



**T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE SİNİR  
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ  
RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğİTİM KLİNİğİ**

# **BİPOLAR BOZUKLUğU OLAN HASTALARDA MANİK, DEPRESİF VE KARMA ÖZELLİKLER GÖSTEREN ATAKLAR SİRASINDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİN ATEROJENİK İNDEKSLERLE DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Suat YALÇIN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2020**





**T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE SİNİR  
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ  
RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğİTİM KLİNİğİ**

**BİPOLAR BOZUKLUğU OLAN HASTALARDA MANİK,  
DEPRESİF VE KARMA ÖZELLİKLER GÖSTEREN  
ATAKLAR SIRASINDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİN  
ATEROJENİK İNDEKSLERLE DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Suat YALÇIN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOğLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2020**

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, beni kendimi geliştirmeye teşvik eden, bu konuda ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, benim için zorlukları kolaylaştıran, kıymetli klinik şefim, tez danışmanım Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,*

*Hayata, insana, paylaşmaya dair çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye de devam ettiğim, uzmanlık ve psikoterapi eğitim sürecimde beraber yolculuk yapabildiğim, bu süreçte her zaman destek olan, psikiyatri bakışına çok değerli katkılar sunan Doç. Dr. Münevver HACIOĞLU YILDIRIM ve Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM'a,*

*Asistanlığa başladığım günden itibaren çalışma fırsatı bulduğum, kendilerinden ayrı ayrı bir çok şey öğrendiğim eski klinik şeflerim Doç. Dr. Çağatay KARŞIDAĞ, Doç. Dr. Evrim ERTEN, Doç. Dr. Armağan ÖZDEMİR'e ve beraber çalıştığım Doç. Dr. Özlem Devrim BALABAN'a,*

*Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta Doç. Dr. Fatih ÖNCÜ olmak üzere, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Doç. Dr. E. Cüneyt EVREN, Doç. Dr. Ayhan KÖKSAL, Doç. Dr. Gül KARAÇETİN ve Doç. Dr. Yavuz ALTUNKAYNAK'a*

*Tez süreci boyunca bana her adımda kılavuzluk eden Uzm. Dr. Teyfik KALELİOĞLU'na,*

*Yine Bakırköy'de çalışırken benim için ayrı yeri olan Doç. Dr. Özge ATAY'a,*

*Asistanlığım süresince, desteklerini hep hissettiğim uzmanlarım Uzm. Dr. Özge Ş. ONUR, Uzm. Dr. Ömer AKAY ve Uzm. Dr. Sevdâ BAĞ 'a, uzmanlık eğitimini keyifli kılan, benimle beraber zorlukları paylaşan, 3. ve 16. Psikiyatri Kliniğinde çalışmış ve çalışmakta olan, başta Gülşen olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,*

*İş ortamında beraber uyum içinde çalıştığım, emeklerini esirgemeyen başta H3 ve H16 servis hemşireleri olmak üzere tüm hemşirelere, sağlık personellerine, güvenlik personellerine, tıbbi sekreterlere, Ajda dahil tüm psikolog arkadaşlara,*

*Tıp fakültesinden bu yana beraber yol aldığım meslektaşım, değerli dostum Rıdvan'a, Bakırköy'de tanışma fırsatı bulduğum, vizyonundan hep faydalandığım Elif'e, tanıştıktan sonra ailemin parçası olan, keyifle zaman geçirebildiğim, yol arkadaşlarım, çok kıymetli dostlarım Haluk, Serhat, Hasan ve Simge'ye,*

*İsimlerini saymakla bitiremeyeceğim Bakırköy'deki diğer tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Psikiyatriyi beraber öğrendiğim ve öğrenmeye devam ettiğim değerli hastalarım,*

*Beni ailesinin bir parçası olarak gören, bana hep destek olan çok kıymetli İNCEBOY ailesine,*

*Hayatımın ilk gününden itibaren varlıkları bana güç veren, her daim sevgi, şefkat ve desteklerini hissettiğim ailem, canım anneme, babama ve kardeşime,*

*Tanıştığım günden itibaren bana olan ilgisi hiç azalmayan, beni kendimi geliştirmeye teşvik eden, kendisine olan hayranlığımın daima sürdüğü, yaşamı benim için daha anlamlı ve özel kılan, meslektaşım, en yakın arkadaşım, sevgili eşim Didem İnceboy YALÇIN'a,*

*En içten teşekkürlerimi sunarım...*

Dr. Suat YALÇIN

İstanbul, 2020

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

|                                                         |      |
|---------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                          | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                       | ii   |
| SİMGELER ve KISALTMALAR .....                           | v    |
| TABLO LİSTESİ .....                                     | viii |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                     | ix   |
| ÖZET .....                                              | x    |
| ABSTRACT .....                                          | xi   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                 | 4    |
| 2.1. Bipolar Bozukluk .....                             | 4    |
| 2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma .....                     | 4    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....                              | 11   |
| 2.1.3. Etiyoloji .....                                  | 12   |
| 2.1.3.1. Kalıtım .....                                  | 12   |
| 2.1.3.2. Nörokimyasal Etmenler .....                    | 12   |
| 2.1.3.3. Beynin Yapısal ve İşlevsel Fonksiyonları ..... | 15   |
| 2.1.3.4. Psikososyal Etkenler .....                     | 15   |
| 2.2. Bipolar Bozukluk ve İnflamasyon .....              | 17   |
| 2.3. Kardiyovasküler Hastalık .....                     | 19   |
| 2.3.1. Kardiyovasküler Hastalık Sınıflandırması .....   | 20   |
| 2.3.2. Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri .....   | 20   |
| 2.3.2.1. Yaş ve Cinsiyet .....                          | 21   |
| 2.3.2.2. Aile Öyküsü .....                              | 21   |
| 2.3.2.3. Hipertansiyon .....                            | 22   |

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3.2.4. Dislipidemi.....                                            | 22        |
| 2.3.2.5. Obezite .....                                               | 23        |
| 2.3.2.6. Tütün kullanımı .....                                       | 23        |
| 2.4. Kardiyovasküler Hastalık, Metabolik Sendrom ve Dislipidemi..... | 23        |
| 2.5. Kardiyovasküler Hastalık ve Aterojenik İndeksler .....          | 26        |
| 2.5.1. Ateroskleroz .....                                            | 26        |
| 2.5.1.1. Ateroskleroz Fizyopatolojisi .....                          | 26        |
| 2.5.2. Kardiyovasküler Hastalık ve Lipid Profili .....               | 28        |
| 2.5.3. Aterojenik İndeksler.....                                     | 29        |
| 2.6. Bipolar Bozukluk ve Kardiyovasküler Hastalık .....              | 30        |
| <b>3. YÖNTEM VE GEREÇLER .....</b>                                   | <b>33</b> |
| 3.1. Yöntem .....                                                    | 33        |
| 3.1.1. Çalışma Evreni .....                                          | 33        |
| 3.1.2. Çalışma Örneklemi .....                                       | 33        |
| 3.1.3. Uygulanan İşlem .....                                         | 34        |
| 3.2. Gereçler .....                                                  | 35        |
| 3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu.....          | 35        |
| 3.3. İstatistiksel Analiz .....                                      | 35        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                              | <b>36</b> |
| 4.1. Sosyodemografik Veriler.....                                    | 36        |
| 4.2. Klinik V .....                                                  | 36        |
| 4.3. Aterojenik İndeks Ölçümleri .....                               | 41        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                              | <b>48</b> |
| 5.1. Tanımlayıcı Bulguların Tartışılması.....                        | 49        |
| 5.2. Kardiyovasküler Hastalık Riski Tartışılması.....                | 54        |
| <b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>                                  | <b>61</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>                                            | <b>62</b> |
| <b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>                                             | <b>76</b> |

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>9. EKLER .....</b>                                                  | <b>79</b> |
| EK 1 - HASTALARA YÖNELİK SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ<br>FORMU ..... | 79        |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |                                                         |
|----------------|---------------------------------------------------------|
| <b>5HT</b>     | : 5-Hidroksi Triptofan (serotonin)                      |
| <b>5HIAA</b>   | : Serotonin Metaboliti 5-Hidroksi Indol Asetik Asit     |
| <b>ABC</b>     | : ATP Binding Cassette                                  |
| <b>AA</b>      | : Araşidonik Asit                                       |
| <b>AC</b>      | : Aterojenik Katsayı                                    |
| <b>AIP</b>     | : Aterojenik Plazma İndeksi                             |
| <b>ARK</b>     | : Arkadaşları                                           |
| <b>ANK-3</b>   | :Ankyrin 3                                              |
| <b>ApoA</b>    | : Apolipoprotein A                                      |
| <b>ApoA-1</b>  | : Apolipoprotein A 1                                    |
| <b>ApoB</b>    | : Apolipoprotein B                                      |
| <b>BB</b>      | : Bipolar Bozukluk                                      |
| <b>BKİ</b>     | : Beden Kitle İndeksi                                   |
| <b>BOS</b>     | : Beyin Omurilik Sıvısında                              |
| <b>BTA</b>     | : Başka Türlü Adlandırılmayan                           |
| <b>BDNF</b>    | : Beyin Kaynaklı Nötrofik Faktör                        |
| <b>CACNA1C</b> | : Voltaj ağımlı Kalsiyum Kanal Geni -1c Subunit         |
| <b>CACNA1D</b> | : Voltaj ağımlı Kalsiyum Kanal Geni -1d Subunit         |
| <b>CACNB2</b>  | : Voltaj ağımlı Kalsiyum Kanal Geni -B Subunit          |
| <b>CD1a</b>    | : Cluster of Differentiation 1a (Farklılaşma Kümesi 1a) |
| <b>CD1b</b>    | : Cluster of Differentiation 1b(Farklılaşma Kümesi 1b)  |
| <b>COMT</b>    | : Katekolamin-O Metil Transferaz                        |
| <b>CRI-1</b>   | : Kastelli İndeksi-1                                    |
| <b>CRI-2</b>   | : Kastelli İndeksi-2                                    |
| <b>CRP</b>     | : C Reaktif Protein                                     |

|               |                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>DA</b>     | : Dopamin                                                   |
| <b>DAT</b>    | : Dopamin Taşıyıcı                                          |
| <b>D2 / 3</b> | : Dopamin Reseptör 2 / 3                                    |
| <b>DLPFK</b>  | : Dorsolateral Prefrontal Korteks                           |
| <b>DM</b>     | : Diyabetes Mellitus                                        |
| <b>DSM-5</b>  | : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 5.baskı |
| <b>DSM-4</b>  | : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 4.baskı |
| <b>DSÖ</b>    | : Dünya Sağlık Örgütü                                       |
| <b>EKT</b>    | : Elektrokonvülsif Terapi                                   |
| <b>FKBP51</b> | : FK506 bağlayıcı protein 51                                |
| <b>GR</b>     | : Glukokortikoid Reseptör                                   |
| <b>HDLc</b>   | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol                   |
| <b>HL</b>     | : Hiperlipidemi                                             |
| <b>HT</b>     | : Hipertansiyon                                             |
| <b>HVA</b>    | : Homovalinik Asit                                          |
| <b>HPA</b>    | : Hipotalamik-Pituiter-Adrenal Aks                          |
| <b>IL-1</b>   | : İnterlökin 1                                              |
| <b>IL-2</b>   | : İnterlökin 2                                              |
| <b>IL-1β</b>  | : İnterlökin 1 Beta                                         |
| <b>IL-4</b>   | : İnterlöin 4                                               |
| <b>IL-6</b>   | : İnterlökin 6                                              |
| <b>IL-10</b>  | : İnterlökin 10                                             |
| <b>IFN-γ</b>  | : İnterferon Gama                                           |
| <b>KAH</b>    | : Koroner Arter Hastalığı                                   |
| <b>KKH</b>    | : Koroner Kalp Hastalığı                                    |
| <b>KVH</b>    | : Kardiyovasküler Hastalık                                  |
| <b>LDLc</b>   | : Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol                    |
| <b>MAO-A</b>  | : Monoamin oksidaz A                                        |

|                     |                                                                            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>MetS</b>         | : Metabolik Sendrom                                                        |
| <b>MI</b>           | : Miyokart Enfarktüsü                                                      |
| <b>MHPG</b>         | :3-metoksi-4-hidroksi fenilglolikol                                        |
| <b>MRI</b>          | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                                            |
| <b>NCEP AT III:</b> | National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III           |
| <b>NF-κB</b>        | : Nükleer Faktör-Kappa Beta                                                |
| <b>NT- 3</b>        | : Nörotrofin-3                                                             |
| <b>ICD 10</b>       | : Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflama Sistemi – 10 |
| <b>TG</b>           | : Trigliserit                                                              |
| <b>TC</b>           | : Total Kolesterol                                                         |
| <b>TGF-β</b>        | : Tümör Büyüme Faktörü Beta                                                |
| <b>TNF-α</b>        | : Tümör Nekroz Faktör Alfa                                                 |
| <b>sTNFR1</b>       | : Çözünebilir Tümör Nekroz Faktör Reseptör 1                               |
| <b>TSSB</b>         | : Travma Sonrası Stres Bozukluğu                                           |
| <b>RNA</b>          | : Ribonükleik Asit                                                         |
| <b>mRNA</b>         | : Mesajcı Ribonükleik Asit                                                 |
| <b>vWF</b>          | : von Willebrand faktörü                                                   |

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Katılımcıların Bazı Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımı .....                    | 36 |
| <b>Tablo 2:</b> Katılımcıların Hastalıklarına İlişkin İlgili Bazı Özelliklerin Dağılımı .....            | 37 |
| <b>Tablo 3:</b> Katılımcıların Bazı Hastalık Özelliklerine Ait Tanımlayıcı İstatistikleri ....           | 39 |
| <b>Tablo 4:</b> Katılımcıların Yatış Sırasındaki Bazı Hastalık Özelliklerinin Dağılımı ....              | 40 |
| <b>Tablo 5:</b> Katılımcıların Bazı Biyokimyasal Ölçümlerine Ait Tanımlayıcı<br>İstatistikleri .....     | 41 |
| <b>Tablo 6:</b> Katılımcıların Aterojenik İndeks Ölçümlerine Ait Tanımlayıcı<br>İstatistikleri .....     | 42 |
| <b>Tablo 7:</b> Katılımcıların Tanılarına Göre Aterojenik İndeks Ölçümlerinin<br>Karşılaştırmaları ..... | 43 |
| <b>Tablo 8:</b> Katılımcıların AIP Aterojenik İndeksi Sınıflamasına Göre Dağılımı .....                  | 44 |
| <b>Tablo 9:</b> Katılımcıların Tanılarına Göre AIP Risk Durumu Karşılaştırması .....                     | 45 |
| <b>Tablo 10:</b> Katılımcıların Aterojenik İndeks Ölçümleri Arasındaki Korelasyonlar ...                 | 47 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                             | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Şekil 1:</b> Hastaların AIP, CRI-1, CRI-2, AC Değerleri .....                                            | 42                     |
| <b>Şekil 2:</b> Hastaların API Değerlerinin KVH Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması                      | 45                     |
| <b>Şekil 3:</b> Hastalık Atak Dönemlerine Ait API İndekslerinin KVH Riski Açısından Karşılaştırılması ..... | 46                     |



## ÖZET

### BİPOLAR BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA MANİK, DEPRESİF VE KARMA ÖZELLİKLER GÖSTEREN ATAĞLAR SIRASINDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİN ATEROJENİK İNDEKSLELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Suat YALÇIN

**AMAÇ:** Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi erişkin psikiyatri servislerinde Bipolar bozukluk tanısı ile yatarak tedavi görmüş hastaların manik, depresif ve karma özellikler gösteren atak dönemlerindeki kardiyovasküler risk faktörlerinin durumunu ve atak dönemleri arasında fark olup olmadığını aterojenik indeksler aracılığı ile araştırmak.

**YÖNTEM:** Çalışmamıza, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde yatarak tedavi görmüş, ICD-10 tanı kodlamasına göre Bipolar Bozukluk tanısı konulan (F31.1-F31.6) 365 hastane yatış dosyası dahil edilmiştir. Sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla Sosyodemografik Veri Formu hasta dosyalarından doldurulmuştur. Hastalara ait gerekli laboratuvar verileri hastane elektronik veri arşivi üzerinden kaydedilmiştir.

**BULGULAR:** Tanı grupları arasında Aterojenik Plazma İndeksi (AIP), Kastelli İndeks-1 (CRI-1), Kastelli İndeks-2 (CRI-2) ve Aterojenik Katsayı (AC) ölçümleri yapıldı ve gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,001$ ). Hastaların tanılarına göre aterojenik indeks ölçümlerinin karşılaştırmalarında depresif atak sırasındaki tüm indekslerde, karışık ve manik atağa göre, karışık atak sırasında ise AIP, CRI-1 ve AC değerlerinde manik atağa göre anlamlı yükseklik saptandı. Atak niteliğine bakılmaksızın hastalara ait AIP değerlerinin, kardiyovasküler hastalık riski sınıflandırmasına göre dağılımları incelendiğinde hastaların %65,8' inin yüksek riskli, %16,1'inin orta riskli ve %18,1'inin düşük riskli olduğu görüldü. Hastaların AIP, CRI-1, CRI-2 ve AC değerleri arasındaki korelasyonlar incelendi ve tüm aterojenik indeks ölçümleri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ( $p<0,05$ ).

**SONUÇ :** BB tanılı hastaların farklı atak dönemleri kardiyovasküler hastalık riski, aterojenik indeksler aracılığıyla birbiriyle kıyaslandığında, depresif atak döneminin karma özellik gösteren atak döneminden, karma özellik gösteren atak döneminin ise manik atak döneminden daha riskli olabileceği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar Bozukluk, Kardiyovasküler Hastalık, Aterojenik İndeksler

**İletişim adresi:** suatyalcin.sy51@gmail.com

## ABSTRACT

### THE EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK WITH ATEROGENIC INDEX DURING MANIC, DEPRESSIVE AND MIXED EPISODES IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

Dr. Suat YALÇIN

**AIM:** The aim of the study is to investigate the status of cardiovascular risk factors in manic, depressive and mixed episodes of patients who were hospitalized with a diagnosis of bipolar disorder in psychiatry wards, and whether there is a difference between episodes by means of atherogenic indices.

**METHOD:** Three hundred sixty five hospital admissions files who were treated in the Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Education and Training Hospital and diagnosed with bipolar disorder according to the ICD-10 diagnosis code (F31.1 - F31.6) were included in our study. The Sociodemographic Data Form was filled out from the patient files in order to evaluate the sociodemographic and clinical characteristics. The laboratory data of the patients were recorded from the electronic data archive of the hospital.

**RESULTS:** Atherogenic index of plasma(AIP), castelli index-1 (CRI-1), castelli index-2 (CRI-2) and atherogenic coefficient (AC) were measured among the episodes and a statistically significant difference was found between the groups ( $p < 0.001$ ). In the comparison of atherogenic index measurements according to the diagnoses of the patients, a significant increase was observed in all indices during depressive episodes compared to mixed and manic episodes, and an increment in AIP, CRI-1 and AC values was found in mixed episodes compared to manic episodes. Regardless of the nature of the episode, the AIP values of the patients were examined according to the cardiovascular disease risk classification and 65.8% of the patients were found to be at high-risk, 16.1% medium-risk and 18.1% low-risk. The correlations between the AIP, CRI-1, CRI-2 and atherogenic coefficient AC values of the patients were examined and positive, strong and statistically significant correlations were found between all atherogenic index measurements ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** In comparison of bipolar episodes by atherogenic indices, depressive episodes have a significantly higher burden on cardiovascular risk than manic episodes and mixed episodes have significantly higher cardiovascular risk than manic episodes.

**Key Words:** Bipolar Disorder, Cardiovascular Disease, Atherogenic Indices

**Contact Address:** suatyalcin.sy51@gmail.com

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BB); belirli bir düzen göstermeksizin depresyon, mani veya her ikisine ait karma bulguların bir arada görülebildiği ataklar halinde seyreden, ataklar sırasında bireylerde sosyal ve mesleki işlevsellik kaybının meydana gelebildiği bir psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanır. Kişilerde atakların ara dönemlerinde genellikle iyilik halinin mevcut olduğu bildirilir. BB kronik seyir gösteren bir duygudurum bozukluğudur (1). Yaşam boyu prevalansı %1 olarak ifade edilmektedir. Bununla beraber son yıllarda bir spektrum olarak tanımlanmakta ve bu gruptaki bozuklukların genel nüfusun % 5' inde, bütün depresyonlar içinde bakıldığında ise % 50' lere kadar ulaşabilen oranlarda görüldüğüne dair veriler bulunmaktadır (2). BB giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu olup, genellikle ciddi sosyal ve ekonomik sonuçlar doğurmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre BB dünyada yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında altıncı sırada yer almaktadır (3).

Bipolar bozukluk tanımlı hastalarının atak dönemleri arasındaki işlevsellikleri korunmuş gibi gözükse de hastalığın hayat boyu seyrine bakıldığında %15-30 oranında genel işlevsellikte kayıp ve özellikle intihar riski nedeniyle ölüm riskinde artış gözlenmektedir (4). Her yıl BB tanımlı yüz bin hastadan 400-1400 tanesinin intihar girişiminde bulunduğu gösterilmiştir (5). Çalışmalarda BB'de intihar davranışının genel popülasyondan 20 kat daha fazla olabildiği bildirilmiştir (6).

Bipolar bozukluk genetik yolla geçiş oranı en yüksek psikiyatrik bozukluklardan biri olduğu gibi, etiyolojisinde çeşitli çevresel etkenlerin varlığına dikkat çekilmiştir. Özellikle de epigenetik modelle en iyi şekilde açıklanabileceği belirtilmiştir (1). BB tanımlı hastalarda komorbidite sıklıkla görülmektedir. Yaşam boyu psikiyatrik komorbidite oranı %50-70 arasında değişmektedir. Özellikle afektif belirtilerin daha erken yaşta ortaya çıkması, hızlı döngülülük ve döngüler sırasındaki hastalık şiddetinin giderek artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bunun yanı sıra hızlı

döngülülük ve atak şiddeti kötü prognozla, daha yüksek intihar riskiyle, erken depresyon başlangıcı riskiyle ve daha düşük tedavi cevabıyla ilişkilendirilmiştir (7).

Bipolar bozukluğu olan kişilerde psikiyatrik komorbidite eşliğinin yanında psikiyatri dışı hastalıkların eşliğine de vurgu yapılmıştır. Çalışmalarda BB tanısı olan hastalarda yüksek abdominal obezite prevalansı, yüksek açlık glukozu, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hipertrigliseridemi (HTG) ve tiroid hastalıklarının eşlik ettiği gösterilmiştir (8). Araştırmalar bu bozukluğa sahip hastaların merkezi sinir sisteminde ve bağlantılı bölgelerinde geniş biyokimyasal değişikliklerin görüldüğüne, bu nedenle sistemik bir yapılanma gösterdiğine dikkat çekmektedir. Erken başlangıçlı BB tanılı hastalar dahil olmak üzere hastalarda ek medikal hastalıkların var olduğu gösterilmiştir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde belirgin olmakla beraber %70'den fazlasının kardiyovasküler, gastrointestinal, hepatik, nörolojik, respiratuar hastalıklar nedeniyle ek tedavi aldıkları bildirilmiştir (9).

Bipolar bozukluğu olan bireylerde mortalitenin en başta gelen sebebi olarak kardiyovasküler hastalıklara işaret edilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler mortalite, toplumun geri kalanına oranla BB tanısı olan bireylerde daha yüksek oranda saptanmıştır (10). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve hipertansiyonun sağlıklı erişkinlere göre BB tanısı olan hastalarda 10 yıl daha erken ortaya çıktığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun yanında KVH riskini artıran metabolik sendrom (MetS)'un ise hastaların %37' sine eşlik ettiğine vurgu yapılmıştır. BB'de artmış olan metabolik anormalliklerle ilgili en yaygın incelenen faktörler; davranış biçimleri (örn. sigara içimi, fiziksel hareketsizlik, kötü beslenme ve obezite), psikososyal işlevsellik (mesleki durum, gelir ve eğitim seviyesi) ve ömür boyu medikal tedaviye maruziyet olmuştur. Ancak bu eşlik eden faktörler kontrol edildiğinde dahi BB ve KVH ilişkisinin önemini koruduğu görülmüş, bu durum hastalığa özgü veya ek mekanizmaların henüz tam olarak tanımlanamadığı ile açıklanmaya çalışılmıştır (11,12).

Yapılan çalışmalarda KVH riskini değerlendirmek için rutin lipit parametelerinin kullanılabileceği gösterilmiştir (13). Bunun yanı sıra yüksek risk gruplarını tanımlamak için rutin lipit parametlerinin ötesine geçilip bunların

kombinasyonlarını içeren farklı lipit parametrelerinin kullanılabileceği vurgulanmıştır. Böylece rutin lipit değerlerinin kombinasyonlarından oluşan yeni aterosjenik indeks hesaplamaları kullanılmaya başlanmıştır (14).

Literatür incelediğinde BB ve KVH riskinin ilişkisini inceleyen birçok çalışmanın olduğu görülmektedir. Ancak BB tanısı olan hastaların farklı atak dönemlerindeki KVH riskini kıyaslayan çalışmaların daha az olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamız yatarak tedavi görmüş BB tanısı olan hastaların farklı atak dönemlerindeki KVH hastalık riskinin aterosjenik indeksler aracılığı ile karşılaştırılarak atak dönemleri arasında anlamlı fark olup olmadığını araştırmak üzere tasarlanmıştır. Literatüre bakıldığında çalışmamız bu şekilde tasarlanan ilk çalışmadır.

Hipotezimiz hastaların atak dönemlerindeki KVH riskinin yükseldiği, farklı atak dönemlerindeki KVH riskinin birbirinden farklı olduğu ve klasik lipit profillerinde anlamlı farklılıklar görülmediğinde dahi aterosjenik indeks hesaplamalarının bu amaçla kullanılabileceği yönündedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

#### 2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Bipolar Bozukluk (BB); öforik yükselme ve depresif çökkünlük dönemleri ile seyreden, ara dönemlerde ise tam düzelmenin beklendiği, kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur. Manik ve depresif dönemlerin yanı sıra karma atak dönemleri ile kısa süreli, psikotik bulguların eşlik etmediği hipomanik dönemler de gözlemlenmektedir. Hastalıkların ve sağlık sorunlarının uluslararası sınıflama sistemi onuncu baskısından (ICD-10) farklı olarak ruhsal bozuklukların tanısallık ve sayımsal el kitabının 5. baskısının (DSM-5) kriterlerine göre BB tip I ve tip II şeklinde ikiye ayrılmaktadır. BB tip I tanısı konulabilmesi için kişinin en az bir mani dönemi geçirmesi gerekmektedir. Mani döneminin yanında hipomani veya depresyon dönemleri bulunabilir. BB tip II ise yineleyen çökkünlük dönemlerinin arasında zaman zaman hipomani dönemlerinin yaşandığı bir duygudurum bozukluğu tipidir (1).

DSM 5' e göre Bipolar ve İlişkili Bozuklukların Sınıflandırılması:

#### 1. Bipolar Tip I Bozukluğu

Mani Dönemi  
Hipomani Dönemi  
Major Depresyon Dönemi

#### 2. Bipolar Tip II Bozukluğu

Hipomani Dönemi  
Major Depresyon Dönemi

#### 3. Siklotimi Bozukluğu

#### 4. Maddenin / İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluk

#### 5. Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Bipolar Bozukluk

#### 6. Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk

#### 7. Tanımlanmamış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk

Mani elevasyon, ajitasyon, amaca yönelik aktivitede artış, cinsel istekte artış, hızlı düşünme, hızlı konuşma gibi temel özellikler ile tanımlanan duygudurum dönemidir. Manik epizod en az bir hafta süren ya da hastaneye yatarak tedavi görme zorunluluğu gerektiren, olağan dışı ve sürekli yükselmiş, taşkın bir duygudurum dönemidir. Bu dönemde uyku ihtiyacındaki belirgin azalma, benlik saygısındaki, konuşma miktarı ve hızındaki, amaca yönelik hareketler ve kötü sonuçlar doğurabilecek riskli davranışlardaki artış dikkat çekmektedir. Hastanın sürdürülebilir dikkati kolaylıkla dağılabilmekte ve zihnin yürütücü işlevlerinde belirgin bozulmalar görülebilmektedir (15).

Hipomani ise psikotik bulguların olmadığı, sosyal ve mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açacak şiddetli semptomların görülmediği, en az dört gün süren, semptomların maniden daha hafif olduğu ve hastaneye yatış gerektirmeyen dönem olarak karşımıza çıkar (15).

Depresyon üzüntü, yalnızlık, bıkkınlık, düşük özgüven ve kendini suçlama ile tanımlanan zihinsel durumdur. Depresif epizod en az iki hafta boyunca kişinin günün çoğunluğunda kendini üzüntülü ve çökkün hissettiği, ilgi ve istek kaybı, yorgunluk ve enerji azlığı yaşadığı, bunlara ek olarak iştah ve uyku düzeninde belirgin değişikliklerin görüldüğü, değersizlik ve suçluluk duygularının yaşandığı, özkıyım düşüncelerinin eşlik edebildiği dönemdir (15).

#### DSM-5' e göre Mani Dönemi Tanı Ölçütleri

1. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağan dışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemi, en az bir hafta (ya da hastane yatışı gerekmişse herhangi bir süre), neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde sürmesi.
2. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerin üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli derecede değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin yalnızca üç saatlik uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
  3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı tutma.
  4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbirinin ardı sıra geldiğine dair öznel yaşantı.
  5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
  6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
  7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).
3. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.
  4. Bu dönem, bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojisi ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örneğin ilaç tedavisi, elektrokonvulsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönem, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar I bozukluğu için yeterli bir kanıttır.

#### DSM-5'e göre Majör Depresyon Dönemi Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır. Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri almayınız.

1. Çökkün duygudurum, nerdeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca görünür (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlarda zevk almama durumu neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (özel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışırken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının % 5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir, yalnızca, özel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu olarak değil).

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir)(yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (özel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir.)

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B.Bu belirtiler klinik açıdan belirdin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C.Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

BB için çeşitli gidiş belirleyicileri mevcuttur. Bunlar; bunaltılı sıkıntı, karma özellikler gösteren, hızlı döngülü, melankoli özellikleri gösteren, atipik özellikler gösteren, psikoz özellikleri gösteren (duygudurumla uyumlu ya da duygudurumla uyumlu olmayan), katatoni ile giden, doğum zamanı (peripartum) başlayan, mevsimsel örüntü gösteren, tam yatışma gösteren/göstermeyen, ağır olmayan/orta derecede/ağır olarak sıralanabilmektedir (1).

Karma dönem manik ve depresif belirtilerin birlikte bulunduğu bir tablodur. DSM-5'te 'karma dönem' tanımı yeni bir belirteç olmak yerine 'karma özellikler' ifadesi ile değiştirilmiştir. Karma özellikler ifadesi ile depresif özellikler varken de mani yada hipomani özellikleri görülebilir. Aynı zamanda mani veya hipomani özellikleri olan atakta depresif özellikler eklenmesi söz konusu olabilir. DSM-5, bipolar bozukluk karma özellik gösteren dönemi ayrı bir hastalık dönemi olarak tanımlanmaktan çıkararak depresyon ve mani/hipomani dönemlerinin belirleyicilerinden biri olarak tanımlamıştır. Her iki epizodun belirtileri dalgalanmalar şeklinde görülür. Mani ya da hipomani için karma özellikler gösteren epizod tanısı için; mani ya da hipomani dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmış ve o sıradaki ya da en son mani ya da hipomani döneminin çoğu gününde en az 3 depresif belirtinin eşlik etmesi beklenir. Depresyon için karma özellikler gösteren epizod tanısı için ise; depresyon dönemi kriterleri tam olarak sağlanmış ve o sıradaki ya da en son depresyon döneminin çoğu gününde en az 3 mani/hipomani kriteri şartı aranır. Karma özellikler gösteren dönem Bipolar Bozukluk hastalarında hastalık seyri sırasında %40 oranında görülebilir (1). Karma özellikler gösteren dönem kadınlarda daha sık görülür ve Bipolar Bozukluk'ta tedavisi en güç tablolardan biridir, çoğunlukla özkıym riskinde artışla karakterizedir (16). Karma özellikler gösteren dönem, diğer epizodlara oranla daha uzun sürmektedir. Bu dönemler kendiliğinden başlayabileceği gibi mani, hipomani veya major depresyon ataklarından da evrimleşebilmektedir. Karma özellik gösteren ataklar aylarca sürebilmekte ve depresif atak ile sonlanabilmektedir; fakat maniye geçiş daha nadir gözlenmektedir (15). Karma özellikler gösteren atak sırasında

hastalar antikonvülzan tedaviye daha iyi yanıt vermektedir (9). Erken balangıçlı Bipolar Bozukluğu olan kadın hastaların, karma özellikler gösteren mani atağı açısından özellikle risk altında oldukları bildirilmiştir. Özellikle yaşlılarda görülen manik dönemler, gençlerde görülen manik dönemler ile karşılaştırıldığında yaşlılarda daha sık karma özellik eşlik ettiği saptanmıştır (15).

Bipolar Bozukluk için karma özellikler sınıflandırması, DSM-5 ile Uluslararası Hastalık Sınıflandırma sistemi olan ICD'nin son versiyonunda farklılık göstermektedir.

Sağlık bilgi sistemlerinin yenilik açısından süreklilik arz etmesi, birçok alanda düzenlemeleri beraberinde getirmektedir. Sağlık alanında hasta ile ilgili idari ve klinik süreçleri içeren verilerin, bilgiye dönüştürülebilmesi ve niceliksel çalışmaların yapılabilmesi için sınıflandırılabilmesi ve kodlanması gerekmektedir (17).

Dünya Sağlık Örgütü'nün hastalık ve sağlıkla ilişkili sınıflandırmalar sistemi ise şu şekildedir :

1-International Classification of Diseases (ICD): Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması,

2-International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): İşlevsellik, Yetiyitimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması,

3-International Classification of Health Interventions (ICHI): Sağlık Müdahaleleri Uluslararası Sınıflandırması.

Sağlık alanında kullanılan Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması (ICD), İlaçların Anatomik-Tedavi Edici- Kimyasal Sınıflandırılması (ATC), Evrensel Tıbbi Cihaz Terminolojisi (GMDN), Birinci Basamaktaki Tanıların Uluslararası Sınıflandırması (ICPC), Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM), Güncel Prosedürel Terminoloji (CPT), Avustralya Sağlık Müdahaleleri Sınıflandırması (ACHI), gibi kodlama ve sınıflandırma sistemleri bulunmaktadır.

ICD, hastalıkların uluslararası istatistiksel sınıflandırması olarak adlandırılmakla birlikte, hastalıklara evrensel bir dil kazandırmıştır. Klinik tanı ve eğitimde en fazla tercih edilen tanı kodlama sistemi ICD-10'dır (17).

Bizim hastanemizde de kullanılan tanı ve sınıflandırma sistemi olan ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 'Hastalıkların ve Sağlıkla İlgili Sorunların Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması' olarak ifade edilmekte aynı zamanda kategoriler sistemi olarak da tanımlanmaktadır (17).

ICD – 10 tanı kriterlerine göre BB sınıflandırılması aşağıda gösterilmiştir;

- œ F31 – Bipolar Duygulanım Bozukluğu
- œ F31.0 Bipolar Duygulanım Bozukluğu, şimdiki nöbet hipomanik
- œ F31.1 Bipolar Duygulanım Bozukluğu, psikotik belirtisiz şimdiki nöbet manik
- œ F31.2 Bipolar Duygulanım Bozukluğu, psikotik belirtili şimdiki nöbet manik
- œ F31.3 Bipolar Duygulanım Bozukluğu, şimdiki nöbet hafif veya orta şiddetli depresyon
- œ F31.4 Bipolar Duygulanım Bozukluğu, şimdiki nöbet psikotik belirtisiz ağır depresyon
- œ F31.5 Bipolar Duygulanım Bozukluğu, şimdiki nöbet psikotik belirtili ağır depresyon
- œ F31.6 Bipolar Duygulanım Bozukluğu, şimdiki nöbet karışık
- œ F31.7 Bipolar Duygulanım Bozukluğu, remisyonda
- œ F31.8 Bipolar Duygulanım Bozuklukları, diğer
- œ F31.9 Bipolar Duygulanım Bozukluğu, tanımlanmamış

DSM 5 'te bipolar bozukluğa ait atak dönemleri hipomani, mani ve depresyon dönemi olarak üç temel dönemde incelenmiştir. Depresyon döneminde maniyeye ait bulguların varlığı veya mani döneminde depresyon dönemine ait bulguların varlığı 'karma özellik gösteren' şeklindeki ifadeyle temel döneme ait özellik olarak sınıflandırılmıştır. ICD 10' da ise her iki döneme ait bulguların baskın

mevcudiyetinde atak dönemi 'karışık atak' şeklinde ayrı bir dönem olarak ele alınmıştır. Yine ICD 10'da BB' a ait tip 1 ve tip 2 ayrımı bulunmamaktadır (18).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm duygudurum bozukluklarının %10-20 kadarını BB' nin oluşturduğu bildirilmiştir. Yakın zamana kadar BB' nin yaşam boyu ortaya çıkma riski %1 olarak kabul edilmiş olup sıklık oranı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için 7,4-30/100.000 olarak saptanmıştır. Son yıllarda BB tip I ve BB tip II' yi kapsayan çalışmalar %5' e dek yükselen yaşam boyu sıklık oranları vermektedir (19).

14 ülkeyi kapsayan toplum tabanlı bir çalışmada BB tip I ve II' nin yaşam boyu prevalansı %2.8 olarak bulunmuştur (20). DSM-4, BB tip I' in 12 aylık görülme sıklığının DSM-4' te tanımlandığı gibi % 0,6 olduğunu belirtmiştir. BB tip II' nin uluslararası düzeyde 12 aylık görülme sıklığı % 0,3, Birleşik Devletler' de 12 aylık görülme sıklığı % 0,8' dir. DSM-5 BB tip I, BB tip II ve BTA BB için birleşik görülme sıklığı oranları % 1,8 olarak bulunmuştur (21).

Toplumun yüksek sosyoekonomik kesiminde BB' nin daha sık görülebileceği raporlanırken ırklar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Genellikle erken erişkinlik döneminde ortaya çıkabileceğine vur yapılmıştır. Kadın ve erkekte eşit oranda görülmekle birlikte, erkeklerde ilk başlangıç epizodu genellikle mani dönemiyle olup sonrasında da manik epizodlar kadınlara oranla daha sıktır. Kadınlarda BB' nin erkeklere göre daha geç başlangıçlı olduğu, daha fazla mevsimsel özellik gösterdiği, daha fazla oranda karma, depresif ve hızlı döngülü seyrettiği, tiroid hastalığı, migren, obezite ve anksiyete bozukluğu ile birliktelik gösterdiği ileri sürülmüştür. BB tip II kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, BB ile alkol ve madde kullanım bozukluğu birlikteliği erkeklerde daha fazladır (22,23).

DSÖ' nün verilerine göre BB dünyada en çok sakatlık ve ölüm nedeni olan 291 hastalık içinde meme kanseri ve alzheimer hastalığının önünde yer almaktadır (24)

### **2.1.3. Etiyoloji**

#### **2.1.3.1. Kalıtım**

Bipolar bozuklukta kalıtımın rolü aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarında araştırılmıştır. Ailesinde BB hastalık öyküsü olanlarda artmış risk ve çeşitli klinik parametrelerde etkilenme olduğu bilinmektedir. BB tanısı olan hastaların birinci derece akrabalarında ömür boyu BB görülme riski %5 ile %10 arasındadır. Monozigotik ikizlerde ise bu oran %40-70' dir. BB' ye yatkınlıkta tek gen sebebiyetinden ziyade çoklu gen etkileşiminin veya daha karmaşık genetik etkileşimlerin rolü söz konusudur. Bozuklukla ilgili aday genler detaylı olarak araştırılmış olsa da henüz hastalıkla ilişkili tek bir gen bulunamamıştır. Bu bize çoklu gen etkileşiminin ön plana çıktığını düşündürmektedir (25,26).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar dikkatleri voltaja bağlı kalsiyum kanal etkinliğiyle ilişkili genlere (CACNA1C, CACNA1D, CACNB2) çekse de literatürde DISC 1, MAO-A, COMT, serotonin taşıyıcısı, BDNF, disbindin, norogülin, G72/G30, triptofan hidroksilaz başta olmak üzere birçok genin etiyolojide rol oynayabileceği gösterilmiştir. BB' nin etiyolojisinde genetik yatkınlığın önemi kanıtlanmış olsa da çevresel etkileşimlerin hastalığın gelişiminde önemli olabileceği düşünülmektedir (27).

Yapılan bir çalışmada CACNA1C (alpha 1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel) genlerini BB açısından risk varyantı olduğu saptanmıştır (28). Bu gen aynı zamanda KVH ile de ilişkilendirilmiştir (29). Sodyum kanallarının fonksiyonu ile ilgili olan ANK-3 (ankyrin 3) genlerinin nöronal uyarılabilirlik ile ilgisi saptanmış, işlevi henüz tam açıklanamamış olan ZNF804a (C2orf10) geninin ise hem şizofreniye hem de BB'ye yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir. Bu genin aynı zamanda bilişsel işlevlerle de bağlantılı olduğu belirtilmiştir (30,31).

#### **2.1.3.2. Nörokimyasal Etmenler**

Duygudurum bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışmalarda biyolojik değişikliklerin varlığı bildirilmiştir. Norepineferin (NE), serotonin (5HT), dopamin (DA) ve histamin duygudurum bozukluklarının etiyolojisine yönelik yapılan araştırmaların temelini oluşturmaktadır. Manik dönemlerde beyin omurilik sıvısında

(BOS) NE metaboliti olan MHPG (3-metoksi-4-hidroksi fenilglolikol), DA metaboliti olan Homovalinik Asit (HVA), 5HT metaboliti 5-Hidroksi Indol Asetik Asit (5HIAA) ve sodyum seviyeleri yüksek saptanmıştır. Depresif epizodda ise bu metabolitlerin azaldığı gösterilmiştir. NE ve 5HT duygudurum bozukluklarının patofizyolojisiyle en çok ilişkilendirilmiş olan nörotransmitterler olmuştur. Biyolojik aminler üzerine yapılan çalışmalarda nörotransmitter etkinliği, reseptörlerin yoğunluğu ve duyarlılığı üzerinde durulmaktadır.  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerdeki duyarlılık azalması ve down-regülasyonla klinik antidepresan yanıtları arasındaki bağlantı, depresyonda noradrenerjik sistemin doğrudan rol oynadığına dikkat çekmektedir. Depresyonda presinaptik  $\beta_2$  reseptörlerin aktivasyonu ile salınan NE miktarında azalma gösterilmiştir (2).

Mani oluşumunu açıklarken temel olarak noradrenerjik aktiviteden ve noradrenerjik-kolinerjik sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten bahsedilmektedir (32).

Serotonerjik sistem yoğun olarak dorsal rafe çekirdeğinde bulunmaktadır ve metabolizma, iştah, vücut ısı, sirkadiyen ritm ve libido düzenlenmesinde etkin rol oynamaktadır. Akut ve kronik stres durumlarında serotonerjik sistemin farklı biçimlerde tepki verdiği gözlenmiştir. Akut stres durumu, 5-HT salınımını artırırken; kronik stres durumu, 5-HT depolarının boşalmasına ve aktivitesinin azalmasına sebebiyet vermektedir (33).

Bipolar Bozukluk' ta kullanılan lityum ve valproik asidin iyileştirici özelliği içinde serotonerjik sisteme olan etkisinden bahsedilir. Serotonin öncülü olan yüksek L-triptofan miktarının mani benzeri belirtilere sebep olduğunun saptanması, BB etiolojisinde serotonerjik sistemin rolünün önemini vurgulamaktadır (34).

Her ne kadar nörobiyolojik temelleri eksik olsa da, dopamin hipotezi kırk yılı aşkın bir süre boyunca hem manik hem de depresif epizodların patofizyolojisinin önemli bir teorisi olmuştur. Bu bozukluğun tedavisinde yeni antidopaminerjik kullanımı, yeni in vivo nörogörüntüleme ve postmortem çalışmaları bu teoriyi tekrar gündeme getirmiştir. Sistemik postmortem farmakolojik, fonksiyonel manyetik rezonans ve dopamin fonksiyonunun moleküler görüntüleme çalışmalarında bipolar

bozuklukta, hiperdopaminerji, özellikle D2 / 3 reseptör mevcudiyetindeki yükselmeler ve hiperaktif ödöl işleme ağı, manik epizotun temelini oluşturuyor gibi görünmektedir. BB' nin depresif atak döneminde yapılan görüntüleme çalışmalarında dopamin taşıyıcı düzeylerinin arttığını, ancak dopaminerjik fonksiyonun tutarsız hal aldığı görülmüştür. Şaşırtıcı bir şekilde farmakolojik kanıtlar hem dopamin agonistlerinin hem de antidopaminerjikler ajanların depresif belirtileri iyileştirebileceği ve belki de diğer reseptörlerdeki işlevlerle etkileşim sonucunda bu bulguları uzaklaştırabileceğini akla getirmiştir. Geçici olarak bu kanıt striatal D2 / 3 reseptör mevcudiyetindeki bir artışa neden olacak bir model önermektedir. Dopaminerjik nörotransmisyon mani ile artmış striatal dopamin taşıyıcı (DAT) seviyeleri ile azalmış dopaminerjik fonksiyon ise depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Buna göre dopamin reseptöründe ve taşıyıcısında oluşan homeostatik bir değişikliğin bu bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (35).

Noradrenerjik hücrelerin gövdeleri merkezi sinir sisteminde yoğun olarak lokus serulousta yer almaktadır. Bu yapılar limbik ve kortikal uyarının başlamasında ve sürdürülmesinde görev alırlar. Aynı zamanda amaca yönelme ve ödöl arama davranışında artış sağlarlar. Duygudurum bozukluğu olan hastalardan alınan BOS örneklerinde NE metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) konsantrasyonlarındaki yükseklik, akut manik epizod veya depresif epizotun atipik semptomları ile bağlantılı gösterilmiştir (36).

Stresle ilişkili cevaplarda görevli olan adrenal bez, tiroid bezi ve büyüme hormonu yollarının duygudurum bozuklukları üzerindeki etkileri çalışmalarla ortaya konmuştur. Hipotalamo-pituiter-adrenal aks (HPA) tarafından strese yanıt olarak salınan birincil hormon kortizoldür. Kortizol sistemlerin stres anında homeostazisini korumaya yardımcı olur (37). HPA aksı işleyişinin düzenlenmesinde baskın rol oynayan transkripsiyon faktörlerinden biri de glukokortikoid reseptörüdür (GR), ki bu reseptör GR, FK506 bağlayıcı protein 51 (FKBP51) dahil olmak üzere birçok şaperon ve ko-şaperonu içeren geniş moleküler bir kompleksle içi içidir. Yüksek seviyelerde FKBP51'in, artan kan kortizol seviyeleri ile birlikte GR duyarsızlığına yol açtığı, glukokortikoidlere kronik maruziyetin ise insan Fkbp5 geninde DNA metilasyonunda değişikliklere sebebiyet verdiği belirtilmiştir. BB

tanısı olan kişilerde artmış FKBP51 seviyeleri ve artmış Fkbp5 metilasyonunun bozulmuş GR yanıtına ve HPA aksında negatif geribildirimle sebep olarak bu bozukluğa neden olabileceği tartışılmıştır. Yine artmış kortizol seviyelerinin hastalığın patofizyolojisi, gelişimi ve ilerlemesinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (38). BB’de diurnal ritimde bozulma ve deksametazon supresyon testine yetersiz yanıt HPA aksı bozukluğunun bir sonucudur (39).

BB patofizyolojisinde tiroid hormonunun da etkili olabileceğine dair kanıtlar ortaya konmuştur. Subklinik hipotiroidizm BB’ e en fazla eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluğudur ve kadın cinsiyet ve hızlı döngülülükle ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda tedaviye dirençli hızlı döngülü BB tanılı hastalarda mevcut tedaviye eklenen yüksek doz levotiroksin replasmanının iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür (40).

#### **2.1.3.3. Beynin Yapısal ve İşlevsel Fonksiyonları**

Beyin görüntüleme incelemelerinde ventriküllerin çevresinde, beyaz cevherde ve subkortikal bölgedeki gri cevherde hiperintens lezyonlar bildirilmiştir fakat bu bulguların BB’ye özgü olmayıp KVH’ a sahip kişilerde de olabildiği görülmüştür. Bu BB’ de yüksek oranda saptanabilen hiperintens lezyonların bozukluğun kendinden çok, yaş ve klinik şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Prefrontal korteks ile ilgili bulgular arasında en çok ön singulat ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) öne çıkmıştır. Özellikle ön singulat korteksin subgenual prefrontal korteks adı verilen bölgesi ile DLPFK' in temporal ve parietal lobları ön plana çıkmaktadır. BB tanılı olgularda sol ön singulat korteks hacminde ve gri cevher yoğunluğunda sağlıklı kontrollere göre belirgin azalma saptanmakla birlikte lityum kullanmakta olan hastalarda ise böyle bir fark saptanmamıştır. Manyetik rezonans (MRI) spektrum çalışmaları aynı zamanda hem BB hem de sağlıklı kontrollerde lityumun nöroprotektif etkisini vurgulamıştır (41).

#### **2.1.3.4. Psikososyal Etkiler**

Bireyin psikolojik yapısı üzerine yaşam olaylarının etkili olduğuna dair görüşler eskiye dayansa da bu etkilerin sistematik olarak araştırılmaya başlanması daha sonraki dönemlerde olmuştur. Çocuğun anne ile olan ilişki yapısının, ilerleyen

dönemlerde kişinin ruhsal hastalıklara olan yatkınlığını etkileyeceğine dair öne süren görüşler mevcuttur. Bu yapı içindeki değişkenlerin ne olduğu ve bireyi nasıl etkilediğine dair yapılan çalışmalar da son dönemde artırılmıştır (42).

Psikiyatrik bozuklukların birçoğunda saptandığı gibi duygudurum bozukluklarında da hastalığın başlangıcında ve prognozunda kişinin yaşam olaylarının, stres seviyesinin, çevresel etkileşimlerinin etken olduğu bilinmektedir. Psikososyal stresörler hastalık ataklarının tetiklenmesine sebebiyet verebilmektedir. BB tanılı hastalarda ciddi stres yaratan bir yaşam olayının ilk mani atağının ortaya çıkmasına sebebiyet verebileceği saptanmıştır (kindling modeli). Travmatik olayların, genetik materyalinin ifadesini ve düzenlenmesini etkileyerek, beynin kimyasal işleyişi üzerinde çevresel stresörlere karşı hassasiyetini ön plana çıkardığı gösterilmiştir (43).

Fizyopatolojisi net bir şekilde açıklanamamış da olsa, kişinin karşılaştığı stresle başa çıkmasında farklı faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bu faktörlerden bazılarının genetik faktörler (ör: MAO-A polimorfizmi), biyolojik faktörler (ör: stress-reaktivitesi), bilişsel faktörler [ör: zeka, öz-kontrol (locus of control), özgüven, planlama, özdüzenleme] ve kişilerarası faktörler (ör: duygusal olarak cevap veren ebeveynler, akran yakınlığı ve arkadaşlık, destekleyici ve şefkatli evlilik ilişkisi) olduğu belirtilmiştir (44–48).

Örneğin yapılan bir çalışmada BB tanılı hastalarda travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) prevalansı %16 bulunmuştur ki bu genel popülasyonun ortalama iki katıdır (49). Yakın dönemde yayınlanan bir metaanalizde BB tanılı kişiler arasında çocukluk çağında olumsuz yaşantılanmalara maruz kalmış grupta daha ağır mani dönemleri, daha ağır depresyon dönemleri, daha ağır psikotik belirtiler, daha sık alkol-madde kullanımı, daha sık TSSB belirtileri, daha fazla anksiyete bozukluğu komorbiditesi saptanmıştır. Aynı zamanda bu grupta, daha erken hastalık başlangıcı, daha sık hastalık dönemleri, daha fazla hızlı döngülülük ve artmış intihar riski görüldüğü gösterilmiştir (50).

## 2.2. BİPOLAR BOZUKLUK VE İNFLAMASYON

İnflamasyon ile davranış arasındaki ilişkiye dair bulgular “sickness behavior” denilen hastalık davranışlarının gözlenmesi ile ileri sürülmüştür. Bir üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında memeli hayvanlar ve insanlarda irritabilite, uyuşukluk-uyku halinde olma, bitkinlik, iştahsızlık, cinsel istek azalması, psikomotor aktivitede azalma, ağrı duyumunda artış ve konsantrasyonda azalma gibi davranışsal değişimleri içeren bir *hastalık hali* gözlenmektedir. Bu tablonun oluşmasında IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi proinflatuar moleküller sorumlu tutulmaktadır (51).

Son zamanlarda BB’ nin patofizyolojisini anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda, oksidatif stres, inflamasyon ve nörotrofik faktörler sıklıkla çalışılmıştır. Bu çalışmalarda bulgular farklılık gösterse de oksidatif stres, inflamatuvar ve nörotrofik faktör biyobelirteçlerinde önemli bulgular elde edilmiştir (52).

Serum veya plazma gibi periferik biyobelirteçlerinin daha az invazif, kolay elde etme, düşük maliyet, her yerde bulunabilme gibi avantajları bulunmaktadır (53).

Biyolojik değişikliklerle bozukluğu açıklamaya dair verilerimizin yetersiz olmasına karşın artan kanıtlar inflamatuvar bozuklukların, değişen nöroplastisitenin, oksidatif stresin ve mitokondriyal fonksiyonla ilişkili rahatsızlıkların BB ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bipolar bozuklukta fizyopatolojiye sebep olan potansiyel aday biyobelirteçler, bu bağlantılı biyolojik süreçler içinde tanımlanabilir (54–57). Bu nedenle, immünoenflatuar sistemdeki bozukluklar, BB’ nin etiyolojisi, patofizyolojisi ve fenomenolojisi ile ilişkilendirilmiştir (58). Periferik kandaki enflatuar belirteçlerin afektif durumlar arasında ve bipolar bozuklukta ötimide değiştiği bulunmuştur (59,60). Nöroplastisitenin bozulması, BB’ nin patofizyolojisinde de rol oynayabilir ve potansiyel olarak hastalığın seyri sırasında nöroprogressif değişikliklere katkıda bulunabilir (61,62). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), hücrel plastisitenin önemli bir düzenleyici aracıdır. Periferik kandaki BDNF seviyelerinin, NT-3 gibi diğer nörotrofinlerle birlikte BB’ de değişim gösterdiği saptanmıştır (63,64).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda immün disregülasyon ve proinflatuar süreçlerin varlığı, otoimmün alt yapıdaki diğer hastalıklarla ilişkisine bakılarak

yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (65). Major depresyondaki lökosit değişikliklerine ait ilk kanıtlara dayanarak, bazı araştırmacılar beyaz kan hücrelerinin toplam sayısını ve alt popülasyonların sayılarını BB tanılı hastaların değerleri üzerinden değerlendirmiştir. Bir çalışmada BB tanılı hastaların depresif atakları sırasında nötrofillerinin azaldığı gösterilmiştir (66). Bir başka kohort çalışması Guillain Barré Sendromu, Crohn hastalığı ve otoimmün hepatit öyküsünün BB için daha yüksek risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (62). Sistemik Lupus Eritematozus' u olan kadın hastalarda, BB insidansında 6 kat artış saptanırken, Multipl Skleroz hastalarında bu oranın 30 kata kadar artış gösterdiği gözlenmiştir (67) (68). BB tanılı hastalarda daha yüksek oranda otoimmün tiroidit varlığı yaygın olarak bilinmektedir. BB tanısı olan hastalarda bu otoimmün tiroidit, antitiroid peroksidaz antikor oluşumunun artmış olduğunu vurgulamakta fayda vardır ve bu durum lityum maruziyeti ile açıklanamamıştır (66).

BB tanısı olan hastalarda, monosit fagositik aktivitelerinde artış gözlenmiştir (69),(70).

Bunun nedeni açık değildir, ancak bu fenomeni açıklamak için bazı hipotezler öne sürülmüştür (71):

- 1- Hastalık kendi başına monositlerin hiperaktivite durumunu tetikleyebilir (örneğin, hastalığın neden olduğu stres durumu aktivasyonu tetikleyebilir),
- 2- Monositlerin hiperaktivite durumu BB' nin gelişiminde kilit bir faktörü temsil edebilir,
- 3- BB' nin gelişimini ve monositlerin hiperaktivitesini bağımsız olarak etkileyen altta yatan başka bir faktör vardır,
- 4- Aynı ortamı paylaşan monositler BB'nin aktivasyonuna yol açan temel immünolojik mekanizmaları tetikleyebilir.

IL-4 seviyesinin BB tanılı hastaların mani döneminde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (72). IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-10 üretimi ile ilgili veriler çelişkili olmakla beraber bazı çalışmalar IL-6 ve IL-10' in artmış üretimini göstermektedir (73)(74)

Uyarılmış lenfositler tarafından sitokinlerin ortaya çıkmasını değerlendiren çalışmalar, BB tanısı olan hastalarda IL-2 ve IFN-14 'in daha düşük üretimini saptamıştır (72).

Uyarılmış mononükleer hücreler üzerindeki bulguların aksine, BB' de sitokin seviyesinin arttığına dair bir dizi tutarlı kanıt vardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BB tanısı bulunan hastalarda, Th2' ye bağlı sitokinlerin (IL-4 ve IL-10' un) dolaşımdaki seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. BB tanısı olan hastalarda ayrıca IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin plazma seviyesinde artış eğilimi görülmüştür (72). Bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$  seviyeleri de BB tanılı hastalarla sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmalar baskın olarak BB'de TNF- $\alpha$  tip 1 ve sTNFR1'in çözünür reseptörünün artan seviyelerini göstermiştir (60). sTNFR1, TNF- $\alpha$  'nın hareketlerinin çoğundan sorumlu olan, her yerde dağılmış bir reseptör olan TNFR1 'in dolaşım şeklidir. sTNFR1, TNF-a tarafından indüklendiğinden, ölçümünün TNF- $\alpha$  'nın toplam üretimini belirlemek için kullanışlı olabileceği öne sürülmüştür (75).

BB tanılı hastalarda inflamatuvar durumu gösteren net kanıtlara rağmen, tüm inflamasyonla ilişkili biyobelirteçler hastalarda saptanmamıştır (76).

### **2.3. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK**

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) günümüzde tüm dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Toplumlarda son yıllarda KVH farkındalığının artmasına ve risk faktörleri ile mücadele konusunda ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, bu hastalıklar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hala en önemli ölüm nedeni olarak bildirilmektedir (77). DSÖ' nün 2014 raporuna göre, KVH mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (78). KVH özellikle 60 yaşın üzerindeki bireylerde görülmekle birlikte genel nüfusta da oldukça yaygındır. 2012 ve 2013 yıllarında, dünya genelinde yılda 17.3 milyon ölümün KVH nedeni olduğu saptanmıştır (79–81).

### 2.3.1. Kardiyovasküler Hastalık Sınıflandırması

KVH dört ana sınıfta toplanmaktadır:

-Miyokard enfarktüsü (MI), angina pectoris, kalp yetmezliği ve kardiyak ölüm ile kendini gösteren koroner kalp hastalığı (KKH),

-İnme ve geçici iskemik atak ile kendini gösteren serebrovasküler hastalık,

-Ekstremité iskemisi ve kladikasyon ile kendini gösteren periferik arter hastalığı,

-Aort ateroskleroza; toraks veya abdominal aort anevrizması.

Bilinen KVH' ı olmayan otuzlu yaşlarındaki bireylerde yaşam boyu genel KVH riski %50'ye yaklaşmaktadır (82). Başlangıçta KKH olmayan 40-94 yaş arasındaki 7733 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen Framingham Kalp Çalışması'nda 40 yaşındaki bireyler için yaşam boyu risk erkeklerde %49, kadınlarda %32 olarak saptanmıştır (83). Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütölen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının verilerine göre,Türkiye'de yaklaşık 2 milyon KKH olan kişinin bulunduğu ve önümüzdeki 10 yıl içinde bunun yaklaşık 5.6 milyona ulaşmasının beklendiğı bildirilmiştir (84).

### 2.3.2. Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

Genel popölasyondaki birçok kişi KVH için bir veya daha fazla risk faktörüne sahiptir. KVH 'a bağılı sağıık problemlerinin %90 'ından fazlasının en az bir risk faktörü taşıyan kişilerde meydana geldiğı gösterilmiştir (85)(86).

KVH risk faktörleri değıştirilebilir ve değıştirilemez olarak ikiye ayrılmaktadır. Değıştirilemez risk faktörleri olarak yaş, erkek cinsiyet ve ailede erken KKH öyküsünün varlığı literatürde belirtilmiştir (87). KVH' nin mortalitesinin büyük bölümünden sorumlu olduğu öne sürölen değıştirilebilir beş ana risk faktörü ise; dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, obezite ve sigara içiciliğıdir (88). Aterojenik diyet, fiziksel inaktivite, dislipidemi, kronik böbrek hastalığı, metabolik sendrom, trombojenik durumların varlığında risk oldukça artmaktadır (87).

### 2.3.2.1. Yaş ve Cinsiyet

KVH gelişiminde yaş faktörünün tek başına katkısı vurgulanmıştır. 40 yaş ve üzerinde 3.6 milyondan fazla bireyin KVH taramasından geçirilerek yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, herhangi bir vasküler hastalığın prevalansının yaşamın her on yılında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (130). Bu çalışmaya göre 40-50 yaş arasındaki bireylerde vasküler hastalık prevalansı %2 iken, 71-80 yaş arasında %13 ve 91-100 yaş arasında ise %32.5 olarak bildirilmiştir (89).

Erkek ve kadın cinsiyet faktörleri incelendiğinde, KKH ve KVH ile ilişkili mortalite oranlarındaki artışta erkek cinsiyet risk faktörü olarak tanımlanmıştır (90). Kadın ve erkek cinsiyet arasındaki farklılığın özellikle HDLc / TC oranı ve sigara içiciliği arasındaki cinsiyet farklılıklarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise erkeklerdeki KKH riskinin, Y kromozomundaki değişimlerle ilgili olabileceği bildirilmiştir (91).

### 2.3.2.2. Aile Öyküsü

Ailesinde erken yaşta ortaya çıkan KVH hastalık öyküsü bulunan kişilerde bu durum, KKH için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (92).

Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce aterosklerotik KVH gelişimi veya KVH nedeniyle ölüm varlığı aile öyküsü olarak tanımlanmaktadır. Fakat bazı çalışmalarda bu tanımlamanın değiştirilmesi gerektiği de vurgulanmıştır. Örneğin ailesinde önemli bir KVH varlığında, yaş faktörüne bakılmaksızın, her yaştan birinci derece bir akrabada meydana gelen kardiyovasküler olayın bu tanım kapsamında ele alınması önerilmiştir (92–94).

Ayrıca miyokard enfarktüsünün (MI) veya KKH' nın ölüm dışında inme, geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması ve MI yokluğunda revaskülarizasyon gibi aterosklerozun diğer bulgularının da tanımlamada yer alması gerektiği vurgulanmıştır (94).

### **2.3.2.3. Hipertansiyon**

Hipertansiyon, çoğu olumsuz kardiyovasküler olaylar için iyi belirlenmiş bir risk faktörüdür, ki bunlar arasında KKH ve inmeden kaynaklı mortalite de bulunmaktadır (95).

Her yaşta ve her iki cinsiyette sistolik kan basıncı ve izole sistolik hipertansiyon, önemli KKH risk faktörü olarak belirtilir (96). Framingham çalışmasında; sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve nabız basıncının (sistolik ve diastolik kan basıncı arasındaki fark) yaşla birlikte nasıl değişebileceğini vurgulamıştır. Bu duruma göre 50 yaşın altındaki hastalarda diastolik kan basıncı, 60 yaş ve üstü hastalarda ise nabız basıncı KKH riskinin en güçlü göstergesi şeklinde açıklanır (97). INTERHEART çalışmasında ilk miyokard enfarktüsünün popülasyona bağlı riskinin %18'ini hipertansiyonun oluşturduğu ortaya çıkarılmıştır (98).

### **2.3.2.4. Dislipidemi**

Lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar sıklıkla ailesel katılım paterni gösterir. Yapılan prospektif bir çalışmada tüm hastaların %54'ü nde ve lipid anormalliği olanların %70' inde ailesel lipid bozukluğu olduğu gösterilmiştir (99). Serum kolesterol seviyesinin ve niteliğinin hastalık fizyopatolojisine olan katkısına dair verileri, total ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDLc) kolesterol seviyelerindeki azalmanın koroner damar hastalıklarını ve hastalık mortalitesini azalttığı gösterilmiş randomize kontrollü çalışmalardan elde etmekteyiz (100)(101).

Dislipidemi total kolesterol (TC), LDLc, trigliserid (TG), apoprotein-B (ApoA) ve lipoprotein a yüksekliği veya yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDLc) ve ApoA-1 düşüklüğü şeklinde tanımlanabilir. Hem genetik hem patolojik çalışmalar ve buna eşlik eden gözlemsel ve aynı zamanda girişimsel çalışmalar dislipideminin, özellikle hiperkolesteroleminin, KKH gelişiminde temel rol oynadığını belirtmiştir. Yüksek serum LDLc ile düşük serum HDLc KKH için bağımsız major risk faktörleri olarak işaret edilmiştir (102).

### **2.3.2.5. Obezite**

Obezite yüksek enerji alımına ikincil olarak vücutta aşırı yağ birikimi ile meydana gelir. DSÖ, 1998 yılında obezitenin 21. yüzyılın en önemli sorunlarından biri olacağına işaret etmiştir. Günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonraki ikinci en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (103).

Obezitenin KVVH riski artışıyla olan ilişkisi yapılan araştırmalarla uzun zamandan beri vurgulanmaktadır. Çalışmalarda beden kitle indeksi (BKİ) KVVH ve diğer sebeplere bağlı mortalite ile korele bulunmuştur (104). Ayrıca visseral yağlanmanın öngörüsünde kullanılan bel çevresi ve bel-kalça oranı; insülin direnci, dislipidemi ve artmış KVVH riski ile ilişkilendirilmiştir (105).

### **2.3.2.6. Tütün kullanımı**

Sigara ile ilişkilendirilen ölümlerin en büyük kısmını (%42-44) günümüzde KVVH oluşturmaktadır (106). Tütün kullanımı, endotel disfonksiyondan akut trombotik ve trombotik olmayan klinik olaylara kadar aterosklerozun tüm süreçlerine etkisi gösterilen trombojen bir maddedir. LDLc inflamasyonu, trombozu ve oksidasyonu hızlandırmakta ve artırmaktadır (107). MI' ın başlangıcı da dâhil olmak üzere tromboz oluşumu, tütün kullanımı nedeniyle meydana gelen trombosit aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (108). Tütün dumanı akut miyokard infarktüsünü, ani kardiyak ölümü, inmeyi, aortik anevrizmayı ve periferik vasküler hastalık riskini artırmaktadır. Bu protrombotik olmasının yanı sıra aynı zamanda aterojenik özelliğinin de patojeniteye olan katkısıyla belirtilmiştir (109).

## **2.4. KARDİOVASKÜLER HASTALIK, METABOLİK SENDROM VE DİSLİPİDEMİ**

Metabolik Sendrom (MetS), yakın dönemde en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasına girmiştir. MetS, klinik ve biyokimyasal faktörlerin beraber değerlendirildiği bir tablodur. KVVH başta olmak üzere, tip 2 diyabet, damar hastalıkları, erken ölüm bir çok patojeniteye sebep olmaktadır (110).

MetS; insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve KKH gibi sistemik bozuklukların iç

içe girdiği, mortaliteye sebebiyet veren bir endokrinopati olarak gösterilmiştir. MetS için en önemli risk faktörleri beslenme şekli, sedanter yaşam, yaş, abdominal obezite ve insülin direncidir (111).

MetS için farklı tanı kriterleri önerilmiştir. Önerilen kriterlerdeki tanımlamaların hepsi klinik kullanımda kolaylık sağlamayı ve tanıda benzer eşik değerlerlerine işaret etmeyi amaçlar. Bunlardan en çok kullanılanlardan 2001 NCEP ATP III olmuştur.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri' ne göre aşağıdaki kriterlerden en az üçünün bulunması (112) :

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
- Hipertrigliseridemi ( 150 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı  $\geq$ 130/85 mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu 110 mg/dl)

Yapılan araştırmalarda santral obezitenin sebep olduğu hiperinsülinemi, insülin direnci ve tip 2 diyabetin, tüm etnik gruplarda obeziteyle ve metabolik sendromla olan yakın ilişkisine işaret edilmiştir. Tip 2 diyabet vakalarının %80' inden fazlası obeziteyle bağlantılıdır (113) (114). Bunun yanısıra obezite, düşük HDLc, yüksek LDLc, yüksek TG, yüksek ApoB, yüksek TC gibi çeşitli zararlı etkilerle lipid bozukluklarına da yol açmaktadır (115).

Obezite yüksek diyastol sonu volüm ve devamında daha yüksek dolum basıncına neden olan aşırı hacim yüküyle ilişkilidir. Bu durum, yüksek tansiyon eşliğinde, klinik olarak önem taşıyan sol ventrikül hipertrofisine (LVH) zemin hazırlar. İleri dönemde kalp yetmezliğine, ventriküler aritmilere, miyokard enfarktüsüne ve hatta ölüme neden olabilmektedir (116).

Obezite bağımsız bir faktörü olarak KVH riski artışına aracılık eden inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde artışa yol açmaktadır. Bu belirteçlerden bazıları CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  olarak gösterilmiştir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, obezitede gözlenmiştir. Bunun sonucu olarak, hipertansiyon ve artmış kardiyovasküler yük gelişmektedir. Obeziteyle beraber gelişen metabolik sendrom dislipidemi ve endotel hasarına sonrasında da KVH risklerinde belirgin artışa sebep olmaktadır. Bu durumda biyobelirteçler olarak sistemik inflamasyon, nitrik oksit biyoyararlanımı, okside LDLc ve insülin direncinin kullanılabileceği öne sürülmüştür (117,118)

MetS ve KKH arasındaki ilişki için, obezitenin erken yaşta başlamasına yönelik epidemiyolojik kanıtlar bulunmaktadır. Erken yaşta başlayan obezite ve metabolik sendromun önlenmesi, KVH yükünü azaltmaya dair etkin bir koruyucu önlemdir (119–122).

Munster Kalp Çalışması'nda (PROCAM), 16288 erkek ve 7325 kadın yedi yıl kadar takip edilmiştir. Bu çalışmada BKİ ile inflamasyon ve tromboz belirteçlerine ek olarak; yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, özellikle de TC ve LDLc ile KKH risk faktörleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (120).

Güncel çalışmalar obezite ve ateroskleroz arasındaki temel ilişkinin inflamasyona bağlı olduğunu işaret etmektedir. Dislipidemi hem ateroskleroza hem de obeziteyle ilişkilidir. Hastalarda LDLc ve serbest yağ asitleri inflamasyonu tetikleyen temel etken olarak öne çıkmaktadır. İnflamasyon aterosklerozun tüm basamaklarında önemli rol oynamaktadır. Yağ dokusundan salınan sitokinler endotel disfonksiyonuna, insülin direncine, hiperkoagülasyona ve inflamasyon oluşumuna neden olarak ateroskleroza katkı sağlamaktadır. Sitokinler ve kemokinler metabolik sendromu veya obezitesi olan hastalarda inflamasyonu tetikleyerek ateroskleroza yol açar. Ortaya çıkan inflamatuvar süreçten sorumlu başlıca biyobelirteçler yüksek duyarlı c-reaktif protein (hs-CRP), IL-6, IL-18 gibi belirteçlerdir. Obez hastalarda kilo verilmesi ve lipid profilinin düzenlenmesi sonrası bu inflamasyon belirteçlerinde azalmalar saptanmıştır (123,124).

## **2.5. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE ATEROJENİK İNDEKSLER**

KAH' a sebep olan en önemli mekanizma ateroskleroz olarak karşımıza çıkmaktadır. Lipid profili bozukluğunun inflamasyonu arttırarak, endotel fonksiyonlarını bozarak, trombojenik aktiviteyi arttırarak ateroskleroza ve KAH'ın artışa sebep olduğu düşünülmektedir (125),(124). KVVH için belirlenmiş risk faktörlerinin hemen hepsi aterosklerotik patojeniteye zemin hazırlayarak, hastalığın ortaya çıkmasına veya var olan hastalığın ağırlaşmasına yol açarak ciddi kayıplara neden olabilmektedirler (120).

### **2.5.1. Ateroskleroz**

Ateroskleroz çoğunlukla lipid toplanmasına bağlı olarak orta boyutlu ve büyük arterlerde meydana gelen kronik ve multifokal immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (126).

Ateroskleroz yaşamın erken döneminde gelişmeye başlar ve zaman içinde ilerler, fakat ilerleme hızı öngörülemediği gibi bireyler arası farklılıklar oldukça belirgindir. Risk faktörüne hangi seviyede ve hangi nitelikte maruz kalındığı, ateroskleroza bireysel duyarlılık farkı, meydana gelen patojenitenin çeşitlilik göstermesine sebep olmaktadır. Bununla birlikte duyarlı bireylerde bile tıkalıcı veya tromboze eğilimli plak gelişmesi için genellikle yıllar gerekir. Bu süreçte zamanında tarama ve gerektiğinde risk azaltıcı girişimler, plak gelişimini ve komplikasyonlarını önlemek için oldukça önem taşır (127,128).

#### **2.5.1.1. Ateroskleroz Fizyopatolojisi**

Ateroskleroza başlangıcı olarak damar yapısının bozulması gösterilebilir. ApoB (apo 100 ) içeren lipoproteinlerin, özellikle de LDLc'nin, arterin en iç tabakası olan intimada birikimi dikkat çekicidir. Arteryel duvara biriken LDLc partikülü, miyeloperoksidaz ve NADPH oksidaz gibi enzimlerle reaksiyona girer. Bunun yanı sıra enzimatik olmayan reaksiyonlar da göstererek patojeniteye katkı sunabilir. LDLc nin oksidatif modifikasyonu esnasında çeşitli biyolojik aktif oksijenize fosfolipidler salınır. Bu durum endotelial hücreleri ve makrofajları aktif hale getirir. Bu aktifleşme kemokinlerin üretilmesine ve lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar, beraberinde T lenfosit ve monositlerin intima girmesi

indüklenir. İntimada makrofajlar okside LDLc'yi özel bir reseptör olan 'scvanger' isimli reseptörleri aracılığıyla içeriye alır. Makrofajlar, içlerinde kolesterol birikmeye ve kademeli olarak kolesterol yüklü köpük hücrelerine dönüşmeye başlar. Bazı makrofajlar intima tabakasında TNF- alfa, IL-1, proinflamatuvar eikozonoidler, oksijen ve nitrojen radikalleri gibi proinflamatuvar medyatörler ve protrombotik faktörler salgılar. İntimadaki aktive T hücreleri IFN gama, TNF, lenfotoksin gibi Th-1 tipi sitokinler üretirler. Bu salgıların patojenitesi oldukça yüksektir. T hücre ve makrofajların girmesi, aktive olması intimada başlayan lipid birikimi kronik inflamatuvar süreç olan ateroskeroza sebep olur. LDLc benzeri lipoprotein a partikülü hem proaterojenik hem protrombotik davranışlar sergiler. Tersine antiaterojenik HDLc patikülü, aterosklerotik lezyonların oluşumuna karşı çalışır. Bu partikül hücreden kolesterol çıkışına aracılık eder, bunu ATP-binding cassette (ABC) A1 VE G1 adı verilen özelleşmiş transfer proteinleri aracılığıyla kolesterolü alarak yapar (129).

Damar yüzeyinin niteliği, yarık (plak rüptürü olarak adlandırılır, akut koroner sendromların %60-80'inde görülür) veya yüzeyin erozyonu (koroner tromboz vakalarının %20-40'ında görülür, özellikle kadınlarda ve genç bireylerin ani kardiyak ölümlerinde rastlanır) ile sağlıklı yapısını kaybeder. Aterotromboz, fissür ve erzoyonlardaki plak içinde bulunan fosfolipidler, doku faktörleri, matriks molekülleri gibi trombojenik ajanların, trombosit ve koagulasyon faktörleriyle teması sonrasında indüklenir. Yüzeyde oluşan trombosit kümeleri fibrin oluşumunu sağlayan koagulasyon kaskadının başlangıç aşamasıdır. Aterotromboz hızlıca genişleyip dakikalar içinde lümeni doldurabilir, bu da iskemi ve infarktüse neden olabilir. Plak rüptürünün sebebinin nedenleri tartışmaya açık olmakla beraber tam olarak netlik kazanmamıştır. Klinik çalışmalar myokard infarktüsü ve inme gibi iskemik aterotrombotik olayları enfeksiyon ve stres ile ilişkilendirmiştir. Birçok faktörün ateroskleroza katkısı olmasına rağmen, olayların sıralaması kesinleştirilememiştir. Koagulasyon yolağı ve trombosit aktivasyonu aynı zamanda fibrin çözücü mekanizma olan fibrinolizin baskılanmasına da sebep olmaktadır. Daha da önemlisi, plak rüptürü çoğunlukla klinik bulgu vermeden meydana gelebilmektedir. Bu durum plak içeriğinin trombojenitesi, lokal hemoraji, indüklenmiş trombosit aktivasyonu, sistemik pıhtılaşma aktivitesi, fibrinolitik

fonksiyonlar, uç organ iskemi hassasiyeti gibi klinik patojen faktör çeşitliliği ile ilişkilendirilmiştir (130–132).

### 2.5.2. Kardiyovasküler Hastalık ve Lipid Profili

Kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmekte lipit parametelerinin kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Artmış TG, yüksek LDLc ve düşük HDLc düzeyleri artmış KVH insidansı ile ilişkilendirilmiştir (13). Yüksek risk gruplarını tanımlamak için farklı lipit profili parametreleri kombinasyonlarının kullanılabileceği öne sürülmüştür (14).

INTERHEART çalışmasında, ilk olarak miyokard enfarktüsünün popülasyona bağlı riskinin %49' unu dislipideminin oluşturduğu gösterilmiştir. Artan KKG riski ile ilişkilendirilen lipid anormallikleri yüksek TC, LDLc ve TG, düşük HDLc, artmış lipoprotein a ve artmış apolipoprotein C-III şeklinde ifade edilebilir (133).

Örneğin lipoprotein a, LDLc ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir. Lipid içeriği LDLc ile aynı olup apoprotein tipi incelendiğinde LDLc ve HDLc arasında bir dansiteye sahiptir. Ateroskleroz patojenezindeki rolü hala tartışmalı olsa da birçok prospektif çalışma ve bu çalışmaların metaanalizinde Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiştir. Lp(a) düzeylerinin ölçülmesinin aynı zamanda erken başlayan KAH' ı ortaya koymada klinik önemi olduğu rapor edilmiştir (134,135).

Plazmadaki LDLc seviyesini düşürmenin KVH riskini azalttığı yönünde kanıtlar mevcuttur. Hem epidemiyolojik çalışmaların hem de anjiyografik verileri veya klinik sonlanım noktalarını inceleyen araştırmaların sonuçları LDL kolesterolün düşürülmesinin KVH' dan korunmada öncelikli olması gerektiğini işaret etmektedir (136).

Hipertrigliseridemi anlamlı bir bağımsız KVH risk faktörüdür ama KVH ile ilişkisi hiperkolesterolemi kadar güçlü görünmemektedir. Şu an için açlık kan trigliserit düzeylerinin > 150 mg/dL olması artmış risk için bir belirteç olarak kabul edilmeye devam edilmektedir (137).

HDLc'nin düşük konsantrasyonları yüksek KVH riski ile bağımsız ilişkilidir, dolayısıyla HDLc'ye yeni risk değerlendirme tablolarında yer verilmiştir (138). HDLc düşük konsantrasyonlarda bile KKH için bir risk faktörü olarak (LDLc konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle) hiperkolesterolemi kadar, hatta ondan daha duyarlı bir parametre olarak gösterilebilir. Bir tedavi hedefi olarak kabul edilebilecek herhangi bir HDLc değeri için yeterli bilimsel kanıtın halen olmamasına karşın, erkeklerde HDLc <40 mg/dl ve kadınlarda < 45 mg/dl olması artmış bir riskin varlığına işaret eder (139).

### 2.5.3. Aterojenik İndeksler

Bu tür çalışmalara rağmen, anormal bir lipit profilinin yokluğunda KAH olasılığı göz ardı edilemez. Yüksek riskli bireyleri tanımlamak için bu lipit profili parametrelerinin farklı kombinasyonlarının kullanılabileceği öne sürülmüştür (140).

Son yıllarda aterojenik indeks ve kardiyometabolik indeks ateroskleroz riskini belirlemede kullanılan parametreler olarak ön plana çıkmaktadırlar. Aterojenik plazma indeksi (AIP), KVH için bir risk faktörü olarak önerilmiştir ve LDLc seviyelerinden daha anlamlı bir ateroskleroz yordayıcısı olarak gösterilmiştir. AIP  $\log(\text{TG}/\text{HDLc})$  formülü ile hesaplanmaktadır (141,142).

Bir diğer indeks olan Kardiyometabolik İndeks KAH riskinin bir belirleyicisi olarak kullanılmakta ve bel çevresi/boy uzunluğunun TG/HDLc'ye oranıyla hesaplanmaktadır (143).

Aterojenik Katsayı (AC), HDLc olmayanların HDLc' ye oranı,  $(\text{TC}-\text{HDLc}) / \text{HDLc}$  olarak hesaplanır (144).

Aterojenik plazma indeksi (AIP), iki önemli lipid parametresinden elde edilir; bunlar trigliserit (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDLc) seviyeleridir. Logaritma  $(\text{TG} / \text{HDLc})$  formülü kullanılarak hesaplandığında, -0.3 ile 0.1 arasında bir AIP değerinin düşük bir kardiyovasküler risk, orta riskle 0.1 ile 0.24 arasında bir değer ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Yüksek kardiyovasküler risk ise 0.24' den büyük bir değerle ilişkilendirilmiştir (145,146).

Logaritmik dönüşümden sonra, AIP normal dağılımın eksikliğini düzeltebilir ve daha küçük LDLc partikülleri ve artan fraksiyonel esterleşme oranı ile bir korelasyon gösterebilir. Aterosklerozun yanı sıra AIP akut koroner sendromlar, KVVH ve risk faktörleri ile de anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. Birlikte alındığında, hem serum ürik asit seviyeleri hem de AIP kardiyometabolik sağlık durumunun göstergeleri olarak kullanılabilir (141,142).

Castelli Risk İndeksi I ve II (CRI-I ve II), AIP ve AC' nin yanında, kardiyovasküler riski değerlendirmede kullanılan parametrelerdir. CRI-I, iki önemli parametrenin oranına dayanmaktadır; TC ve HDLc. LDLc ve HDLc oranı olarak hesaplanan CRI-II, KAH' ı tahmin etmek için risk faktörlerini içeren başka bir bölümdür (145).

391 erkek, 165 kadından oluşan 556 kişilik KAH tespit edilen vaka grubu ve 214 erkek, 200 kadından oluşan 414 kişilik KAH tespit edilmeyen kontrol grubu ile yürütülen bir çalışmada, aterosklerotik indeksin vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gösterdiği saptanmıştır (147).

Wu ve arkadaşlarının 348 KAH tespit edilen vaka grubu ve 348 KAH tespit edilmeyen kontrol grubu ile yürütülen başka bir çalışmada, aterosklerotik indeksin iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur (148).

## **2.6. BİPOLAR BOZUKLUK VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK**

Duygudurum bozuklukları artan ateroskleroz ile ilişkilidir. Özellikle artmış inflamatuvar süreçler ve buna bağlı aterosklerotik yanıtlar aynı zamanda koroner arter hastalığı gibi birçok kardiyak hastalığın patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir. Depresyonun, azalmış HDLc, artmış LDLc ve TG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (149,150)

Duygudurum bozukluklarında vücudun kronik stres maruziyeti bir takım nöroendokrin değişikliklere sebep olur. Kronik stres yanıtının uzaması sonucu meydana gelen, özellikle HPA aksı ve sempatik adrenal medulla sistemi aracılığıyla endotel disfonksiyonu aterosklerotik değişikliklerin başlangıç tetiğini çekmektedir

(151,152). Kortizol artışının sağlıklı kişilerde bile kısa zaman içinde endotel disfonksiyonuna sebep olabileceği vurgulanmıştır (153). Kronik stres ve kortizol cevabı beraberinde metabolik sendrom insidansında artışa, lipid profilinde ciddi bozulmalara, ateroskleroz zemininde kardiyovasküler hastalıklara sebebiyet vermektedir (154,155).

Özellikle depresyon ve vasküler hastalıklar arasındaki ilişki çok uzun zamandan beri bilinmekte ve araştırılmaktadır. 1900'li yılların başlarında Alman psikiyatrist Gaupp tarafından bu ilişki ilk defa aterosklerotik depresyon adı ile tanımlanmıştır (156).

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve bunu takip eden kognitif nörobilim bu alana olan ilgiyi arttırmıştır. Güncel olarak vasküler depresyonun klinik tanımlaması ilk olarak 1997 yılında Alexopoulos tarafından oluşturulmuştur (157). Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve inmede yüksek oranlarda depresyon gözlenmesi, sessiz beyin infarktları sonrası ortaya çıkan depresyonda aile öyküsünün daha nadir oluşu, miyokart infarktüsü ve inme gibi yetimine neden olan olaylar sonrasında görülen depresyonun morbidite ve mortaliteyi arttırması gibi bulgularla hipotez desteklenmiş ve duygudurum bozukluklarına dikkat çekilmiştir (158,159).

Son yıllardaki araştırmalarda depresyon hastalarının KVH için sağlıklı kişilere göre 2 ila 4 kat kadar yüksek risk taşıdığı vurgulanmıştır (160)(153). Duygudurum bozukluklarına sahip bireylerde, depresyon tanısının, miyokart infarktüsü sonrası istenmeyen sonuçları yaklaşık 4,5 kat, inme sonrası istenmeyen sonuçları yaklaşık 2,7 kat arttırdığı gösterilmiştir (161–163).

Penninx ve arkadaşları tarafından yapılan 4 yıllık izlem çalışmasında depresyonu bulunan ancak bilinen koroner arter hastalığı olmayan kişilerin izlemlerinde, sağlıklı kontrollere göre 3,9 kat daha fazla kardiyak nedenlere bağlı hayatını kaybettiği vurgulanmıştır (160).

Depresyon hastalığı olan bireylerde yapılan postmortem beyin dokusu incelemelerinde özellikle büyük serebral damarlarda daha fazla ateromatöz değişiklikler saptanmıştır. Vasküler hastalıklar ve depresyon ilişkisi genellikle ileri

yaş gruplarında ve geç başlangıçlı depresyon hastalarında çalışılmakla beraber, özellikle vasküler riske sahip erken başlangıçlı depresyon hastalarında da KVH riskinin arttığı, erken ve orta yaşlarda geçirilen depresyonların inflamasyonu tetikleyerek vasküler homeostazisi düzenleyen genlerde epigenetik değişikliklere yol açabileceği belirtilmiştir (159).

Bipolar bozukluğu olan bireylerde mortalitenin en başta gelen sebebi olarak KVH' a işaret edilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler mortalite, toplumun geri kalanına oranla bipolar bozukluğu olan bireylerde daha yüksek oranda saptanmıştır. Artan mortalite riskinin altta yatan nedenleri arasında ise obezite, HT, DM ve HL gibi risk faktörlerinin bipolar bozukluğa sahip bireylerde daha yüksek oranda görülmesi gösterilebilir. KVH risk faktörlerinin birçoğunu içeren metabolik sendrom, özellikle BB tanılı hastalarda yüksesk riskli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda artan metabolik sendrom ve beraberinde ortaya çıkan lipid profil bozuklukları KVH için güçlü predispozan faktörlerdir (10).

ABD' de yapılan çalışmalarda metabolik sendrom genel popülasyonda %27 oranında saptanırken, BB tanısı olan hastalarda bu oran %30-53 arasında değişen bir yaygınlıkta bulunmuştur ki bu değer çalışmanın yapılmış olduğu genel popülasyona göre daha yüksektir (164).

İspanya da yapılan başka bir çalışmada da genel popülasyonda %14 oranında saptanılan metabolik sendrom ve beraberinde görülen KVH BB tanılı hastalarda yaklaşık iki kat daha fazla oranda saptanmıştır (165).

### **3. YÖNTEM VE GEREÇLER**

Çalışmamız Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu'nun 15.06.2020 tarihli toplantısında 449 protokol no ile onaylanmış, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26/06/2020 tarihli, 2020/9 toplantı sayılı toplantısında görüşülerek 9/35 karar sayısı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

#### **3.1. YÖNTEM**

##### **3.1.1. Çalışma Evreni**

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne bağlı kapalı psikiyatri servislerinde yatarak tedavi görmüş, ICD-10 tanısı F31.1(dahil) - F31-6 (dahil) ve arasında olan, BB manik atak, depresif atak ve karışık atak tanılı hastalardan oluşmaktadır.

##### **3.1.2. Çalışma Örnekleme**

2006 Mart – 2019 Aralık tarihleri arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde yatarak tedavi görmüş, ICD-10 tanı ve sınıflandırma kodlamasına göre 'Bipolar Duygulanım Bozukluğu' tanısı olan hasta dosyaları hastane BİLMED arşivinden taranmış ve F31-1 – F31.6 arasında taburculuk tanıları doğrulanan hasta dosyaları seçilmiştir. Seçilen hasta dosyalarından çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan 365 hasta dosyası ve hastaneye yatış verisi alınmıştır.

##### **Araştırmaya Alınma Kriterleri:**

>18-65 yaş arasında olmak,

>ICD-10 kodlamasına göre Bipolar Duygulanım Bozukluğu tanısı konulup ‘manik atak’ ‘depresif atak’ veya ‘karışık atak’ dönemi sırasında hastanede yatarak tedavi görmek

#### **Araştırmadan Dışlama Kriterleri:**

>18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olması,

>Dosyaları tararken hastaların akut tıbbi (enflamatuvar-otoimmün) hastalığı ve/veya enfeksiyonu olması,

>Hastaneye yatışı esnasında gebe ve gebelik sonrası dönemde olan kadın hastalar,

>Arşivden dosyasına ulaşılamayan ya da dosyasında yeterince veriye ulaşılamayan hastalar

#### **3.1.3. Uygulanan İşlem**

İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi’nde Mart 2006 ile Aralık 2019 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş hastalar hastane veri tabanı üzerinden geriye yönelik taranmıştır. ICD-10 kodlaması kriterlerine göre 'Bipolar Bozukluk Manik, Depresif veya Karışık Atak' tanısı konulan (F31-1 F31.6) hastalar ayrılmıştır. Bunlar arasından da her seneye ait ardışık ilk 35 hasta dosyası alınarak, toplam 490 hasta dosyası çalışma için seçilmiştir. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri gözetilerek, 2 hasta mental retardasyon, 2 hasta epilepsi öyküsü, 13 hasta dosya içeriğinde veri eksikliği, 1 hasta ilaç kullanımına bağlı manik atak, 5 hasta aktif enfeksiyon varlığı, 16 hastanın dosya içeriğinden tanı netliği sağlanmadığı, 6 hasta gebelik, 6 hasta psikoaktif madde kullanımı, 74 hasta labaratuvar veri eksikliği sebebiyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Kriterleri karşılayan 365 hastanın yatış verisi çalışmaya alınmıştır.

Sosyodemografik ve klinik bilgiler hasta dosyalarından doldurulmuştur.

Akut atakların aterojenik indeksler üzerine olan etkisini hesaba katmak için hastaneye yatırılmanın ilk üç gününde toplanan laboratuvar bulguları ( LDLc, HDLc, TG, TC) hastane veri arşivi üzerinden klinik veri formuna kaydedilmiştir.

## **3.2. GEREÇLER**

### **3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu**

Çalışmanın amacına yönelik olarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuş BB tanıli hastalar ile ilgili hazırlanmış sosyodemografik özellikler, aile öyküsü, hastalık öyküsü, atak şekli ve sıklığı, hastaneye yatış şekli, gibi klinik bilgilere ilişkin sorular içeren ayrıntılı görüşme formudur.

## **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 21.0 (IBM Corp. Released 2012. Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük, en büyük, frekans, yüzde olarak verildi. Kesikli değişkenlere ait karşılaştırmada Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlere ait gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Kruskal Wallis testi ile yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunduğunda farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0,05$  değeri kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik verilerine ait bilgiler Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Katılımcıların Bazı Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımı (n=141)

| Özellik      |          | Frekans | %     |
|--------------|----------|---------|-------|
| Cinsiyet     | Erkek    | 60      | 42,6  |
|              | Kadın    | 81      | 57,4  |
|              | Toplam   | 141     | 100,0 |
| Medeni Durum | Evli     | 76      | 53,9  |
|              | Bekar    | 44      | 31,2  |
|              | Boşanmış | 21      | 14,9  |
|              | Toplam   | 141     | 100,0 |

Çalışmaya dahil edilen 141 bipolar bozukluğu olan hastanın sosyodemografik verileri incelendiğinde; katılımcıların yaş ortalaması  $36,6 \pm 9,8$  yıldır.

Araştırmaya katılan hastaların %42,6’sı (n=60) erkek, %57,4’ü (n=81) kadın, %53,9’u (n=76) evli, %31,2’sinin (n=44) bekar, %14,9’u (n=21) boşanmış olduğu belirlenmiştir (Tablo-1)

### 4.2. KLİNİK VERİLER

Çalışmaya katılan hastaların klinik verilerine ait bilgiler Tablo 2 ve Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Katılımcıların Hastalıklarına İlişkin İlgili Bazı Özelliklerin Dağılımı

| Özellik              |                            | Frekans | %     |
|----------------------|----------------------------|---------|-------|
| İlk Atak             | Depresif Atak              | 56      | 39,7  |
|                      | Hipomani                   | 13      | 9,2   |
|                      | Manik Atak                 | 56      | 39,7  |
|                      | Karışık Atak               | 11      | 7,8   |
|                      | Bilinmiyor                 | 5       | 3,5   |
|                      | Toplam                     | 141     | 100,0 |
| Mevsimsellik         | Var                        | 46      | 32,6  |
|                      | Yok                        | 85      | 60,3  |
|                      | Bilinmiyor                 | 10      | 7,1   |
|                      | Toplam                     | 141     | 100,0 |
| Hızlı Döngü          | Var                        | 6       | 4,2   |
|                      | Yok                        | 128     | 90,8  |
|                      | Bilinmiyor                 | 7       | 5,0   |
|                      | Toplam                     | 141     | 100,0 |
| Çalışabilirlik       | Var                        | 58      | 41,1  |
|                      | Yok                        | 75      | 53,2  |
|                      | Emekli                     | 3       | 2,1   |
|                      | Öğrenci                    | 5       | 3,5   |
|                      | Toplam                     | 141     | 100,0 |
| İşlevsellik          | Var                        | 79      | 56,0  |
|                      | Yok                        | 60      | 42,6  |
|                      | Bilinmiyor                 | 2       | 1,4   |
|                      | Toplam                     | 141     | 100,0 |
| 1.Derece Aile Öyküsü | Bipolar Bozukluk           | 34      | 24,2  |
|                      | Unipolar Depresyon         | 22      | 15,6  |
|                      | Şizofreni                  | 14      | 9,9   |
|                      | Alkol Kullanım Bozukluğu   | 4       | 2,8   |
|                      | Yok                        | 67      | 47,5  |
|                      | Toplam                     | 141     | 100,0 |
| 2.Derece Aile Öyküsü | Bipolar Bozukluk           | 34      | 24,1  |
|                      | Unipolar Depresyon         | 10      | 7,1   |
|                      | Şizofreni                  | 8       | 5,7   |
|                      | Alkol Kullanım Bozukluğu   | 2       | 1,4   |
|                      | İntihar Öyküsü             | 3       | 2,1   |
|                      | Diğer                      | 1       | 0,7   |
|                      | Yok                        | 83      | 58,9  |
|                      | Toplam                     | 141     | 100,0 |
| Ek Psikiyatrik Tanı  | Alkol Kullanım Bozukluğu   | 5       | 3,5   |
|                      | Anksiyete Bozukluğu        | 5       | 3,5   |
|                      | Konversiyon Bozukluğu      | 5       | 3,5   |
|                      | Obsesif Kompulsif Bozukluk | 7       | 5,0   |
|                      | Panik Bozukluk             | 1       | 0,7   |
|                      | Tik Bozukluğu              | 2       | 1,4   |
|                      | Yok                        | 116     | 82,3  |
|                      | Toplam                     | 141     | 100,0 |

Çalışmaya katılan hastaların, hastalığın başlangıç zamanında geçirdikleri ilk atak durumu incelendiğinde %39,7'si (n=56) depresyon, %9,2 si (n=13) hipomani, %39,7'si (n=56) mani, %7,8'i (n=11) olarak saptanmıştır. Hastaların %3,5'inin (n=5) ilk atağının niteliği hakkında bilgiye ulaşılammıştır. Hastalığın mevsimsellik durumu incelendiğinde hastaların %32,6'sının (n=46) mevsimsel özellik gösterdiği, %60,3'ünde (n=85) herhangi bir mevsimsel özellik gözlenmediği görülmüş, %7,1'inde (n=10) mevsimsellikle ilgili bilgiye ulaşılammıştır. Hastaların hastalık süresi boyunca geçirdiği atakların sıklığı değerlendirildiğinde %4,2'sinin (n=6) hızlı döngülü olduğu, %90'ının(n=128) hızlı döngülü olmadığı, %5'inde de (n=7) bununla ilgili bilginin olmadığı görülmüştür. Katılımcıların çalışma durumu araştırıldığında %41,1'inin (n=58) bir işte çalıştığı, %53,2'sinin (n=75) çalışmadığı, %2,1' inin emekli olduğu, %3,5'inin (n=5) öğrenci olduğu saptanmıştır.

Katılımcıların işlevsellik düzeyine bakıldığında %56'sının (n=79) işlevselliklerini koruduğu, %42,6'sının (n=60) işlevselliklerinin olmadığı, %1,4'ünün (n=2) ise işlevsel durumuyla ilgili herhangi bir bilginin olmadığı görülmüştür. Hastaların birinci dereceden yakınlarındaki psikiyatrik hastalık öyküleri araştırıldığında %24,2' sinde (n=34) BB, %15,6'sında (n=22) unipolar depresyon, %9,9'unda (n=14) şizofreni, %2,8'inde (n=4) alkol kullanım bozukluğu saptanmış, %47,5'inde (n=141) herhangi bir özellik gözlenmemiştir. Hastaların ikinci derece yakınlarındaki hastalık öyküsüne bakıldığında %24,1'inde (n=34) BB, %7,1'inde (n=10) unipolar depresyon, %5,7'sinde (n=8) şizofreni, %1,4'ünde (n=2) alkol kullanım bozukluğu saptanmış olup, %58,9'unda (n=83) herhangi bir hastalık özelliği saptanmamıştır.

Hastaların ek psikiyatrik hastalıkları incelendiğinde %3,5'inde (n=5) alkol kullanım bozukluğu, %3,5'inde (n=5) anksiyete bozukluğu, %3,5'inde (n=5) konversiyon bozukluğu, %5'inde (n=7) obsesif kompulsif bozukluk, %0,7'sinde (n=1) panik bozukluk, %1,4'ünde (n=2) tik bozukluğu saptanmış olup, %82,3' ünde herhangi bir ek psikiyatrik hastalık saptanmamıştır (Tablo-2).

**Tablo 3:**Katılımcıların Bazı Hastalık Özelliklerine Ait Tanımlayıcı İstatistikleri (n=141)

|                               | <b>Ortalama±SS</b> | <b>Ortanca</b> | <b>En Küçük-En Büyük</b> |
|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------------|
| Hastalık Başlangıç Yaşı (Yıl) | 23,0± 7,3          | 21             | 11-47                    |
| Bipolar Başlangıç Yaşı (Yıl)  | 23,6± 7,3          | 21             | 11-47                    |
| İlk Tedavi Yaşı (Yıl)         | 24,4± 7,7          | 22,5           | 11-47                    |
| Toplam Yatış Sayısı           | 5,2± 4,1           | 5              | 1-22                     |
| Manik Atak Toplam             | 2,5± 3,0           | 1              | 0-16                     |
| Depresif Atak Toplam          | 1,6± 2,0           | 1              | 0-11                     |
| Karışık Atak Toplam           | 1,3± 1,2           | 1              | 0-6                      |
| Hipomani Toplam               | 0,5± 1,3           | 0              | 0-10                     |

Hastaların hastalık başlangıç yaşları ortalaması 23,0± 7,3, bipolar bozukluğun başlangıç ortalaması 23,6±7,3, ilk tedavi yaşları ortalaması 24,4± 7,7 olarak saptanmıştır. Hastaların hastalık süresi boyunca toplam hastaneye yatış sayıları ortalaması 5,2±4,1, toplam manik atak geçirme sayıları ortalaması 2,5±3,0, toplam depresif atak ortalaması 1,6±2,0, toplam karışık atak ortalaması 1,3±1,2, toplam hipomani ortalaması 0,5±1,3 olarak bulunmuştur (Tablo-3).

**Tablo 4:** Katılımcıların Yatış Sırasındaki Bazı Hastalık Özelliklerinin Dağılımı

| Özellik                                      |                   | Frekans | %     |
|----------------------------------------------|-------------------|---------|-------|
| Tıbbi Hastalık                               | Var               | 125     | 34,2  |
|                                              | Yok               | 240     | 65,8  |
|                                              | Toplam            | 365     | 100,0 |
| Tıbbi Hastalık Tanısı**                      | Diabetes Mellitus | 37      | 20,8  |
|                                              | Hipertansiyon     | 33      | 18,5  |
|                                              | Tiroid Hastalığı  | 51      | 28,7  |
|                                              | Otoimmün Hastalık | 2       | 1,1   |
|                                              | Diğer             | 55      | 30,9  |
|                                              | Toplam            | 178     | 100,0 |
| Uzun Etkili Enjektabl Antipsikotik Kullanımı | Var               | 21      | 5,8   |
|                                              | Yok               | 344     | 94,2  |
|                                              | Toplam            | 365     | 100,0 |
| Yatış EKT                                    | Var               | 29      | 7,9   |
|                                              | Yok               | 336     | 92,1  |
|                                              | Toplam            | 365     | 100,0 |

\*Yüzdelere yatış sayıları üzerinden hesaplanmıştır.

\*\* Bazı katılımcıların birden fazla tanısı olduğundan toplam sayı 125 değil, 178'dir.

Çalışmaya dahil edilen hasta dosyaları üzerinden hastaların hastaneye yatış sırasındaki ek tıbbi hastalıkları incelendiğinde, %34,2'inde (n=125) başka bir tıbbi hastalığın eşlik ettiği, %65,8'inde (n=240) herhangi bir tıbbi hastalık eşlik etmediği görülmüştür. Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde %28,7 ile (n=51) tiroid hastalıkları birinci sırayı oluştururken bunu, %20,8 ile (n=37) diyabetes mellitus, %18,5 ile (n=33) hipertansiyon, %1,1 ile (n=2) otoimmün hastalıklar takip etmiştir. Bunlar dışındaki ek tıbbi hastalıkların toplamı %30,9'dur (n=55). Yine hastaneye yatış sırasındaki uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanım öyküsü incelendiğinde %94,2'sinde (n=344) herhangi bir uzun etkili antipsikotik kullanımına rastlanmazken %5,8'inde (n=21) uzun etkili antipsikotik kullanımı görülmüştür. Hastaların

%7,9'una (n=29) yatış sırasında elektrokonvulzif tedavi uygulandığı bulunurken %92,1 'ine yatış sırasında elektrokonvulzif tedavi uygulanmadığı saptanmıştır (Tablo-4).

**Tablo 5:** Katılımcıların Bazı Biyokimyasal Ölçümlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikleri (n=365)

|        | Ortalama $\pm$ SS | Ortanca | En Küçük-En Büyük |
|--------|-------------------|---------|-------------------|
| Glukoz | 93,0 $\pm$ 26,6   | 88      | 47-256            |
| HDLc   | 45,4 $\pm$ 14,1   | 44      | 23-127            |
| TC     | 174,4 $\pm$ 47,3  | 169     | 78-325            |
| LDLc   | 104,3 $\pm$ 41,0  | 100,2   | 23-254,8          |
| TG     | 126,2 $\pm$ 78,9  | 107     | 21-564            |

SS= Standart Sapma

Çalışmamıza alınan hasta dosyalarında hastaların glukoz değeri ortalaması 93  $\pm$  26,6 mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ortalaması 45,4  $\pm$  14,1 mg/dl, total kolesterol ortalaması 174,4  $\pm$  47,3 mg/dl, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ortalaması 104  $\pm$  41,0 ve trigiliserid ortalaması ise 126  $\pm$  78,9 olarak bulunmuştur (Tablo-5).

#### 4.3. ATEROJENİK İNDEKS ÖLÇÜMLERİ

Çalışmamıza dahil edilen hastaların aterojenik indeks ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistiksel veriler Tablo-6'da ve bu ölçümlere ait grupların karşılaştırmalarını gösteren istatistiksel verileri içeren bilgiler Tablo-7' de gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Katılımcıların Aterojenik İndeks Ölçümlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikleri (n=365)

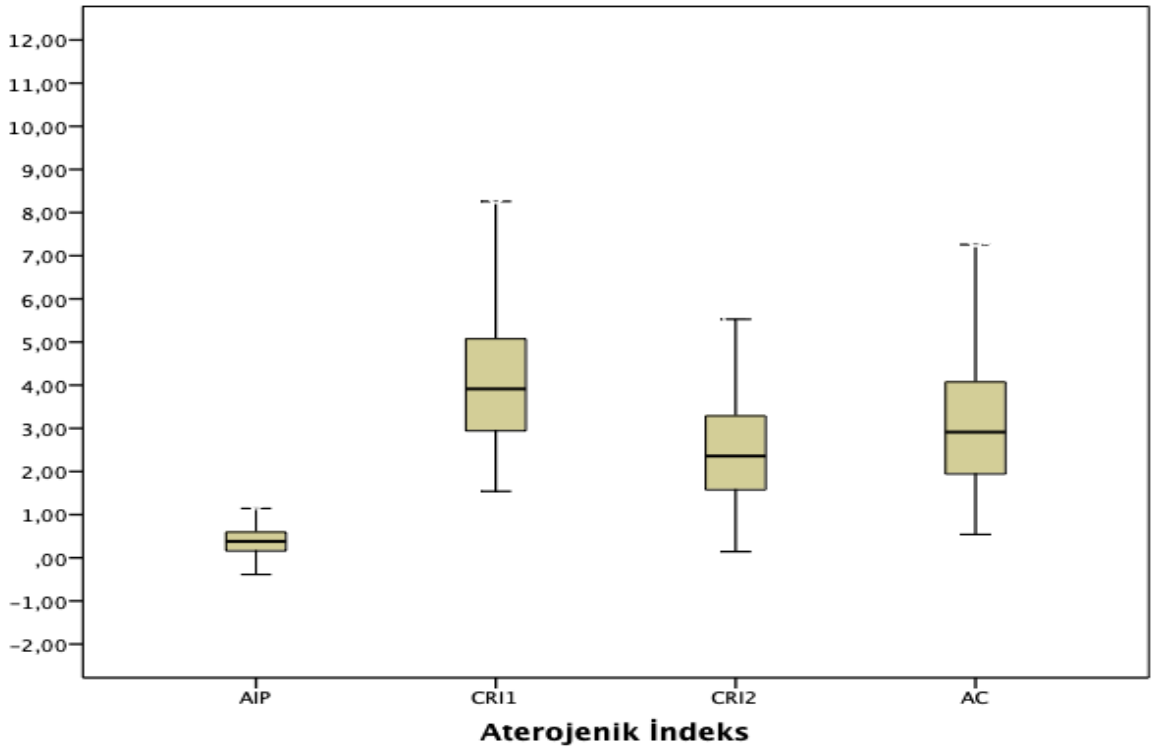
| Ölçek Puanı | Ortalama $\pm$ SS | Ortanca | En Küçük-En Büyük |
|-------------|-------------------|---------|-------------------|
| AIP         | 0,39 $\pm$ 0,32   | 0,38    | (- 0,39)-1,35     |
| CRI1        | 4,19 $\pm$ 1,76   | 3,91    | 1,54-11,44        |
| CRI2        | 2,55 $\pm$ 1,37   | 2,36    | 0,14-8,82         |
| AC          | 3,20 $\pm$ 1,76   | 2,91    | 0,54-10,44        |

SS= Standart Sapma

AIP=Aterojenik Plazma İndeksi CRI-1=Kastelli İndeks 1

CRI-2= Kastelli İndeks 2 AC= Aterojenik Katsayı

Hastaların aterojenik indeks ölçümleriyle ilgili tanımlayıcı istatistikleri hesaplandığında AIP ortanca değeri 0,38, CRI1 ortanca değeri 3,91, CRI2 ortanca değeri 2,36, AC ortanca değeri 2,91 olarak bulunmuştur (Tablo-6). Hastaların aterojenik indeks ölçümlerine ait sonuçlar Şekil-1’de sunulmuştur.



**Şekil 1:** Hastaların AIP, CRI-1, CRI-2, AC Değerleri

Tanı grupları arasında aterojenik indeks ölçümleri karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirildi ve yapılan karşılaştırmalarda tüm indekslerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,001$ ). Bulunan farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Karşılaştırmalara ait sonuçlar Tablo-7’de verilmiştir.

**Tablo 7:** Katılımcıların Tanılarına Göre Aterojenik İndeks Ölçümlerinin Karşılaştırmaları (n=365)

| Aterojenik İndeks |                            | N   | Ortalama $\pm$ SS | Ki kare | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub>    |
|-------------------|----------------------------|-----|-------------------|---------|----------------|-------------------|
| AIP               | Depresif Atak <sup>a</sup> | 91  | 0,54 $\pm$ 0,30   | 32,221  | <0,001         | a>b<br>a>c<br>b>c |
|                   | Karışık Atak <sup>b</sup>  | 135 | 0,40 $\pm$ 0,31   |         |                |                   |
|                   | Manik Atak <sup>c</sup>    | 139 | 0,29 $\pm$ 0,29   |         |                |                   |
| CRI-1             | Depresif Atak <sup>a</sup> | 91  | 5,12 $\pm$ 1,95   | 40,910  | <0,001         | a>b<br>a>c<br>b>c |
|                   | Karışık Atak <sup>b</sup>  | 135 | 4,10 $\pm$ 1,64   |         |                |                   |
|                   | Manik Atak <sup>c</sup>    | 139 | 3,67 $\pm$ 1,49   |         |                |                   |
| CRI-2             | Depresif Atak <sup>a</sup> | 91  | 3,24 $\pm$ 1,47   | 37,124  | <0,001         | a>b<br>a>c        |
|                   | Karışık Atak <sup>b</sup>  | 135 | 2,44 $\pm$ 1,33   |         |                |                   |
|                   | Manik Atak <sup>c</sup>    | 139 | 2,20 $\pm$ 1,18   |         |                |                   |
| AC                | Depresif Atak <sup>a</sup> | 91  | 4,12 $\pm$ 1,95   | 40,827  | <0,001         | a>b<br>a>c<br>b>c |
|                   | Karışık Atak <sup>b</sup>  | 135 | 3,10 $\pm$ 1,64   |         |                |                   |
|                   | Manik Atak <sup>c</sup>    | 139 | 2,67 $\pm$ 1,49   |         |                |                   |

p<sub>1</sub> Kruskal Wallis testi    p<sub>2</sub> Post Hoc Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney testi ( $p<0,05$ )

Hastaların tanılarına göre aterojenik indeks ölçümlerinin karşılaştırmalarında, BB depresif atak döneminde AIP değeri karışık atak ve manik atak dönemlerine göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). CRI-1 değerinin BB depresif atak döneminde, karışık atak ve manik atak dönemlerine göre istatistiksel

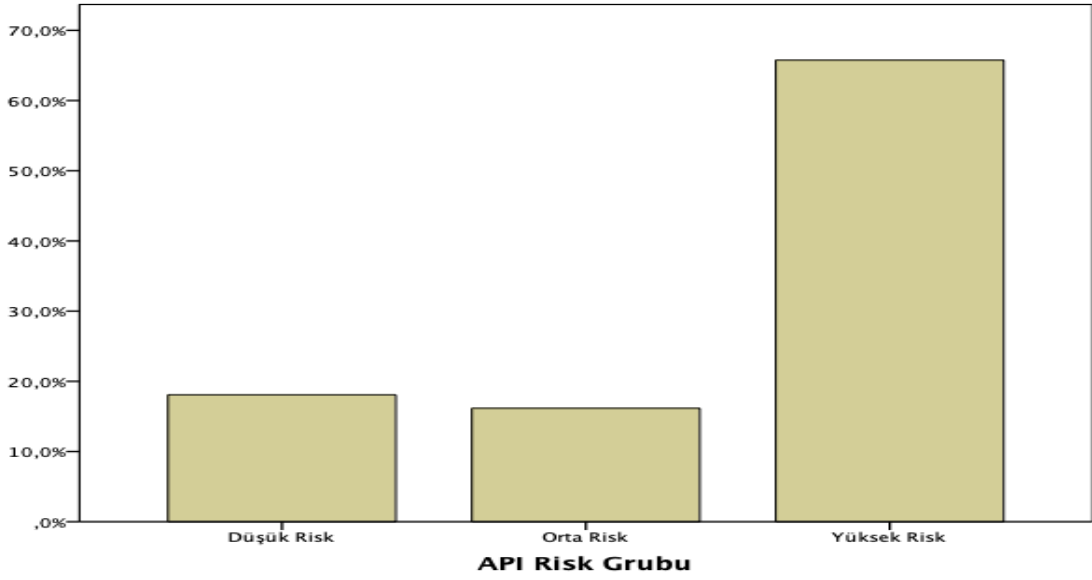
anlamli olarak yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ). CRI-2 değeri de BB depresif atak döneminde karışık atak ve manik atak dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamli yüksektir ( $p<0,001$ ). AC değeri de BDB depresif atak döneminde karışık atak ve manik atak dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamli yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Yine AIP, CRI-1, AC değerleri karışık atak dönemlerinde manik atak dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamli olarak yüksektir ( $p<0,001$ ). Manik atak ve karışık atak dönemlerindeki CRI-2 değerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamli farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8:** Katılımcıların AIP Aterojenik İndeksi Sınıflamasına Göre Dağılımı

|               | Frekans | %     |
|---------------|---------|-------|
| Düşük Riskli  | 66      | 18,1  |
| Orta Riskli   | 59      | 16,1  |
| Yüksek Riskli | 240     | 65,8  |
| Toplam        | 365     | 100,0 |

\*Yüzdeler yatış sayıları üzerinden hesaplanmıştır.

Hastalara ait AIP değerlerinin, KVH riski sınıflandırmasına göre dağılımları incelendiğinde %65,8'inin ( $n=240$ ) yüksek riskli, %16,1'inin ( $n=59$ ) orta riskli ve %18,1 'inin ( $n=66$ ) düşük riskli olduğu görülmüştür (Tablo 8). Bu verilere ait sonuçlar şekil-2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2:** Hastaların API Değerlerinin KVH Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması

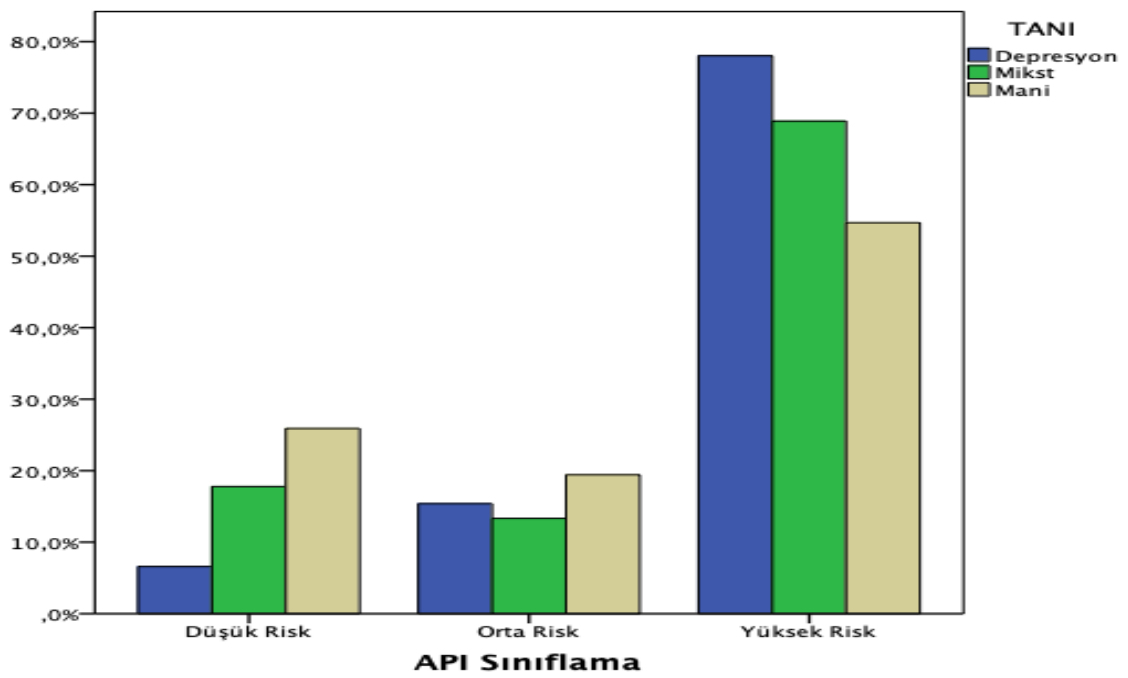
Hastaların farklı atak dönemlerindeki aterojenik plazma indeks ölçümleri kategorize edilmiş ve KVH risk düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerine ait karşılaştırmada Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

**Tablo 9:** Katılımcıların Tanılarına Göre AIP Risk Durumu Karşılaştırması (n=365)

|                         | Düşük Riskli<br>n (%) | Orta Riskli<br>n (%) | Yüksek Riskli<br>n (%) | Ki-kare | p*    |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|---------|-------|
| Depresif Atak<br>(n=91) | 6 (6,6)               | 14 (15,4)            | 71 (78,0)              | 17,843  | 0,001 |
| Karışık Atak<br>(n=135) | 24 (17,8)             | 18 (13,3)            | 93 (68,9)              |         |       |
| Manik Atak<br>(n=139)   | 36 (25,9)             | 27 (19,4)            | 76 (54,7)              |         |       |

\*Pearson ki-kare testi uygulanmıştır/ İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$

KVH riski açısından AIP risk indekslerine göre yapılan karşılaştırmalar sonucunda; depresif atak döneminde hastaların %78'i (n=71) yüksek riskli, %15,4'ü (n=14) orta riskli, %6,6'sı (n=6) düşük riskli, karışık atak döneminde hastaların %68,9 (n=93) yüksek riskli, %13,3'ünün (n=18) orta riskli, %17,8'inin (n=24) düşük riskli, manik atak döneminde hastaların %54,7'sinin (n=76) yüksek riskli, %19,4'ünün (n=27) orta riskli, %25,9'unun (n=36) düşük riskli kategorisinde yer aldığı bulunmuştur (Tablo-9).



**Şekil 3:** Hastalık Atak Dönemlerine Ait API İndekslerinin KVH Riski Açısından Karşılaştırılması

Hastaların aterojenik plazma indeksi (AIP), kastelli indeks-1 (CRI-1), kastelli indeks-2 (CRI-2) ve aterojenik katsayı (AC) değerleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Değişkenler ait ölçümler normal dağılım göstermediği için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm aterojenik indeks ölçümleri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Korelasyon analizinde hesaplanan korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo-10'da verilmiştir.

**Tablo 10:** Katılımcıların Aterojenik İndeks Ölçümleri Arasındaki Korelasyonlar (n=365)

|      |       | <b>AIP</b> | <b>CRI1</b> | <b>CRI2</b> | <b>AC</b> |
|------|-------|------------|-------------|-------------|-----------|
| AIP  | $r_s$ | 1          | 0,841       | 0,717       | 0,841     |
|      | p     |            | <0,001      | <0,001      | <0,001    |
| CRI1 | $r_s$ |            | 1           | 0,967       | 1,000     |
|      | p     |            |             | <0,001      | 0,008     |
| CRI2 | $r_s$ |            |             | 1           | 0,967     |
|      | p     |            |             |             | <0,001    |
| AC   | $r_s$ |            |             |             | 1         |
|      | p     |            |             |             |           |

$r_s$  = Spearman korelasyon katsayısı

## 5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluğu olan bireylerde mortalitenin en başta gelen sebepleri arasında KVH gösterilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler mortalite, toplumun geri kalanına oranla BB tanılı bireylerde daha yüksek oranda saptanmıştır. Artan mortalite riskinin altta yatan nedenleri arasında ise obezite, HT, DM ve HL gibi risk faktörlerinin BB' ye sahip bireylerde daha yüksek oranda görülmesi gösterilebilir. KVH risk faktörlerinin birçoğunu içeren metabolik sendrom, özellikle BB hastalarında yüksek riskli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda artan metabolik sendrom ve beraberinde ortaya çıkan lipid profil bozuklukları KVH için güçlü predispozan faktörlerdir (10).

Lipid profili, KAH riski taşıyan bireylerin aterosklerotik durumunu değerlendirmek için rutin olarak yapılan bazı biyokimyasal testleri ifade eder. Serum TC, HDLc, LDLc, TG gibi alt fraksiyonlarını içerir. Yıllar içinde yapılan Framingham kalp çalışması, KAH' ın ilerlemesinde bozulmuş lipid profilinin rolünü ortaya koymuştur ve düzensiz LDLc seviyeleri, tedavi için birincil hedef olarak seçilmiştir. Özellikle LDLc düzeylerinin hedef aralığın altında olduğu durumlarda bu parametreleri kullanarak belirli oranların hesaplanması, risk altındaki kişilerin tanımlanmasını artırabilir (166).

Rutin lipid profillerinde anlamlı değişiklikler görülmediğinde KVH riskinin olmadığını söyleyemeyiz. Diğer yandan obezite gibi başka hastalıklar varlığında, rutin lipid profilinde yoğun LDLc partiküllerinin seviyelerinde artış olduğu gözlenmiştir (167). Böyle bir senaryoda yüksek risk gruplarını tanımlamak için bir adım ileri giderek, rutin lipid profil parametrelerinin farklı kombinasyonlarının kullanılabileceği öne sürülmüştür (14). Bunun için de yaygın kullanılan HDLc, LDLc, TC, TG değerlerinin kombinasyonları olan yeni aterosklerotik indeks parametrelerinin kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Bu çalışma, rutin olarak yapılan temel lipid profili parametrelerinden türetilen spesifik indekslere bakılarak, temel lipid parametrelerinde KVH riski için anlamlı değişimler gözlenmediği durumlarda dahi, BB hastaların farklı atak dönemlerindeki (manik atak, depresif atak, karışık atak) KVH riski karşılaştırmalarını yapmak için tasarlanmıştır. Literatürdeki çalışmalardan bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamızın bu yöndetasarlanmış ilk çalışma olma özelliğine dikkat çekmek isteriz.

### 5.1. TANIMLAYICI BULGULARIN TARTIŞILMASI

Çalışmaya dahil edilen 141 BB tanılı hastanın sosyodemografik verileri incelendiğinde katılımcıların yaş ortalaması  $36,6 \pm 9,8$  yıldır. Çalışmamızdaki hasta grubunun yaş ortalaması ulusal ve uluslararası çalışmalarla benzerlik göstermektedir (16,168).

Araştırmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımlarına baktığımızda %42,6' sı (n=60) erkek, %57,4'ü (n=81) kadın olarak bulunmuştur. BB için yapılan toplum tabanlı epidemiyolojik çalışmalarda kadın erkek oranı 1,1:1 olarak ifade edilmiştir. Bazı epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda ise çalışmamıza benzer şekilde kadın oranının %60' lara kadar çıkabileceği gösterilmiştir (169). Yine bir diğer 652 BB tanılı hastadan oluşan çalışmada kadın hastaların örneklemin %57,98' ini oluşturduğu görülmektedir (170). Çalışmamızda bulduğumuz oran literatürdeki bu çalışmalarla benzerdir. Örneklem grubumuzu yatarak tedavi gören hastaların oluşturduğu göz önüne alındığında kadın hastaların, erkek hastalara göre ataklar sırasında daha fazla yardım başvurusunda bulunmuş olabileceği düşünülebilir.

Hastaların 53,9' unun (n=76) evli, %31,2'sinin (n=44) bekar, %14,9'unun (n=21) boşanmış olduğu bulunmuştur. 2012 yılında Akkaya ve ark. tarafından tüm Türkiye' de BB tip 1 hastaları ile yapılan, hastaların klinik özelliklerinin incelendiği araştırmanın bulgularına göre hastaların %46' sının evli, %44' ünün bekar ve % 9' unun ise boşanmış veya dul olduğu saptanmıştır (171). Çalışma evrenimizdeki oranlar bu çalışma ile benzer görünmektedir.

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada BB tanılı hastaların %66'sı kadın %34'ü erkek, %60' ının ise evli olduğu bildirilmiştir (168). Çalışmamızda

örneklemin sosyodemografik özelliklerine bakıldığında ülkemizde BB hastaları ile yapılan epidemiyolojik çalışmaların bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Katılımcıların çalışma durumu araştırıldığında %41,1' inin (n=58) bir işte çalıştığı, %53,2'sinin (n=75) çalışmadığı, %2,1' inin emekli olduğu, %3,5'inin (n=5) öğrenci olduğu saptanmıştır. Katılımcıların işlevsellik düzeyine bakıldığında %56'sının (n=79) işlevselliklerini koruduğu, %42,6'sının (n=60) işlevselliklerinin olmadığı, %1,4'ünün (n=2) ise işlevsel durumuyla ilgili herhangi bir bilginin olmadığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda da BB tanısı olan hastalarının yarısından fazlasında genel anlamda işlevsellik kaybının var olduğu; sıklıkla özerklik, mesleki işlevsellik, bilişsel işlevler, finansal konular, kişilerarası ilişkiler ve boş zamanları geçirme konusunda problemler yaşadıkları gösterilmiştir (172). Hataların çalışabilirlik düzeyi yine ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışma ile benzerdir (171).

Çalışmamızda hastaların birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalık varlığı %52,5 olarak bulunmuştur. HOME çalışmasındaki veriler incelendiğinde (%50.8) çalışmamızın verileri benzerlik göstermektedir (171). Birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında en sık oranda duygudurum bozukları tanısının (%39,8) var olduğu belirlenmiş olup, Permentier ve ark. çalışmalarındaki aile öyküsü oranına (%39) benzer olarak saptamıştır (170). Psikiyatrik hastalık öyküleri ayrıntılı incelendiğinde ise %24,2' sinde (n=34) BB, %15,6'sında (n=22) unipolar depresyon, %9,9'unda (n=14) şizofreni, %2,8'inde (n=4) alkol kullanım bozukluğu saptanmış, %47,5'inde (n=141) herhangi bir özellik gözlenmemiştir. Hastaların ikinci derece yakınlarındaki psikiyatrik hastalık öykülerine bakıldığında bakıldığında %24,1'inde (n=34) BB, %7,1'inde (n=10) unipolar depresyon, %5,7'sinde (n=8) şizofreni, %1,4'ünde (n=2) alkol kullanım bozukluğu saptanmış olup, %58,9'unda (n=83) herhangi bir hastalık özelliği saptanmamıştır. HOME çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların birinci derece akrabalarında en sık bipolar bozukluk (%27.2), ikinci sırada unipolar depresyon(%12.2) görülmüştür (171). Bu veriler bize BB' nin genetik yüküne işaret etmektedir.

BB' de ilk epizodun sıklıkla depresyon olduğu belirtilmektedir (173). BB tanılı 2038 hasta ile yapılan bir çalışmada ilk epizod sıklığı %54 depresyon, %22 mani, % 24 karma dönem olarak belirtilmiştir (174). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da BB' de ilk atak depresyon oranı % 54, mani oranı %46 olarak saptanmıştır (168). Çalışmaya katılan hastaların, hastalığın başlangıç zamanında geçirdikleri ilk atak durumu incelendiğinde %39,7'si (n=56) depresyon, %9,2 si (n=13) hipomani, %39,7'si (n=56) mani, %7,8'i (n=11) karma olarak saptanmıştır. Çalışmamızda manik atak oranların yüksek oluşunu ülkemizde manik atağın fark edilme ihtimalinin depresif atağa göre daha fazla oluşu, depresif atakları manik ataklarla karşılaştırdığımızda sosyokültürel olarak görece daha fazla tolere edilebilmesi, manik atak sırasında hastaneye yatışının daha hızlı bir şekilde olması, ilk atakları depresif atak olan hastaların bazı hastaların başlangıçtaki tanılarının unipolar depresyon yönünde oluşu gibi özelliklerle açıklayabiliriz.

BB' nin erken başlangıçlı ve kronik seyreden bir hastalık olduğu bilinmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı ile ilgili net bilgi vermek zordur. Fakat yapılan geniş çaplı çalışmalarda ortalama başlangıç yaşının 20 olduğu ve 20' li yaşlara doğru pik yaptığına yönelik güçlü veriler bulunmaktadır (175) ancak bazı hastalarda, hastalığın başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre 10 yıla kadar uzayabilmektedir (176). Çalışmamızdaki dikkat çeken bulgulardan birisi hastalığın başlama, tanı alma ve hastaların hastaneye ilk yatış yaşlarının birbirine yakınlığıdır. Çalışmamızdaki hastaların hastalık başlangıç yaşları ortalaması  $23,0 \pm 7,3$ , hastalık tanı alma yaş ortalaması  $23,6 \pm 7,3$ , ilk tedavi yaşları ortalaması  $24,4 \pm 7,7$  olarak saptanmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların bipolar başlangıç yaşları literatür ile uyumludur (175,176). Hastalık başlangıcı ile tanı alma yaşı arasındaki geçen süre yakındır. Bu süre Aminoff ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada buldukları 1 yıl sonucuna benzerlik göstermektedir (177).Yine hastalık başlangıç yaşı ile tedavi başlangıç yaşları yakın olarak bulunmuştur. Bu durum hastaların tedavisiz geçirdikleri sürelerin oldukça az olduğunu göstermektedir.

BB tanısı olan hastaların %5-24' ünün hızlı döngülü özellik gösterdiği bildirilmektedir. Hızlı döngülülük erken başlangıç yaşı, atipik özellikler ile seyreden depresyon ve tekrarlayan intihar girişimleri ile ilişkili bulunmuştur (178). Hastaların

hayatları boyunca ortalama 8-10 atak geçirdikleri ve yaklaşık %28' inde dönemlerin mevsimsel özellik gösterdiği bildirilmektedir (179). Hastaların hastalık süresi boyunca toplam hastaneye yatış sayıları ortalaması  $5,2 \pm 4,1$  olup hastaların yaş ortalaması ile beraber değerlendirildiğinde literatür ile uyumludur (178). Toplam manik atak geçirme sayıları ortalaması  $2,5 \pm 3,0$ , toplam depresif atak ortalaması  $1,6 \pm 2,0$ , toplam karışık atak ortalaması  $1,3 \pm 1,2$ , toplam hipomani ortalaması  $0,5 \pm 1,3$  olarak bulunmuştur. Hastalığın mevsimsellik durumu incelendiğinde hastaların %32,6'sının (n=46) mevsimsel özellik gösterdiği görülmüş ve literatürle benzer bulunmuştur (179). Hastalık süresi boyunca geçirdiği atakların sıklığı değerlendirildiğinde %4,2'sinin (n=6) hızlı döngülü olduğu, %90'ının(n=128) hızlı döngülü olmadığı bulunmuştur.

Çalışmalardan elde edilen ortak bulgular, BB tanısı olan hastalarda ek medikal hastalıklar içinde yüksek abdominal obezite prevalansı, yüksek açlık glukozu, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HTN), hipertrigliseridemi ve tiroid hastalıklarının eşlik ettiğidir (8) (180). Çalışmamızdaki hasta dosyaları üzerinden hastaların hastaneye yatış sırasındaki ek tıbbi hastalıkları incelendiğinde, %34,2'inde (n=125) başka bir tıbbi hastalığın eşlik ettiği, %65,8'inde (n=240) herhangi bir tıbbi hastalık eşlik etmediği görülmüştür. Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde %28,7 ile (n=51) tiroid hastalıkları birinci sırayı oluştururken bunu, %20,8 ile (n=37) diyabetes mellitus, %18,5 ile (n=33) hipertansiyon, %1,1 ile (n=2) otoimmün hastalıklar takip etmiştir. Bunlar dışındaki ek tıbbi hastalıkların toplamı %30,9'dur. Elde ettiğimiz veriler güncel literatür ile uyumludur. Son dönemde yaygın olarak, muhtemel bir aracı faktör olduğu düşünülen immün disfonksiyonun; BB'de diyabet, obezite, dislipidemi ve MetS oranlarında artışa neden olduğunun üzerinde durulmaktadır (181). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda, MetS oranı ortalama %37,3 saptanmış olup, MetS gelişme riski sağlıklı kontrollere göre 2 kat daha fazladır. Yapılan çalışmalar, hastaların yaklaşık yarısında abdominal obezitenin ve hipertansiyonun var olduğunu, %40'ında ise HDL ve trigliserid seviyelerinin bozulmuş olduğunu bildirmiştir (182). BB tanılı hastalarda tiroid bezi hastalıkları bozukluğa eşlik eden en sık hastalıklardır (183). BB tanılı hastalarda hipotalamik-pituiter-tiroid (HPT) eksenin anormalliklerinin, hastalık etiopatogenezi, tedavisi, gidişi ve sonlanımı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. BB' de en sık görülen HPT bozukluğu

subklinik veya klinik hipotiroidizmdir. Bu durum için lityum kullanımı suçlanmış olsa da, bunun yanı sıra, bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda lityuma maruz kalınmasa dahi otoimmün tiroidit dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalığın daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (65).

Çalışmamızda hastaların %7,9' una (n=29) yatış sırasında elektrokonvulzif terapi (EKT) uygulandığı bulunurken %92,1' ine yatış sırasında elektrokonvulzif terapi uygulanmadığı saptanmıştır. Güncel literatürde EKT' nin BB tedavisinde etkin olarak kullanılan, özellikle medikal tedaviye yanıtız durumlarda, intihar riskinin yüksek olduğu olgularda, ağır veya psikotik bulgulu olgularda ve gebelikte uygulanan bir tedavi yöntemi olduğunu kabul edersek, bu bize çalışmamızdaki hastaneye yatışların yaklaşık %8'lik bir kısmında tedavi direnci, ciddi özkıym riski, yoğun tedavi reddi veya ağır psikotik bulguların olduğu konusunda fikir verebilir (179).

Yine hastaneye yatış sırasındaki uzun etkili enjektabl antipsikotik kullanım (UEİ) öyküsü incelendiğinde %94,2'sinde (n=344) herhangi bir uzun etkili antipsikotik kullanımına rastlanmazken %5,8'inde (n=21) kullanım görülmüştür. Uzun etkili antipsikotikler kronik seyreden çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklarda birinci ve ikinci basamakta kullanılabilmektedirler. BB tanısı olan hastalarda birinci basamakta ikinci jenerasyon uzun etkili enjeksiyon (UEİ) antipsikotik ilaç seçim kriterleri: uzun dönem oral tedaviyi kabul etmeyen tedavi uyumu düşük hastalar, UEİ tedavisini seçen veya geçmişte UEİ antipsikotik tedavisi ile etkili tedavi sağlanan hastalardır. İdame tedavide hastaların çoğunda ikinci jenerasyon UEİ antipsikotikler ikinci basamak tedavide önerilmektedir (184). Sonuç olarak hastaların UEİ AP ilaç alıyorlarken hangi dönemde olduklarından bağımsız olarak (manik, depresif veya mikst) hastanede kalma sürelerinin belirgin azaldığı saptanmıştır (185).

## 5.2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ TARTIŞILMASI

Çalışmamızda BB tanılı hastaların manik, depresif ve karışık atak dönemleri arasındaki KVH riskini aterojenik indeksler aracılığıyla değerlendirmeyi amaçladık. Bu sebeple öncelikle rutin lipit parametrelerini ataklara göre kaydettik. Bunlardan türetilen aterojenik indeks değerlerini hesaplayıp ataklar arasında kıyasladık. Çalışmamızdaki hasta popülasyonuna bakıldığında karışık atak dönemindeki hastaları da içerdiği, bu dönemin depresif atak ve manik atak dönemleriyle kıyaslandığı ve bu yönüyle literatürdeki ilk çalışma olduğu görülmektedir. Çalışmamızda karışık atak dönemindeki KVH riski, manik atak dönemindekenden yüksek, depresif atak dönemindekenden de daha az olarak saptanmıştır

Hastaların tanılarına göre aterojenik indeks ölçümlerinin karşılaştırmalarında, BB depresif atak döneminde AIP, CRI-1, CRI-2 ve AC değerleri karışık atak ve manik atak dönemleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine AIP, CRI-1, AC değerleri karışık atak dönemlerinde manik atak dönemlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. CRI-2 değeri için karışık ve manik atak dönemleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Aterojenik indeks parametrelerinin depresif durumda diğer durumlardan anlamlı yüksek saptanması, depresif durumun KVH riski açısından karışık atak ve manik atak durumuna göre önemli ölçüde yüksek risk içerdiğine işaret etmektedir.

Literatüre baktığımızda Nunes ve ark.'nın 134 duygudurum bozukluğu olan hasta (unipolar depresyon ve BB içeren) ve 194 sağlıklı kontrol ile yapmış olduğu çalışmada, karşılaştırmalar sonucunda AIP değerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bu çalışma heterojen hasta grubunun içermesi, BB tanılı hastaların sağlıklı kontrollerle kıyaslanması ve atak dönemi özelliklerinin hesaba katılmaması açısından bizim çalışmamızla farklılıklar göstermektedir (186). Özellikle unipolar depresyonda KVH' ın genel popülasyona göre artmış olduğu ve aterojenik indekslerin bunu anlamada potansiyel olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (187). Yine bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan önceki çalışmalar, yüksek kolesterol seviyeleri gibi spesifik KVH risk faktörleri üzerine odaklanmış ve normal popülasyondan artmış bir risk saptamıştır. Bununla birlikte, depresif semptomların mı yoksa manik semptomların mı KVH riski sonuçlarına

güçlü etki ettiği açık değildir (188). McEwen ve ark. yaptıkları çalışmada BB tanılı hastaların duygudurum ataklarının ‘allostatik yük’ vasıtasıyla artmış KVH yüke sebep olabileceğine dikkat çekilmiş ancak atakların niteliğine ve arasındaki farklara vurgu yapılmamıştır (189). Literatürde buna benzer çalışmaların yoğunluğu fazla olmakla beraber nispeten az sayıda çalışma BB tanılı hastaların KVH riskini değerlendirirken duygudurum semptomları, atak nitelikleri ve aterojenik indeksler üzerine yoğunlaşmıştır.

Kalelioğlu ve ark’ nın BB tanısı olan hastalarda KVH riskini değerlendirdiği başka bir çalışmada, manik atak yaşayan 44, depresif atak yaşana 35, ötimik durumda olan 42 BB tanılı hasta ve yaş, cinsiyet ve sigara içme durumu açısından eşleştirilmiş ve 41 sağlıklı kontrol alınarak, AIP değerleri kıyaslanmıştır. Çalışmaya göre BB depresif atak durumunda, AIP değeri manik, ötimik durum ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (144). Çalışmada depresif atak durumunda manik atak durumuna göre AIP değerinin anlamlı yüksek saptanması çalışmamızla benzerlik göstermiş olsa da çalışmaya alınan hasta grubunun tamamının erkek cinsiyetten oluşması, örneklem sayısının bizim çalışmamızdan daha az olması ve örneklemin BB karışık atak dönemlerini içermemesi, çalışmamızla kıyaslama güçlükleri doğurmaktadır.

Nunes ve ark. yaptığı çalışmada oksidatif stresin artışı, azalmış endojen antioksidanların varlığı, antiinflamatuvar ajanlar, artmış aterojenik indeksler (artmış AIP, Castelli indeksleri), major depresif bozukluk ve bipolar bozukluk tanılı hastalarının KVH riskini tanımlamada pozitif korelasyon göstermiş, ancak bu çalışma hasta popülasyonun heterojen seçimi ve BB’ nin atak dönemlerini değerlendirmemiş olması nedeniyle bizim çalışmamızdan farklılık göstermektedir (190).

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda depresif belirtilerin KVH riski açısından etkilerine bakıldığında, 118 bipolar bozukluk tanılı hasta kohortunda yapılan bir çalışmada duygudurum semptomları ile Framingham risk skoru ile tahmin edilen 10 yıllık KVH riski arasındaki ilişki incelenmiş, bu sebeple depresif ve manik ataklar karşılaştırılmış ve manik semptomların değil, depresif semptomların bipolar bozukluğu olan hastalarda uzun vadeli KVH riskinin artmasıyla güçlü bir

şekilde ilişkili olduğuna vurgu yapılmıştır. Depresif belirtiler ayrıca yüksek kan basıncı, glikoz, hiperlipidemi ve VKİ ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Aksine, manik semptomlar, depresif semptomlar kontrol edildikten sonra KVH risk faktörleriyle çok az ilişkiye sahipti. BB tanılı bir grup hasta arasında manik ve depresif semptomlar ile uzun vadeli KVH risk faktörleri arasındaki ilişkiyi göstermek açısından dikkat çekici bir çalışma niteliğindedir. Bu çalışma depresif durumun maniye göre KVH riskinde artış göstermesi çalışmamızla benzerlik göstermekte olup, aterosklerik indeksler yerine Framingham risk skorlamasının kullanılması, karışık atak döneminin ele alınmamış olması nedeniyle çalışmamızdan farklılık göstermektedir (191).

Kalelioğlu ve ark. yaptığı başka bir çalışmada BB manik dönemde olan hastaların KVH risk faktörlerinin durumu ve tedavi ile değişimleri araştırılmıştır. Çalışmaya manik dönemdeki 68 BB tanılı hasta, yaş-cinsiyet uyumlu 60 sağlıklı kontrol ile kıyaslanıldı. CRI-I, CRI-II, AIP ve AC parametreleri tedavi öncesi ve sonrası hesaplanmıştır. Tedavi öncesi manik dönem hastaları ve kontroller arasında CRI-I, CRI-II ve AC açısından fark saptanmamıştır. Çarpıcı bir şekilde kontrollerle karşılaştırıldığında tedavi öncesi manik grupta ortalama AIP değerleri yoluyla azalmış kardiyovasküler risk gözlemlenmiştir. BB manik dönem hastaları tüm kardiyovasküler risk indeksleri açısından kontrollere benzemektedir. Hastaların ortalama AIP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olmasına rağmen ( $p = 0.031$ ), hasta ve kontrolleri düşük, orta ve yüksek risk gruplarında olmalarına göre karşılaştırıldığında anlamlılığın kaybolduğu belirtilmiştir. Çalışmada sonuç olarak manik durumun aterosklerik risk üzerinde olumlu etkisi olabilir veya en azından hiçbir ek etkisi olmayabilir sonucuna varılmış; bu durum maninin öforik haliyle, hızlanmış aktivite artışıyla ve buna bağlı metabolizma artışına sebep olarak, lipit profilleri üzerine olan etkileriyle ilişkilendirilmiştir (146). Manik dönem klinik özellikleri içinde psikomotor aktivitede hızlanma, öfori, uyku miktarında azalma, yeni ilgi alanları, davranış aktivasyonunda belirgin artış gibi durumlar söz konusudur (186). Çalışmamızdaki manik atak dönemindeki aterosklerik indekslerin, depresif ve karışık atak dönemlere göre düşük olmasının, manik dönemin klinik özellikleri sebebiyle metabolizma hızındaki artışa bağlı olabileceğini akla getirmektedir. Özellikle BB tanılı hastaların yaklaşık %40-50' si ilk dönemden sonra iki yıl içinde

ikinci manik dönem geçirirken yaklaşık %70-80' inin de ilk 5 yıl içinde en az bir yeni manik dönem geçirdiğine dair bulgular mevcuttur (21).

Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler mortalite, toplumun geri kalanına oranla BB tanılı bireylerde daha yüksek oranda saptanmıştır. Artan mortalite riskinin altta yatan nedenleri arasında ise obezite, HT, DM ve HL gibi risk faktörlerinin BB tanılı bireylerde daha yüksek oranda görülmesi gösterilebilir. KVH risk faktörlerinin birçoğunu içeren metabolik sendrom, özellikle BB tanılı hastalarda yüksek riskli bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda artan metabolik sendrom ve beraberinde ortaya çıkan lipid profil bozuklukları KVH için güçlü predispozan faktörlerdir (10). Popülasyon tabanlı prospektif bir çalışma, bipolar bozukluğu olan hastalar için kardiyovasküler morbidite insidansının, Kanada'daki genel popülasyona kıyasla 1,66 kat daha yüksek olduğunu bulmuştur (192). Sağlıksız yaşam tarzı (fiziksel egzersiz eksikliği, yetersiz beslenme, sigara ve hastalıkla ilgili etkiler gibi), sık depresif ataklar, negatif belirtiler, genel sağlık hizmetlerine sınırlı erişim ve psikotrop ilaç tedavisinin olumsuz metabolik etkileri gibi durumların BB tanılı hastalarda KVH riskine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (140),(193). Bizim çalışmamızda da atak niteliğinden bağımsız hastaların tamamındaki AIP değerlerinin, KVH riski sınıflandırmasına göre dağılımları incelendiğinde %65,8' inin yüksek riskli, %16,1' inin orta riskli ve % 18,1' inin ise düşük riskli olduğu görülmüştür. Bu bilgiler hasta popülasyonumuzun %81,9' unun atak dönemlerinde KVH açısından anlamlı şekilde risk taşıdığını göstermektedir. Bu bulgu literatürde vurgulanan BB tanılı hastalarda yaşam boyu artan KVH riskinin yanı sıra, hastaların büyük bir kısmının hastalığın atak dönemlerinde de artmış bir KVH yükü olduğunu vurgulamaktadır. Literatürdeki çalışmalar hekimlerin hiperlipidemisinin eşlik ettiği bipolar bozukluğu olan genç yetişkinler için hassasiyet göstermesi ve sınırda hiperlipidemi varlığında dahi lipid düşürücü tedaviyi geciktirmemesi gerektiğini vurgulamaktadır (194). Bu anlamda çalışmamız rutin lipit profilinin yanı sıra aterosjenik indeks ölçümleriyle yapılan risk değerlendirmesi sayesinde hekimlerin tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayabilir.

Atak nitelikleri arasındaki AIP indeks değerlerinin, risk sınıflandırmalarına göre karşılaştırılmalarında ise depresif atak döneminde hastaların %78' inin yüksek

riskli, %15,4'ünün orta riskli, karışık atak döneminde hastaların %68,9' ının yüksek riskli, %13,3'ünün orta riskli, manik atak döneminde hastaların %54,7' sinin yüksek riskli, %19,4' ünün orta riskli kategorisinde yer aldığı bulunmuştur. Bu bulgular KHV riskinin depresif atak sırasında en yüksek olduğunu desteklemektedir. Duygudurum bozukluğu hastalarında mevcut depresif ataklar azalmış fiziksel aktivite ve sedanter yaşam ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum BB hastalarının da depresif atak dönemlerinde KHV riski yönünden daha riskli olduğuna işaret etmiştir (195). Yine BB depresif atak sırasında, iştah artışı, kilo alımına neden olan karbonhidrattan zengin gıdaların aşırı alımı, kardiyak otonomik dengesizlik ve artan kan pıhtılaşması gibi faktörler de KVH riskine katkıda bulunabilmektedir (140). Bu durum depresif epizod sayısı ile KVH riski arasında bir bağlantı olup olmadığı sorusunu da aklımıza getirmektedir. Literatüre baktığımızda özellikle bununla ilgili yapılan çalışmaların kısıtlı olduğunu görmekteyiz. Bir çalışmada atak sayısı ile risk arasındaki bağlantının henüz netlik kazanmadığı vurgusu yapılmıştır (189). Ancak geçirilmiş depresif epizod sayısı ile KVH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren klinik araştırmalar da bulunmaktadır (196),(197). Surtess ve ark. yapmış olduğu çalışmada 3 kez ve üzerinde geçirilen depresif atakların riski arttırdığına dair veriler bulunmaktadır (197). Scherrer ve ark.' nın ikiz erkek bireyler ve sağlıklı kontrollerle yaptığı bir çalışmada, depresif belirtilerin bir aydan uzun sürmesi ile KVH arasında pozitif ilişkiye işaret edilmiş olsa da, depresif dönemin 180 günden uzun sürdüğü olgularda bu ilişki gösterilememiştir (198). Ayrıca lipid profili bozukluklarını ve subklinik aterosklerozun geçirilmiş depresif epizot sayısı ile ilişki olduğunu gösteren ikinci düzey kanıt değeri taşıyan çalışmalar da mevcuttur. Tekrarlayan depresif epizod sayısı ile aterosklerotik plak gelişimi arasındaki ilişki karotis ultrasonografisi, koroner ve aort bilgisayarlı tomografi incelemeleri ile doğrulanmıştır. Aynı çalışmalarda geçirilmiş bir majör depresif bozukluk epizodu aterosklerotik değişikliklerle ilişki bulunmamışken, aynı çalışmanın izleminde tekrarlayıcı depresyonu olan kadınlarda koroner arter kalsifikasyonunun daha hızlı progresyon gösterdiği tespit edilmiştir (199)

Çalışmamız Bipolar Bozukluğu olan bireylerin farklı atak dönemleri arasındaki kardiyovasküler hastalık riskinin, birbirleriyle karşılaştırılması için tasarlanmıştır. Karşılaştırmaları yaparken kullandığımız aterojenik indeksler, rutin lipit parametrelerinden türetilen klinik değerlendirme yöntemleridir. Çalışmamızda incelemiş olduğumuz hastalığın farklı atak dönemleri arasında (manik atak, depresif atak, karışık atak) hastaneye yatış sırasındaki KVH riski karşılaştırmalarında, depresif atak dönemi karışık atak döneminden, karışık atak dönemi de manik atak döneminden daha yüksek riskli bulunmuştur. Atak dönemlerindeki indeks ( aterojenik plazma indeksi , kastelli indeks-1 , kastelli indeks-2 ve aterojenik katsayı ) değerlerinin birbirleriyle olan ilişkilerini inceledğimizde ise tüm aterojenik indeks ölçümleri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmıştır. Tevfik Kal. ve ark yaptığı çalışmada AIP ve diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki önemli korelasyonlar, AIP'nin, KVH için yüksek risk altındaki BB olan bireyleri belirlemede mutlak lipit parametrelerinden daha yararlı olabileceğini göstermektedir (150). Bizim çalışmamızdan bundan farklı olarak BB olan hastaların farklı atak dönemlerindeki indeks değerlerinin birbirleriyle olan ilişkisini de incelemiştir. Yani AIP, CRI-1, CRI-2 ve AC değerlerindeki artışların KVH riski artışıyla bağlantısı, istatistiksel olarak anlamlı olduğu gibi bu değerlerden, herhangi bir tanesinin artışı diğer değer için de anlamlılık teşkil etmektedir. Literatürdeki mevcut bilgilerimize göre üç dönemdeki indeks karşılaştırmalarının yapıldığı başka bir çalışma bulunmamaktadır.

## **KISITLILIKLARI VE AVANTAJLI YÖNLERİ**

### **KISITLILIKLAR**

- Çalışmamızın kesitsel olması.
- Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının KVH riski ve lipit profili için önemli olan günlük alışkanlıkları, beslenme tarzı, fiziksel aktiviteleri,

tütün kullanımı gibi yaşam tarzı faktörlerini sistematik olarak değerlendirmemiş olması.

- Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının, lipid profilini etkileme ihtimali olan, mevcut medikal tedavi içeriğinin değerlendirilmemiş olması.
- Çalışmaya dahil edilen hastaların çalışma öncesinde var olan total KVH riski profillerinin değerlendirilmemiş olması.
- Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının kullanmış olduğu ilaçlar her ne kadar benzer ilaç grupları olsa da birebir aynı etken madde ve aynı dozda olmamaları sebebiyle ilaç etkilerinin tam olarak dışlanamamış olması.
- Çalışmaya dahil edilen hasta dosyaları her ne kadar deneyimli klinisyenler tarafından ayrıntılı incelenip eksik veya hatalı olduğu düşünülen dosya içerikleri çalışmaya dahil edilmese de sosyodemografik bilgiler hasta ve yakınlarının beyanına dayalı olması.

### **AVANTAJLI YÖNLERİ**

BB tanılı hastaların KVH riskini, aterosklerotik indeksler aracılığıyla değerlendiren çalışmalar literatürde mevcuttur. Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonunun her üç atak dönemindeki (manik atak, karışık atak, depresif atak) hastalardan oluşması diğer çalışmalarda bulunmayan avantajlı bir özellik olarak görülebilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

BB tanılı hastalarda KVH riskinin artmış olduğunu bilmekteyiz. BB tanılı hastaların geçirdikleri atak sayılarının ve bu atakların niteliklerinin KVH riski ile olan ilişkisi tartışmaya açıktır. Çalışmamızdan edindiğimiz bulgular, BB tanısı olan hastaların farklı atak dönemlerindeki KVH riskinin saptanmasında, aterojenik indekslerin kullanılabileceği yönündedir. BB tanısı olan hastaların atakları kıyaslandığında depresif belirtiler ile artmış KVH riski arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda karışık atak dönemlerinin manik döneme göre daha yüksek, depresif döneme göre ise daha az risk taşıdığı saptanmıştır.

Bu grupta sonuçları iyileştirmek ve önlenebilir mortaliteyi azaltmak için duygudurum belirtilerinin yanı sıra KVH risk faktörlerinin yönetimine odaklanan uygun maliyetli programların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Özellikle kronik ruhsal bozukluğu olan hastalar arasında KVH risk faktörleri başta olmak üzere tıbbi bakım yönetimine olan ihtiyaç giderek artmaktadır. BB tanılı hastalarda aterojenik indekslerin kullanımı yoluyla KVH riskinin saptanması, tedavi algoritmaları ve uygulama biçimleri açısından atak dönemleri arasındaki güncel yaklaşımlara katkı sağlayabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği Tanı Ölçütleri Başvuru Kitabı DSM V. Beşinci Ba. Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabından Çeviri. Hekimler Yayın Birliği; 2013. 517–96 p.
2. Sadock BJ, Sadock VA RP. Kaplan & Sadock Psikiyatri. 11th ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2016.
3. World Health Organization N. The Global Burden of Disease: 2004 update [Internet]. Vol. 2010, Update. 2008 [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20093115581>
4. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder [Internet]. Vol. 48, Biological Psychiatry. Biol Psychiatry; 2000 [cited 2020 Sep 7]. p. 445–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018218/>
5. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: Risks and management [Internet]. Vol. 11, CNS Spectrums. Cambridge University Press; 2006 [cited 2020 Sep 7]. p. 465–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16816785/>
6. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Monteboni F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: Epidemiology, characteristics and major risk factors [Internet]. Vol. 143, Journal of Affective Disorders. J Affect Disord; 2012 [cited 2020 Sep 7]. p. 16–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22763038/>
7. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder [Internet]. Vol. 67, Psychosomatic Medicine. Psychosom Med; 2005 [cited 2020 Sep 7]. p. 1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15673617/>
8. Gomes FA, Almeida KM, Magalhães P V., Caetano SC, Kauer-Sant’Anna M, Lafer B, et al. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: A report from the Brazilian Research Network in Bipolar Disorder. Rev Bras Psiquiatr. 2013;35(2):126–30.
9. Edgcomb J, Shaddock T, Hellemann G, Brooks JO. High-Risk Phenotypes of Early Psychiatric Readmission in Bipolar Disorder With Comorbid Medical Illness. Psychosomatics [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Sep 7];60(6):563–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279490/>
10. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. Ann Clin psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr. 2011;23(1):40.
11. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: A meta-analysis of prevalence rates and moderators [Internet]. Vol. 170, American Journal of Psychiatry. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2020 Sep 7]. p. 265–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23361837/>
12. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? [Internet]. Vol. 141, Journal of Affective Disorders. J Affect Disord; 2012 [cited 2020 Sep 7]. p. 1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22497876/>

13. Koleva DI, Andreeva-Gateva PA, Orbetzova MM, Atanassova IB, Nikolova JG. Atherogenic Index of Plasma, Castelli Risk Indexes and Leptin/Adiponectin Ratio in Women with Metabolic Syndrome. *Int J Pharm Med Res* [Internet]. 2015;3(5):12–6. Available from: [https://www.woarjournals.org/admin/vol\\_issue2/upload Image/IJPMR031506.pdf](https://www.woarjournals.org/admin/vol_issue2/upload Image/IJPMR031506.pdf)
14. Mannangi NB. Novel Lipid Indices in Chronic Kidney Disease. *Natl J Med Res*. 2015;5(5):39–42.
15. Öztürk M, Uluşahin A. Duygudurum Bozuklukları. 13. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ankara; 2015. 261–326 p.
16. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları (14. Baskı) [Internet]. 14. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.; 2016. 248–189 p. Available from: 189-248
17. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(1):90–100.
18. Del Barrio V. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. American Psychiatric Publishing; 2016.
19. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones PB, Van Os J, et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):257–62.
20. Işık E. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Rotatıp Kitapevi. 2013;43–4.
21. Organization WH. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization; 2002.
22. Cardno AG, Owen MJ. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull*. 2014;40(3):504–15.
23. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *Bipolar Disord Sci Ment Heal*. 2019;36(9878):29–38.
24. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1654–62.
25. Curtis D, Vine AE, McQuillin A, Bass NJ, Pereira A, Kandaswamy R, et al. Case-case genome-wide association analysis shows markers differentially associated with schizophrenia and bipolar disorder and implicates calcium channel genes. *Psychiatr Genet*. 2011;21(1):1–4.
26. Beitelshes AL, Navare H, Wang D, Gong Y, Wessel J, Moss JI, et al. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(4):362–70.
27. Shirahata E, Iwasaki H, Takagi M, Lin C, Bennett V, Okamura Y, et al. Ankyrin-G regulates inactivation gating of the neuronal sodium channel, Nav1.6. *J Neurophysiol*. 2006;96(3):1347–57.
28. Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Yamamori H, et al. Impact on schizotypal personality trait of a genome-wide supported psychosis variant of the ZNF804A gene. *Neurosci Lett*. 2011;495(3):216–20.

29. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ. Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. *Acta Neuropsychiatr.* 2000;12(3):69–72.
30. Saddock B, Saddock V. Clinic Pyschiatry. In: Aydın H, Bozkurt A (çeviri editörü), editors. *Klinik Psikiyatri.* 11. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd. Şti.; 2016. p. 349–50.
31. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. In: Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003. p. 467–627.
32. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry.* 2017;22(5):666–79.
33. Swann AC, Stokes PE, Secunda SK, Maas JW, Bowden CL, Berman N, et al. Depressive mania versus agitated depression: biogenic amine and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Biol Psychiatry.* 1994;35(10):803–13.
34. Peters A, Conrad M, Hubold C, Schweiger U, Fischer B, Fehm HL. The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: New insight from positive feedback. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(1):R83–98.
35. Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, Dos Santos BTMQ, Sartori J, Eisele B, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(1).
36. Cervantes P, Gelber S, Ng Ying Kin FNK, Nair VNP, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2001;26(5):411–6.
37. Franco C, Pacchiarotti I, Vieta E. Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(4):223–8.
38. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2005;28(2):443–67.
39. Bowlby J. Maternal care and mental health. Vol. 2. World Health Organization Geneva; 1951.
40. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry. Vol. 1. lippincott Williams & wilkins Philadelphia, PA; 2000.
41. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* (80- ). 2002;297(5582):851–4.
42. Masten AS. Ordinary magic: Resilience processes in development. *Am Psychol.* 2001;56(3):227.
43. Quinton D, Rutter M, Liddle C. Institutional rearing, parenting difficulties and marital support. *Psychol Med.* 1984;14(1):107–24.
44. Rutter M. Implications of resilience concepts for scientific understanding. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1094(1):1–12.
45. Collishaw S, Pickles A, Messer J, Rutter M, Shearer C, Maughan B. Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: Evidence from a community sample. *Child Abuse Negl.* 2007;31(3):211–29.

46. Otto MW, Perlman CA, Wernicke R, Reese HE, Bauer MS, Pollack MH. Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder: a review of prevalence, correlates, and treatment strategies. *Bipolar Disord*. 2004;6(6):470–9.
47. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(4):342–9.
48. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;933(1):222–34.
49. Scola G, Andreazza AC. Current state of biomarkers in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(12):514.
50. Roda Â, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends psychiatry Psychother*. 2015;37(1):3–11.
51. Colpo GD, Leboyer M, Dantzer R, Trivedi MH, Teixeira AL. Immune-based strategies for mood disorders: facts and challenges. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(2):139–52.
52. Pfaffenseller B, Fries GR, Wollenhaupt-Aguiar B, Colpo GD, Stertz L, Panizzutti B, et al. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(7):827–42.
53. Morris G, Walder K, McGee SL, Dean OM, Tye SJ, Maes M, et al. A model of the mitochondrial basis of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:1–20.
54. Rowland T, Perry BI, Upthegrove R, Barnes N, Chatterjee J, Gallacher D, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry*. 2018;213(3):514–25.
55. Leboyer M, Berk M, Yolken RH, Tamouza R, Kupfer D, Groc L. Immuno-psychiatry: an agenda for clinical practice and innovative research. *BMC Med*. 2016;14(1):1–8.
56. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696–709.
57. Munkholm K, Bräuner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1119–33.
58. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):804–17.
59. Kessing L V, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):51–64.
60. Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci*. 2009;42(2):81–9.
61. Munkholm K, Vinberg M, Kessing L V. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2016;21(2):216–28.

62. Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC, Teixeira AL. The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2–3):117–22.
63. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord*. 2010;12(6):638–46.
64. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2009;61(6):822–9.
65. Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler*. 2004;10(5):575–81.
66. Poulsen HE, Specht E, Broedbaek K, Henriksen T, Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, et al. RNA modifications by oxidation: A novel disease mechanism? *Free Radic Biol Med*. 2012;52(8):1353–61.
67. Jacoby AS, Vinberg M, Poulsen HE, Kessing LV, Munkholm K. Increased DNA and RNA damage by oxidation in patients with bipolar I disorder. *Transl Psychiatry*. 2016;6(8):e867.
68. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;104(1–3):91–5.
69. Liu H-C, Yang Y-Y, Chou Y-M, Chen K-P, Shen WW, Leu S-J. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol*. 2004;150(1–2):116–22.
70. Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord*. 2004;82(2):309–13.
71. Knijff EM, Nadine BM, Kupka RW, De Wit HJ, Ruwhof C, Akkerhuis GW, et al. An imbalance in the production of IL-1 $\beta$  and IL-6 by monocytes of bipolar patients: Restoration by lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2007;9(7):743–53.
72. Barbosa IG, Huguët RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor i in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(2):139–43.
73. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):15–25.
74. Kato T, Hayashi-Takagi A, Toyota T, Yoshikawa T, Iwamoto K. Gene expression analysis in lymphoblastoid cells as a potential biomarker of bipolar disorder. *J Hum Genet*. 2011;56(11):779–83.
75. Munkholm K, Peijs L, Kessing LV, Vinberg M. Reduced mRNA expression of ptgds in peripheral blood mononuclear cells of rapid-cycling bipolar disorder patients compared with healthy control subjects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(5):1–9.
76. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, Vargas R da S, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: A possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett*. 2007;421(1):33–6.
77. 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. *J Affect Disord*. 2012;136(1–2):110–6.

78. Barbosa IG, Pessoa Rocha N, Huebra L, Oliveira C, Nobre V, Teixeira AL. Not all inflammatory biomarkers are elevated in bipolar disorder: Evidence for procalcitonin. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):e29–30.
79. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, Kauer-Sant’Anna M, Klamt F, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8):784–6.
80. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*. 2010;15(4):384–92.
81. Bezchlibnyk YB, Wang J, McQueen GM, Young LT. Gene expression differences in bipolar disorder revealed by cDNA array analysis of post-mortem frontal cortex. *J Neurochem*. 2001;79(4):826–34.
82. Dean B, Gibbons AS, Tawadros N, Brooks L, Everall IP, Scarr E. Different changes in cortical tumor necrosis factor- $\alpha$ -related pathways in schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2013;18(7):767–73.
83. Nichols M, Townsend N, Rayner M. European cardiovascular disease statistics. *Eur Hear Netw Eur Soc Cardiol*. 2012;3:10–123.
84. Mendis S, Armstrong T, Bettcher D, Branca F, Lauer J, Mace C, et al. Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organisation. World Health Organization; 2014. 9 p.
85. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: Prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: A report from the american college of cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25 SUPPL.):S1–49.
86. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667–78.
87. Abubakar II, Tillmann T, Banerjee A. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71.
88. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–911.
89. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*. 1999;353(9147):89–92.
90. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF, oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. *İstanbul Türkiye*. 2003;12–4.
91. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PWF, Semplos CT, Sundström J, Kannel WB, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):393–402.

92. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy. Findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *J Am Med Assoc.* 1999;282(21):2012–8.
93. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *J Am Med Assoc.* 2005;293(15):1868–74.
94. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KMV, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: National and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med.* 2015;163(4):245–53.
95. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: A population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1736–43.
96. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 1999;353(9164):1547–57.
97. Charchar FJ, Bloomer LDS, Barnes TA, Cowley MJ, Nelson CP, Wang Y, et al. Inheritance of coronary artery disease in men: An analysis of the role of the y chromosome. *Lancet.* 2012 Mar 10;379(9819):915–22.
98. Berg AO, Baird MA, Botkin JR, Driscoll DA, Fishman PA, Guarino PD, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Family History and Improving Health: August 24-26, 2009. NIH Consens State Sci Statements [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2020 Jul 11];26(1):1–19. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0000605-200912150-00165>
99. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2020 Jul 11];63(25 PART B):2960–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.003>
100. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2018 Sep 1;93(9):1213–23.
101. Miura K, Daviglus ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: The Chicago heart association detection project in industry. *Arch Intern Med* [Internet]. 2001 Jun 25 [cited 2020 Jul 11];161(12):1501–8. Available from: <https://jamanetwork.com/>
102. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [Internet]. Vol. 311, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2014 [cited 2020 Jul 11]. p. 507–20. Available from: <https://jamanetwork.com/>

103. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging?: The Framingham Heart Study. *Circulation* [Internet]. 2001 Mar 6 [cited 2020 Jul 11];103(9):1245–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.103.9.1245>
104. Yusuf PS, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
105. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* [Internet]. 1992 Jun [cited 2020 Jul 11];85(6):2025–33. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.85.6.2025>
106. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. 1995. *Atheroscler Suppl*. 2004;5(3):91–7.
107. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *J Am Med Assoc*. 1998;279(20):1615–22.
108. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *Br Med J*. 1991;303(6797):276–82.
109. Obezite T, Grubu HÇ. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017; 11-19.[İnternet: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği]. Erişim [http://www.temd.org.tr/files/file/OBEZITE\\_TTK\\_web.pdf](http://www.temd.org.tr/files/file/OBEZITE_TTK_web.pdf).
110. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the Most Widely Used but Also Widely Criticized Index Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2016. p. 443–55.
111. Medina-Inojosa JR, Batsis JA, Supervia M, Somers VK, Thomas RJ, Jenkins S, et al. Relation of Waist-Hip Ratio to Long-Term Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2018;121(8):903–9.
112. Ezzati M, Lopez AD. Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tob Control*. 2004;13(4):388–95.
113. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update [Internet]. Vol. 43, *Journal of the American College of Cardiology*. Journal of the American College of Cardiology; 2004 [cited 2020 Jul 17]. p. 1731–7. Available from: <https://www.onlinejacc.org/content/43/10/1731>
114. Inoue T. Cigarette Smoking as a Risk Factor of Coronary Artery Disease and its Effects on Platelet Function. *Tob Induc Dis* [Internet]. 2004 Mar 15 [cited 2020 Jul 17];2(1):27. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1617-9625-2-1-27>
115. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(6):883–95.
116. Gans ROB. The Metabolic Syndrome, Depression, and Cardiovascular Disease: Interrelated Conditions that Share Pathophysiologic Mechanisms. *Med Clin North Am*. 2006;90(4):573–91.

117. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(1):1–6.
118. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486.
119. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968–77.
120. Grundy SM, Barnett JP. Metabolic and health complications of obesity. In bone RC, ed. *Dis Mosby Year B*. 1990;36(12):643–731.
121. Alpert MA, Hashimi MW. *Obes Hear Am J Med Sci*. 1993;306:117–23.
122. Koch R, Sharma AM. Obesity and cardiovascular hemodynamic function. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(2):127–30.
123. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006;48(5):787–96.
124. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy weight and obesity prevention: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):1506–31.
125. Shephard RJ. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Yearb Sport Med*. 2012;2012(9771):207–8.
126. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis*. 1999;144(1):199–209.
127. Bogers RP, Bemelmans WJE, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: A meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1720–8.
128. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103(6 I):1175–82.
129. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2014 Jul 1 [cited 2020 Jul 20];63(25 PART B):2985–3023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239920/>
130. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE - EXECUTIVE SUMMARY Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.aace. Endocr Pract>. 2017;23(4):479–97.
131. M. İYKMSSA. Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Derg*. 2008;6(3):168–74.

132. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):24–38.
133. Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: Task force #2--What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):1874–86.
134. Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(8):e50–3.
135. Delibaş N, Tahan V. Lipoprotein Metabolizması ve Ateroskleroz ile İlişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2009;2(2).
136. Alsheikh-Ali AA, Kitsios GD, Balk EM, Lau J, Ip S. The vulnerable atherosclerotic plaque: Scope of the literature. *Ann Intern Med*. 2010;153(6):387–95.
137. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9(5):471–4.
138. Sezer M. Hassas yüksek riskli plak (ince kapsüllü fibroaterom): Hassas kan/hassas hasta. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2006;6(SUPPL. 1):8–12.
139. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa PK, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953–62.
140. Koylan N. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 1999;27(7):483–90.
141. Smith EB, Thompson WD, Crosbie L, Stirk CM. Fibrinogen/fibrin in atherogenesis. *Eur J Epidemiol*. 1992;8(1 Supplement):83–7.
142. Catapano AL, Reiner Ž, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3–46.
143. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J*. 1993;70(1):49–55.
144. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345–61.
145. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Patients with Dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(10 SUPPL.):1K–34K.
146. Morriss R, Mohammed FA. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol*. 2005;19(6 SUPPL.):94–101.
147. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem*. 2001;34(7):583–8.

148. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. “Atherogenic index of plasma” (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol*. 2010;4(2):89–98.
149. Wakabayashi I, Daimon T. The “cardiometabolic index” as a new marker determined by adiposity and blood lipids for discrimination of diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2015;438:274–8.
150. Kalelioğlu T, Unalan P, Kök B, Sözen Ş, Yüksel Ö, Akkuş M, et al. Atherogenic index of plasma as a cardiovascular risk marker in manic, depressive, and euthymic stages of bipolar disorder. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(1):32–8.
151. Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK, Tyagi S, Delhi N. Atherogenic index of plasma, castelli risk index and atherogenic coefficient - new parameters in assessing cardiovascular risk. *Int J Pharm Biol Sci*. 2013;3(3):359–64.
152. Kalelioglu T, Genc A, Karamustafalioglu N, Emul M. Assessment of cardiovascular risk via atherogenic indices in patients with bipolar disorder manic episode and alterations with treatment. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2017 Nov 1;11:S473–5.
153. Cai G, Shi G, Huang Z. Gender specific effect of CETP rs708272 polymorphism on lipid and atherogenic index of plasma levels but not on the risk of coronary artery disease A case-control study. *Med (United States)*. 2018;97(49).
154. Wu TT, Gao Y, Zheng YY, Ma YT, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): A novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):197.
155. Lehto SM, Hintikka J, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, et al. Low HDL cholesterol associates with major depression in a sample with a 7-year history of depressive symptoms. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1557–61.
156. Åucka A, Arabska J, Fife E, Kroc A, Sołtysik BK, Kłoszewska I, et al. Atherogenic Indices Are Increased in Elderly Patients with Unipolar Depression-Case-Control Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(6):291–5.
157. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2–3):174–85.
158. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102(20):2473–8.
159. Halaris A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. In: *Inflammation-Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications*. Springer; 2016. p. 45–70.
160. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Supplement):C7–12.
161. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Netherlands Hear J*. 2017;25(4):231–42.
162. Gaupp R, Berrios GE, Pomarol-Clotet E. Depressive states in old age. *Hist Psychiatry*. 2000;11(42):213–5.

163. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(10):915–22.
164. Sönmez YE, Aki SÖE. Vasküler Depresyon/Vascular Depression. *Noro-Psikiyatri Ars*. 2013;50(1):1.
165. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):963–74.
166. Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, Deeg DJH, Schoevers RA, Van Eijk JTM, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(3):221–7.
167. Eaton WW, Fogel J, Armenian HK. The consequences of psychopathology in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. *Med Psychiatr Comorbidity over Life Span*. 2006;2:21–38.
168. Salaycik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, Nguyen A-H, Brady SM, Kase CS, et al. Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2007;38(1):16–21.
169. Alexopoulos GS. Depression and cerebrovascular disease: what is to be done? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(2):129–30.
170. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20(3):131–7.
171. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Perez J, Rodriguez A, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;106(1–2):197–201.
172. Grundy SM. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
173. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 1999;22(SUPPL. 3):C10.
174. İbiloğlu AO, Çayköylü A. Bipolar-I, Bipolar-II ve Majör Depresif Bozuklukta Ayrışan Sosyodemografik, Klinik ve Mizaç Özellikleri. *Türk Psikiyatr Derg*. 2011;22(3).
175. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky A V. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7(4):326–37.
176. Goodwin F, Jamison K. *Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford (Oxford University Press) 2007. 2007 [cited 2020 Sep 6]; Available from: <https://opus4.kobv.de/opus4-Fromm/frontdoor/index/index/docId/27883>
177. Parmentier C, Etain B, Yon L, Misson H, Mathieu F, Lajnef M, et al. Clinical and dimensional characteristics of euthymic bipolar patients with or without suicidal behavior. *Eur Psychiatry*. 2012;27(8):570–6.
178. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, et al. Türkiye’de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. *Klin Psikofarmakol Bülteni-Bulletin Clin Psychopharmacol*. 2012;22(1):31–42.

179. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 2009;11(4):401–9.
180. Baldessarini RJ, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(5):383–92.
181. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(2):120–5.
182. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(3):241–51.
183. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(2):161–74.
184. Aminoff SR, Jensen J, Lagerberg TV, Hellvin T, Sundet K, Andreassen OA, et al. An association between affective lability and executive functioning in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2012;198(1):58–61.
185. Valentí M, Pacchiarotti I, Undurraga J, Bonnín CM, Popovic D, Goikolea JM, et al. Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(5):549–59.
186. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: A systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord.* 2014;168:210–23.
187. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L, et al. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: Results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(10):1078–85.
188. Silarova B, Giltay EJ, Van Reedt Dortland A, Van Rossum EFC, Hoencamp E, Penninx BWJH, et al. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: Comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. *J Psychosom Res.* 2015;78(4):391–8.
189. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: A meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry.* 2013;170(3):265–74.
190. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjwani G, Bouffard B, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: Implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv.* 2006;57(8):1140–4.
191. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry.* 2013;13(1):340.
192. Littlejohn R, Leslie F, Cookson J. Depot antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry.* 1994;165(DEC.):827–9.
193. Nunes SOV, Piccoli De Melo LG, Pizzo De Castro MR, Barbosa DS, Vargas HO, Berk M, et al. Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder. *J Affect Disord.* 2015 Feb 1;172:55–62.

194. Adibfar A, Saleem M, Lanctot KL, Herrmann N. Potential Biomarkers for Depression Associated with Coronary Artery Disease: A Critical Review. *Curr Mol Med* [Internet]. 2016 Feb 4 [cited 2020 Sep 17];16(2):137–64. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1566-5240&volume=16&issue=2&spage=137>
195. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Mallinger AG, Swartz HA, Buysse DJ, et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(6):528–33.
196. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):200–7.
197. de Melo LGP, Nunes SOV, Anderson G, Vargas HO, Barbosa DS, Galecki P, et al. Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2017;78:34–50.
198. Slomka JM, Piette JD, Post EP, Krein SL, Lai Z, Goodrich DE, et al. Mood disorder symptoms and elevated cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012;138(3):405–8.
199. Callaghan RC, Khizar A. The incidence of cardiovascular morbidity among patients with bipolar disorder: A population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *J Affect Disord*. 2010;122(1–2):118–23.
200. Kouidrat Y, Amad A, De Hert M. Emerging Drugs and Indications for Cardio-Metabolic Disorders in People with Severe Mental Illness. *Curr Pharm Des*. 2015;21(23):3317–24.
201. Frontini MG, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Awareness of hypertension and dyslipidemia in a semirural population of young adults: The Bogalusa Heart Study. *Prev Med (Baltim)*. 2003;36(4):398–402.
202. Vancampfort D, Probst M, Wyckaert S, De Hert M, Stubbs B, Rosenbaum S, et al. Physical activity as a vital sign in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2016;246:218–22.
203. Kendler KS, Gardner CO, Fiske A, Gatz M. Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: Phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):857–63.
204. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT. Depression and ischemic heart disease mortality: Evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(4):515–23.
205. Scherrer JF, Xian H, Bucholz KK, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med*. 2003;65(4):548–57.
206. Jones DJ, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA. Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(2):153–60.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I-Bireysel Bilgiler

Adı – Soyadı : Suat Yalçın

Doğum yeri ve tarihi : Niğde 18.08.1988

Uyruğu : TC

Medeni Durumu : Evli

İletişim adresi : Zuhuratbaba. Mah. Dr. Tefik Sağlam Cad. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, H Blok, 3. Kat, 3. Psikiyatri Servisi, Bakırköy/ İstanbul

Telefon : 05335835151

Yabancı dili : İngilizce ve Almanca

### II – Eğitimi

2007 – 2014 : Malatya İnönü Üniversitesi- İngilizce Tıp Fakültesi

2002 – 2006 : Niğde Anadolu Öğretmen Lisesi

1999- 2002 : Niğde Cumhuriyet İlköğretim Okulu

1994-1999 : Niğde Hazım Tepeyran İlköğretim Okulu

### III – Ünvanları

2014 : Pratisyen Hekim

### IV – Mesleki Deneyimi

2016 – 2020 : Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Psikiyatri Asistan Hekim

2014- 2015. : Niğde Çiftlik Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim

## **V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

European Collage of Neuropsychopharmacology

Psikofarmakoloji Derneği

Türkiye Nöropsikiyatri Derneği

Türkiye Psikiyatri Derneği

Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği

European Federation of Psychiatric Trainees

## **VI – Bilimsel İlgi Alanları**

Yayınları :

1-Murat İlhan Atagun, Ozge Canbek Atay, Ozlem Devrim Balaban, Derya Ipekcioglu, Baris Alpugan, Suat Yalcin, Almila Senat, Nesrin Karamustafalioglu, Mehmet Cem Ilnem, Ozcan Erel. Investigating the Impact of the ECT on Thiol-Disulphide Homeostasis in Depressive Disorders.

Psychiatry and Clinical Psychopharmacology - PCP. 2020; 30(2): 136-143

2-Yalcin S, Onur OS, Yalcin Didem, Aydın F, Bag S. Evaluationg the Relationship Between Premenstrual Dysphoric Disorder and 25 (OH)D3 Deficiency. Psychiatry and Clinical Psychoparmacology – Istanbul 2017, (2017 : 35).

## **VII - Bilimsel Etkinlikleri**

*Katıldığı Paneller ( Panelist Olarak )*

Biological and Clinical Markers in Bipolar Disorder ( 11th International Congress on Psychopharmacology, Antalya, Turkey )

İsveç'te Psikiyatri Asistan Deneyimi ( Panel 56, 54. Ulusal Psikiyatri Kongresi, İzmir , Türkiye )

Neden Asistan Hekim Komitesi (Panel 59, Ulusal ve Uluslararası Örgütlenmeler Neden Gereklidir ? ) ( 55. Ulusal Psikiyatri Kongresi, İstanbul, Türkiye )

*Sözel Bildiriler*

Bipolar Duygudurum Bozukluğu ve Şizofreni Hastalarına Bakım Veren Yükünün Karşılaştırılması ( 53. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Bursa, Türkiye )

### **VIII- Diğer Bilgiler**

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri :

Destekleyici Psiktoterapi ( Teorik ve Uygulamalı Süpervizyon ) Eğitimi –  
Türkiye Psikiyatri Derneği

Cinsel Eğitim Ve Tedavi Eğitimi (Modul 1& 2) – CETAD

Aile ve Evlilik Terapisi (Modül 1 & 2 - Prof. Dr. Hürol Fısıloğlu)

Psikodinamik Psikoterapiler Grup Süpervizyonları ( Prof. Dr. Mine Özmen )



## 9. EKLER

### EK 1 - HASTALARA YÖNELİK SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ FORMU

Tarih:

HASTANIN;

1. Adı Soyadı:

2. Yaş:

3. Cinsiyet:

1. Kadın

2. Erkek

4. Medeni Durum:

1.Bekar

2.Evli

3. Boşanmış

4.Dul

5. Eğitim düzeyi:

1. İlkokul

2. Ortaokul

3. Lise

4. Üniversite ve üstü

6. Çalışma Durumu:

1.Öğrenci

2. Çalışmıyor

3.Düzensiz çalışıyor

4. Çalışıyor

5. Emekli/Engelli maaşı alıyor

7.Daha önce çalışmış mı :

1. Hayır 2. Evet

8.Birlikte yaşadığı kişiler:

1. Yalnız
2. Aile
3. Arkadaş
4. Sosyal kurum

9. Nerede Yaşıyor:

1. İl
2. İlçe
3. Köy

10. Sigara Kullanımı:

1. Yok
2. <1 paket
3. >1 paket

11. Alkol Kullanımı:

1. Yok.
2. Var

12. Madde Kullanımı (son 6 ayda):

1. Yok
2. Var

13. Geçmiş Madde Kullanımı:

1. Yok
2. Var (varsa belirtiniz.....)

14. Tıbbi Rahatsızlık:

1. Yok
2. Var .....

15. Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü:

1. Yok
2. Var.....

16. Hastalık Süresi:

17. Başlangıç Yaşı:

18. Yatış Sayısı (toplam):

19. Ortalama Yatış Süresi:

20. Düzenli Tedavi Kullanma Durumu:

1. Hayır
2. Evet

21. İlaç Türü:

1. Tipik Antipsikotik :

2. Atipik Antipsikotik:

3. Klozapin. :

4. Kombinasyon :

22. Halen depo antipsikotik tedavisi alıyor mu

1. Yok
2. Var .....

23.Lityum kullanımı

1. Yok 2. Var .....

24.Ek Psikiyatrik Hastalık

1.Yok 2.Var .....

25.Suicid öyküsü

1.Yok 2.Var .....

26.Homisidal davranış öyküsü:

1. Yok 2. Var .....

27.Lipid Profili Değerleri

LDL .....

HDL .....

TG .....

Total Kolesterol .....

28.Aterojenik İndeksler

Castelli Risk İndeksi I :

Castelli Risk İndeksi II :

Plazma Aterojenik İndeksi (AIP) :

Aterojenik katsayı (AC). :