluklara neden olabilmektedir ve ayrıca bu durum hastalarda diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom riskini artırabilmektedir (Fagiolini ve ark., 2008).

Atipik antipsikotik ilaçların anlamlı kilo artışı, lipid ve glukoz metabolizmasında değişiklikleri içeren metabolik advers etkilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Marken ve Pies, 2006). Klozapin ve olanzapin kilo artışına, diyabet ve dislipidemi gelişmesine daha fazla oranla neden olurken; bu advers etkilerin gelişiminde risperidon ve ketiapinin orta etkili ve aripiprazol ve ziprasidonun ise zayıf etkili olduğu belirtilmiştir (Diabetes Care, 2004).

Vancampfort ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasına göre, antipsikotik ilaç kullanan bipolar hastalarda (%45.3), kullanmayanlara (%32.4) göre istatistiksel olarak daha yüksek metabolik sendrom riski tespit edilmiştir (Vancampfort ve ark., 2014). Antipsikotik ilaçların neden olduğu metabolik disregülasyonların psikiyatrik

tanı veya eş zamanlı duygudurum dengeleyici kullanımı ile öncelikle ilişkili olmadığı da belirtilmiştir (Correll ve ark., 2008).

Yumru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendrom oranının tek başına atipik antipsikotik ilaç tedavisi alan hastalarda; tek başına duygudurum dengeleyici kullananlar veya atipik antipsikotik ilaçlar ve duygudurum dengeleyiciyi kombine kullananlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Yumru ve ark., 2007).

Correll ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada atipik antipsikotikler ve duygudurum dengeleyici kullanan erkek ve kadınlarda metabolik sendrom oranlarının benzer şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (Correll ve ark., 2008).

Lityum ve valproik asit gibi duygudurum dengeleyici ilaçlar anlamlı kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur (Fagiolini ve ark., 2008). Bowden ve arkadaşlarının bipolar bozukluk için tekli idame tedavi alan hastalarda yaptıkları çalışmalarında bir yıllık ilaç advers etkisi olarak kilo artışı oranlarının lityum kullananlarda %13.0, valproik asit kullananlarda %21.0 ve plasebo alanlarda ise %7.0 olduğu tespit edilmiştir (Bowden ve ark., 2000).

Correll ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada atipik antipsikotik ilaç kullanan bipolar hastaların 10 yıllık KVH riskinin ortalaması %4.7 olduğu ve 10 yıllık KVH riski %10.0'dan büyük olanların oranının ise %18.9 olduğu bildirilmiştir (Correll ve ark., 2008). Garcia-Portilla ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada ise, 10 yıllık KVH riskinin ortalaması %7.6 olduğu ve erkeklerde (%10.2) kadınlara (%4.7) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Aynı çalışmada KVH riski yaş, BKİ ve metabolik sendrom varlığıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (Garcia-Portilla ve ark., 2008). Grover ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise bipolar hastaların 10 yıllık KVH riskinin ortalaması %3.4 olduğu, 10 yıllık KVH riski %5.0'ten büyük olanların oranının %6.4 ve 10 yıllık KVH riski %10'dan büyük olanların oranının ise %10.7 olduğu saptanmıştır (Grover ve ark., 2014). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 10 yıllık KVH riskinin ortalaması depresyon grubu için %5.6, bipolar I grubu için %3.6, bipolar II grubu için %6.7, kontrol grubu için ise %1.8 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunun Framingham skoru puan ortalamaları, bipolar II

bozukluk ve depresyon gruplarından istatistiksek olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (Öğütçen, 2009). Hastanın geçirdiği epizod ile KVH riski arasında ilişkiye bakıldığında, manik hastaların KVH riskinin depresif hastalara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Murray ve ark., 2009). Ayrıca, Angst ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bipolar I bozukluğu olan hastalarda bipolar II bozukluğu olanlarla kıyaslandığında daha yüksek kardiyovasküler mortalite olduğu saptanmıştır (Angst ve ark., 2002).

Dolaşımdaki artmış CRP düzeylerinin kardiyovasküler risk için duyarlı bir sistemik belirteç olduğu gösterilmiştir (Paffen ve de Maat, 2006; Ferranti ve Rifai, 2007; Mendall ve ark., 1996). Son çalışmalarda BKİ, trigliserit düzeyi, total kolesterol düzeyi ve kan basıncı ile yüksek CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu; HDL kolesterol düzeyi ve yüksek CRP düzeyi arasında ise negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Haverkate ve ark., 1997; Koenig ve ark., 1999; Mendall ve ark., 1996; Tracy ve ark., 1997; Yudkin ve ark., 1999). Frohlich ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya göre, şiddetli metabolik sendrom olan kişilerin CRP düzeyi metabolik sendrom olmayan sağlıklı kişilerle kıyaslandığında 2 kat daha yüksek bulunmuştur ve ayrıca metabolik sendromun altı veya yedi özelliğini de bulunduran birkaç kişide ise 3 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Frohlich ve ark., 2000). CRP'nin tek başına, metabolik sendromdaki diğer faktörler kadar insülin direnci gelişiminin bir öngöstergesi olduğu bilinmektedir (de Maat ve ark., 1996; Biasucci ve ark., 1996). Yudkin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek CRP düzeyiyle HOMA ile hesaplanan insülin direnci arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Yudkin ve ark., 1999). Düşük dereceli vasküler inflamasyonun belirtici olan hsCRP'nin olası risk faktörlerin varlığında önemli bir gösterge olduğu düşünülmektedir (Ridker ve ark., 2004). Kesitsel çalışmalarda, hsCRP düzeyleri yüksek trigliserit, düşük HDL düzeyleri, orta obezite, artmış kan basıncı ve yüksek açlık kan glukozu ile ilişkili bulunmuştur (Ridker ve ark., 2003; Festa ve ark., 2000).

Vuksan-Cusa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ötimik durumda olan bipolar hastalarında CRP düzeyi ile bel çevresi ve diyastolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (Vuksan-Cusa ve ark., 2013). Diğer çalışmalarda ise,

manik hastalarda yüksek hsCRP düzeyi ile yüksek BKİ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Huang ve Lin, 2007; Tsai ve ark., 2012)

İnsan adipoz dokusu tarafından üretilen TNF- α ve IL-6'nın metabolik sendrom gelişiminde önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokinler olduğu düşünülmektedir (Hotamisligil ve ark., 1993; Mohamed-Ali ve ark., 1997). Dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinlerinde artışın yer aldığı obezite kaynaklı inflamasyonun obezite ile metabolik sendrom arasındaki ilişki için önemli bir mekanizma olabileceği belirtilmiştir (Ge ve ark., 2014). Yudkin ve arkadaşları, diyabet olmayan 107 sağlıklı kişilerde yürüttükleri çalışmanın sonucunda CRP, IL-6 ve TNF- α ve fibrinojen gibi akut faz belirteçleri ile metabolik sendrom arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (Yudkin ve ark., 1999). Wannamethee ve arkadaşlarının yaşlı erkekler üzerinde yaptığı kohort çalışmasının sonucunda IL-6 düzeylerinin, metabolik anormali risk faktörü sayısının artmasıyla birlikte istatistiksel olarak arttığı gösterilmiştir ($p<0.05$). Ayrıca bu çalışmada IL-6 ve insülin direnci ile metabolik sendrom varlığı arasındaki ilişkinin obezite aracılığıyla olduğu saptanmıştır. IL-6'nın kardiyovasküler risk faktörleri ve birkaç biyolojik mekanizma arasında önemli bir mediatör olabileceği düşünülmektedir (Wannamethee ve ark., 2007).

Bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci genel popülasyonla kıyaslandığında bipolar bozukluğu olan hastalarda daha sık gözlenmektedir (Taylor ve Macqueen, 2006). Cassidy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genel popülasyonla kıyaslandığında hastanede yatan bipolar hastalarında diyabet prevalansının yaklaşık üç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Cassidy ve ark., 2014).

Genel olarak çalışmamızın; hasta sayısının az olması, sağlıklı kontrol grubunun olmaması, tedavi uyuncu ile ilgili; tedaviye uyuncu yalnızca hastanın kendi bildirimine dayalı olarak ölçülmesi, katılımcıların gönüllü bireylerden oluşması ve bunun uyuncu sonuçlarını pozitif yönde etkileyebileceği, kardiyometabolik belirteç ile ilgili; sitokin ve hs-CRP değerinin epizoda göre değişiklik göstermesi ve değişik duygudurum deneyeleyicilerinin sitokin üretimine etkilerinin de değerlendirilmesi gerekliliği gibi sınırlılıkları bulunmaktadır.

Çalışmamızda ortaya konulan veriler bipolar bozuklukta metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk artışının önemli bir sorun olduğunu ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinin tedaviye olan uyuncu etkileyebildiğini göstermektedir. Kilo artışı ve metabolik bozukluklarının önlenmesinin veya bipolar bozukluk sırasında bunlar olduğunda erken müdahalelerinin sağlık ve ekonomik açısından faydalar sağlayacağı düşünülmektedir.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisinde eczacıların, sigara bırakma, diyet ölçümleri ve egzersiz gibi etkili davranışsal müdahalelerle yaşam tarzlarını iyileştirmek için; hastalarını eğitmesi ve teşvik etmesi beklenmektedir

İlaç danışmanı olarak; hastanın durumunun değerlendirilmesi, ilaç ile tedavi yönetimi, ilaçların advers etkilerinin izlenmesi, ilaç-ilaç etkileşimlerinin saptanması, laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve hasta eğitiminde aktif rol oynayarak klinik eczacıların bipolar hastaların tedavisinde önemli görevleri olabileceği düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

- Aagaard J, Vestergaard P, Maarbjer K. Adherence to lithium prophylaxis: II. Multivariate analysis of clinical, social, and psychosocial predictors of nonadherence. *Pharmacopsychiatry*. 1988;21(4): 166-170.
- Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabet Complicat*. 2000;14: 154-174.
- Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101: 119-124.
- Adler DA, Bungay KM, Wilson IB, Pei Y, Supran S, Peckham E, Cynn DJ, Rogers WH. The impact of a pharmacist intervention on 6-month outcomes in depressed primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;26(3): 199-209.
- Albert CM, Ma J, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105: 2595-2599.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the etabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120: 1640-1645.
- Ambros V. The functions of animal miRs. *Nature*. 2004;431: 350-355.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000, p:382-401.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159:1-50.

- Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord.* 2002;68: 167-181.
- Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Demirağ NG, Demirer AN, Erbaş T, Gürsoy A, Güllü S, Ilgın ŞD, Karakoç A, Kulaksızoğlu M, Şahin M, Tanacı N, Törüner F, Tütüncü NB, Üçkaya G, Yetkin İ, Yılmaz M. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2009.
- Aşilar RH, Gözüm S, Çapık C, Morisky DE. Reliability and validity of the Turkish form of the eight-item Morisky medication adherence scale in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(0): 000-000.
- Bahar G, Savas HA, Unal A, Savas E, Kaya H, Bahar A. Reliability and validity of the Morisky Medication Adherence Scale for bipolar mood disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2014;15(2): 141-149.
- Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 2008;23(2): 95-105.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry.* 2002;10: 59-75.
- Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116: 281-297.
- Basu R, Brar JS, Chengappa KNR, John V, Parepally H, Gershon S, Kupfer DJ. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. *Bipolar Disorders.* 2004;6(4): 314-318.
- Bates JA, Whitehead R, Bolge SC, Kim E. Correlates of medication adherence among patients with bipolar disorder: results of the bipolar evaluation of satisfaction and tolerability (BEST) study: a nationwide cross-sectional survey. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(5).
- Belmaker RH. Bipolar disorder. *New Engl J Med.* 2004; 351: 476-486.

- Berk L, Hallam KT, Colom F, Vieta E, Hasty M, Macneil C, Berk M. Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25: 1–16.
- Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *The British Journal of Psychiatry*. 1977;130(4): 330-351.
- Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Maseri A. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996;94(5): 874-877.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Wozniak PJ. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(5): 481-489.
- Cardenas J, Frye MA, Marusak SL, Levander EM, Chirichigno JW, Lewis S, Nakelskya S, Hwanga S, Mintza J, Altshuler LL. Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2008;106(1): 91-97.
- Cassidy F, Ahearn E, Carroll J. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *American Journal of Psychiatry*. 2014.
- Chan DC, Chen JH, Kuo HK, We CJ, Lu SI, Chiu LS, Wu SC. Drug related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012;54: 168–174.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61: 549-555.
- Connelly CE, Davenport YB, Nurnberger JI Jr. Adherence to treatment regimen in a lithium carbonate clinic. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39: 585–588.
- Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2): 596-601.

- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord.* 2008;10: 788–797.
- Curcio A, Torella D, Iaconetti C, Pasceri E, Sabatino J, Sorrentino S, Giampà S, Micieli M, Polimeni A, Henning BJ, Leone A, Catalucci D, Ellison GM, Condorelli G, Indolfi C. MicroRNA-1 downregulation increases connexin 43 displacement and induces ventricular tachyarrhythmias in rodent hypertrophic hearts. *PLoS One.* 2013;8: e70158.
- Danion JM, Neunreuther C, Krieger-Finance F, Imbs JL, Singer L. Compliance with long-term lithium treatment in major affective disorders. *Pharmacopsychiatry.* 1987;20: 230–231.
- Darling CA, Olmstead SB, Lund VE, Fairclough JF. Bipolar disorder: medication adherence and life contentment. *Arch Psychiatr Nurs.* 2008;22(3): 113-126.
- Day JC, Wood G, Dewey M, Bentall RP. A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects: Validation in a group of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry.* 1995;166: 650-653.
- de Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol.* 2007;16(1): 14-21.
- de Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis.* 1996;121(2): 185-191.
- Drayton SJ, Weinstein B. Bipolar disorder. In: Dipiro JT, Talber RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach.* 7th ed. Texas: The McGraw Hill Companies; 2008, p:1141-1160.
- Dunner DL. Differential diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12 (Suppl 1):7-12.
- Edmonds LK, Mosley BJ, Admiraal AJ, Olds RJ, Romans SE, Silverstone T, Walsh AE. Familial bipolar disorder: preliminary results from the Otago Familial Bipolar Genetic Study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 1998;32(6): 823-829.

- Ezzaher A, Haj MD, Mechri A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Metabolic syndrome in Tunisian bipolar I patients. *African health sciences*. 2011;11(3):414.
- Fagiolini A, Chengappa KNR, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome. *CNS drugs*. 2008;22(8): 655-669.
- Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar disorders*. 2005;7(5): 424-430.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1): 42-47.
- Finley PR, Rens HR, Pont JT, Gess SL, Louie C, Bull SA, Lee JY, Bero LA. Impact of a collaborative care model on depression in a primary care setting: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy*. 2003;23: 1175–1185. *sp Psychiatry*. 2004;26: 199–209.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287: 356-359.
- Frank E, Prien RF, Kupfer DJ, Alberts L. Implications of noncompliance on research in affective disorders. *Psychopharmacol Bull*. 1985;21: 37–42.
- Franks MA, Macritchie KA, Mahmood T, Young AH. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. *J Psychopharmacol*. 2008;22(4): 452-456.
- Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Koenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes care*. 2000;23(12): 1835-1839.
- Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Martínez S, Benabarre A, Sierra P, Torrese P, Montes JM, Bousoño M, Bobes J, General Health Status in Bipolar Disorder Collaborative Group. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2009;115(3): 302-308.

- Ge Q, Brichard S, Yi X, Li Q. microRNAs as a new mechanism regulating adipose tissue inflammation in obesity and as a novel therapeutic strategy in the metabolic syndrome. *Journal of immunology research*. 2014.
- Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. 'Cade's disease' and beyond: misdiagnosis, antidepressant use and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*. 2002;47: 125–134.
- Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Panduranga AK, Goodwin FK. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord*. 1999;52: 135–144.
- Gharipour M, Sadeghi M. Pivotal role of microRNA-33 in metabolic syndrome: A systematic review. *ARYA Atheroscler*. 2013;9(6): 372-376.
- Goldberg JF, Harrow M, eds. *Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1999.
- Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar disorders*. 2009;11(6): 657-662.
- Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl 10): 5–12.
- Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S, Avasthi A, Basu D, Kulhara P, Malhotra S. Cardiovascular risk factors among bipolar disorder patients admitted to an inpatient unit of a tertiary care hospital in India. *Asian journal of psychiatry*. 2014;10: 51-55.
- Grundey SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med*. 2002;113: 25–29.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Fernando Costa. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol*. 2005;4(4): 198-203.

- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110: 227–239.
- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83: 25–29.
- Gündoğan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, Sabuncu T, Koçer D, Coşkun R. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci*. 2013;9(2): 243–253.
- Güleç S. Global risk and objectives in cardiovascular diseases. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol*. 2009;37 (Suppl 2):1–10.
- Harris EC, Brian B. Excess mortality of mental disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 1998;173(1): 11–53.
- Hatanaka K, Li XA, Masuda K, Yutani C, Yamamoto A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein binding sites in human aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol Int*. 1995;45: 635– 641.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997;349: 462– 466.
- Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, Turner RC. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia*. 1985;28: 401–411.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259: 87–91.
- Howard G, Tracy RP, Macy E. Predictors of inflammatory status in middle-aged population. *Circulation*. 1999;99: 1108.

- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6): 231-237.
- Huang TL, Lin FC. High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2007;31(2): 370-372.
- Iaconetti C, Gareri C, Polimeni A, Indolfi C. Non-coding RNAs: The “dark matter” of cardiovascular pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2013;14: 19987–20018.
- Işık E, Işık U. Bipolar bozukluk kavramı, sınıflandırma ve epidemiyolojisi. In: Işık E, Işık U, Işık Taner Y, eds. *Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar.* 1st ed. Ankara; 2013, p:327-334.
- Işık E, Işık U. Bipolar bozuklukta birliktelik durumları ve ayırıcı tanı. In: Işık E, Işık U, Işık Taner Y, eds. *Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar.* 1st ed. Ankara; 2013, p:383-387.
- Işık E. Bipolar bozukluğun tedavisi. In: Işık E, Işık U, Işık Taner Y, eds. *Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar.* 1st ed. Ankara; 2013, p:389-406.
- Işık E. Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan duygu durumu düzenleyici ve diğer ilaçlar. In: Işık E, Işık U, Işık Taner Y, eds. *Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar.* 1st ed. Ankara; 2013, p:417-474.
- Johnson FR, Ozdemir S, Manjunath R, Hauber AB, Burch SP, Thompson TR. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care.* 2007;45: 545-552.
- Johnson RE, McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry.* 1996;153(8): 993-1000.
- Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1995;76: 69-77.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Bourne ML, West SA. Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33: 87–91.

- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, West SA. Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. *J Clin Psychiatry*. 1996;57: 292–297.
- Keck PE Jr., McElroy SL. Redefining mood stabilization. *J Affect Disord*. 2003;73: 163–169.
- Keck PE Jr., Nelson EB, McElroy SL. Advances in the pharmacologic treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53:671–679.
- Kelso JR. Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord*. 2003;73: 183–197.
- Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9: 443–452.
- Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation*. 1999;99: 237–242.
- Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61: 548–553.
- Krousel-Wood MA, Islam T, Webber LS, Re RS, Morisky DE, Muntner P. New Medication Adherence Scale Versus Pharmacy Fill Rates in Seniors With Hypertension. *Am J Manag Care*. 2009;15(1): 59–66.
- Kucera-Bozarth K, Beck NC, Lyss L. Compliance with lithium regimens. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 1982;20: 11–15.
- Kusmakar V. Antidepressants and antipsychotics in the long-term treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 (Suppl 10):23–28.
- Lenzi A, Lazzerini F, Placidi GF, Cassano GB, Akiskal HS. Predictors of compliance with lithium and carbamazepine regimens in the long-term treatment of recurrent mood and related psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry*. 1989;22: 34–37.

- Levy JC, Rudenski A, Burnett M, Knight R, Matthews DR, Turner RC. Simple empirical assessment of beta-cell function by a constant infusion of glucose test in normal and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia*. 1991;34: 488–499.
- Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105: 164–172.
- Maarbjerg K, Aagaard J, Vestergaard P. Adherence to lithium prophylaxis: I. Clinical predictors and patient's reasons for nonadherence. *Pharmacopsychiatry*. 1988;21: 121–125.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Nonresponse to reinstituted lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: prevalence and predictors. *Am J Psychiatry*. 1995;152(12): 1810–1811.
- Manwani SG, Szilagyi KA, Zablotsky B, Hennen J, Griffin ML, Weiss RD. Adherence to pharmacotherapy in bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2007;68: 1172–1176.
- Marken PA, Pies RW. Emerging treatments for bipolar disorder: safety and adverse effect profiles (CE). *Ann Pharmacother*. 2006;40(2): 276–285.
- Martinez-Aran A, Scott J, Colom F, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Daban C, Vieta E. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7): 1017–1023.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28: 412–419.
- McEvoy GK, Miller J, Snow EK, et al. Lithium salts. AHFS Drug Information 2004. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2004: 2425–2434.
- McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(5): 497–502.

- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C Reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ*. 1996;312: 1061–1065.
- Menotti A, Lanti M, Nedeljkovic S, Nissinen A, Kafatos A, Kromhout D. The relationship of age, blood pressure, serum cholesterol and smoking habits with the risk of typical and atypical coronary heart disease death in the European cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Cardiol*. 2006;106: 157-163.
- Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies. *Br J Psychiatry*. 2009;194: 491–499.
- Moebus S, Hanisch J, Neuhauser M, Aidselburger P, Wasem J, Jockel K. Assessing the prevalence of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. *Ger Med Sci*. 2006;4: Doc07.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82: 4196–4200.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive validity of a medication adherence measure for hypertension control. *J Clin Hypertens*. 2008;10: 348-354.
- Morisky DE, DiMatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: Final response. *J Clin Epidemio*. 2011;64: 262-263.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1): 67-74.
- Morrison P, Gaskill D, Meehan T, Lunney P, Lawrence G, Collings P. The use of the Liverpool University neuroleptic side-effect rating scale (LUNSERS) in clinical practice. *Australian and New Zealand Journal of Mental Health Nursing*. 2000;9(4): 166-176.

- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14): 1113-1132.
- Mukherjee S, Rosen AM, Shukla S. Acceptance by patients of maintenance lithium treatment. *Lithium*. 1993;2: 63-69.
- Muller-Oerlinghausen B, Muser-Causemann B, Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord*. 1992;25(4): 261-269.
- Murray DP, Weiner M, Prabhakar M, Fiedorowicz JG. Mania and mortality: why the excess cardiovascular risk in bipolar disorder? *Curr Psychiatr Rep*. 2009;11: 475-480.
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Emerging molecular targets for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Med*. 2010;61: 375-392.
- Najafi-Shoushtari SH. MicroRNAs in cardiometabolic disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(3): 202-207.
- Onat A, Can G, Hergenc G, Yazici M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31: 1119 -1125.
- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(9): 844-850.
- Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, Karademir BM. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17(4): 230-234.
- Öğütçen Ö. Bipolar I, bipolar II bozukluk ve majör depresyonda framingham skorlarının karşılaştırılması. Şişli Etfalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2009, İstanbul (Klinik Şefi: Doç. Dr. Karamustafalıoğlu O).

- Paffen E, de Maat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc Res*. 2006;71(1): 30-39.
- Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol*. 1982;27: 83-111.
- Perlick DA, Rosenheck RA, Kacynski R, Kozma L. Medication nonadherence in bipolar disorder: a patient-centered review of research findings. *Clin Approaches Bipolar Disord*. 2004;3: 54-56.
- Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE Jr. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67: 509-516.
- Polimeni A, De Rosa S, Indolfi C. Vascular miRNAs after balloon angioplasty. *Trends Cardiovasc Med*. 2013;23: 9-14.
- Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikalauskas K. Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry*. 1992;149(12): 1727-1729.
- Rayner KJ, Moore KJ. MicroRNA control of high-density lipoprotein metabolism and function. *Circ Res*. 2014;114: 183-192.
- Rettenbacher MA, Hofer A, Eder U, Hummer M, Kemmler G, Weiss EM, Fleischhacker WW. Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004;65(9): 1211-1218.
- Rickles NM, Svarstad BL, Statz-Paynter JL, Taylor LV, Kobak KA. Pharmacist telemonitoring of antidepressant use: effects on pharmacist-patient collaboration. *J Am Pharm Assoc*. 2005;45: 344-353.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107: 391-397.

- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336: 973–979.
- Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109(23): 2818-2825.
- Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical chemistry*. *Clinical Chemistry*. 2001;47(3): 403–411.
- Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC, Turner RC. Understanding "insulin resistance": both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. *Metabolism*. 1991;40: 908–917.
- Sachs GS, Koslow CL, Ghaemi SN. The treatment of bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2000;2: 256–260.
- Sachs GS. Decision tree for the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 (Suppl 80):35–40.
- Sajatovic M, Blow FC, Kales HC, Valenstein M, Ganoczy D, Ignacio RV. Age comparison of treatment adherence with antipsychotic medications among individuals with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22: 992–998.
- Sajatovic M, Ignacio RV, West JA, Cassidy KA, Safavi R, Kilbourne AM, Blow FC. Predictors of nonadherence among individuals with bipolar disorder receiving treatment in a community mental health clinic. *Comprehensive Psychiatry*. 2009;50(2): 100-107.
- Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R. Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv (Washington, DC)*. 2007;58: 855–863.
- Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2006;8(3): 232-241.

- Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2: 269-280.
- Salvi V, Albert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *General hospital psychiatry.* 2008;30(4) : 318-323.
- Schumann C, Lenz G, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res.* 1999;89(3): 247-257.
- Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry.* 2002;63: 384–390.
- Scott J, Pope M. Self-reported adherence to treatment with mood stabilizers, plasma levels, and psychiatric hospitalization. *Am J Psychiatry.* 2002;159(11): 1927-1929.
- Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Sachs GS, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP. Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry.* 2002;63: 288–299.
- Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv.* 2001;52: 805–811.
- Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, Borum R, Wagner HR, Burns BJ. Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am J Psychiatry.* 1998;155(2): 226-231.
- Taylor V, Macqueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: a review. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(7): 1034-1041.
- Tekkesin N, Kilinc C, Okmen AS. Investigation of Framingham Risk Factors in Turkish adults. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2011;2(1): 42-49.

- Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentoloruis K, Stefanadis C. Diabetes mellitus associated vascular impairment. *Journal of American Journal of Cardiology*. 2013;8: 667-676.
- Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Kuller LH. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(6): 1121-1127.
- Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of c-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17: 2167–2176.
- Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2012;136(1): 110-116.
- Turner RC, Levy JC, Rudenski AS, Hammersley M, Page R. Measurement of insulin resistance and beta-cell function: the HOMA and CIGMA approach. In *Current Topics in Diabetes Research*. 1993;12: 66–75.
- Valenstein M, Kavanagh J, Lee T, Reilly P, Dalack GW, Grabowski J, Smelson D, Ronis DL, Ganoczy D, Woltmann E, Metreger T, Wolschon P, Jensen A, Poddig P, Blow FC. Using A Pharmacy-Based Intervention To Improve Antipsychotic Adherence Among Patients With Serious Mental Illness. *Schizophrenia Bulletin*. 2011;37(4): 727–736.
- Van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother*. 2004;38: 859–867.
- Van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2008;10(2) :342-348.
- Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, De Hert M. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar

- disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *American Journal of Psychiatry*. 2014.
- Vieta E. Improving treatment adherence in bipolar disorder through psychoeducation. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 (Suppl 1): 24–29.
- Vuksan-Cusa B, Sagud M, Jakovljevic M, Peles AM, Jaksic N, Mihaljevic S, Jevtovic S. Association between C-reactive protein and homocysteine with the subcomponents of metabolic syndrome in stable patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Nordic journal of psychiatry*. 2013;67(5): 320-325.
- Wannamethee SG, Whincup PH, Rumley A, Lowe GDO. Inter-relationships of interleukin-6, cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome among older men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(8): 1637-1643.
- Warner LA, Silk K, Yeaton WH, Bargal D, Janssen J, Hill EM. Psychiatrists' and patients' views on drug information sources and medication compliance. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45: 1235–1237.
- Weiden PJ, Mackell J, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *European Neuropsychopharmacology*. 2000;10: 289-290.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silberschatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97: 1837-1847.
- Yılmaz S, Buzlu S. Antipsikotik kullanan hastalarda ilaç yan etkileri ve ilaç Uyumu. *İ.Ü.F.N. Hem. Derg.* 2012;20(2): 93-103
- Yılmaz S, Buzlu S. Liverpool Üniversitesi antipsikotiklerin yan etki değerlendirme ölçeği'nin Türkçe formunun güvenilirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2006;16(3): 147-154.
- Yudkin JS, Stehouwer C, Emeis J, Coppack S. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(4): 972-978.

Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, Atagun I. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. Journal of affective disorders. 2007;98(3): 247-252.

9. EKLER

Ek-1. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Etik Kurul Onayı Formu


T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

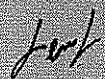
PROJENİN ADI: Bipolar Hastalarında Kardiyometabolik Risklerin ve İlaç Kaynaklı Problemlerin Saptanması
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Yrd.Doç.Dr. Betül OKUYAN
PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR: Seonkyeong YANG
ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI: 28.03.2014-10

Sayın Yrd.Doç.Dr. Betül OKUYAN

38 protokol nolu "Bipolar Hastalarında Kardiyometabolik Risklerin ve İlaç Kaynaklı Problemlerin Saptanması" isimli projeniz Enstitümüzün Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve etik yönden uygunluğuna karar verilmiştir.


Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Komisyon Başkanı


Prof. Dr. İnci ALICAN


Prof. Dr. Levent KABASAKAL


Doç. Dr. Neşe BAHÇECİK

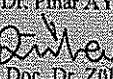

Doç. Dr. Asım CİNGİ

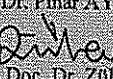

Yrd. Doç. Dr. Murat ÇEKİN


Prof. Dr. Serap AKYÜZ


Prof. Dr. Aysel PEHLİVAN


Doç. Dr. Hakkı ARIKAN


Prof. Dr. Pınar AY


Yrd. Doç. Dr. Zübeyir SARI


Yrd. Doç. Dr. Tolga GÜVEN

Marmara Üniversitesi Göztepe
Kampusu Sağlık Bilimleri
Enstitüsü 34069 Kadıköy
İSTANBUL

0 (216) 414 44 23/12 (Faks)
0 (216) 414 44 23
Ayrıntılı bilgi için:

sağlık@genelci.marmara.edu.tr
http://sağlık.marmara.edu.tr

**Ek-2. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Etik
Kurul Onayı Formu**

Evrak Tarih ve Sayısı: 06.06.2014-23303



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İl Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği



Sayı : 77517973-770-
Konu : Araştırma Başvurusu Hk.

SAYIN SEONKYEONG YANG
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Bilim Dalı

İlgi : 29.04.2014 tarihli ve bila sayılı yazınız.

İlgi yazınızla tarafımıza başvuruda bulunduğunuz "Bipolar Bozukluk Tanısı Almış Hastalarda Kardiyometabolik Risklerin ve İlaç Kaynaklı Problemlerin Saptanması" konulu araştırmayı Genel Sekreterliğimize bağlı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütme talebiniz uygun görülmüştür.

Bilgilerinize rica ederim.

Uzm. Dr. Mehmet Emin ERTENÜ
Genel Sekreter a.
İdari Hizmetler Başkanı V.

E-5 Karşıyaka Üzeri 34752 / Alsancak / İstanbul
Telefon: 0 216 578 78 78 Dahili: 7763 Faks: 0216 578 78 21
e-Posta: ozdem.ayaz@nkb.gov.tr
Evrak Doğrulamak İçin : <http://212.156.152.150/805/en/Veriler/Dogrula/04360YT>

Ayrıntılı bilgi için arıbar: Ozdem AYAZ



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

Ek-3. Hasta Profil Kaydı

HASTA PROFİL KAYDI					
Doğum yılı: Medeni hali: ☐ Bekar ☐ Evli ☐ Boşanmış veya Dul Cinsiyeti: ☐ Kadın ☐ Erkek Çalışma durumu: ☐ Çalışmıyorum ☐ Çalışıyorum ☐ Emekli ☐ Diğer			Eğitim durumu: ☐ İlköğretim ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Yüksek lisans, doktora, v.b. ☐ Hiçbiri		
Boy (cm):		Kilo (kg):		VKİ (kg/m²):	
Bel çevresi (cm):					
Kan basıncı (mmHg): 1)		2)			
BB öyküsü:					
Hastanın diğer hastalıkları:					
Ailede hastalık öyküsü:					
Sigara kullanıyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır		Cevabı evet ise günde kaç adet ve kaç yıldır sigara içiyor?			
Alkol kullanıyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır		Cevabı evet ise günde ne kadar ve kaç yıldır kullanıyor?			
Hastanın kullandığı ilaçlar:					
	İlacın adı	Etken madde	Dozu	Veriliş sıklığı	Kullanıldığı süre
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Ek-4. Liverpool Üniversitesi Antipsikotiklerin Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği (LÜAYEDÖ)

Liverpool Üniversitesi Antipsikotiklerin Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği

❖ **Yönerge:** Lütfen aşağıdaki belirtileri inceleyiniz. Bu belirtilerden geçen ay içinde ne kadar yaşadınız? Bunları uygun kutuya işaretleyiniz.

		HİÇ	ÇOK AZ	AZ	FAZLA	ÇOK FAZLA
1.	Deride kırmızı lekeler					
2.	Gün içinde uyku hali					
3.	Burun akıntısı					
4.	Rüya görmede artış					
5.	Baş ağrıları					
6.	Ağız kuruluğu					
7.	Göğüste şişkinlik ya da hassasiyet					
8.	Uçlarda kızarma ve morarma					
9.	Konsantrasyon güçlüğü					
10.	Kabızlık					
11.	Saç dökülmesi					
12.	İdrar renginin koyulaşması					
13.	Adet sorunları					
14.	Gerginlik					
15.	Baş dönmesi					
16.	Bulantı hissi					
17.	Seks dürtüsünün artması					
18.	Halsizlik					
19.	Kaslarda sertleşme					
20.	Çarpıntı					
21.	Hatırlamada güçlük					
22.	Kilo kaybı					
23.	Duygusal algılarda eksilme					
24.	Cinsel doyuma ulaşmada güçlük					
25.	Tırnak zayıflığı					
26.	Depresyon					
27.	Terlemede artış					

Ek-4. Liverpool Üniversitesi Antipsikotiklerin Yan Etkilerini Değerlendirme Ölçeği (LÜAYEDÖ) (Devamı)

		HİÇ	ÇOK AZ	AZ	FAZLA	ÇOK FAZLA
28.	Ağız içinde yaralar					
29.	Hareketlerde yavaşlama					
30.	Ciltte yağlanma					
31.	Aşırı uyuma					
32.	İdrar yapmada güçlük					
33.	Yüzde kızarma					
34.	Kaslarda kasılma					
35.	Güneş ışığına hassasiyet					
36.	İshal					
37.	Salya artışı					
38.	Bulanık görme					
39.	Kilo alma					
40.	Huzursuzluk					
41.	Uykuya dalmada güçlük					
42.	Boyun kaslarında ağrı					
43.	Titreme					
44.	İğne batması veya karıncalanma hissi					
45.	Eklemlerde ağrı					
46.	Seks dürtüsünün azalması					
47.	Olağandışı ya da yeni cilt lekeleri					
48.	Vücutta istem dışı hareketler					
49.	Ciltte kaşıntı					
50.	Adet sıklığında azalma					
51.	Fazla idrar yapma					

Ek-5. Morisky İlaç Tedavisine Uyum Ölçeği (MMAS-8-Madde)*

Morisky İlaç Tedavisine Uyum Ölçeği

❖ *Bipolar bozukluk nedeniyle ilaç almakta olduğunuzu belirttiniz. İlaç alma davranışlarına ilişkin olarak birçok sorun tespit etmiş olan bireyler vardır, sizin bu konudaki deneyimlerinizi öğrenmek istiyoruz. Doğru veya yanlış yanıt diye bir şey yoktur. Lütfen her soruya, bipolar bozukluk ilaç tedavisine dair kişisel deneyiminize dayalı olarak yanıt verin. (Lütfen doğru yanıtı daire içine alın.)*

Hayır = 1, Evet = 0

1.	“Bazen bipolar bozukluk haplarınızı almayı unuttuğunuz oluyor mu?”
2.	“İnsanlar bazen ilaçlarını unutkanlık dışındaki nedenlerden ötürü almazlar. Son iki haftayı göz önüne aldığınızda, bipolar bozukluk ilacınızı almadığınız gün/günler oldu mu?”
3.	“Bipolar bozukluk ilacınızı aldığınızda kendinizi daha kötü hissettiğiniz için, ilacı doktorunuza söylemeden azalttığınız ya da almayı bıraktığınız oldu mu?”
4.	“Seyahat ettiğinizde veya evden çıktığınızda bazen bipolar bozukluk ilacınızı yanınıza almayı unuttuğunuz oluyor mu?”
5.	“Bipolar bozukluk ilacınızı dün aldınız mı?”
6.	“Belirtilerinizin kontrol altına alındığını hissettiğinizde bazen ilacınızı almayı bıraktığınız oluyor mu?”
7.	“Bipolar bozukluk ilacı her gün almak bazı kişiler için gerçekten rahatsızlık verici bir durumdur. Bipolar bozukluk tedavi programınıza bağlı kalmaktan ötürü rahatınızın kaçtığı oluyor mu?”
8.	“Tüm bipolar bozukluk ilaçlarınızı almayı hatırlama konusunda ne kadar sıklıkla güçlük çekiyorsunuz?” Asla/Nadiren Arada bir Bazen Genellikle Her zaman

*Use of the ©MMAS-8 is protected by US copyright laws. Permission for use is required. A Licensure agreement is available from: Donald E. Morisky, ScD, ScM, MSPH, Professor, Department of Community Health Sciences, UCLA School of Public Health, 650 Charles E. Young Drive South, Los Angeles, CA 90095-1772.

1. Krousel-Wood MA, Islam T, Webber LS, Re RS, Morisky DE, Muntner P. New Medication Adherence Scale Versus Pharmacy Fill Rates in Seniors With Hypertension. *Am J Manag Care*. 2009; 15(1):59-66.

2. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive validity of a medication adherence measure for hypertension control. *J Clin Hypertens*. 2008; 10: 348-354.

3. Morisky DE, DiMatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: Final response. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64:262-263.

Ek-6. İlaçlarla İlgili Sorunlar için Sınıflandırma Şeması**İlaçlarla İlgili Sorunlar (İİS) için Sınıflandırma Şeması****Temel Sınıflandırma**

	Kod V6.2	Birincil alanlar
Sorunlar	P1	Tedavinin etkililiği Farmakoterapinin etkisi veya etkisizliği ile ilgili olası veya mevcut bir sorun var
	P2	Advers reaksiyonlar Hasta bir advers ilaç olayından sıkıntı çekmektedir veya muhtemelen çekecektir
	P3	Tedavi maliyetleri İlaç tedavisi olması gerekenden daha pahalı
	P4	Diğer
Nedenler	C1	İlaç seçimi İİS'nin nedeni ilaç seçimiyle ilişkili olabilir
	C2	Dozaj formu İİS'nin nedeni dozaj formu seçimiyle ilişkilidir
	C3	Doz seçimi İİS'nin nedeni doz rejimi seçimiyle ilişkili olabilir
	C4	Tedavi süresi İİS'nin nedeni tedavinin süresiyle ilişkilidir
	C5	İlaç kullanım/uygulama süreci İİS'nin nedeni (etiket, ambalaj veya prospektüs üzerindeki) uygun talimatlara rağmen, hastanın ilacı kullanma ya da hastaya ilacın uygulanma şekliyle ilişkili olabilir
	C6	Lojistik İİS'nin nedeni reçeteleme ve ilaç hazırlama ve sunum sürecinin lojistiğiyle ilişkili olabilir
	C7	Hasta İİS'nin nedeni hastanın kişiliği ya da davranışıyla ilişkili olabilir
	C8	Diğer
Girişimler	I0	Girişim yapılmadı
	I1	Reçete eden hekim düzeyinde
	I2	Hasta/hasta bakımıyla ilgilenen kişi düzeyinde
	I3	İlaç düzeyinde
	I4	Diğer
Girişimin sonucu	O0	Girişimin sonucu bilinmiyor
	O1	Sorun tamamen çözümlendi
	O2	Sorun kısmen çözümlendi
	O3	Sorun çözümlenmedi

Ek 6. İlaçlarla İlgili Sorunlar için Sınıflandırma Şeması (Devamı)

Sorunlar

Birincil Alan	KodV6.2	Sorun
1. Tedavinin etkililiği Farmakoterapinin etkisi veya etkisizliği ile ilgili olası veya mevcut bir sorun var	P1.1	İlaç tedavisi etkili olmamış
	P1.2	İlaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil
	P1.3	İlaç tedavisinin etkisi yanlış yönde
	P1.4	Tedavi edilmeyen endikasyon
2. Advers reaksiyonlar Hasta bir advers ilaç olayından sıkıntı çekmektedir veya muhtemelen çekecektir	P2.1	Advers ilaç olayı (alerjik olmayan)
	P2.2	Advers ilaç olayı (alerjik)
	P2.3	Toksik advers ilaç olayı
3. Tedavi maliyetleri İlaç tedavisi olması gerekenden daha pahalı	P3.1	İlaç tedavisi olması gerekenden pahalı
	P3.2	Gereksiz ilaç tedavisi
4. Diğer	P4.1	Optimum klinik ve ekonomik tedavi sonuçlarına rağmen hasta tedaviden memnun değil
	P4.2	Net olmayan sorun/şikayet. Daha ileri düzeyde açıklama gerekli (lütfen bu şıkkı yalnızca diğer seçenekler geçersizse işaretleyin)

☐ Olası Sorun

☐ Var Olan Sorun

Nedenler (Bir sorunun birden fazla nedeni olabilir)

Birincil Alan	Kod V6.2	Neden
1. İlaç seçimi İİS'nin nedeni ilaç seçimiyle ilişkilidir	C1.1	Uygun olmayan ilaç (kontrendikasyon dahil) seçilmiş
	C1.2	İlaç için endikasyon yok
	C1.3	İlaçların veya ilaçlar ve besinlerin uygun olmayan kombinasyonu var
	C1.4	Terapötik grup veya etken maddenin uygun olmayan tekrarı yapılmış
	C1.5	İlaç tedavisi için fark edilmeyen endikasyon mevcut
	C1.6	Endikasyon için çok sayıda ilaç reçete edilmiş
	C1.7	Daha maliyet-etkili ilaç mevcut
	C1.8	Sinerjik etkili/koruyucu ilaç gerekli ve verilmemiş
	C1.9	İlaç tedavisi için yeni endikasyon ortaya çıkmış

Ek 6. İlaçlarla İlgili Sorunlar için Sınıflandırma Şeması / Nedenler (Devamı)

2. Dozaj formu İİS'nin nedeni dozaj formu seçimiyle ilişkilidir	C2.1	Uygun olmayan dozaj formu
3. Doz seçimi İİS'nin nedeni doz rejimi seçimiyle ilişkilidir	C3.1 C3.2 C3.3 C3.4 C3.5 C3.6 C3.7	İlaç dozu çok düşük İlaç dozu çok yüksek Doz rejimi yeterli sıklıkta değil Doz rejimi çok sık Terapötik ilaç izlemi yok Doz ayarlaması gerektiren farmakokinetik sorun var Hastalık durumu doz ayarlaması gerektirecek şekilde kötüleşmiş/iyileşmiş
4. Tedavi süresi İİS'nin nedeni tedavinin süresiyle ilişkilidir	C4.1 C4.2	Tedavi süresi çok kısa Tedavi süresi çok uzun
5. İlaç kullanım süreci İİS'nin nedeni (etiketteki) uygun dozlam talimatlarına rağmen hastanın ilacı kullanma şekliyle ilişkili olabilir	C5.1 C5.2 C5.3 C5.4 C5.5 C5.6 C5.7	Uygulama ve/veya doz aralıklarının zamanlaması uygun değil İlaç gerektiğinden az kullanılıyor/uygulanıyor (bilinçli şekilde) İlaç gerektiğinden fazla kullanılıyor/uygulanıyor (bilinçli şekilde) İlaç hiç kullanılmıyor/uygulanmıyor Yanlış ilaç kullanılıyor/uygulanıyor İlaç suistimali var (bir düzenlemeye tabi olmayan aşırı kullanım söz konusu) Hasta ilacı/dozaj formunu gerektiği gibi kullanma becerisine sahip değil
6. Lojistik İİS'nin nedeni reçeteleme ve ilaç hazırlama ve sunum sürecinin lojistiğiyle ilişkili olabilir	C6.1 C6.2 C6.3	Reçetelenen ilaç temin edilemiyor Reçeteleme hatası var (gerekli bilgi eksik) İlaç hazırlama ve sunum hatası var (yanlış ilaç veya doz verilmiş)
7. Hasta İİS'nin nedeni hastanın kişiliği ya da davranışıyla ilişkili olabilir	C7.1 C7.2 C7.3 C7.4	Hasta ilacı kullanmayı/almayı unutuyor Hasta gereksiz ilaç kullanıyor Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor Hasta ilacı uygun olmayan koşullarda saklamış
8. Diğer	C8.1 C8.2	Diğer neden; belirtin Belli bir neden yok

Ek 6. İlaçlarla İlgili Sorunlar için Sınıflandırma Şeması (Devamı)**Girişimler (Bir sorun birden fazla girişime yol açabilir)**

Birincil Alan	Kod V6.2	Girişim
0. Girişim yapılmadı	I0.0	Girişim yapılmadı
1. Reçete eden hekim düzeyinde	I1.1	Reçete eden hekim yalnızca bilgilendirildi
	I1.2	Reçete eden hekimden bilgi alındı
	I1.3	Girişim teklif edildi, reçete eden hekim tarafından onaylandı
	I1.4	Girişim teklif edildi, reçete eden hekim tarafından onaylanMAdı
	I1.5	Girişim teklif edildi, sonuç bilinmiyor
2. Hasta/hastabakımıyla ilgilenen kişi düzeyinde	I2.1	Hasta (ilaç) danışmanlığı yapıldı
	I2.2	Sadece yazılı bilgi verildi
	I2.3	Hasta reçete eden hekime yönlendirildi
	I2.4	Aile üyesi/hasta bakımından sorumlu kişiyle konuşuldu
3. İlaç düzeyinde	I3.1	İlaçolarak değiştirildi
	I3.2	Dozolarak değiştirildi
	I3.3	Formülasyonolarak değiştirildi
	I3.4	Kullanma talimatıolarak değiştirildi
	I3.5	İlaç kesildi
	I3.6	Yeni ilaca başlandı
4. Diğer girişim veya etkinlik	I4.1	Diğer girişim (belirtin)
	I4.2	İlaç yan etkileri yetkili birimlere bildirildi

Girişimlerin Sonucu

(Bir girişim (ya da girişimlerin kombinasyonu) sorunun çözülmesinin yalnızca bir düzeyiyle sonuçlanabilir)

Birincil Alan	KodV6.2	Girişim sonucu
0. Bilinmiyor	O0.0	Girişimin sonucu bilinmiyor
1. Çözümlendi	O1.0	Sorun tamamen çözümlendi
2. Kısmen çözümlendi	O2.0	Sorun kısmen çözümlendi
3. Çözümlemedi	O3.1	Sorun çözülmedi, hasta yeterince yardımcı olmadı
	O3.2	Sorun çözülmedi, reçete eden hekim yeterince yardımcı olmadı
	O3.3	Sorun çözülmedi, girişim etkili olmadı
	O3.4	Sorunu çözümlmeye olanak veya gerek yoktu

Ek-7. Framingham 10 Yıllık Koroner Kalp Hastalığı Riskinin Hesaplanması

Erkekler için Framingham 10 Yıllık Koroner Kalp Hastalığı Riskinin Hesaplanması

Yaş	Puan
20 – 34	-9
35 – 39	-4
40 – 44	0
45 – 49	3
50 – 54	6
55 – 59	8
60 – 64	10
65 – 69	11
70 – 74	12
75 – 79	13

Total kolesterol (mg/dl)	Yaş 20 – 39	Yaş 40 – 49	Yaş 50 – 59	Yaş 60 – 69	Yaş 70 – 79
< 160	0	0	0	0	0
160 – 199	4	3	2	1	0
200 – 239	7	5	3	1	0
240 – 279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1

Sigara durumu	Yaş 20 – 39	Yaş 40 – 49	Yaş 50 – 59	Yaş 60 – 69	Yaş 70 – 79
İçmiyor	0	0	0	0	0
İçiyor	8	5	3	1	1

HDL kolesterol (mg/dl)	Puan
≥ 60	-1
50 – 59	0
40 – 49	1
< 40	2

**Ek-7. Framingham 10 Yıllık Koroner Kalp Hastalığı Riskinin Hesaplanması
(Devamı)**

Sistolik kan basıncı (mmHg)	Tedavi alıyor	Tedavi almıyor
< 120	0	0
120 – 129	0	1
130 – 139	1	2
140 – 159	1	2
≥ 160	2	3

Toplam puan	10 yıllık risk (%)
< 0	< 1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥ 17	≥ 30

**Ek-7. Framingham 10 Yıllık Koroner Kalp Hastalığı Riskinin Hesaplanması
(Devamı)**

Kadınlar için Framingham 10 Yıllık Koroner Kalp Hastalığı Riskinin Hesaplanması

Yaş	Puan
20 – 34	-7
35 – 39	-3
40 – 44	0
45 – 49	3
50 – 54	6
55 – 59	8
60 – 64	10
65 – 69	12
70 – 74	14
75 – 79	16

Total kolesterol (mg/dl)	Yaş 20 – 39	Yaş 40 – 49	Yaş 50 – 59	Yaş 60 – 69	Yaş 70 – 79
< 160	0	0	0	0	0
160 – 199	4	3	2	1	1
200 – 239	8	6	4	2	1
240 – 279	11	8	5	3	2
≥ 280	13	10	7	4	2

Sigara durumu	Yaş 20 – 39	Yaş 40 – 49	Yaş 50 – 59	Yaş 60 – 69	Yaş 70 – 79
İçmiyor	0	0	0	0	0
İçiyor	9	7	4	2	1

HDL kolesterol (mg/dl)	Puan
≥ 60	-1
50 – 59	0
40 – 49	1
< 40	2

**Ek-7. Framingham 10 Yıllık Koroner Kalp Hastalığı Riskinin Hesaplanması
(Devamı)**

Sistolik kan basıncı (mmHg)	Tedavi alıyor	Tedavi almıyor
< 120	0	0
120 – 129	1	3
130 – 139	2	4
140 – 159	3	5
≥ 160	4	6

Toplam puan	10 yıllık risk (%)
< 9	< 1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥ 17	≥ 30

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SEONKYEONG	Soyadı	YANG
Doğum Yeri	Busan	Doğum Tarihi	25.05.1985
Uyruğu	Güney Kore	E-mail	seonkyeong_yang@yahoo.com

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Sağlık Billimleri Enstitüsü Klinik Farmasi	2015
Lisans	Busan Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2009
Lise	Busan Fen Lisesi	2003

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi
Türkçe	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

YDS	KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE
			7.0					

* Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

* YDS: Yabancı Dil Sınavı, KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	81.57644	77.06261	63.04962

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	İyi