

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA METOBOLİK SENDROM
SIKLIĞI VE KLİNİK DEMOGRAFİK VERİLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz Yıldız

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr.Demet GÜLEÇ ÖYEKÇİN

Çanakkale 2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA METOBOLİK SENDROM SIKLIĞI
VE KLİNİK DEMOGRAFİK VERİLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz Yıldız

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Demet GÜLEÇ ÖYEKÇİN

Çanakkale

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Psikiyatri uzmanlık eğitimi
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 23/10/2013

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI VE
KLİNİK DEMOGRAFİK VERİLERLE İLİŞKİSİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Demet GÜLEÇ ÖYEKÇİN

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Yrd. Doç. Dr. Kürşat ALTINBAŞ
Yrd. Doç. Dr. Demet GÜLEÇ ÖYEKÇİN
Yrd. Doç. Dr. ELİF KARAAHMET

İmzası

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 25.10.2013 tarih ve 12013/40 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR
ÇOMÜ Tıp Fakültesi
DEKAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sevgi ve saygı içinde, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda desteğini gördüğüm, tez çalışmalarımın titizlikle yürütülmesini sağlayan değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Demet GÜLEÇ ÖYEKÇİN'e, asistanlığımın ilerleyen yıllarında beraber çalışma fırsatı bulduğum, daha iyi bir eğitim almamız için değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Doç.Dr. Bahadır BAKIM, Yrd.DoçDr. Kürşat ALTINBAŞ ve Yrd.Doç.Dr. Elif KARAAHMET' e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bana değerli vaktini ayıran Doç.Dr. Coşkun BAKAR' a teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında bana yardımlarını esirgemeyen kardeşim Gizem KUTLUAY'a, değerli arkadaşlarım Dr. Funda KIRTAY TÜTÜNCÜLER ve Dr. Ayşe AKAY'a teşekkür ederim.

Hep desteğini hissettiğim kıymetli eşim Dr. Yavuz YILDIZ'a ve tez yazım sürecinde oyun vaktinden çaldığımı düşündüğüm, bir kelebek gibi yüksüz minik kızım Defne'ye teşekkür ederim.

ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA METOBOLİK SENDROM SIKLIĞI VE KLİNİK DEMOGRAFİK VERİLERLE İLİŞKİSİ

GİRİŞ VE AMAÇ: Bipolar bozukluk önemli ölçüde morbidite, mortalite ve sağlıkla ilgili yüksek harcamalarla giden yineleyici ve süreğen bir bozukluktur. Metabolik sendrom koroner arter hastalığı, diyabet ve mortalite riskinde artışa neden olan ölümcül bir endokrinopatidir ve toplumdaki yaygınlığı giderek artmaktadır. Psikiyatrik hastalığı olanlar metabolik sendrom açısından topluma göre artmış risk altındadırlar. Bu çalışmanın amacı bipolar duygudurum bozukluğu hastalarında metabolik sendrom sıklığını incelemek ve klinik demografik özellikleri değerlendirmektir.

YÖNTEM: Çalışma bipolar duygudurum bozukluğu tanısı alan 80 ötimik hasta üzerinde yürütülmüştür. Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgi formu doldurulmuştur, tanı ve eş tanı SCID-I tanı ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların bel çevreleri, kilo ve boyları ölçülmüş, BKİ'leri hesaplanmış, kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Açlık kan Şekeri, HDL kolesterol ve trigliserit değerleri hastaların laboratuvar verilerinden elde edilmiştir. Metabolik sendrom tanısı ATP-III tanı ölçütleri kullanılarak konulmuştur. Ötimik duygudurum Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya alınan bipolar bozukluk tanılı hastaların %37.5'inde MS vardı. Hastaların %25'inde psikiyatrik ek tanı bulunmaktaydı. Psikiyatrik eş tanı alan bireylerde metabolik sendrom %40 olarak saptandı. Metabolik Sendrom oranı 35 yaş üstü grupta MS oranı (%45), 18-35 yaş arası bireylere göre (%22,2) yüksekti. Çalışmamızda cinsiyet, psikiyatrik eş tanı varlığı, özkıyım girişim ve tedavi seçiminde metabolik sendrom görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. Erkek ve kadın hastaların metabolik sendrom kriterleri karşılaştırıldığında trigliserit değerleri erkeklerde anlamlı olarak yüksekti.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Yaş ile birlikte metabolik sendrom sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bipolar bozuklukta metabolik sendromun gelişmesi ilaç kullanımı, yaşam tarzı, genetik, HPA sistem bozukluğu, hastalıkların mekanizmasındaki immunolojik faktörler gibi birçok nedene bağlı olabildiği için hastalar kişisel olarak değerlendirilmelidir. MS ile ilgili bu kadar değişkenin bir arada olması hasta popülasyonunda farklı birimlerde farklı oranların gözlenmesine neden olmakta ve yaygınlık çalışmalarının önemini arttırmaktadır. Bu sebeple bazal ve periyodik medikal değerlendirmeler bu hastaların ele alınmalarında standart bir bileşen haline gelmelidir.

ANAHTAR KELİMELELER: Bipolar Bozukluk, Metabolik Sendrom, Eş tanı, SCID

SUMMARY

INCIDENCE OF METABOLIC SYNDROM AMONG BIPOLAR DISORDER PATIENTS AND THEIR CLINIC DEMOGRAPHIC FEATURES

INTRODUCTION AND OBJECTIVE : Bipolar disorder is a chronic and relapsing disorder leading high rates of morbidity , mortality and excessive health care costs. The metabolic syndrom is a fatal endocrinopathy , causing coronary artery disease, diabetes mellitus and high mortality rates , has increasing prevalance at population. The psychiatric patients carry higher risk than population in regard to metabolic syndrom. The objective of this study is investigating the incidence of metabolic syndrom among bipolar disorder patients and evaluating their clinic and demographic features.

METHODS : 80 euthmic patient who have bipolar affective disorder accepted for research. The sociodemographic data and clinical information paper filled for each participant, their diagnosis and comorbidities evaluated with SCID-I diagnostic scale. Patients' waist circumference, weight and height measured, BMI calculated and blood pressure measured. Fasting blood glucose , HDL cholesterol and triglycerites blood level values obtained from labratory data of patients. The metabolic syndrome diagnose determined according to ATP-III diagnostic criteria. Euthymic mood is evaluated by using Young Mania Rating Scale and Hamilton Depression Rating Scale.

FINDINGS : The rate of metabolic syndrom found 37% among bipolar affective disorder patients inside study participants. Patients 25% had psychiatric comorbidities. The rate of metabolic syndrom found 40% among individuals who had psychiatric comorbidity. The metabolic syndrome incidence of ≥ 35 years old (45%) participants is higher than 18-35 years (22,2%) . Our study found no significant differance between metabolic syndrome rate and gender, psychiatric comorbidity , suicide attempt and treatment choice. However , men and women compared according to the criteria of metabolic syndrome, triglycerites blood level of men found significantly elevated than women.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The increasing metabolic syndrome rate is observed according to age . Bipolar affective disorder patients should be evaluated individually because of different metabolic syndrome predisposing factors like drug use, behavioural factors, genetics, HPA system disorder, immunologic factors working at mechanism of diseases. The variabilities of factors leading to metabolic syndrome could be in different combination therefore different rates observed at different units, and prevalence obtaining studies get higher importance. Therefore basal and periodic medical evaluations should be standart components at these patients approach.

KEY WORDS : Bipolar affective disorder, Metabolic syndrome, Comorbidity, SCID

İÇİNDEKİLER

İç kapak	i
Kabul- onay sayfası	ii
Teşekkür	iii
Özet ve anahtar sözcükler	iv
Summery and keywords	vi
İçindekiler	viii
Kısaltmalar	xi
Tablolar dizini	xii
1.Giriş ve amaç	1
2. Genel bilgiler	3
2.1. Tanım	3
2.2. Bipolar bozukluk tarihçesi	3
2.3. Epidemiyoloji	5
2.3.1. Yaygınlık ve sıklık	5
2.4. Etiyoloji	8
2.4.1. Genetik etkenler	8
2.4.2. Biyokimyasal düzenekler	9
2.4.3. Nöroendokrin sistem	10
2.4.4. Hücre içi sinyal ileti sistemi	10
2.4.5. Enfeksiyon etkenleri	11
2.4.6. İmmunolojik bozukluklar	11
2.4.7. Psikososyal etkenler	12
2.4.8. Psikodinamik etkenler	12
2.4.9. Bilişsel kuram	13
2.4.10. Davranışçı görüş	13
2.5. Bipolar bozukluğun sınıflandırılması	13
2.6 . Klinik özellikler	15
2.6.1. Manik nöbet	15
2.6.2. Depresif nöbet	16
2.6.3. Hipomanik nöbet	16

2.6.4. Karma manik nöbet	16
2.6.5. Bipolar II bozukluk	17
2.6.6. Siklotimik bozukluk	17
2.6.7. Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk	17
2.6.8. Yineleyici kısa hipomani	18
2.6.9. Ultra hızlı döngülü bipolar bozukluk	18
2.6.10. Hızlı döngülü bipolar bozukluk	18
2.6.11. Bipolar bozuklukta klinik gidiş belirleyicileri	18
2.6.12. Bipolar bozuklukların sınıflandırılmasında yenilikler	19
2.6.13. DSM 5 tanısı sınıflaması	21
2.7. Seyir ve sonlanım	22
2.8. Bipolar bozukluk ve özkıyım	23
2.9. Bipolar bozukluk ve işlevsellik	25
2.10. Ayırıcı tanı	25
2.11. Metabolik sendrom	26
2.11.1. Tanım	26
2.11.2. Yaygınlık	29
2.11.3. Gelişimi ve risk faktörleri	31
2.11.4. Kalıtsal faktörler	32
2.11.5. Antipsikotiklerin metabolik yan etkileri	33
2.12. Bipolar bozukluk ve metabolik sendrom	36
3. Yöntem ve gereçler	41
3.1. Örneklem seçimi	41
3.2. Çalışmaya alım ölçütleri	41
3.3. Çalışmadan dışlanma ölçütleri	41
3.4. Veri toplama araçları	42
3.4.1. Demografik veriler	42
3.4.2. Bipolar bozukluk klinik özellikler	42
3.4.3. Tedavi bilgileri formu	42
3.4.4. Metabolik sendrom tanısı	42
3.4.5. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)	43
3.4.6. Young mani derecelendirme ölçeği (YMDÖ)	43
3.4.7. DSM-iv eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik	

Görüşme (SCID I)	43
3.5. Uygulama	44
3.6. İstatistiksel analiz	44
4. Bulgular	45
4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri	45
4.2. Hastalığın klinik özellikleri	47
4.3. Metabolik sendrom değerlendirilmesi	49
5. Tartışma	56
6. Sonuç	64
7. Kaynaklar	65

KISALTMALAR

BPB:	Bipolar bozukluk
BPB I:	Bipolar I
BPB II:	Bipolar II
DD:	Duygudurum dengeleyici
AD:	Antidepresan
AP:	Antipsikotik
MS:	Metabolik sendrom
BKİ:	Beden kitle indeksi
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
TG:	Trigliserit
NE:	Norepinefrin
5-HT:	Serotonin
DA:	Dopamin
BDNF :	Brain derived neurothrophic factor
cAMP:	Siklik adenzin monofosfat
DSM :	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
NCEP ATP-III :	The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel- III
IDF:	The International Diabetes Federation
PTSB:	Postavmatik stres bozukluğu
DEHB:	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
HDDÖ:	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
YMDÖ:	Young Mani Derecelendirme Ölçeği()
SCID I:	DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme

TABLolar

Tablo I. Dünya Sağlık Örgütü metabolik sendrom kriterleri	31
Tablo II. Metabolik sendrom NCEP-ATP III tanı kriterleri	32
Tablo III. Uluslararası Diyabet Federasyonunun metabolik sendrom tanımı	32
Tablo IV. Metabolik sendromun bileşenleri	35
Tablo V. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı	49
Tablo VI. Özkıyım yönteminin cinsiyete göre dağılımı	50
Tablo VII. Duygudurum bozukluğu tanısının cinsiyetin ile ilişkisi	51
Tablo VIII. Bipolar 1ve 2 arasında ilk psikiyatrik başvuru, bipolar bozukluk tedavisi alma yaşı ve tanı alana dek geçen süre ortalamaları farkı	51
Tablo IX. Hastaların yaşları metabolik sendromun ile ilişkisi	52
Tablo X. ATP-III'e göre metabolik sendromun cinsiyete göre farkı	52
Tablo XI. Psikiyatrik eş tanısı olan 20 hastanın tanı dağılımı	53
Tablo XII. Psikiyatrik eş tanı varlığı ile metabolik sendrom ilişkisi	54
Tablo XII. Cinsiyete göre metabolik değerlerin iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi	55
Tablo XIII. Kombinasyon tedavisi kullanımının metabolik sendrom ile ilişkisi	55
Tablo XIV. Duygudurum tedavisi dağılımı	56
Tablo XV. Duygudurum dengeleyici ilaç kullanımı dağılımı	57
Tablo XVI. Duygudurum dengeleyici ilaç ile metabolik sendrom ilişkisi	57
Tablo XVII. Antipsikotik ilaç kullanımının metabolik sendrom ile ilişkisi	58

1.Giriş ve Amaç

Bipolar affektif bozukluk , belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma ataklarla giden ve ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurumu haline dönebildiği kronik seyirli duygulanım bozukluğudur (1) Bipolar bozukluk (BPB) yaşam boyu yaygınlığı tip 1 için %1, tip 2 için %5 olarak bilinir (2). Günümüzde BPB'un tanımı yerini; değişken mani ve depresyon dönemleri ile giden arada normal evreler içeren süregelen bir hastalık olmaktan çok, heterojen yapıda olan ve alt formları ile ilgili belirteçlerin tanımlanması gereken bir hastalık olmaya bırakmıştır (3).

Duygudurum bozuklukları sıklıkla tekrarlayıcı, yüksek ekonomik ve sosyal maliyet getiren, sonlanımının her zaman iyi olmadığı bilinen hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda yanlış tanı oranının sık olduğu ve doğru tanı konulana kadar geçen sürenin yaklaşık 10 yıl olduğu bildirilmiştir (4). Tanı koymadaki ve sağaltıma başlamadaki gecikmeler hastalara büyük yükler getirmektedir. Son araştırmalar BPB hastalarının % 69'unun sağaltım için ilk başvurularında tam olarak tanınmadıklarını ortaya koymaktadır (5,6) Çalışmalarda, BPB hastalığının sık hastaneye yatırılma, sık iş değişikliği, rastgele cinsel ilişki, eşler arası ve sosyal alanlarda belirgin bozulmaya neden olabildiğini göstermektedir(7). BPB hastalarında alkol madde kötüye kullanımı, düzensiz medikal tedavi kullanımı ve kardiyovasküler mortalitede oranlarını arttığı ortaya koyulmuştur(7). Bu yönleri ile BPB önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütüne araştırmalarına göre ise en fazla yeti yitimine neden olan hastalıklar arasında altıncı sırada yer almaktadır (7).

BPB hastalarının, günlük klinik uygulamada sosyodemografik ve klinik özelliklerinin araştırılması, bu bozukluğun tanısı, seyri ve tedavisi bağlamında önemlidir. Yaş, cinsiyet, eğitim süresi, medeni durum, yaşam biçimi ve iş durumu gibi sosyodemografik özelliklerin BPB'li hastaların seyri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (8).

Bipolar bozuklukta eksen 1 ve eksen 2 eş tanısı sıklıkla görülmektedir (9). Bipolar tip 1 hastalarında, yaşam boyu psikiyatrik eş tanı oranı %50-70 arasında değişmektedir. Eş tanı alan hastalarda duygudurum belirtilerinin daha erken

yaşta ortaya çıktığı, hızlı döngülülüğün fazla olduğu ve döngülerin şiddetinin giderek arttığı saptanmıştır (10). Eş tanı olması kötü seyir, daha yüksek özkıyım riski ve daha düşük lityum cevabıyla ilişkili bulunmuştur (9). Eş tanının atlanması hastalık belirtilerinin kişilik patolojisi olarak yorumlanabilmesi neden olabilmekte bu durum hastalık dönemlerinin tanı ve tedavisinde güçlüğe yol açabilmektedir (11).

Metabolik Sendrom (MS) bir multisistem bozukluğu olarak tanımlanır. Ciddi psikiyatrik hastalığı olanlarda genel topluma oranla daha sık görüldüğü iddia edilen MS bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalıklar topluluğudur (12). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda MS yaygınlığı çeşitli araştırmalarda %24,7 - %30-%50 gibi topluma göre yüksek oranında saptanmıştır (13,14,15).

Bu sendromun başlıca elemanları; Bozulmuş glukoz toleransı, yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol düzeyi, hipertansiyon ve abdominal obezitedir (12).

Metabolik sendrom oluşumunda stres artışı, inflamatuvar yanıt ve genetik zedelenmeler yoluyla bipolar bozukluğun kendisi mi; yoksa tedavi sekeline karşı çevresel faktörlerin mi, rol aldığı tartışma konusudur. Henüz yeni olarak araştırmacılar bu hastalıkların birlikte görülmesini metabolik sendrom bağlamı içinde değerlendirmeye başlamışlardır (16).

Yapılan çalışmalarda BPB'da ek fiziksel hastalık şiddetli hastalık seyri ile ve genel işlevsellikte azalma ile yakından ilişkili bulunmuştur (17) ve BPB hastalarında genel tıbbi hastalığa bağlı erken ölüm oranları, genel topluma oranla önemli derecede yüksek olarak bildirilmiştir (18).

MS bulunması, BPB'da düşük hayat kalitesi ve artmış sağlık giderleri ile ilişkilendirilmiştir (16).

Türkiye'ye ait bipolar bozukluk ve diğer psikiyatrik hastalıklara ait sağlıklı ve güvenilir bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan çalışma sonuçları değerlendirilerek psikiyatrik hastalıkların Türkiye profilinin oluşturulması, topluma özgü özelliklerinin tanı almasına risk etkenlerinin saptanmasına toplumsal ve demografik ilişkilerin ortaya çıkarılmasına katkıda

bulunacağı düşünölmektedir. Bu bilgilerin tedavi maliyetlerinin belirlenmesinde, sağlık harcamalarının öngörölmesinde ve sağlık politikalarını oluşturulmasında dayanak oluşturacağı ve ruh sağlığı hizmetlerinin iyileştirilmesi açısından yararlı olacağı düşünölmektedir (19).

Bu çalışmanın amacı BPB hastalarının tedavi yanıtını ,seyrini, mortalite ve morbiditesini önemli derecede etkileyen MS hastalığının sıklığını Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğinde düzenli olarak izlenen BPB tanısı olan hasta grubunda araştırmak ve klinik değişkenlerle olan ilişkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Bipolar bozukluk , belli bir düzen olmaksızın tekrarlayabilen depresif, manik ya da karma (mikst) ataklarla seyreden ve ataklar arasında kişinin sağlıklı duygudurumu haline (ötimi) dönebildiği kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur (20).

2.2. Bipolar Bozukluk Tarihçesi

Günümüzde duygudurum bozuklukları hakkında bilinenlerin çoğu mani ile melankoli tanımlarının ilk kullanımı eski Yunan ve Roma dönemine aittir. Hipokrat (Milattan Önce 460-377), insanın duygudurumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuş ve duygudurumu, hafif kanlı mizaç, kara sevdalı mizaç ve sinirli mizaç olarak tanımlamıştır. Hipokrat “kara safra” anlamına gelen melankoli terimiyle de, karaciğer ve safra yollarındaki bozukluklardan kaynaklanan durgunluk, ilgisizlik, isteksizlik, uykusuzluk, kaygı, yetersizlik ve özkıyım düşünceleriyle ortaya çıkan bir hastalık tablosunu tanımlamıştır (2). ‘Mani’ kelimesinin ise Yunanca kökenli olan ‘ania’ (ciddi zihinsel acı) ve ‘manos’ (rahatlamak) kelimelerinin, zihnin aşırı rahatlaması anlamını karşıladığı öne sürölmüştür (21).

Galen'e göre (Milattan Sonra 131-201) melankoli 'koru ve depresyon, hayattan memnun olamama ve bütün insanlardan nefret etme' hali olarak ortaya çıkarken; Aurelinaus melankoliyi aile fertlerine karşı düşmanca tutumlar, zaman zaman yaşamak isterken, zaman zaman ölmek istemek, hastanın kendisine karşı bir komplo düzenlendiğinden şüphelenmesi ve özkıyım düşünceleri, saldırganlık ve sanrısız özellikler olarak tanımlamıştır. Areteus (Milattan Sonra 150) melankoliyi maninin başlangıcı ve bir parçası olduğu neşeyle, sinirlilik veya öfke ile birlikte olabileceğini fark etmiştir. Eski Yunan ve Roma tıbbı, aşırı şarap tüketimi, ruhun (aşk gibi) çeşitli ihtiraslar neticesinde aşırı yorulması ve uyku düzeninin bozulması gibi çevresel etkenleri de tanımlamış, sonbaharı melankoliye en çok neden olan mevsim olarak belirtmiştir (2). Batı dünyası için ortaçağlar karanlık yüzyıl olarak bilinirken aynı çağlarda, Ortadoğu ve Türk-İslam devletlerinde 'delilik'in bir ruhsal hastalık olarak anlaşılmıştır (1). Orta çağda İbni Sina 'Kanun' isimli kitabında ruh bozukluğu ve hastalıklarını 15 gurupta toplamıştır (22). Melankolide öfke ve huzursuzluk varsa hastalığın manik yapıda olduğunu gözlemlemiştir, günümüzdeki haliyle karma alt tipi tanımlamıştır. 1450 yılından sonra başlayan Rönesans'la birlikte insan evrenin odak noktası durumuna gelmiştir. Zihinsel becerilerin, yeteneklerin, yetilerin azalmasına ve çökmesine bağlı olarak, bellek kaybı, zihinsel bulutlanma, donukluk, durgunluk, katalepsi, letarji ve koma durumlarını tanımlamıştır. Modern çağlarda (17.yy) duygudurum bozukluklarıyla ilgili ilk İngilizce makale Robert Burton'un 'Melankolinin Anatomisi' adlı kitabında yer almaktadır. Burton'un çalışmalarında depresyonun bazı türleri manik belirtilerin daha hafif ifade edilen biçimleri ile günümüzde bu klinik durumun bipolar bozukluk tip 2 olduğu düşünülmektedir (2). Bilim tarihçileri modern psikiyatrinin doğuşunu 18.yy'da Pinel'in delileri zincirden kurtarması ile başlatır, bu devrimci ve humanist tutum dönemin sosyoekonomik ve politik oluşumları açısından insanlık tarihi için yeni bir çağın başlangıcına denk gelir.(1)

19. yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri bazı psikotik hastaların diğerlerinden farklı olarak kendiliğinden iyileşme gösterdiğini ve hastalıkların nöbetler halinde ortaya çıktığını göstermiştir. Esquirol, 1840 yılında depresyon ve maninin süreğen akıl hastalıklarından farklı olduğunu ortaya koymuştur (22).

Baillarger ve Falret, 1851 yılında, Fransa’da birbirinden ayrı olarak mani ve melankoli klinik tablolarını gösteren ve birdenbire başlayan hastalıkları, aynı hastalığın iki değişik görünümü olarak kabul etmiştir. Nöbet nöbet gelen bu hastalığa, Baillarger ‘folie a double forme’ (iki şekilli delilik), Falret “folie circulaire” (döngüsel delilik) adını vermiştir (22). Kraepelin (1896) ilk kez bu hastalığı manik depresif psikoz olarak adlandırmış, hastalığın döngüsel bir gidişinin olduğunu ve ‘dementia precox’tan farklı bir durum olduğunu bildirmiştir. Bleuler ilk kez 1924’te affektif hastalık deyimini kullanmıştır (23).

1962’de hastalığın yineleyici olan tipleri ‘monopolar ve bipolar ‘ olarak ayrılırken, 1966’da monopolar terimi yerine ‘unipolar’ terimi kullanılmaya başlanmıştır. 1976’da Dunner ve arkadaşları manik dönem olmadan hipomanik ve depresif dönemlerle giden bipolar II bozukluğunu tanımlamıştır (24).

DSM-III sınıflama sisteminin 1980 yılında kullanıma girmesiyle kabul edilen “affektif bozukluklar” tanımı, DSM-III-R sınıflandırmasında “duygudurum bozuklukları” terimi ile yer değiştirmiştir. DSM-IV (1994) sınıflandırmasında dört tip bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk yer almıştır. DSM-IV-TR sınıflandırmasında ise bu tanımlara genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygu durum bozukluğu eklenmiştir (20).

DSM –IV’e duygudurum bozuklukları bölümüne yer alan bazı tanımlar DSM-5’te değiştirilmiştir. ‘Karma dönem’ ifadesi ‘karma özellikler’ ile değiştirilirken, hipomani ve manide aktivite- enerjide değişime de kriter olarak eklenmiştir. Aynı zamanda yıkıcı duygudurum disregülasyon bozukluğu, süregelen depresif bozukluklar, premenstrüel disforik bozukluk gibi yeni tanımlar eklenmiştir.

2.3Epidemiyoloji

2..3.1. Yaygınlık ve Sıklık

Bir toplumda ruhsal bozuklukların yaygınlığının, sıklığının, hastalanma riski altındaki bireylerin saptanması; toplumun ruhsal bozukluklarla ilgili tutum ve inanışlarının, toplumun bu konuda nasıl eğitilebileceğinin belirlenmesi; en uygun

linik uygulamaların ve ülkenin ruh sağlığı politikasının geliştirilmesi için epidemiyolojik çalışmaların yapılmasının gerekliliği bilinmektedir (19). Tek uçlu ve iki uçlu depresif bozukluklar toplumda ve klinik örneklemede en sık görülen psikiyatrik hastalıklardır. Pek çok kronik hastalık kadar hatta daha fazla komplikasyonlar ve günlük işlevsellik üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır (25). Her ne kadar bipolar bozuklukla ilgili klinik ve epidemiyolojik araştırmalar geçmişte göreceli olarak ihmal edilmiş bir alan olsa da bu bozukluk günümüzde dikkat çekmeye başlamaktadır. Son zamanlara kadar bipolar bozukluk klasik manik depresif (bipolar I) bozukluk olarak kabul edilmekte ve yaşam boyu yaygınlığı ortalama %1 olarak saptanmaktadır. Bununla birlikte geçerli, güvenilir, kalıcı ve istikrarlı bir klinik tanı olan bipolar II tanısı ile bipolar bozukluğu yaşam boyu yaygınlığı %0.3-8.3 en az %5 olduğu bildirilmiştir (26). Yaşam boyu yaygınlık siklotimide ise %0.5-6.3 arasında bulunmuştur. Bipolar I bozukluğun bir yıllık yaygınlığı %0.9-1.3 arasında, nokta yaygınlığı %0.4-0.5 arasındadır. Bipolar II bozukluğun bir yıllık ve nokta yaygınlığı konusunda da yeterli çalışmalar bulunmamaktadır Siklotiminin bir yıllık yaygınlık oranı %0.5-1.4 olarak bildirilirken, nokta yaygınlığı konusunda yeterli çalışma yoktur (2). Bipolar bozukluğun başlangıç yaşı 15-19 yaşları arasında pik yapar ve bunu 20-24 yaşları arası dönem izler, bu özelliği ile başlangıç yaşı unipolar depresyondan belirgin derecede düşüktür. Yapılan çalışmalarda ilk başlangıç yaşıyla ilk tedavi veya hastaneye yatma yaşı arasında 5-10 yıllık bir süre olduğu saptanmıştır (27). Yanlış veya gecikmiş tanı durumlarında subsendromal depresif belirtiler ortaya çıkabilmekte veya dönemler arası iyileşme kalitesinde bozulma görülebilmektedir (28).

Erken başlangıç yaşının tiroid disfonksiyonu, astım, (glukoz intoleransı ve insulin resistansına bağlı) diabetis mellitus, obezite (sıklıkla abdominal), hipertansiyon gibi hastalıklarla ilişkili olduğu, ileri yaşlarda ise, daha çok organik beyin hasarına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. (7).

Bipolar bozukluk l'in görülme sıklığı her iki cinste de eşittir. Bununla birlikte bipolar bozukluk 2 ve özel alt grupları (karma/ disforik mani, mevsimsel depresyon, atipik görünüm, hızlı döngülülük) kadınlarda daha sık ortaya

çıkılmaktadır. Tek uçlu mani olgularında ise erkek oranının ön plana çıktığı görülmektedir (2).

Bipolar bozuklukların depresif nöbetlerinin başlama yaşı daha geçtir. İlk nöbetin erkeklerde mani, kadınlarda depresyon olarak ortaya çıkmasının daha sık olduğu bildirilmiştir (29). Kadınların erkeklere göre depresif belirtiler geliştirme riskinin daha yüksek olması, bu bozukluğun etiolojisindeki biyolojik etkenlerle ilişkilendirilmiştir (2). Bekâr, boşanmış ve ayrı yaşıyor olmak iki uçlu bozuklukta risk etkeni olarak görülmektedir. (2). İki uçlu bozukluk hastalarının üçte ikisinde düzensiz mevsimsel gidiş görülürken; mani yaz mevsiminde, depresyon ise ilkbahar ve sonbahar mevsiminde daha sık görülür. Yineleyen duygudurum bozukluğu hastalarında %20-25 oranında mevsimsel gidiş gözlenir (2). İki uçlu bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında hem iki uçlu bozukluk, hem de diğer duygudurum bozukluklarının görülme sıklığı artmış olarak bulunmuştur (2).

Kültürel ve etnik gruplar arasında iki uçlu bozukluk yaygınlığı açısından fark gösterilememektedir (2). Düşük sosyoekonomik düzeydekilerde (gelir, eğitim, barınma standartları) daha sık görülen majör depresyonun aksine, iki uçlu bozukluklar sosyoekonomik düzeyle daha az ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda iki uçlu bozukluğun yüksek sosyoekonomik düzeydekilerde daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (2). Coryell ve arkadaşları 6 sene boyunca izledikleri 148 bipolar hastayı normal kontrollerle karşılaştırdıklarında hastaların izlem süreci boyunca eğitimlerini ve mesleki durumlarını ilerletemediklerini ve izlemin son senesinde kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha fazla işsiz kaldıklarını görmüşlerdir. Yaş olarak normal kontrollerle eşleşmiş olmalarına rağmen, evlenme oranları yarı yarıya düşük, evli olanlarda boşanma ve ayrılma oranları iki kat yüksek bulunmuştur. Kişiler arası ilişkiler, cinsel işlevler, eğlenme, dinlenme uğraşları ve hayattan genel doyum alma açılarından da kontrollere göre daha kötü durumda oldukları bildirilmiştir. Sonuç olarak Bipolar Bozukluk, kişinin evliliğini, mesleki yaşantısını ve iş yaşamının birçok yönünü olumsuz olarak etkileyebilen, kronik seyirli ve oldukça kalıcı bozukluklara yol açabilen bir ruhsal bozukluktur. (30).

2.4 Etiyoloji

2.4.1.Genetik Etkenler

Duygudurum bozukluklarının gelişmesinde güçlü biçimde anlamlı bir genetik faktörün varlığına işaret eden aile çalışmaları, BPB tanılı hastaların birinci derece akrabalarının, kontrol deneklerinin birinci derece akrabalarına kıyasla 8-18 kat daha fazla BPB tanısı aldığını bildirmiştir (2). Eğer bir ebeveyn BPB l'e sahipse, herhangi bir çocuğunda bir duygudurum bozukluğu olma olasılığı %25, eğer her iki ebeveyn de hastaysa çocuklarının bir duygudurum bozukluğuna sahip olma olasılığı %50-75 olarak bildirilmiştir (2). Duygudurum bozukluklarında önceden kolay bir yolla anlaşılabilen tek bir gen yoktur. Genetik anlamda, genler (genotip) ve genlerin ifade edilmesi ile neden oldukları özellik (fenotip) arasında, basit Mendel çaprazlamasıyla aktarılan, birebir örtüşen bir ilişki kurulamamaktadır (2).

Erken çocukluk dönemlerinde , tek yumurta (monozigotik: MZ) ve çift yumurta ikizlerinin (dizigotik: DZ) farklı ortamlarda büyütülmesi sonrası yapılan araştırmalarda, MZ ikizlerde hastalığın eş hastalanması DZ ikizlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (37,38). MZ ikizler ile DZ ikizlerin eş hastalanma oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; kesin eş hastalanma (her iki ikizde BPB ise) ve kısmi eş hastalanma (eğer ikizlerden birinde psikoz, afektif kişilik bozukluğu veya özkıyım teşebbüsü varsa) oranları incelenmiştir. MZ ikizler için kesin eş hastalanma oranı 0.67, kısmi eş hastalanma oranı 0.87; DZ ikizler için kesin eş hastalanma oranı 0.20, kısmi eş hastalanma oranı 0.35 olarak bulunmuştur (31). Aile çalışmaları birinci derece akrabalarda olası risk %1,5-14,5 arasında bulunmuştur (32). İkiizler ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen veriler, duygudurum bozukluklarının etiyojisinde sadece %50 ile %70'inin genlerle açıklanabileceğini gösterir, çevresel ve diğer kalıtımsal olmayan etkenler ise geri kalan yüzdeyi açıklamaktadır (2).

Duygudurum bozukluklarında bildirilen bir diğer Mendelyen olmayan genetik olay, antisipasyondur. .Antisipasyon gösteren hastalıklarda, birbirini izleyen nesillerde hastalığın şiddeti artar ve başlangıç yaşı azalır. Bu durum genellikle

trinükleotit yineleme uzantılarını içeren genetik mutasyonlar ilişkilendirilmektedir. BPB'ta da hastalık şiddetinde artma, başlangıç yaşında azalmayı içeren antisipasyon durumu ve trinükleotit yineleme uzantılarını varlığına ilişkin kanıtlar bildirilmiştir. Bununla beraber, bu mutasyonu bir belirti şeklinde ortaya çıkaran bir gen tanımlanmamıştır.(2).

2.4.2. Biyokimyasal Düzenekler

BPB başlangıçta norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) gibi monoamin nörotansmitterlerin kimyasal dengesizliği sonucu ortaya çıkan bir rahatsızlık olarak görülmekteydi. Son zamanlarda stresin nöroplastisite üzerine etkisi ve nörotransmitter reseptör etkileşimini izleyen moleküler olaylara dair bilginin artması ile daha karmaşık modeller ortaya atılmıştır. Fakat BPB ve alt kategorileri için tek bir etiolojinin söz konusu olmasının pek mümkün olmadığı giderek açık hale gelmektedir.. Yine araştırmalarda duygu düzenleme devrelerinde işlev bozukluğu saptanmıştır ancak birincil bir nörokimyasal işlev bozukluğunun varlığına dair kanıtlar eksiktir (33). BDNF (brain derived neurothrophic factor)'nin depresif ve manik epizotlarla düştüğü, ötimik durumlarda normal seviyeye geldiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Yirmi yıldan uzun süre bipolar hastalığı olan kişilerle yapılan çalışmalarda BDNF'nin mani ataklarda daha çok olmakla birlikte ve remisyon dönminde kontrol grubuna göre arttığını bildiren çalışmalar vardır. Erken evredekilere göre kronik ve ileri evre BPB'da düşük BDNF seviyelerinin bulunduğu gösterilmiştir. BDNF seviyesinin bipolar bozukluk fizyopatolojisinde major mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda BDNF seviyesi değişikliği BPB'da duygudurum dönemini belirleyen durum bağımlı biyomarker rolü oynayabilir. Aynı zamanda travma, stres gibi bipolar bozukluğu negatif etkilediği bilinen faktörler, BPB hastalarında serum BDNF düzeyinde düşüklükle ilişkilendirilmiştir (34).

2.4.3. Nöroendokrin Sistem

Duygudurum bozukluklarında endokrin sistemle ilgili çeşitli düzensizlikler saptanmıştır. Nöroendokrin eksenlerin düzenli çalışmasındaki temel yapı olan hipotalamus, biyojenik aminleri kullanan çok sayıda nöronla bağlantılıdır. Bu yüzden endokrin düzensizlikler genelde birincil bir bozukluktan çok, altta yatan, beyinle ilgili bir işlev bozukluğunun yansıması olarak düşünülmektedir. Duygudurum bozukluklarında en çok saptanan düzensizlik adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenlerindedir. Steroidler, antidepresanlar, efedrin, dekstrometforman, dopamin agonistleri, izoniazid, klorokin gibi farmakolojik ajanların mani tablosuna yol açabileceği bildirilmiştir (35).

Duygudurum bozukluğu olan hastalarda melatoninin noktürnal sekresyonunun düşüklüğü, follikül stimulan hormonun bazal salınımının ve erkeklerde testesteron seviyesinin düşüklüğü, yükselmiş kortizol düzeyleri gibi nöroendokrin düzensizlikler bildirilmiştir (2).

2.4.4. Hücre İçi Sinyal İletisi Sistemi

Biyolojik aminlerin yükselmesi iki yolla olabilmektedir: Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve fosfoinozitol ikincil mesajcı sinyal kaskadı sistemiyle. G proteinleri hem hücre yüzeyi reseptörleri ile hem de efektör proteinlerle (adenil siklaz gibi enzimler) birleşir. Reseptör ile aktive olan G proteinleri alfa ve beta/gamma alt ünitelerine ayrılır. G alfa-S adenil siklazı uyarır; G alfa-i ise adenil siklazı önler. Adenil siklazın aktive olması cAMP ikincil mesajcısını artırır. G proteinleri dopamin reseptörleri, adrenerjik reseptörler, serotonin reseptörleri, histamin reseptörü, pürin reseptörü, aminoasit reseptörü, vazopressin reseptörü gibi pek çok reseptör sisteminin hücre içi sinyal kaskadının bileşenidir (36).

BPB'unda, G proteini işlevlerindeki değişikliklerin patofizyolojik açıdan önemli olduğu, tedavi edilmeyen manik olgularda G proteini işlevlerinde artma bulunduğu saptanırken lityumun G proteini işlevlerini azalttığı gösterilmiştir. (37).

2.4.5. Enfeksiyon Etkenleri

BPB ile enfeksiyöz etkenlerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda HIV, HCV, influenza, Borna hastalığı virusu, corona virus ve toxoplazma serotip-1 ile birliktelik gösterilmişse de, bu birlikteliklerin hastalığın nedeninden çok manik dönemlerdeki özgüven artısına bağlı tedbirsiz davranışlar ve yaşam koşullarından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Son çalışmalarda neonatal kan örneklerinde CMV, HSV-1 ve 2 ve toxoplazma antikörleri incelenmiş ve BPB riski ile bu belirteçlerin hiçbirinin ilişkili olmadığı bildirilmiştir (38).

2.4.6. İmmunolojik Bozukluklar

Ulaşılabilir kanıtlar BPB ve inflamasyon ortak genetik polimorfizm ve gen ifadesi ile bağlantılı olduğunu gösterir hem akut dönem hem ötimi sırasında inflmatuar sitokinler özellikle TNF-alfa'nın hücre direnci ve nöronal sağkalımı ve nöroplastisite üzerinde önemli rol oynayabileceği öne sürmektedir. Buna ek olarak BDNF ve TNF-a serum seviyeleri birlikte BPB için belirleyici biyomarkırlardır. Erken ve geç başlangıçlı BPB hastaları karşılaştırıldığında IL-6 ve TNF-a seviyeleri her iki grup için de yüksekken, IL-10 seviyesi erken başlangıçlı gruplarda daha yüksek seviyelerde bulunmuştur (39). BPB oksidatif durum düzensizliğine ilave olarak yüksek lipid hasarı belirteci olan thiobarbituric reactive substances seviyesi yüksekliği, nitrikoksit ve superoksid dismutase antioksidan enzimleri düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. TBARS serum seviyeleri duygudurum atağından bağımsız olarak arttığı ve bunun bipolar hastalarda potansiyel oksitativ hasarı gösterdiği bildirilmektedir (40). Glial aktiviteyi gösteren serum S100B seviyesi ötmik hastalara göre manik ve depresif atakta olan bipolar hastalarda yüksek bulunan çalışmalar mevcuttur (40). Artmış protein hasarı erken başlangıçlı genç bipolar hastalarda bipolar toksisitenin belirleyicisi olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (39). Şiddetli depresyon ve manik ataklarla ilişkilendirilen kontrol grubuna göre bipolar hastalarda DNA hasarı sıklığında artış saptanmıştır. Depresif ve ötmik bipolar hastalarda artmış oksidatif strese bağlı endotelial fonksiyon bozukluğu kardiyovasküler risk

artışına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, oksidatif stresin bilişsel- işlevsel bozulma, yaşlanmanın hızlanması ve erken mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (39).

2.4.7. Psikososyal Etkenler

Duygudurum bozukluklarının ilk nöbetlerine, sıklıkla stres verici yaşam olaylarının öncülük ettiği yönünde klinik gözlemler bildirilmiştir. Bu gözlemi açıklamak için öne sürülen duyarlılaşma modeli ile ilk nöbete eşlik eden stresin beyin biyolojisinde uzun süreli değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (41,42). İlk nöbeti tetikleyen yaşam olaylarının çoğunun özgül olmadığı, biyolojik ve ruhsal yatkınlık olduğunda bozukluğun başlamasında önemli oldukları bildirilmiştir (23).

2.4.8. Psikodinamik Etkenler

Freud tarafından tanımlanmış ve Karl Abraham tarafından genişletilmiş klasik depresyon görüşü, oral evrede bebek-anne ilişkisinin bozulmasının depresyona yatkınlığı artırabileceği şeklindedir. Depresyon gerçek ya da düşsel bir nesne kaybı ile ilişkilendirilir. Nesne kaybının neden olduğu stresle baş etmek üzere kayıp nesnenin introjeksiyonu, devreye giren bir savunma düzeneğidir. Kayıp nesne sevgi ve nefretin bir karışımı olarak dikkate alındığından, öfke duyguları kişinin kendine yönlendirilmiştir. Melanie Klein depresyonu, Freud'un yaptığı gibi sevilen kişilere karşı agresyonun bir dışa vurumu olarak görmüştür (2). Karl Abraham, manik nöbetlerin gelişimsel bir trajediyi tolere edememeyi yansıtabileceğine inanır. Bertram Lewin, manik hastanın benliğini, cinsellik gibi zevkli uyaranlar ya da agresyon gibi korkulan uyaranlar tarafından ezilmiş olarak ele almıştır. Klein da, kişinin büyüklük sanrıları geliştirdiği omnipotans gibi manik savunmaları, maninin depresyona karşı bir savunma tepkisi olarak görmüştür (2).

2.4.9. Bilişsel Kuram

Beck tarafından geliştirilen bilişsel görüşe göre, depresyon temelde bir duygudurum bozukluğu değil, bilişsel bir bozukluktur. Duygudurum bozukluğu buna ikincil olarak gelişir. Bilişsel görüşe göre, depresyona yatkın kişilerde yaşamın ilk dönemlerinden başlayarak kendisine, geleceğine ve dış dünyaya karşı olumsuz algılar geliştirilir (23).

2.4.10. Davranışçı Görüş

Depresyonun öğrenilmiş çaresizlik kuramı, kontrol edilemeyen yaşantıları depresif fenomene bağlar. Bu görüşe göre depresyon, çocukluktan beri stresli uyarılarla karşılaşınca, bunlardan kaçmayı kurtulmayı bilememe ve çaresiz kalma durumudur (23). Bilişsel davranışçı teorinin depresif durumlar hakkında söyledikleri maniden çok daha fazladır ve bireysel terapinin maniye uyarlanması pratikten ziyade teoriktir. Düzgün bir uyku çizelgesi sağlamak, ilaç tedavisinin önemini vurgulamakla ilgili hastalık hakkında bilgilendirmek ve davranış stabilizasyonuna eğilmek üzerine odaklanır (2).

2.5. Bipolar Bozukluğun Sınıflandırılması

DSM-IV tanı sisteminde Bipolar bozukluk; Bipolar I, Bipolar II, Başka türlü adlandırılmayan ve madde kullanımına ya da genel tıbbi duruma bağlı bipolar bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. Bipolar I bozuklukta en az bir mani ya da karışık nöbet vardır. Bipolar II bozuklukta ise en az bir major depresif nöbet ile bir hipomani nöbeti bulunmaktadır. Siklotimik bozukluk ise en az iki yıl süreyle major depresyon tanı kriterlerini karşılamayan depresif nöbetler ile hipomani nöbetlerinin bulunması ve iyilik dönemlerinin iki aydan fazla olmaması ile özellikli bir tanıdır. (43).

Bipolar bozuklukta mani nöbeti tanısının konabilmesi için en az bir hafta sürmesi ya da hastaneye yatmayı gerektirecek düzeyde olması gerekliliği

getirilmiştir. Mani belirtilerinden en az üç tanesinin bulunması, duygudurum irritabl ise dört belirtinin bulunması şartı aranmaktadır. Karışık nöbette ise en az bir hafta süreyle hem mani hem de majör depresyon tanı kriterlerinin karşılanması gereklidir (2). Hipomani nöbeti ise en az 4 gün süreyle belirtilerin olması, belirtilerin işlevselliği bozacak ölçüde ya da hastaneye yatmayı gerektirecek ölçüde olmaması ve psikotik belirtilerin bulunmaması ile mani nöbetinden ayrılmaktadır (43).

Mani ya da major depresyon nöbeti için süre ölçütlerinin karşılanmadığı durumlar, depresif belirtilerin araya girmediği, tekrarlayan hipomani nöbetlerinin bulunduğu durumlar, sanrılı bozukluk, rezidüel şizofreni ve başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk ile beraber görülen mani ya da karışık tip nöbetler ile klinisyenin birincil mi, yoksa madde kullanımına ya da genel tıbbi duruma bağlı olup olmadığını ayırt edemediği bipolar bozukluklar DSM-IV'te başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olarak sınıflandırılmıştır (43). Ancak, DSM-IV' te antidepresan tedavi (ilaç tedavisi ve EKT) sırasında ortaya çıkan mani, hipomani ya da karışık nöbetlere yer verilmemektedir.

Hızlı Döngü, DSM-IV'e göre yılda en az 4 hipomani, mani ve ya depresyon dönemi yaşayan hastaları kapsar. Bunun yanında, ayda 4'ten fazla atak çok hızlı döngülü ve gün içinde değişen döngüler de farklı tanımlar olarak değerlendirilebilir. Hızlı döngünün aynı şekil de mi devam edeceği yoksa klasik forma mı döneceği konusunda farklı sonuçlar bulunmuştur (44).

ICD-10'da ise Bipolar bozukluklar "Bipolar afektif bozukluk" olarak adlandırılmıştır. Bipolar afektif bozuklukta hipomani veya mani dönemleri ile öncesinde geçirilmiş mani, hipomani, depresif ya da karışık nöbet gibi herhangi bir afektif nöbetin varlığı gereklidir. DSM-IV'ten farklı olarak ICD-10'da tek bir mani nöbeti bipolar afektif bozukluk tanısı için yeterli olmamaktadır. Ayrıca ICD-10'da kalıcı duygudurum bozukluğu başlığı altında hipomani ya da hafif depresif nöbetler olarak tanımlanamayacak kalıcı ve sıklıkla dalgalanmalarla seyreden duygudurum bozukluğuna da yer verilmiştir (45).

BPB, DSM IV (Mental bozuklukların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı IV. baskı) sınıflamasına göre "Duygudurum Bozuklukları" içinde değerlendirilmektedir.

DSM-IV'e göre duygudurum bozukluklarının sınıflandırılması

- Depresif bozukluklar
- Major depresyon
- Tek dönem
- Yineleyici
- Distimik bozukluk
- Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk
- Bipolar bozukluklar
- Bipolar I bozukluğu
- Bipolar II bozukluğu
- Siklotimik bozukluk
- Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluklar
- Genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı duygudurum bozuklukları
- Başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu (43)

2.6 . Klinik Özellikler

2.6.1. Manik Nöbet

Mani tablosunda hastalar canlıdır, konuşkandır, bazen eğlendirici ve güldürücüdür. Manik dönemin temel belirtileri yükselmiş, kabarmış veya irritabl duygudurumdur. Sıklıkla hastanın baskın duygudurumu hastalığın gidişinin erken dönemlerinde öforik iken ilerleyen dönemde irritabl olur. Hafif manik olgular öfori, fikir uçuşmaları, fiziksel etkinlikte ve konuşmada artış, uyku gereksiniminde azalma ve grandiosite gösterirler. Hastaların konuşması araya girilip kesilemez, mani yoğunlaştıkça konuşma yüksek sesle, çok daha hızlı ve bölünmesi çok daha zor hale gelir. Hastanın etkin hali yükseldikçe, konuşma, şaka, sözcük oyunları ve konu dışı yandan yanıtlarla dolmaya başlar (29). Etkinlik seviyesi ilerlemeye devam ederse çağrışımlar kopar, yoğunlaşma azalır, fikir uçuşmalarına yol açar (2). Hareket ve enerji düzeyi artmıştır,

hiperseksüalite gözlenir, benlik saygısında artmaya bağlı büyüklük ve olağandışı güçlülük duygusu izlenir. Bazen büyüklük düşünceleri sanrısız nitelik kazanır. Perseküsyon ve büyüklük sanrıları, varsanılar, referans fikirleri görülebilir. Sonuçlarını düşünmeden tehlikeli işlere girebilirler, aşırı alışveriş yapabilirler. Hastanın davranışları impulsif ve aynı zamanda tutkulu ve amaca dönüktür (29).

2.6.2. Depresif Nöbet

Depresif duygudurum ve isteğin kaybolması depresyonun önemli belirtileridir. Benlik saygısında azalma, çaresizlik duygusu sıktır. Bazı olgularda önde gelen belirti anksiyete olabilir. İştah ve kilo değişiklikleri, uykuya dalmada ve sürdürmede güçlükler, sabahları erken uyanma, letarji ve enerji düzeyinde azalma, libido azlığı sıktır. Olguların çoğunda psikomotor retardasyon gözlenir, hareketler yavaşlamış ve azalmıştır, konuşmaları fakir ve tekdüzedir. Depresyonu olan hastaların yaklaşık 2/3'ünde özkıyım düşünceleri vardır ve %10-15'i bunu dener. İrritabilite, depresyondaki temel belirtilerden birisidir. Değersizlik, suçluluk, hastalık, ölüm ve cezalandırma ile ilgili düşünceler gibi psikotik belirtiler sıktır. Genellikle duygudurumla uyumlu sanrı ve varsanılar gözlenebilir (2,29).

2.6.3. Hipomanik Nöbet

Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün, gün boyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da huzursuz (irritabl) ayrı bir duygudurum nöbetinin olmasıdır (43)

2.6.4. Karma Manik Nöbet

Karma mani, en az bir hafta süren hem manik, hem de depresif nöbet belirtilerinin birlikte bulunduğu tiptir (29). Hasta hızla değişen duygudurum dalgalanmaları yaşar. Karma mani tanısının koyulabilmesi mani dönemi sırasında kaç tane depresif belirtinin olması gerektiği ile ilgili araştırmacıların farklı görüşleri vardır. Elroy ve arkadaşları (1992) üç veya daha çok, Akiskal ve

arkadaşları (1998) en az iki, Swann ve arkadaşları (1997) en az bir depresyon belirtisinin yeterli olacağını bildirmektedir (46,47). BPB I hastalarının %40'ında bozukluğun gidişi sırasında karma mani geliştiği bildirilmiştir. Erken başlangıçlı iki uçlu bozukluğu olan kadınların, karma mani açısından özellikle risk altında oldukları bildirilmiştir (46, 48). Alkol ve madde kötüye kullanımı ve erken yaşta başlama gibi etkenlerin karma mani riskini artırdığı düşünülmektedir. Konfüzyon ve duygudurumla uyumsuz psikotik belirtiler de bu hasta grubunda daha sık görülmektedir (49,51) ve özkıym davranışı ciddi bir risk oluşturmaktadır (47). DSM-IV-TR sınıflandırmasına göre BPB I bozukluk tanısı koyabilmek için bir manik nöbetin yaşanmış olması gerekli ve yeterlidir (43).

2.6.5. Bipolar II Bozukluk

Bir ya da daha çok majör depresif nöbetin yanı sıra, en az bir hipomanik nöbetin yaşandığı bir klinik tablodur (43). Kadınlarda fazladır ve hızlı döngülü gidiş daha siktir (1).

2.6.6. Siklotimik Bozukluk

En az iki yıl süreyle hipomanik belirtilerin olduğu çok sayıda nöbetin ve majör depresyon tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu birçok nöbetin bulunmasıdır (43).

2.6.7. Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk

İki uçlu bozukluk özellikleri gösteren, fakat herhangi bir özgül iki uçlu bozukluğun tanı ölçütlerini karşılamayan klinik tablodur. Yineleyici kısa hipomani, ultra hızlı döngülü ve iki uçlu bozukluğun birincil ya da ikincil olduğunun anlaşılamadığı durumlar bu kategoride yer alır.

2.6.8. Yineleyici Kısa Hipomani

Dört günden kısa süren hipomanik tablolardır. Klinik olarak depresyonun eşlik etmediği yineleyici hipomanik nöbetler şeklinde olabileceği gibi, süregelen depresif belirtilerin yanı sıra, kısa süreli olduğu için siklotimik bozukluk tanısını karşılamayan durumlar olarak görülebilir.

2.6.9. Ultra Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk

Hipomanik, manik veya depresif nöbetler birkaç günde bir hızla değişir. Yaşanan nöbetin tanı ölçütlerini karşılayan, fakat gerekli süre ölçütünü karşılamayan durumlardır. (52).

2.6.10. Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk

Bir yıl içinde en az dört duygudurum nöbeti olan ve nöbetlerin birbirinden iki ay süren düzelme, kısmi düzelme ya da zıt kutuplarla birbirinden ayrıldığı tablolardır (53,54). Manik, hipomanik ve karma nöbetler aynı uçta kabul edilir. DSM-IV-TR'de hızlı döngü ayrı bir alt tip değil, gidiş belirleyicisi olarak kabul edilmiştir. İki uçlu bozukluk hastalarının yaklaşık %20'sinin hızlı döngü yaşadığı bildirilmektedir. Hızlı döngülülük kadınlarda ve iki uçlu II bozukluk hastalarında daha sık görülür (55).

Hipotiroidi, steroid hormonlar ve antidepresanlar hızlı döngülülük ile ilişkilendirilmektedir (56).

2.6.11. Bipolar Bozuklukta Klinik Gidiş Belirleyicileri

Bipolar bozukluğun DSM IV-TR klinik gidiş belirleyicileri (43).

A. En son nöbeti tanımlayan belirleyiciler

a. Şiddet: Hafif, orta, psikotik özellikleri olmayan ağır, kısmi remisyonda, tam remisyonda

b. Kronik

- c. Katatonik özellikler gösteren
- d. Melankolik özellikler gösteren
- e. Atipik özellikler gösteren
- f. Postpartum başlangıçlı

B. Yineleyen nöbetlerin gidişini tanımlayan belirleyiciler

- a. Uzunlamasına gidiş: Nöbetler arasında tam düzelme olan ya da olmayan
- b. Mevsimsel yapı gösteren
- c. Hızlı döngülü

2.6.12. Bipolar Bozuklukların Sınıflandırılmasında Yenilikler

Duygudurum bozukluklarında klinik durumlar arasında dönüşümler görülebildiğinden bu bozuklukların tanı sistemlerinde yer aldığı biçimiyle bipolar ve unipolar gibi kesin sınırlarla ayrılmasının doğru olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu ayrımın arada kalan olguları tanımlamada da yetersiz kaldığı üzerinde durulmaktadır. Tanı sistemlerindeki bipolar bozukluk sınıflandırılmasına en fazla katkı ve eleştiri Akiskal ve ark. tarafından yapılmaktadır (57).

Akiskal, DSM-IV'teki bipolar bozukluk sınıflandırmasını genel anlamda yetersiz, bazı noktalarda ise tutucu olması nedeniyle eleştirmektedir. Akiskal tarafından eleştirilen başlıca noktalar şunlardır:

- Bipolar ve unipolar depresyonun aynı şekilde tanımlanmış olması,
- "İlımlı bipolar" bozuklukların yeterince ele alınmamış olması
- Karışık tip nöbet için depresif ve manik nöbetin tüm kriterlerinin karşılanmasının gerekmesi
- Ailede bipolar bozukluk öyküsüne yer verilmemesi
- Mizaç özellikleri üzerinde durulmaması

Akiskal, 1983 yılında önerdiği bipolar spektrumunda Bipolar I, Bipolar II, Bipolar III ve unipolar depresyonlardan bahsetmiştir. Buna göre Bipolar I, en az bir mani nöbeti ile özellikli bir bozukluktur. "İlımlı bipolar" olarak tanımladığı Bipolar II ise,

hipomani ile beraber görülen tekrarlayan depresif nöbetler ve/veya siklotimik bozukluktan oluşmaktadır. Bipolar III bozukluğu ise hipertimik mizaç ve/veya bipolar aile öyküsü varlığında tekrarlayan depresif nöbetlerle özellikli, “yalancı unipolar” olarak tarif etmiştir. Yapılan çalışmalarda yalancı unipolar hastaların tüm unipolar depresyon hastalarının % 10-20’sini oluşturduğu saptanmıştır. Akiskal, ilaç tedavisi sırasında gelişen hipomanik dönemlerin varlığını da Bipolar III kavramına dahil etmiştir (58).

Akiskal, yalancı unipolar hastalarda depresyona eşlik eden hipertimik mizaç özelliklerini tanımlamıştır. Buna göre hipertimide yaşam boyu canlılık ve aşırı kendine güven söz konusu olup, hipomaniden en önemli farkı dönemsel özellik göstermemesidir (58).

Ayrıca, Akiskal ve ark. DSM-IV’deki tanımın tersine hipomaninin genellikle 4 günden daha kısa sürdüğünü ve mani ile hipomaniyi belirti şiddetine göre (psikotik belirtilerin varlığı dışında) ayırt etmenin zor olduğunu belirtmektedirler (58).

Angst ve arkadaşları hipomaninin major depresif belirtilerle beraber görülebildiğini ve bu olguların Bipolar II bozukluğun bir başka alt türü olarak adlandırılabilceğini öne sürmüşlerdir (59).

Akiskal ve ark. Fransa’da yürüttükleri EPIDEP çalışmasında önerdikleri bipolar spektrumun klinik pratiğe uygulanabilirliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada, major depresyon olgularının dosyaları önceden eğitim verilen psikiyatristler tarafından Akiskal’ın önerdiği kriterler dahilinde değerlendirilmiş ve olguların % 65’inde bipolar spektrum bozukluğu saptanmıştır. Yazarlar bu sonuçtan yola çıkarak, diğer ülkelerde de eğitim verildikten sonra yeni bipolar spektrum uygulamalarına geçilebileceğini belirtmişlerdir (58).

Akiskal tarafından tanımlanan bipolar sınıflandırması aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

Bipolar ½ Şizobipolar bozukluk

Bipolar I Mani

Bipolar I ½ Uzamış hipomani

Bipolar II ½ Siklotimik depresyonlar

Bipolar III Antidepresanlara bağılı hipomani

Bipolar III ½ Uyarıcılara ya da alkol kullanımına bağılı duygudurumda uzamış dalgalanmalar

Bipolar IV Hipertimik depresyon (60)

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar ve teorik formülasyonlar yardımıyla genişletilen bipolar spektrum kavramı ile Kraepelin'in manik-depresif hastalık kavramına geri dönüş olduğundan bahsedilmektedir (57).

2.6.13. DSM 5 Tanı Sınıflaması

DSM 5; bozuklukların DSM-IV'de tarif edildiği biçimde saf ve izole prototipler biçimde görülmesinin nadir olduğu düşünüldüğünde psikiyatrik tanısal ölçütlerle kolayca gözden kaçabilcek sık gözlenen kümeleşen semptomlara yönelik daha esnek bir yaklaşımı bir araya getirmektedir. Spektrum sorularında bir bireyin yaşam boyu deneyimleri de sorgulanmaktadır, bu sayede yineleyici unipolar bozukluğu olan hastalarda bildirilen yaşam boyu manik/hipomanik semptomlarının şiddetiyle depresif semptomların sayısı, ilişkisi ve sonuçlarını tarif etmemizi sağlamaktadır (61).

DSM IV'e göre duygudurum dönemleri major depresif, manik, hipomanik ve karma dönemler şeklinde sınıflandırılmıştır. DSM-5 'te karma dönem tanımı yeni bir belirteç olmak yerine 'karma özellikler' ifadesi ile değiştirmiştir. DSM IV'e göre hastanın bipolar I karma dönem tanısı almak için hem mani hem major depresyon tanı kriterlerini tam karşılıyor olması gerekmektedir. DSM 5'te karma özellikler ifadesi ile depresif özellikler varken de mani yada hipomani dönemi görülebilir. Aynı zamanda mani veya hipomani özellikleri olana depresif özellikler eklenmesi söz konusu olabilir (62).

DSM IV'te A kriterinde manik ve hipomanik dönem bulunurken DSM 5 'te sadece duygudurum değil, aktivite ve enerjide değişime de çekirdek kriter olarak eklenmiştir. Mani ve hipomani ölçütüne 'hemen hemen hergün' ifadesi eklenmiştir. Zevk veren etkinliklerde artış ölçütünde 'zevk veren' ifadesi çıkarılmıştır.

Yas ve kayıp tepkileri dışlama ölçütlerinden çıkarılmış özkıyım ve dönem şiddeti değerlendirme boyutu eklenmiştir. Psikotik, katatonik özellikler gidiş belirleyicisi olarak eklenmiş ve postpartum süre ölçütü değiştirilmiştir.

DSM 5'te duygudurum bozuklukları ağacı içinde bir başka değişiklik de yıkıcı duygudurum disregülasyon bozukluğu, süreğen depresif bozukluklar, premenstrüel disforik bozukluk gibi yeni eklenen tanılarla olmuştur. (61,62)

2.7. Seyir ve Sonlanım

İki uçlu bozukluk nöbetlerle yineleyici gidiş gösterir; nöbet sayısı arttıkça döngü uzunluğunun kısalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Olguların %34-79'unda ilk nöbetin mani olduğu; ilk nöbetin erkekte mani, kadında depresyon şeklinde görülmesinin daha sık olduğu bildirilmektedir. Erkeklerde manik ve depresif nöbetlerin yıllar içinde aşağı yukarı eşit olma durumuna karşılık, kadınlarda depresif nöbetlerin daha baskın olduğu bildirilmiştir (63). Erken başlangıçlı olgularda genetik etkenlerin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Psikotik özellikli ve karma nöbetler, ek tanılar, alkol madde kullanımı ve özkıyım davranışı bunlarda daha fazla görülür (64). Erken başlangıçlı hastaların genellikle ilk mani nöbetinden önce birkaç depresyon nöbeti geçirdiği bildirilmiştir (65). Geç başlangıçlı olan olgularda döngü uzunluğunun daha kısa olduğu gözlenmektedir (63). Sendromal düzeye ulaşmayan eşik altı belirtilerin sonlanmayı psikososyal yönden etkilediği, bu dönemlerdeki kalıntı belirtilerin sonlanmada rolünün olduğu bildirilmiştir (66).

İlk nöbetten sonra kadınlarda erkeklere göre ve orta-ileri yaştaki kadınlarda genç kadınlara göre yineleme riski daha yüksektir. Tüm nöbetler değerlendirilince hastalık başlangıcının erken yaşta olması yineleme riskini artırır (67).

Manik nöbetin depresif ve karma nöbetlere göre kısa sürdüğü, karma nöbetlerin de depresif nöbetlerden daha uzun sürdüğü belirlenmiştir (68). Depresif nöbetlerin iki-beş ay arasında sürdüğü söylenebilir (69). Manik nöbetler ortalama iki ay sürerken, karma nöbetler beş aydan bir yıla kadar uzayan süreleri ile en uzun süren nöbetlerdir (70). Uzun süreli izlemede bipolar I

bozukluk hastalarının %15'i iyidir, %45'i de iyidir ama birçok nöbet yaşamıştır, %30'u kısmen düzelir ve %10'u süregelenleşir (2). Erken başlangıçlı bipolar bozuklukta anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu, somatik hastalık eş tanısının arttığı ve hızlı döngülülük, kısa süren ötimi dönemi ve özkıyım girişiminde artış olduğu saptanmıştır (7,71). Ayrıca erken başlangıçlı bipolar bozukluk hastalarında atipik özellikler olması ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile birlikteliği nedeni ile tanı koymak zorlukları olabilmektedir (72).

BPB hastalarında hem akut fazda hem remisyon dönemlerinde bilişsel bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. . En fazla bilişsel bozukluk sözel bellek, yanıt gecikmesi, sürekli dikkat, psikomotor hız, soyutlama ve dizi değişimleri alanlarında saptanmaktadır Yürütücü işlemler ve sözel bellek sorunlarının prefrontal korteks ve medial temporal kortekste bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. BPB hastalarında Stroop Renk ve Kelime Tersti, Wisconsin Kart Testlerinde yürütücü işlevler; Wechsler Bellek ölçeğinde öğrenme ve hafıza görevlerinde düşük sonuçlar elde edilmiştir. Uzun dönem hafızdaki sorunlar düşük meslek becerisi, iş gücü kaybı ve gider artışı ile ilişkilendirilmiştir (73,74.). Bir-dört yıl süreyle yapılan izleme çalışmalarında hastalık öncesi kötü iş yaşantısı, alkol bağımlılığı, psikotik özellikler, depresif özellikler, nöbetler arasında depresif belirtilerin varlığı, erkek cinsiyet kötü sonlanım göstergeleri olarak saptanmıştır.

Manik nöbetlerin süresinin kısa olması, başlangıç yaşının geç olması, özkıyım düşüncelerinin az olması, eşlik eden psikiyatrik veya tıbbi sorunların az olması iyi sonlanım göstergeleri olarak belirtilmiştir (2).

2.8. Bipolar Bozukluk ve Özkıyım

Bipolar bozukluk, özkıyım düşüncesi, özkıyım girişimleri ve tamamlanmış özkıyımlarla oldukça yakından ilişkilidir. ECA çalışmasında, genel toplumdaki bipolar bozukluk hastalarının %29'unun en az bir kez özkıyım girişiminde buldukları bulgusuna ulaşılmıştır (75). Klinik örneklemede özkıyım girişimi

%25-56 arasında değişmektedir. Hastaların %10-19'u özkıyım nedeniyle hayatını kaybetmektedir (76).

En fazla özkıyım riski olanlar daha önce özkıyım girişiminde bulunan, alkol kötüye kullanımı olan, hastaneden yeni taburcu olan, hastalığın erken dönemindeki genç hastalardır. Karma nöbetlerin riski artırdığı ve özkıyım girişiminin depresif nöbette daha sık olduğu belirtilmektedir (77-79).

İntihar davranışının sebepleri birden fazladır ve karmaşıktır. Bipolar bozukluğun kendisi önemli bir tetikleyici olmasına rağmen hastalığın şiddeti, umutsuzluk, dürtüsellik ve saldırganlık gibi diğer faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürdeki sonuçlar tutarsız olsa da, 6 bağımsız çalışmanın dahil edildiği bir gözden geçirmede yaşam boyu özkıyım girişimi oranı bipolar tip 1 için %17, tip 2 için %24 olarak belirtilmiştir. Ancak incelenen çalışmaların 3'ünde bipolar tip 1 deki özkıyım girişimi oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık eş tanı, uzun depresyon dönemleri ile ilişkili olabilir (76).

Genel toplumda kadınlarda özkıyım girişimi daha fazla, erkeklerde ise tamamlanmış özkıyım oranı daha yüksektir. Genel toplumda benzer şekilde, bipolar bozukluk tanısı alan kadınlarda da özkıyım girişimi daha fazladır Ancak genel toplumun aksine tamamlanmış özkıyım oranı arasında kadınlar ve erkekler açısından fark yoktur. (76).

Eksen 1 eş tanın olması tamamlanmış özkıyım ve özkıyım davranışıyla ilişkili bulunmuştur Simon ve arkadaşlarının çalışmasında anksiyete bozukluğu eş tanısı olan BPB tanısı olan hastalarda özkıyım riskinin 2.45 kat artırdığı gözlenmiştir (11). Tondo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada madde kullanımının, eş tanılı psikiyatrik hastalık varlığından bağımsız olarak özkıyım riskini 2 kat artırdığı saptanmıştır. Goldberg ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığının BPB tanısı ile birlikte görüldüğü durumlarda özkıyım riskinin 4 kat kadar arttığı saptanmıştır. (76).

2.9. Bipolar Bozukluk ve İşlevsellik

Genel topluma oranla bipolar duygudurum bozukluğu hastaları fiziksel ve sosyal işlevsellik alanlarında belirgin kayıplar yaşamaktadırlar. Bipolar duygudurum bozukluğu geleneksel olarak, belirtilerin şiddeti, yineleme oranları, hastaneye yatış sayısı gibi nesnel ölçütlerle değerlendirilmektedir. Günümüzde ise sağaltım çalışmaları iyi olmanın hem nesnel, hem de öznel boyutlarını içermektedir. Bu açıdan yaşam kalitesi bipolar duygudurum bozukluğu hastalarında önemli bir çalışma alanıdır (80).

Hastaların çoğu hastalık dönemleri arasında eski işlevsellik düzeylerine dönerken %20-30luk bir kısmı ise duygulanım oynaklığı ve işlevsellikte sorun yaşamaya devam ederler. Hastalık dönemleri tekrarladıkça işlevsellikte ilerleyici bozulma görülmektedir. Psikotik bulgulu atağı olan hastalarda bir sonraki atakta da psikotik belirtiler beklenir (24).

Bu hastalarda, ilk atak sonrasında ve ataklar arasındaki iyilik dönemlerinde de işlevsellikte bozulma görülmektedir (81). Bir çalışmada bipolar duygudurum bozukluğu hastalarının işlevselliğinde ilk manik nöbetten 6 ay sonra %30, 24 ay sonra ise %38 oranında düzelmeye görülmüştür ve belirti olmaması hastaların işlevselliğinin düzeldiği anlamına gelmemektedir (82). Bu bulgular sendromal iyileşmeye ek olarak işlevsel düzelmelerin ölçülmesinin de önemli olduğunu ve yaşam kalitesinin, işlevsel düzelmelerin ya da kötüleşmenin önemli bir ölçütü olduğunu göstermektedir (83).

Duygudurum dengeleyici (DD) kullananlarda genel işlevsellik düzeyinin daha yüksek olacağı belirtilse de yirmi beş yaşında bipolar duygudurum bozukluğu tanısı konan bir kadının ortalama yaşam beklentisinde yaklaşık 9 yıl, normal sağlığında 12 yıl ve üretkenliğinde ise 14 yıllık bir kayıp olacağı ileri sürülmektedir (83,84).

2.10. Ayırıcı Tanı

Manik dönemi klinik olarak şizofreniden ayırmak güçtür. Duygudurumun neşeli, bulaşıcı ve yükselmiş olması, hızlı ve basınçlı konuşma ve hiperaktivitenin

birlikte görülmesi, mani tanısını daha çok düşündürür. Duygudurum bozukluğu için aile öyküsünün olması, işlevselliğin ara dönemlerde daha iyi oluşu, ayırıcı tanıda önemli bir fark olarak bildirilmiştir (2,29).

Kafa travmaları, enfeksiyonlar, ağır karaciğer yetmezliği, hipertiroidi, beyin tümörleri ve amfetamin, steroid, meskalin, bazı tüberküloz ilaçlarının entoksikasyonlarında mani ile karışabilecek tablolar görülebildiği bildirilmiştir. Deliryum durumlarında bilinç, yönelim ve algı bozukluğu baskındır. Manide bilinç, yönelim ve algı bozukluğu genellikle saptanmamıştır (23)

Çocukta bipolar bozukluk tanısının, atipik özellikler ve DEHB eş tanısı nedeni ile tanınmasında zorluklar olabileceğini bildiren yayınlar yanında çocukluk çağı BPB hastalarında DEHB yanlışı tanısı ile stimülan ilaç verilmesinin manik atağı tetikleyebileceği bildirilmiştir. Kesin tanı için aile öyküsü ve manik dönemin izlenmesi gerektiği belirtilmiştir (72, 85). Kişilik bozuklukları ayırıcı tanıda karışabilen diğer bir durum olup, karma ya da disforik atak geçiren bipolar hastaların bir kısmının yanlışıyla sınır kişilik bozukluğu tanısı alabileceği bildirilmiştir (2, 23)

2.11. Metabolik Sendrom

2.11.1. Tanım

Metabolik sendrom, insulin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (86). Hastalığın diğer bileşenleri ise inflamasyon cevabının azalması, endotel disfonksiyonu, plazma hiperkoagulabilitesi ve aterosklerozdur (87).

İlk olarak 1988 yılında Reaven; hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi gibi koroner arter hastalıkları risk faktörlerini tanımlamak için "sendrom X" terimini kullanmıştır daha sonra aynı sendromu tanımlamak için insulin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimler de kullanılmıştır.(86,88)

Metabolik sendrom; genetik, hormonal, çevresel ve yaşam tarzı (yüksek kalorili diyet ve yetersiz egzersiz) faktörlerinin interaksyonu ile oluşan çok yönlü bir

linik antite ve insülin direncinin merkezi bir rol oynadığı bir dizi metabolik anormallikler kümesidir. Metabolik sendromun özellikleri, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci (diyabet veya glukoz intoleransı ile birlikte veya değil), mikroalbuminemi ve protrombotik veya proinflamatuvar durum ile karakterizedir (87,89). Bu sendrom, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişme riskini arttırması ve yüksek yaygınlığı nedeni ile ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (90).

Metabolik sendromun tanı ölçütleri kronolojik sırayla 1998'de "Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)" (91), 2001'de "The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel- III (NCEP ATP-III)" (91,92) tarafından tanımlanmıştır. En son olarak 2005'te bu ölçütler hastalığı daha tanımlayıcı hale getirmek amacıyla "The International Diabetes Federation (IDF)" (93) tarafından tekrar düzenlenmiştir.

1998 yılında DSÖ tarafından geliştirilen metabolik sendromun ilk tanımına göre asıl bileşeni olan insülin direncine ek olarak diğer iki risk faktörünün varlığının olmasını yeterli saymıştır. DSÖ'nün kriterlerine göre, ATP-III'ten daha yüksek kan basıncı değerleri gerekli görülüş, bel çevresi yerine vücut kitle indeksi (VKİ) veya artmış bel/kalça oranı kullanılmıştır. Ayrıca mikroalbuminüri ayrı bir kriter olarak yer almıştır (91). İnsülin direncinin güvenilir olarak belirlenmesi zaman ve maliyet açısından kısıtlılıklar içermesi nedeni ile DSÖ ölçütlerinin klinik pratikte uygulanmasının güç olduğuna dair yorumlar bulunmaktadır (94).

The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel-III" (NCEP-ATP III) kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı, belirlenen beş kriterden üçünün varlığı durumunda konulur. Bu kriterler arasında metabolik sendroma katkıda bulunan abdominal obezite birinci kriterdir. Bunun yanısıra artmış trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol) düzeylerinde azalma, artmış plazma glukozu seviyeleri ile yüksek kan basıncı diğer kriterler arasında yer alır. ATP-III'e göre metabolik sendromun tanımını yapabilmek için yüksek açlık glukozunu göstermek yeterlidir, DSÖ kriterlerinde yer alan insülin rezistansının gösterilmesi gerekli değildir (95). WHO'nun intraabdominal obeziteyi değerlendirmek için kullandığı BKİ bazı toplumlarda visseral obeziteyi güvenli biçimde yansıtmadığı değerlendirilmiştir. Bel çevresi

ölçümü olarak daha aterojenik olarak kabul edilen intraabdominal ya da visseral obeziteyi ölçmektedir. Bu özellikleri ile ATP III daha net olan ve klinikte en sık kullanılan metabolik sendrom tanımıdır (96-98).

“The International Diabetes Federation” kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için bel çevresi ile belirlenen santral obezite ve buna ek olarak iki veya daha fazla ölçütün olması yeterlidir. Yeni kararda sendromun tanısı için santral obezite öncelikli risk faktörüdür, insülin direnci temel ölçütlerden değildir (99). Bunun yanında tüm tanımlamalar için antihipertansif tedavi alıyorsa kan basıncıyla ilgili ölçüt, insülin ya da hipoglisemik tedavi alıyorsa kan şekeri ile ilgili ölçüt pozitif olarak kabul edilir (100).

Metabolik sendrom artmış diyabet (101), kalp-damar hastalığı (102) ve mortalite (103) riski ile ilişkilendirilmektedir. Metabolik sendrom tanısı alanlar 3 kat artmış koroner arter hastalığı ve inme riskine, bunun yanında 6 kat artmış kardiyovasküler mortalite riskine sahiptirler. (102).

Tablo I. Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Kriterleri (1999) (91)

Faktör	Kriter
1- Açlık kan şekeri	Tip 2 DM, Bozulmuş Açlık Glukozu (AKŞ:100-110mg/dl), Bozulmuş Glukoz Toleransı veya İnsülin Direnci
Ek olarak aşağıdaki ölçütlerden en az iki tanesinin bulunması	
2- Obezite	Bel/kalça oranı: Kadınlarda >0.85, Erkeklerde >0.90 veya Vücut Kitle İndeksi >30 kg/m ²
3- Hiperlipidemi	Açlık Trigliserid düzeyi ≥150 mg/dl HDL- Kolesterol: Kadınlarda <39 mg/dl, Erkeklerde <35 mg/dl
4- Hipertansiyon	>140/90 mmHg
5- Mikroalbuminemi	Üriner albümin atılım hızı >20µg/dakika veya Albümin /kreatinin oranı >20µg/g

Tablo II. Metabolik Sendrom NCEP-ATP III Tanı Kriterleri (2001) (91,95)

Faktör	Kriter
1- Abdominal Obezite	Bel Çevresi: Kadınlarda >88 cm, Erkeklerde >102 cm
2- Hipertrigliseridemi	Açlık Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl
3- Düşük HDL-Kolesterol	HDL- Kolesterol: Kadınlarda <50 mg/dl, Erkeklerde <40 mg/dl
4- Hiperglisemi	Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl
5- Hipertansiyon	Kan basıncı $\geq 135/85$ mm/Hg

Tablo III. Uluslararası Diyabet Federasyonunun Metabolik Sendrom Tanımı (2005) (93)

Faktör	Kriter
1- Abdominal Obezite	Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm
Abdominal obeziteye ek olarak aşağıdaki 4 faktörden ikisinin bulunması	
2-Trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dl veya hipertrigliseridemi tedavisi altında olmak
3-HDL-Kolesterol düzeyi	<40 mg/dl erkekler, <50 mg/dl kadınlar veya tedavi altında olmak
4- Kan basıncı	Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg
5- Açlık kan şekeri	AKŞ ≥ 100 mg/dl veya önceden Tip 2 diabetes mellitus tanısı almış olmak

2.11.2. Yaygınlık

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988-1994 ve 1999-2000 yılları arasında yapılan iki ayrı "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)" çalışmasında yetişkin bireylerden ATP-III kriterlerine göre metabolik sendromun yaygınlığı değerlendirilmiş, sırasıyla genel yaygınlığın %23 ve %27, yaşa bağımlı yaygınlığın %24 ve %27 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalara göre

yaygınlığın yaşa bağımlı olarak giderek arttığı, özellikle kadınlarda bu artışın daha fazla olduğu bildirilmiştir (104-105).

Metabolik sendrom yaygınlığı dünya genelinde erkeklerde %7-43 kadınlarda %7-56 arasında değişmektedir (106-108).

Gündoğan ve ark, tarafından 2009'da yapılan araştırmada; Akdeniz bölgesinde Metabolik sendrom sıklığı IDF kriterlerine göre erkeklerde %31.2, kadınlarda %37.3; ATP III kriterlerinde göre erkelerde %23.1, kadınlarda %33.5 olarak saptanmıştır (109). Aynı ekibin 2013 yılında yayınlanan yedi bölgede tamamladığı çalışmada ise MS oranları ortalama ATP III kriterlerine göre %36.6, IDF kriterlerine göre %44 saptanmıştır (110).

Onat ve ark, 2002 yılında yaptığı Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasında ATP III ölçütlerine göre çalışmada MS oranı erkeklerde %27, kadınlarda %38.6 saptanmış olup bu oranlar 30 yaş üzerinde sırasıyla %28 ve %45 olarak ortaya çıkmıştır. Aynı araştırmada metabolik sendromlu erkeklerin %15.5'i, kadınların %11.3'ü koroner kalp hastalığı tanısı almıştır. Buna göre ülkemizdeki tüm koroner kalp hastaları arasında metabolik sendromdan kaynaklananların payı %53 olarak bulunmuştur (111).

Özşahin ve ark 2004 yılında yaptığı çalışmada ise MS oranı genel populasyonda % 33.4, kadınlarda %39.1, erkeklerde %23.7 olarak saptanmıştır (112).

Kozan ve arkadaşları tarafından genel popülasyonda yürütülen Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre ise 20 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom görülme sıklığı genel toplumdaki %33.9, kadınlarda (%39.6), erkeklere (%28) oranla fazla olarak saptanmıştır (113).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre; değişik tanı ölçütlerinin kullanılması, ülkeler arası yaygınlığı ve hastalığın etkilerini karşılaştırmada zorluk yaratabilmektedir, özellikle MS tanı kriterlerinden biri olan obezite ve abdominal obezite ölçütleri Asya popülasyonu için uygun değildir ve yeni sınır değerlerin tanımlanması gerekmektedir (114).

MS gelişmesinde hayat tarzı, sosyoekonomik düzey ve genetik faktörler önemlidir. MS'un yaş, postmenapozal durumlar, yağ ve karbonhidrattan zengin beslenme ve sigara içme ile birlikteliği fazla görünürken; fiziksel aktivite, eğitim, gelir artışı ve alkol alımı ile ters ilişkili gözlenmiştir (115-117).

2.11.3. Gelişimi ve Risk Faktörleri

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktor henüz tanımlanamamıştır. Metabolik sendrom, insulin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır (118).

Metabolik sendrom yaygınlığı yaşla artar. 20'li yaşlardaki kişilerin %10'unda görülürken, 60'lı yaşlardaki kişilerin % 40'ında görülmektedir. Metabolik sendrom siyah ırkta ve Meksika kökenli Amerikalılarda daha siktir. Vücut kitle indeksi (BKİ) %25 ten fazla olduğunda metabolik sendrom riski artar. Abdominal obezitenin artması da metabolik sendrom gelişme riskini arttırmaktadır. Tip II diyabet veya gestasyonel diyabet açısından aile hikâyesinin bulunması; metabolik sendrom gelişme riskini artırır. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu; metabolik sendrom gelişme riskini artırır (119) (Tablo IV).

Ayrıca hiperfaji, diyetle artmış yağ içeriği, sigara kullanımı fiziksel aktivite azlığı, kanın pıhtılaşma anormallikleri, seks hormonu anormallikleri, değişmiş hipofizoadrenal işlev ve stresle başa çıkma zorlukları da metabolik sendromla bağlantılı faktörlerdendir (120). Poligenetik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir (119).

Tablo IV. Metabolik Sendromun Bileşenleri

1-Glukoz toleransı	Bozulmuş açlık glukozu, Bozulmuş glukoz toleransı
2-Anormal ürik asit metabolizması	↑ plazma ürik asit konsantrasyonu, ↓ renal ürik asit klerensi
3-Dislipidemi	↑ plazma trigliseridi, ↓ plazma HDL- kolesterolü, LDL-kolesterol partikül çapı küçük, dens, ↑ postprandiyal TG zengin lipoprotein birikimi, ↑ apo B, ↓ apo A-1, ↑ apo C-III
4- Hemodinamik değişiklikler	↑ sempatik sinir sistemi aktivitesi, ↑ renal sodyum retansiyonu, Esansiyel hipertansiyon
5- Protrombotik faktörler	↑ Plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), ↑ Fibrinojen, ↑ Viskozite
6- İnflamatuvar markerler	↑ beyaz küre sayısı, ↑ interlökin 6, ↑ tümör nekrosiz faktör (TNF-α), ↑ resistin, ↑ C-reaktif protein (CRP), ↓ adiponektin
7- Endotelial disfonksiyon	↑ mononükleer hücre adhezyonu, ↑ hücrel adhezyon moleküllerinin plazma düzeyi, ↑ asimetrik dimetilarginin, ↓ endotele bağlı vasodilatasyon

2.11.4. Kalıtsal Faktörler

İnsanda insülin sentezi beta hücresi nükleusu içindeki 11 no'lu kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan insülin geni tarafından yönetilir (121). İtalya' da yapılan bir çalışmada adinopektin geninin 11391 pozisyonundaki A alelinin varlığı ile obezite, artmış açlık plazma glukozu ve düşük HDL arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (122). Amerika'daki bir topluluk olan Amishlerde ghrelin genindeki varyantların, metabolik sendrom ile bağlantısı açıklanmıştır. Matur ghrelinin, yemeyi uyardığı ve insülin sinyal regülasyonu ile glukoz homeostasisinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelin'in geni olan GHRL'deki mutasyonların metabolik sendrom için risk oluşturabileceği bildirilmiştir (123).

2.11.5. Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri

Psikiyatri alanında MS ile ilgili çalışmalar öncelikli olarak şizofreni hastaları üzerinde yapılmıştır. Antipsikotik ilaçların artmış metabolik sendrom, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (124). Atipik antipsikotik ilaç kullanımı sonucu MS gelişen hastaların yaklaşık % 25'inde kilo artışı ya da abdominal obezitenin olmayışı bu ilaçların MS gelişiminde doğrudan etkileri olduğu görüşüne neden olmuştur (125).

Antipsikotik ilaçlar içerisinde ise atipik antipsikotiklerin tipiklere göre karbonhidrat ve lipid metabolizması bozukluklarına ve kilo alımına daha çok yol açtıkları, buna bağlı kardiyovasküler hastalık riskini arttırarak daha yüksek oranda mortaliteye neden oldukları bildirilmektedir (126,127). Eş tanılı diyabetin bulunması şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının tedavi maliyetini arttırmaktadır. Bu nedenle diyabet riskini arttıran tedaviler şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının bakımının ekonomik yükünü de önemli ölçüde arttırabilir (128). Kilo alımı, leptin ve ghrelin gibi maddelerin ve serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin dahil olduğu çok etkenli bir süreçle ilişkilendirilmektedir (129-133). Leptin yiyecek alımını ve enerji dengesini düzenleyen yağ hücresi hormonudur, bedenin yağ dokusu miktarı hakkında bilgi sağlar, hücre içi lipid konsantrasyonunu etkiler (129). Leptin vücuttaki yağ düzeyi ile orantılı olup besin alımını azaltır, sempatik sinir sisteminin termojenik etkinliğini artırır ve noropeptid Y ile birlikte bir negatif geribildirim halkası oluşturur.

Şizofrenide uzun dönem antipsikotik kullanımında, leptin direnci gelişimi ve kilo artışı arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Ancak leptinin etiyolojik bir nedenden ziyade dengeleyici bir etki gösterdiği düşünülmektedir (132). En çok kilo artışı yapan antipsikotikler olan klozapin ve olanzapin, serum leptin düzeylerini belirgin bir şekilde arttırmaktadır (129-133). Ghrelinin yeme davranışının kontrolünde önemli rol oynayan, iştahı uyaran bir peptid olduğu yakın zamanlarda keşfedilmiştir. Ghrelin birincil olarak mideden salgılanır, leptin ve beden yağ hacmi ile arasında negatif bir ilişki söz konusudur.

Antipsikotiklerin leptin ve ghrelin üzerine etkileri ile kilo alımı arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmalar vardır (132).

Serotonerjik sistem yeme davranışı ve beden ağırlığının düzenlenmesinde etkilidir. Ayrıca leptin salgılanmasının düzenlenmesinde de rol oynadığı yönünde veriler vardır. Özellikle 5-HT_{2c} serotonin reseptörü yemenin düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Hayvan deneylerinde, 5-HT_{2c} uyarılmasıyla sıçanlarda beslenmenin azaldığı ve antagonist maddelerle arttığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan genetik çalışmalarda, 5-HT_{2c} polimorfizmiyle leptin direnci gelişimi ve kilo alımı arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (132-134).

Histaminerjik sistem, hipotalamik histamin H₁ reseptörü üzerinden leptine bağlı yeme davranışını düzenler. Besin alımı postsinaptik H₁ reseptör aktivasyonu ile baskılanır. Antipsikotiklerde H₁ reseptör afinitesi ve kilo alımı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. En güçlü histaminerjik reseptör antagonizması yapan atipik antipsikotiklerden klozapin ve olanzapinin, klasik antipsikotiklerden tiyoridazin ve klorpromazinin en fazla kilo alımıyla ilişkilendirilmesi bu bilgiyi desteklemektedir (129,132,134)

Klinik araştırmalarda, adrenerjik α antagonistlerle kilo alma arasında ilişki saptanmamakla birlikte, α_1 ve α_2 adreno reseptör afiniteleri yüksek olan ilaçların kilo aldırđıęı da bilinmektedir (133). Dopamin D₁ ve D₂ agonistlerinin besin alımını azalttığı gösterilmişse de, bu etkilerin karmaşık nörotransmitter etkileşimleriyle olduğu düşünülmektedir (132,133).

Antipsikotiklerle tedavi sırasında gelişen kan glukoz düzeyi değişikliklerinin olası nedenleriyle ilgili birçok görüş ileri sürülmektedir. Bunlar arasında dopamin reseptör antagonizması, beden ağırlığı artışı, pankreas ve insülin üzerine etkileri, leptin üzerine etkileri ve sedasyona bağlı düşük fiziksel aktivite yer almaktadır. (129,132,134)

Klasik antipsikotikler dopamin antagonizması yoluyla glukoz toleransında bozulmaya yol açabilir. Kan glukozunun merkezi düzenlenmesinin hipotalamus tarafından kontrol edildiği ve bromokriptin gibi dopamin agonistlerinin kan glukoz seviyesini azalttığı varsayılmıştır(132).

Klasik antipsikotikler güçlü dopamin D₂ reseptör antagonistleridir ve genellikle hipotalamustaki D₂ antagonizmasıyla oluşan serum prolaktin artışıyla

ilişkilidirler. Böylece hipotalamik dopamin antagonizması düzensiz kan glukoz düzeylerine sebep olabilir. Ancak risperidon hiperprolaktinemiye en fazla sebep olan atipik antipsikotik olmasına rağmen, hakkında glukoz metabolizmasını bozmasıyla ilişkili az sayıda makale yayınlanmıştır. Bu durum da bu varsayımın net olmadığını göstermektedir (132).

Antipsikotikler kilo alımına ve bunun sonucunda insülin direncine yol açarak hiperglisemi ve diyabet gelişimine sebep olurlar. Kilo alımı yağ dokusunda genel bir artışa sebep olur ve bu da azalan insülin duyarlılığı, glukoz intoleransı ve eğer yeterince şiddetliyse diyabet ile sonuçlanır (129,132,133). Öte yandan herhangi bir ağırlık artışı olmadan da glukoz düzenlenmesinde değişiklikler insülin ve pankreas üzerine etkileriyle ve dokulara glukoz taşınmasında bozulma nedeni ile olabilir. (129,132,135,136,).

Başka bir olasılık pankreas β hücre işlevinin düzensizliğidir. Atipik antipsikotikler β hücrelerindeki serotonin 5HT1a, 5HT2a ve 5-HT2c reseptörlerine daha yüksek afinite gösterirler ve bu daha sonra β hücrelerinin kan glukoz seviyesindeki yükselmelere yanıtını azaltabilir (128,129,132). Öne sürülen başka bir mekanizma klozapin ve olanzapinin güçlü adrenerjik reseptör antagonistik etkileri ile ilişkilidir. Bu ilaçlar α_1 , α_2 ve β adrenerjik reseptörlerde antagonistik etki gösterirler. Bu antagonistik etkinin pankreas β hücreleri üzerinde inhibitör özellik gösterdiği düşünülmektedir (129,132).

Klozapin tarafından başlatılan diyabete dair varsayılan diğer bir mekanizma ise klozapinin metaboliti olan dezmetilklozapin üzerinden pankreas β hücrelerinin birincil hasarındır (55). Leptinin, insulin salınımı üzerinde hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkileri olan pankreatik β hücrelerinin işlevlerini etkilediği bilinmektedir. Aynı zamanda, insülinin yağ dokusunda leptin üretimini uyardığı, leptin düzeyindeki artışın hiperinsülinemi ve insulin direnciyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (129,137,138).

Diyabet riskini arttıran diğer bir etken fiziksel aktivitenin azalmasıdır. Klorpromazin, klozapin, olanzapin gibi ilaçları kullananlarda fiziksel aktivitenin azaldığı bilinmekte ve bunun ilaçların sedasyon yapıcı etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (129,138).

Antipsikotiklerin lipid metabolizması üzerine etkileri: Antipsikotik tedavisi sırasında ortaya çıkan metabolik yan etkilerden biri de hiperlipidemidir. Bu yan etki atipik antipsikotik kullanımında daha sık gözlenmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunda trigliserid ve kolesterol düzeylerindeki artış ile kilo artışı, kan glukoz, insülin ve leptin seviyelerindeki artış arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hiperlipideminin kilo alımının önemli bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Hiperlipidemi koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diğer ciddi komplikasyonların gelişme riskinin artmasına yol açar (129).

Wirshing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atipik antipsikotiklerin kilo alımına sebep olma riskleri şu şekilde sıralanmıştır: Klozapin ve olanzapin ile en fazla; bunları risperidon ve ketiapin eşit etki ile izlemekte; ziprasidon ve aripiprazolün eşit etkili olarak daha az riske sahip olduğu bildirilmiştir (139). Tandon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada atipik antipsikotikler hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserid artışı) yapma eğilimlerine göre klozapin > olanzapin > ketiapin = risperidon > ziprasidon = aripiprazol şeklinde sıralanmıştır (140).

2.12. Bipolar Bozukluk ve Metabolik Sendrom

Bipolar bozukluk hastaları üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında %16.7 ile %49 arasında değişen metabolik sendrom oranlarına rastlanmaktadır. (12,13,141,145).

Bipolar bozukluk hastalarında metabolik sendrom yaygınlığı ile ilgili ilk çalışmada Fagiolini ve arkadaşları 171 bipolar hasta üzerinde ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom sıklığını araştırmış ve %30 olarak bulmuşlardır. Bu hastaların %49'u abdominal obezite, %41'i hipertrigliseridemi, %23'ü düşük HDL kolesterol seviyesi, %39'u hipertansiyon, %8'i yüksek açlık kan şekeri ölçütünü karşılamaktadır (12,145).

Correl ve arkadaşları tarafından yapılan, yatarak tedavi gören ve atipik antipsikotik kullanan şizofreni hastaları ile bipolar bozukluk hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada, bipolar bozukluk hastalarının BKİ'leri anlamlı olarak daha düşük bulunmuş; metabolik sendrom ve 10 yıllık koroner kalp hastalığı riski ise her iki grupta benzer bulunmuştur. Duygudurum dengeleyici tedavi alıp

almama ile metabolik sendrom ya da ölçütleri arasında ise ilişki saptanmamıştır. Bu durum metabolik bozuklukların psikiyatrik tanı ve duygudurum dengeleyici kullanımından çok antipsikotik tedaviden etkilendiği şeklinde yorumlanmıştır. MS tanısı için ATP IIIa ölçütleri kullanıldığında ise metabolik sendrom oranı %54,0'e yükselmiştir (144). Ülkemizde Yumru ve arkadaşları tarafından 125 bipolar bozukluk hastası üzerinde yapılan bir araştırmada hastaların %32'sinde metabolik sendrom saptanmıştır. Bu çalışmada sadece ikinci kuşak antipsikotik tedavisi alan hastalarda metabolik sendrom oranı yaklaşık %52 iken, sadece duygudurum dengeleyicisi ya da duygudurum dengeleyicisi ile atipik antipsikotik tedavi alanlarda metabolik sendrom oranı %25 civarında bulunmuştur (146). Correll ve arkadaşlarının çalışmasındaki metabolik sendrom oranı (%43) Fagiolini ve Yumru'nun çalışmasındaki metabolik sendrom oranlarından (%30 ve %32) yüksektir. Bu farklılığın Correll'in çalışmasındaki hastaların tümünün atipik antipsikotik tedavi alırken, Fagiolini'nin çalışmasındaki hastaların yaklaşık 1/3'ünün, Yumru ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların ise yaklaşık yarısının atipik antipsikotik tedavi almasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (144).

Bipolar bozukluk hastaları duygudurum bozukluğu olmayanlara göre kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum, ürogenital, enfeksiyöz, metabolik nedenler ve malignitelere bağlı olarak daha erken ölmektedirler (147).

Bipolar bozukluk ve metabolik sendromun altta yatan patofizyolojisi halen tartışmalı olsa da bipolar bozukluk ile metabolik sendrom ölçütleri arasında ya da metabolik sendromun kendisi arasında bir bağlantı var gibi gözükmektedir (148,149). Bu iki hastalık arasındaki ortak fizyolojik risk faktörleri arasında obeziteye ek olarak, glukoz ve insülin regülasyon bozuklukları, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen ve hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT) eksen bozuklukları, sempatik sinir sistemi düzensizlikleri sayılabilir (147).

Fazla kiloluluk ve obezite ile duygudurum bozuklukları ve özellikle de bipolar bozukluk arasında bir ilişki vardır (150). Artmış merkezi obezite ise bipolar hastalardaki tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve dislipidemi riskini arttırmaktadır (151). Buna ek olarak bipolar bozuklukta kullanılan farmakolojik ajanların çoğu kilo artışı, lipid ve glukoz metabolizmasında bozukluklara yol

açabilmektedirler. Bu durum da diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom riskinin artışıyla sonuçlanmaktadır. Metabolik sendromun kendisi tip 2 diyabet gelişme riskini 6 kat arttırırken, koroner arter hastalıklarından ölüm riskini ise 3-6 kat arttırmaktadır. Eşlik eden bu tıbbi durumlar ve obezite bipolar hastalarda görülen daha kötü klinik seyir ve erken mortaliteyle ilişkilidir (152). Ancak halen obezitenin birçok psikotropik ajanının ortak bir yan etkisi olarak mı oluştuğu yoksa bipolar bozukluğun kendi patofizyolojisinden mi kaynaklandığı belirsizdir; nitekim tedavi görmeyen bipolar bozukluk hastalarında da artmış sıklıkta obezite görülmektedir (153,154).

Artmış glukoz intoleransı ve insülin direnci de bipolar hastalarda genel topluma göre daha sıktır (147). Cassidy ve arkadaşları çalışmalarında yatan bipolar hastalardaki diyabet görülme sıklığının (%9,9) topluma göre (%3,4) yaklaşık 3 kat yüksek olduğunu bulmuşlardır (155). Bipolar hastalarında artmış glukoz intoleransı ve insülin direncinin şizofrenlerdeki kadar yaygın olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır (156). Daha da ötesi Regenold ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bipolar hastalardaki diyabet oranlarının (%26) şizofreni hastalarındakine göre (%13) daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmacılar her iki hasta grubunda artmış diyabet yaygınlığının BKİ ve psikotrop tedaviden bağımsız olduğunu belirtmişlerdir (157). Diyabeti olan bipolar bozukluk hastalarında hastalık gidişinin daha ciddi olduğu, diyabeti olmayanlara göre hızlı döngülü seyrin daha fazla görüldüğü, dönemsel seyirden çok kronik bir seyir olduğu (158) ve yaşam boyu psikiyatrik yatışların daha fazla sayıda olduğu (155) belirtilmektedir.

Obezite, duygudurum bozuklukları ve metabolik sendrom arasındaki ortak fizyopatolojik iliksinin hiperkortizolemi olabileceği düşünülmektedir. Metabolik sendromlu bireylerde açlık plazma kortizol düzeyinin yükseldiğini ve hipotalamik-pituiteradrenal eksen aktivitesinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (159). Major depresyonlu hastalarda görülen hiperkortizoleminin visseral yağlanmaya yol açtığı, visseral yağlanmanın ise insülin rezistansı ve diyabetle neden olduğu düşünülmektedir (160). Subklinik Cushing

sendromunun da visseral yağlanma ve metabolik sendroma neden olabileceği düşünülmektedir (161).

Glukokortikoidlerin yağ dokusu üzerine insülin aracılığı ile olan etkilerinin yanı sıra, insülin rezistansı, visseral yağlanma, dislipidemi ve HT'den oluşan metabolik sendrom gelişimi üzerine de etkileri vardır. Strese bağlı gelişen hiperkortizolizm ve visseral obezitenin hastalarda mortalite riskini 2-3 kat artırdığı ve beklenen yaşam süresini bir kaç yıl kısalttığı düşünülmektedir (162).

Nöronal uyarılabilirliği değiştirebilen steroidlerin bulunduğu ve 'nöroaktif steroid' olarak isimlendirilen bu grubun; akut ve kronik stres, depresyon, anksiyete, bellek, uyku ve yeme davranışı gibi birçok önemli davranışsal ve biyokimyasal cevapları kontrol ettiği düşünülmektedir.(163). Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfat türevi dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) gibi nörosteroidlerin bilişsel fonksiyonları üzerinde etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Serumdaki DHEAS düzeyleri beyindeki düzeylerinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (164). DHEA'nın antiglukokortikoid özelliklerinin ve DHEA ile DHEA-S'in beyindeki GABA-A, NMDA ve sigma reseptörleri üzerindeki nöromodülatör etkilerinin; strese cevap, anksiyete, agresif davranışlar, öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonlarda etkili olduğu düşünülmektedir(165).

HPT eksen bozuklukları da duygudurum bozukluğu hastalarında genel popülasyona oranla daha yaygın görülmektedir. Duygudurum ve afektif dengelilik HPT ekseninin düzgün çalışmasıyla yakından ilişkilidir. Hipotiroidizm sıklıkla depresyonla birliktelik gösterir ve hipertiroidizmle manik reaksiyonları da içeren öforik durumlar arasında bağlantı olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Hipotiroidizm tiroid işlev bozukluğunun en sık görülen biçimidir (166). Hem subklinik, hem de aşikar hipotiroidizm metabolik risk faktörleri, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklarla da bağlantılıdır (152). Bipolar bozukluktaki tiroid işlev bozukluklarından sıklıkla lityum tedavisi sorumlu tutulsa da (167) tek nedenin lityum olup olmadığı henüz kanıtlanamamıştır. Bipolar bozuklukta yaşam tarzı ve davranış paternleri de metabolik sendrom gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (152). Sigara kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olmasının yanı sıra insülinin etkisini zayıflatarak da metabolik sendrom için önemli bir risk faktörü olmaktadır ve

bipolar hastalarda kullanımı oldukça yaygındır (152,168). Fiziksel hareketsizlik ve aşırı yeme de bipolar hastalarda kilo alımı ve obezite; dolayısıyla metabolik sendrom gelişiminde ana etkenlerdir (152). Yaş, erkek cinsiyet, yüksek sosyoekonomik düzey, kahve tüketimi, eş tanıli tıkinıcasına yeme bozukluğu, geçirilmiş depresif atak sayısı, kilo alımına yol açan tedavi kullanımı, aşırı karbonhidrat tüketimi ve düşük egzersiz bipolar bozuklukta obezite için risk faktörleridir (169). Bipolar bozukluk hastalarında total enerji alımı, günlük sükroz tüketimi, karbonhidratlardan alınan enerji yüzdesi ve tatlandırılmış içecek tüketiminin daha yüksek olduğu, diğer taraftan fiziksel aktivitenin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (151). Bir diğer çalışmada bipolar bozukluk hastalarının bazal metabolizma hızının düşük olabileceği belirtilmiştir (170). Ek olarak anormal yeme paternleriyle duygudurum bozuklukları arasında anlamlı bir örtüşme vardır. Bu durum nörobiyolojik/genetik seviyede ya da belirti düzeyinde bir örtüşmenin kanıtı olarak yorumlanmaktadır. Metabolik sendrom tip 2 diyabet ve koroner kalp hastalığı riskini artırmaktadır (152). Ayrıca yağlı karaciğer, polikistik over sendromu, safra taşı oluşumu, uyku apnesi ve lipodistrofiler gibi ek tıbbi durumların ortaya çıkışı ile de ilişkilidir (171). Bipolar hastalarda eşlik eden genel tıbbi durumlar hastalığın ekonomik yükünü önemli ölçüde arttırmaktadır. Dolayısıyla metabolik bozuklukların önlenmesinin genel tıbbi duruma bağlı sağlık harcamalarını da azaltacağı düşünülmektedir (152). 2002'de yapılan bir çalışmada bipolar hastaların sağlık kaynaklarını diğer hastalara göre 3-4 kat daha fazla oranda kullandıkları ve sağlık maliyetlerinin bipolar olmayan hastaların 4 katı büyüklükte olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada bipolar hastaların sağlık harcamalarının %22'sinin akıl hastalığına bağlı iken, %70'inin akıl hastalığı dışı hastalıklara bağlı olduğu belirlenmiştir ve bu da genel tıbbi duruma bağlı sağlık harcamalarının bipolar hasta grubunda ne kadar önemli bir yer tuttuğunu ortaya koymuştur (172). Gardner ve arkadaşlarının çalışanlar arasında yaptığı çalışmada ise çalışan bipolar hastalarda endokrin, metabolik, bağışıklık sistemi, dolaşım sistemi hastalıkları gibi komorbid hastalıklara bağlı yıllık sağlık harcamalarının bipolar olmayan hastalarinkinden yüksek olduğu (ortalama 2 kat) görülmüştür (173).

3.YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1.Örneklem Seçimi

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine Ocak 2012- Mart 2013 tarihleri arasında başvurmuş en az 3 aydır düzenli olarak poliklinik kontrollerine gelen ilaç tedavisini düzenli olarak kullanan, ötimik dönemde olan, Bipolar Bozukluk tanısı olan araştırmaya katılmayı kabul edilen tüm hastalar çalışmaya davet edilmiştir, davet edilen 88 hastadan 82 tanesi çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Bu hastalarda 2 tanesi bipolar bozukluk tanı kriterlerine uymadığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2.Çalışmaya Alım Ölçütleri

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Psikiyatri Polikliniğinde takip edilen DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk tip 1 ve tip 2 tanılı ötimik dönemde olan hastalar alınmıştır. Çalışmaya alınana hastalar 18-65 yaş arası erişkin gruptan seçilmiştir.

Hastalardan bir araştırmaya katıldığına dair bilgilendirilmiş ve yazılı onay alınmıştır (Ek-1). Okuma yazma bilmeyen hastalara onam belgesi okunmuş ve imzaları alınmıştır.

3.3.Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Çalışmaya alınana hastalar arasında demans, zeka geriliği, organik bir beyin sendromu,veya çalışma sonuçlarını etkileyebilecek metabolik parametreleri bozan ilaç kullanmakta olan hasta (steroid vs) yoktu..

SCID-I görüşmesi sırasında alınanan ayrıntılı anamnez ve tanı sınıflaması ile iki hastanın bipolar bozukluk tanısı almadığı saptanmıştır, bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Ötimik dönemde olmayan hastaları çalışma dışında bırakabilmek amacıyla Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve Hamilton Depresyon Derecelendirme

Ölçeği doldurulmuş ve her iki ölçekte yediden yüksek puan alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4 Veri Toplama Araçları

3.4.1. Demografik Veriler

Hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsi, medeni durumu, eğitim düzeyi, mesleği, sosyoekonomik düzeyi ile ilgili soruların yer aldığı 22 sorudan oluşmaktadır.

3.4.2. Bipolar Bozukluk Klinik Özellikler

Türkiye Psikiyatri Derneği Duygudurum Bozuklukları Bilimsel Çalışma birimince ülkemizdeki duygudurum merkezlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bulunan Sistematize Kayıt İzleme Programı Türkiye (SKIP-Türk) formu temelinde oluşturulmuş veri formu kullanılmıştır (174). Hastalık dönemi tanımı, özkıyım girişimi ve eş tanı ile ilgili bilgilerin yer aldığı 23 sorudan oluşmaktadır.

3.4.3. Tedavi Bilgileri Formu, Şu Anda Almakta Olduğu Koruyucu Sağaltım

Bipolar bozukluk tedavisi ile ilgili şunların olduğu yazılım 14 sorudan oluşmaktadır.

3.4.4. Metabolik Sendrom Tanısı

MS tanısı ATP-III kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Hastaların bel çevreleri, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmüştür. Tüm hastaların vücut ağırlığı üzerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız olarak 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış elektronik tartı aleti ile ölçülmüştür.

Boy ölçümleri; dik duvara iliştirilmiş mezura yardımıyla ayakkabısız olarak ayakta durmakta iken yapılmıştır. Beden kitle indeksi (BKI); vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplanmıştır. Kan basıncı ölçümleri 5 dakika dinlendikten sonra ve erişkin boy manşon kullanılarak yapılmıştır. Açlık kan şekeri, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri hastaların laboratuvar verilerinden elde edilmiştir (Ek-2).

3.4.5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hamilton tarafından hazırlanan ve depresyon şiddetini ölçmek amacıyla kullanılan ölçeğin özgün formu 17 maddelidir. Türkçe formunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (175) (Ek-3).

3.4.6. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve arkadaşları 1978 yılında 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi ölçen bir mani derecelendirme ölçeği geliştirmişlerdir. Ülkemizde ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (176). Ölçeklerden 7 puan altı alanlar çalışma içerisinde kalmıştır (Ek-4).

3.4.7. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID I)

DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID I), majör DSM-IV eksen I tanılarının konulması için geliştirilmiş, yarı-yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. 1997 yılında DSM III-R tanı ölçütlerine uyarlanan testin DSM-IV tanı ölçütlerine göre yeniden gözden geçirilmesi ile APA tarafından oluşturulmuştur. Bir sosyodemografik veri kılavuzu ile başlar ve duygudurum bozukluğu, psikotik bozukluklar, alkol madde ile ilgili bozukluklar, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluklar, yeme bozuklukları ve uyum bozuklukları olmak üzere yedi tanı grubunu kapsar. Klinik çalışmalarda tanıyı doğrulamak için standart görüşme olarak kullanılmaktadır. Türkçe uyarlama ve

güvenilirlik çalışması Çorapçioğlu ve ark. (1999) yapmıştır (177). Hastalara sorulan her bir sorunun cevabı + veya - olarak kodlanarak tanı ve eş tanı koyulmuştur (Ek-5).

3.5 Uygulama

Bu çalışma için Klinik araştırmalar ve Etik Kurul Başkanlığı'na yapılan başvuru sonucu 26.06.2012 tarihinde etik kurul onayı alındı. Ocak 2012- Mart 2013 Tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine ayaktan başvuran, DSM- IV tanı ölçütlerine göre Bipolar I ve II bozukluğu tanısı konulmuş 80 hasta alındı. Hastalara otomasyon sistemi aracılığı ile hastaların vermiş oldukları telefon numaralarından ulaşıldı. Çalışmayı kabul eden her bir hastaya 90 dakikalık görüşme randevusu verildi. Hastalardan yazılı onam formu alındı.

Çalışmaya dahil etme-dışlama ölçütlerini karşılayan olgulara, sosyodemografik veri formu uygulandı. Yapılan psikiyatrik değerlendirme sonrasında araştırmacı tarafından DSM-IV Yapılandırılmış

Klinik Görüşme Formu(SCID- I) uygulanarak Bipolar I veya II bozukluk tanısı belirlendi. Takiben, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği(YMDÖ) uygulandı. HDDÖ'den ve YMDÖ'den 7 veya daha az alan olgular remisyonda kabul edildi.

Metabolik sendrom tanısı için hastaların açlık kan şekeri, HDL, trigliserit, tansiyon (bireyler oturtulup 10 dakika dinlendirildikten sonra), bel çevresi (çevreleri arkus kostarium ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap esas alınarak), kilo ve boy ölçümleri alındı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri elektronik ortamda SPSS 19.0 istatistik programına aktarılmıştır. Veri kontrolleri ve analizler bu programda yapılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde ile ifade edilirken sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Grupların

karşılaştırılmasında ki-kare analizi ve iki ortalama arasındaki farkların önemlilik testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 18 ila 65 yaş arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 41.3 ± 11.5 yıl idi. Erkek hastalarda yaş ortalaması 41.9 ± 13.4 yıl iken kadın hastalarda yaş ortalaması 40.9 ± 10.2 yıl olarak bulundu. Erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p=0.706$).

Çalışmaya alınan 80 ötimik bipolar bozukluk hastasının 48 (%60) tanesi kadın, 32 (%40) tanesi erkekti. Hastaların 43 (%53,8) tanesi evli, 22 (%27,4) tanesi dul, boşanmış veya ayrı yaşıyor, 15 (%18,8) tanesi bekârdı. Eğitim düzeyi genelde ortaokul, lise ve üstü düzeyindeydi. Yüksekokul veya üniversite mezunu olan 28 (%35) kişi, ortaokul- lise mezunu 28 (%35) kişi, okur-yazar veya ilkokul mezunu olan 22 (%27,5) kişi, okuryazar olmayan sadece 2 (%2,5) kişi bulunmaktaydı (Tablo V).

Tablo V. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı, Çanakkale, 2013

Cinsiyet	Sayı	Yüzde*
Kadın	48	60,0
Erkek	32	40,0
Medeni Durum		
Evli	43	53,8
Dul/Boşanmış/Ayrı Yaşıyor	22	27,4
Bekâr	15	18,8
Öğrenim Durumu		
Yüksekokul/Üniversite Mezunu	28	35,0
Ortaokul / Lise mezunu	28	35,0
Okur-yazar/İlkokul mezunu	22	27,5
Okur-yazar değil	2	2,5
Toplam	80	100,0

* Sütun Yüzdesi

Hastaların 22 (%27,5) tanesi ev hanımı, 17 (%18,8) tanesi esnaf/serbest meslekte, 14(%17,5) tanesi memur, 9 (%11,3) tanesi işçi, 8 (%10) emekli, 5(%6,3) tanesi çiftçi, 5(%6,3) tanesi öğrenci, 2 (%2,5) tanesi işsizdi. Çalışmaya katılan 80 hastanın 44'ü (%55) tanesi çalışmıyor yada çalışmıyordu, 36'sı (%45) tanesi halen çalışıyordu. Çalışmayan hastaların çoğunluğu ev hanımları, işsizler ve emeklilerden oluşmaktaydı, buna ilave olarak çiftçi, esnaf/serbest meslek, işçi gruplarından 7 hasta, araştırmanın yapıldığı dönemde işlerine devam etmiyordu.

Hastaların doğum yeri kırsal kesim ağırlıktaydı. Hastaların 26'sı (%32,5) kasaba, 22 (% 27,5) tanesi köy, 21 (%26,3) tanesi küçük kent, 11(%13,8) tanesi büyük kent doğumluydu. Hastaların 41 (%51,3) tanesi çekirdek aile ile, 26 (%32,5) tanesi aile üyelerinden biri ile, 8 (%10) tanesi tek başına, 3 (%3,8) tanesi geniş aile ile, 2 (%2,5) tanesi arkadaşlar ile yaşamaktaydı.

Çalışmaya katılan 80 hastadan 16 (%20) tanesi en az 1 kez özkıyım girişiminde bulunmuştu. Özkıyım girişiminde bulunan hastaların 5 (%15,6) tanesi erkekken,

11 (%22,9) tanesi kadındı. Özkıyım girişimi ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. İlaçla özkıyım girişiminde bulunan hasta sayısı 10 (%12,5) tane iken, atlama ile 4 (%5) tane ve ası ile 1 (%1,3) taneydi. Hastalardan 1 (%1,3) tanesi ise hem ilaç hem atlama şeklinde özkıyım girişimde bulunmuştu. (Tablo VI). Ayrıca psikiyatrik eş tanısı olan ve olmayan hastalar arasında özkıyım oranları eşitti. Çalışmamızda özkıyım girişiminde bulunan ve bulunmayan hastalar arasında MS açısından fark bulunmadı.

Tablo VI. Özkıyım Yönteminin Cinsiyete Göre Dağılımı, Çanakkale, 2013

Özkıyım Girişimi	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**
İlaç	2	6,3	8	16,7	10	12,4
Atlama	2	6,3	2	4,2	4	5
Ası	1	3,1	0	0	1	1,3
İlaç+atlama	0	0	1	2,1	1	1,3

*Satır yüzdesi

** Sütun Yüzdesi

4.2. Hastalığın Klinik Özellikleri

Hastaların 68 tanesi (%85) bipolar 1 iken, 12'si tanesi bipolar 2 (%15) idi. Bipolar 2 olan olgularda kadın olma oranı yüksek iken istatistiksel bir anlamlılık yoktu (Tablo VII).

Tablo VII. Duygudurum Bozukluğu Tanısının Cinsiyetin İle İlişkisi, Çanakkale, 2013

Duygudurum bozukluğu tanı	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**
Bipolar 1	30	44,1	38	55,9	68	85
Bipolar 2	2	16,7	10	83,3	12	15
p***		0,074			80	100

*Satır yüzdesi

**· Sütun Yüzdesi

***:Ki-Kare Önemlilik testi

İlk psikiyatrik başvuru yaşı ortalama $24,2 \pm 8,1$ yıl iken, bipolar bozukluk tanı ve tedavi yaşı ortalaması $32,7 \pm 11,3$ yıldır. Bipolar bozukluk tanısı alana kadar geçen süre ortalama $6,17 \pm 8,4$ yıldır.

Bipolar 1 ve 2 arasında ilk psikiyatrik başvuru, bipolar bozukluk tedavisi alma yaşı ve geçen süre ortalamaları açısından istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo VIII).

Tablo VIII. Bipolar 1ve 2 Arasında İlk Psikiyatrik Başvuru, Bipolar Bozukluk Tedavisi Alma Yaşı Ve Tanı Alana Dek Geçen Süre Ortalamaları Farkı, Çanakkale, 2013

	Toplam			p**
	Ortalama \pm S.S*	Bipolar 1 Ortalama \pm S.S.	Bipolar 2 Ortalama \pm S.S.	
İlk psikiyatrik başvuru	$24,2 \pm 8,1$	$24,6 \pm 7,8$	$21,8 \pm 9,6$	0,275
BPB tedavi yaşı	$32,7 \pm 11,3$	$32,6 \pm 11,2$	$30,8 \pm 17,4$	0,646
Geçen süre	$6,17 \pm 8,4$	$5,5 \pm 7,3$	$12,9 \pm 3,7$	0,141

*: Standart Sapma

**· İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

4.3. Metabolik Sendrom Değerlendirilmesi

Metabolik Sendrom'un 18-35 yaş arası bireylerde oranı (n:6) %22,2 iken, 35 yaş üstü grupta MS oranı (n: 21) %45 olarak bulundu. Metabolik sendrom varlığı 35 yaş altı bireylere göre, 35 yaş üstü bireylerde anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo IX).

Tablo IX. Hastaların Yaşları İle MS İlişkisi, Çanakkale, 2013

	Metabolik Sendrom					
	Var		Yok		Toplam	
Hasta yaşı	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**
18-35 yaş	6	22,2	21	77,8	27	33,7
>35 yaş	24	45,3	29	54,7	53	66,3
p***		0,04			80	100,0

*: Satır Yüzdesi

** : Sütun Yüzdesi

***: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

Çalışma grubunda yer alan hastalarda metabolik sendrom tanısı alanların (n:15) %46,7'si erkek iken, (n:15) %31,3'ü kadındı. Metabolik sendrom varlığında cinsiyete göre anlamlı fark bulunmadı (Tablo X).

Tablo X. ATP-III'e Göre Metabolik Sendromun Cinsiyete Göre Farkı, Çanakkale, 2013

Metabolik Sendrom	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
Var	15	46,9	15	31,3	30	37,5
Yok	17	53,1	33	68,7	50	62,5
p**		0,157			80	100

*: Sütun Yüzdesi

** : Ki-Kare Önemlilik testi

SCID-I ile yapılan değerlendirme sonrası çalışmaya alınan BPB tanılı 80 hastanın 20 (%25) tanesinde psikiyatrik eş tanı saptandı, 60 (%75) tanesinde ise eş tanı saptanmadı.

Panik bozukluk eş tanısı alan 4(%5), yaygın anksiyete bozukluğu eş tanısı alan 4(%5) , obsesif kompulsif bozukluk eş tanısı alan 4(%5), alkol bağımlılığı sendromu eş tanısı alan 3(%3,75), sadece alkol kötüye kullanımı eş tanısı alan 2(%2,5), posttravmatik stres bozukluğu eş tanısı alan 2 (%2,5) hasta bulunmaktaydı. Birden çok eş tanı alan sadece 2 hasta vardı. Bu hastalardan biri. panik bozukluk ve alkol kötüye kullanımı eş tanısı alırken diğeri posttravmatik stres bozukluğu, alkol ve madde kötüye kullanımı eş tanısı almaktaydı. (Tablo XI).

Tablo XI. Psikiyatrik Eş Tanısı Olan 20 Hastanın Tanı Dağılımı, Çanakkale, 2013

Eş tanı	Sayı	Yüzde*
Panik bozukluk	4	6,25
Panik bozukluk + alkol kötüye kullanımı	1	
Yaygın anksiyete bozukluğu	4	5
Obsesif kompulsif bozukluk	4	5
Alkol bağımlılığı	3	3,75
Alkol kötüye kullanımı	2	2,5
PTSB	1	2,5
PTSB +alkol kötüye kullanımı +madde kötüye kullanımı	1	
Eş tanı yok	60	75
Toplam	80	100

* Sütun Yüzdesi

Çalışmaya katılan 80 hastadan psikiyatrik eş tanı alan 20 hastanın 8 (%40) tanesinde metabolik sendrom bulunmakta, 12 (%60) tanesinde bulunmamaktaydı. Psikiyatrik eş tanı alan hastalarda metabolik sendrom oranı tüm hastalara göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı. (Tablo XII).

Tablo XII. Psikiyatrik Eş Tanı Varlığı İle Metabolik Sendrom İlişkisi, Çanakkale, 2013

	Metabolik Sendrom					
	Var		Yok		Toplam	
Eş tanı	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**
Var	8	40,0	12	60,0	20	25
Yok	22	36,7	38	63,3	60	75
p***		0,790			80	100,0

*Satır yüzdesi

** Sütun Yüzdesi

***:Ki-Kare Önemlilik testi

Çalışmaya alınan erkek ve kadın hastalarda trigliserit değerlerinde anlamlı farklılık saptandı (Tablo XII).(p=0.018)

Tablo XII. Cinsiyete Göre Metabolik Değerlerin İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, Çanakkale, 2013

	Toplam	Erkek	Kadın	p**
	Ortalama±SS.*	Ortalama±S.S.*	Ortalama±S.S.*	
Bel çevresi	99±13,0	100,9±9,6	97,7±14,8	0,281
TG	142,4 ±70,0	164,9±85,3	127,4±53,4	0,018
HDL	48,1± 12,6	45,1±11,3	50,1±13,07	0,079
Sistolik TA	122,0±11,6	122,6±9,8	121,3±11,6	0,603
Diastolik TA	79,5±10,1	79,6±10,3	78,7±8,9	0,667
Açlık kan şekeri	102,1±45,4	95,9±14,4	106,2±57,2	0,323
BKI	29,9±5,2	28,7±3,2	30,7±6,7	0,089

*.: Standart Sapma

**.: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

Çalışmamızda ilaç kullanımının MS üzerine ilişkisine bakılırken örneklem sayısı azlığı nedeni ile hastaların tedavisi iki grupta toplandı. Birinci grup tek veya ikili duygudurum dengeleyici veya sadece atipik antipsikotik kullanan hastalardan oluştu. İkinci grup ise duygudurum dengeleyiciye ilave olarak antipsikotik ve/veya antidepresan tedavisi kullanan hastalardan oluştu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı. (Tablo XIII).

Tablo XIII. Kombinasyon Tedavisi Kullanımının Metabolik Sendrom İle İlişkisi, Çanakkale, 2013

Tedavi	Metabolik Sendrom					
	Var		Yok		Toplam	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**
Grup-I	17	56,7	24	48,0	41	51,3
Grup-II	13	43,3	26	52,0	39	48,8
p***		0,453			80	100,0

*: Satır Yüzdesi

**.: Sütun Yüzdesi

***.: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

Hastaların son dönem tedavileri değerlendirildiğinde; 37 (%46,3) hasta duygudurum dengeleyici kullanmaktaydı 27 (%33,7) hasta duygudurum dengeleyici ve antipsikotik kullanmıştı. 8 (%10) hasta duygudurum dengeleyici ve antidepresan kullanmıştı. 4 (%5) hasta duygudurum dengeleyici, antipsikotik ve antidepresan tedavi kombinasyonu kullanmış ve 4 (%5) hasta ise sadece antipsikotik kullanarak tedavi olmuştu (Tablo XIV).

Tablo XIV. Duygudurum Tedavisi Dağılımı, Çanakkale, 2013

Tedavi	Sayı	Yüzde*
Duygudurum dengeleyici (DD)	37	46,3
DD + AP	27	33,7
DD+ AD	8	10,0
AP	4	5,0
DD+AP+AD	4	5,0
Toplam	80	100

* Sütun Yüzdesi

Çalışmaya alınan 80 hastanın 76'sı (%95) herhangi bir duygudurum dengeleyici kullanmaktaydı.

Bunlardan 32 (%40) kişi lityum, 23 (%28,7) kişi valproik asit, 14 (%17,4) kişi ikili duygudurum dengeleyici (lityum ve valproik asit), 4 (%5) kişi lamotrijin, 1 (%1,3) kişi karbamazapin, 1'i (%1,3) okskarbazapin,1'i (%1,3) kişi lityum ve topiramet kullanmaktaydı (Tablo XV).

Tablo XV. Duygudurum Dengeleyici İlaç Kullanımı dağılımı, Çanakkale, 2013

	Sayı	Yüzde*
DD Yok	4	5
Lityum	32	40
Valproik asit	23	28,7
Lityum+valproik asit	14	17,4
Lamotrijin	4	5
Okskarbazepin	1	1,3
Karbamazepin	1	1,3
Lityum+ topiramet	1	1,3
Toplam	80	100

* Sütun Yüzdesi

Duygudurum dengeleyici olarak Lityum kullananlarda MS varlığı %37,5 iken Valproik asit kullananlarda %43,5 idi. Lityum ve valproik asit kombinasyonu kullananlarda ise %26 idi (XVI).

Tablo XVI. Duygudurum Dengeleyici İlaç İle Metabolik Sendrom İlişkisi

Duygudurum Dengeleyici	Metabolik Sendrom				Toplam	
	Var		Yok		Sayı	Yüzde**
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**
Lityum	12	37,5	20	62,5	32	40,0
Valproik asit	10	43,5	13	56,5	23	28,7
Lityum + Valproik asit	4	28,6	10	71,4	14	17,5
Diğer DD kullananlar	4	36,4	7	63,6	11	13,8
p***		0,453			80	100,0

*: Satır Yüzdesi

** : Sütun Yüzdesi

***: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

Hastaların kullandıkları antipsikotiklerin tedavilerin dağılımı ve metabolik sendrom ile ilişkisi Tablo XVII'deki gibidir.

Tablo XVII. Antipsikotik İlaç Kullanımının Metabolik Sendrom İle İlişkisi

Antipsikotik	Metabolik Sendrom					
	Var		Yok		Toplam	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**
Yok	18	40,9	26	59,1	44	55
Haloperidol	0	0	2	100	2	2,5
Risperidon	3	33,3	6	66,7	9	11,2
Olanzapin	3	30	7	70	10	12,4
Aripiprazol	1	20	4	80	5	6,2
Ketiapin	3	50	3	50	6	7,5
Klozapin	0	0	1	100	1	1,3
Ziprasidon	0	0	1	100	1	1,3
Haloperidol+	1	0	1	100	1	1,3
klorpromazin						
Olanzapin	1	100	0	0	1	1,3
+ketiapin						
p***		0,605			80	100,0

*: Satır Yüzdesi

** : Sütun Yüzdesi

***: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi

Çalışmamızda aşırı kiloluluk ve obezite ile tansiyon yüksekliği anlamlı birliktelik göstermekteydi.

Çalışmamızda hastalık dönemi sayısı fazlalığı (manik, depresif, hipomanik veya karma dönemlerden herhangi birinden 4 veya daha fazla geçirme) ile obezite arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.

Monoterapi ve ikili/üçlü tedavi alan hastalarda kan şekeri değerleri açısından fark saptanmamıştır.

5. Tartışma

Bu çalışmada Bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda sosyodemografik , klinik özellikler metabolik sendrom sıklığı ve klinik değişkenlerle MS ilişkisini araştırdık. Çalışma örnekleminizde kadın hastalarımız çoğunlukta idi.

BP I bozukluğunun kadınlarla erkeklerde eşit oranlarda, BP II bozukluğun ise kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir(178). BPB'da cinsiyete dayalı bakış açısı, yalnız fenomenolojik ve gidiş özelliklerinden değil; kadının yaşam boyu üreme sürecinde yer alan menarj, puberte, adet döngüsü, gebelik, doğum sonrası, emzirme ve menopoz gibi evrelerin hastalığın gidişi ve tedavisi üzerine önemli etkileri olabileceğinden de büyük bir önem taşıdığı bilinmektedir. Hastalığın her iki cinste eşit görülmesine karşın klinik özellikleri ve gidişinde çeşitli cinsiyet farklılıkları bulunmaktadır (178). Stanley Foundation Bipolar izleme çalışmasında 261 hastanın % 56'sının kadın % 44'ünün erkek olduğu görülmüştür. Farklı geniş çaplı ve alan çalışmalarında % 63 kadın % 37 erkek , % 57 kadın % 43 erkek , % 51 kadın % 49 erkek , % 51 kadın % 49 erkek şeklinde benzer oranlar bulunmuştur (179). Özerdem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 108 ayaktan ve yatan hastanın % 62,9'u kadın , % %37,1'i erkektir (180). 2003 Yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise 258 hastanın % 45 'i erkek, % 55'i ise kadındır (181). Bizim çalışmamızda hastaların %60'ı kadın ve %40'ı erkekti. Araştırmamızda kadın hastaların çoğunlukta olması polikliniğimize çeşitli nedenlerle başvuran hastaların çoğunun kadın olması, kadınların yardım arama davranışının daha kolay oluşmasıyla ilgili olabileceği yönünde yorumlanabilir. Öte yandan bipolar bozuklukla ilgili yapılan epidemiyolojik araştırma sonuçlarıyla da bulgumuz uyumludur (2).

Çalışmaya katılan hastaların %45'i halen çalışırken, %55'i çalışmıyordu. Çalışmayan hastaların çoğunluğu ev hanımları, işsizler ve emeklilerden oluşmaktaydı, buna ilave olarak çiftçi ,esnaf/serbest meslek, işçi gruplarından bazı hastalar, araştırmanın yapıldığı dönemde işlerine devam etmiyordu. TÜİK verilerine göre (182) Türkiye genelinde iş gücüne katılım oranı ile (%51,5) karşılaştırınca örnekleminizdeki çalışma oranı (%45) düşüktü. Ev kadınları da

dâhil edilince %55'e çıkan çalışmama oranının hastalığın seyrindeki işlevsellik kaybıyla ilgili olduğu söylenebilir. BPB'da atak dönemlerinin yanı sıra düzelme dönemlerinde de işlevselliğin bozulduğu ve yaşam kalitesinin düştüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. (183,184). Bir çalışmada bipolar duygudurum bozukluğu hastalarının işlevselliğinde ilk manik nöbetten 6 ay sonra %30, 24 ay sonra ise %38 oranında düzelme görülmüştür ve belirti olmaması hastaların işlevselliğinin düzeldiği anlamına gelmemektedir (185).

Hastalarda eğitim düzeyinin ortalama $10,1 \pm 4,4$ yıldır ve öğrenim süresinin cinsiyete göre dağılımında herhangi bir fark gözlenmedi. Özerdem ve ark. eğitim durumunun yüksek olmasının da tedaviye uyumu arttıran faktörlerden olduğunu belirtmiştir (180). Coryell ve arkadaşları 6 sene boyunca izledikleri 148 bipolar hastayı normal kontrollerle karşılaştırdıklarında hastaların izlem süreci boyunca eğitimlerini ve mesleki durumlarını ilerletemediklerini ve izlemin son senesinde kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha fazla işsiz kaldıklarını görmüşlerdir (30).

Coryell ve arkadaşları (30) altı yıl izledikleri 148 BPB hastasını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında evlenme oranları yarı yarıya düşük, boşanma oranları iki kat yüksek bulunmuştur (186). Medeni durum açısından, boşanmış ve bekar BPB'da risk etkeni olarak kabul edilmekte BPB hastalarında aile parçalanmasının belirgin olarak arttığı bildirilmektedir (2). Bu durum bozukluk için risk etkeni olmaktan çok, bozukluğun evlilik ilişkilerindeki olumsuz etkisine bağlanmaktadır (187). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında ise Özerdem ve ark. ayaktan hastalarda evlilik durumunu %44,3 saptamış ilave olarak evliliğin tedaviye uyumu arttıran faktörlerden olduğunu belirtmiştir (180). Evlilik açısından benzer bir sonuç bulan (%46,3) Akkaya ve ark. da çalışmalarında bu durumu ülkemizde aile içi bağların ve yaptırımların hala sağlam olması, evlilik kurumunun sürekliliğini sağlayan değer yargılarının diğer batılı ülkeler ile farklılık göstermesi şeklinde yorumlamıştır (8). Bizim çalışmamızdaki hastaların %53,8'i evliydi, bu sonuç ülkemizdeki oranlarla benzerdi.

Yaş ortalaması $41,3 \pm 11,5$ yıl idi. Hastaların yaş cinsiyete göre dağılımında herhangi bir fark gözlenmediğini ve çalışmaya aldığımız hastaların yaş dağılımına baktığımızda, % 66,3'ünün 35 yaş üstü olduğunu görüyoruz. Burdan

da, çalışma grubunun erişkin-orta yaşta , sosyal güvencesi olan üçüncü basamak sağlık hizmetine ulaşma kolaylığı olan, belli bir sosyokültürel özellikte hasta grubu olduğu yorumu yapılabilir.

İlk psikiyatrik başvuru yaşı ortalama $24,2 \pm 8,1$ yıldır. Bu bulgu BPB başlangıç yaşını 20 ile 25 arası bildiren birçok araştırmayla uyumludur (26,28,,189,190,). Akkaya ve ark. yaptıkları çalışmada bipolar bozuklukta Güneydoğu ve Doğu bölgelerinde doktora ilk başvuru yaşının daha erken olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç, bölgelerde geleneksel geniş aile yapısının korunması nedeni ile hastaların sahiplenilmesi, büyük şehirde tek başına yaşayan hastaların aksine, normalden sapan kişinin daha çabuk fark edilmesi ve doktora ulaştırılması şeklinde yorumlanmıştır (8).

Çalışmamızda uygun tedavinin ortalama gecikme süresi $6,17 \pm 8,4$ yıl idi. Tanı koymada gecikme süresini, Baldessarini ve ark.(191) 8.35 yıl, Hirschfeld ve ark.(192) 10 yıl, Hauser ve ark.(193) 6 yıl kadar olduğunu bildirmişlerdir ve bu veriler çalışmamızla uyumludur.

Bir anksiyete bozukluğu eş tanısı varlığında ise BPB'ta yaşam boyu alkol ve madde kullanım bozukluğu sıklığının iki katına kadar arttığı saptanmıştır (10,11) BPB hastalarında yaşam boyu anksiyete bozukluğu eş tanısı oranı %24-93 arasında bildirilmiştir (194). Çalışmamızda yaşam boyu ve şimdiki eksen I eş tanısı %25 oranında bulundu ve bu oran literatür ile uyumluydu. Tamam ve Özpoyraz'ın 70 BPB 1 hastasıyla yaptığı çalışmada, yaşam boyu en az bir anksiyete bozukluğu eş tanısı oranı %61.4, çoklu anksiyete bozukluğu oranı %38.6 olarak bildirilmiştir(195). Bizim çalışmamızda panik bozukluk eş tanısı oranı %6,5, yaygın anksiyete bozukluğu %5, obsesif kompulsif bozukluk oranı %5, alkol bağımlılığı sendromu %3,75, alkol kötüye kullanımı eş tanısı oranı %5, posttravmatik stres bozukluğu %2,5 idi. Çalışmamızda psikiyatrik eş tanı alan bireylerde metabolik sendrom %40 olarak saptandı. Bu değer çalışmaya alınan hastaların ortalamasından yüksek olsa da istatistiksel olarak fark gözlenmedi.

Hastaların %20'si en az bir kez özkıyım girişiminde bulunmuştur. Özkıyım girişimlerinin çoğu ilaçla yapılmışken, ateşli silahla girişimde bulunan hasta bulunmamıştır. Isometsa ve arkadaşlarının Finlandiya'da yaptığı bir çalışmada

bipolar hastaların özkıyım girişimlerinin en sık depresif dönemde (%79) olduğu gözlenmiştir. Ancak özkıyım girişiminde bulunan hastaların %11'inin remisyonda olduğu gözlenmiştir (196). 2008 yılında Tatvan'da yapılan bir çalışmaya remisyondaki hastalar dahil edilmiş ve hastaların özkıyım düşüncelerinin devam ettiği gözlenmiştir (197). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da bipolar bozukluğu olan hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve bipolar hastalarda özkıyım olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (198). Simon ve arkadaşlarının çalışmasında anksiyete bozukluğu eş tanısının riski 2.4 kat arttırdığı gözlenmiştir (11) Tondo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada madde kullanımının, eş tanıli psikiyatrik hastalık varlığından bağımsız olarak özkıyım riskini 2 kat arttırdığı saptanmıştır. Goldberg ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada ise alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığının BPB tanısı ile birlikte görüldüğü durumlarda özkıyım riskinin 4 kat kadar arttığı saptanmıştır. (76).

Eksen 1 eş tanısının da tamamlanmış özkıyım ve özkıyım davranışıyla ilişkili olduğu gösterilmiş çalışmalar bulunmakla birlikte tersini gösteren çalışmalar da vardır.. Tamam ve ark. yaptığı çalışmada eş tanı varlığının özkıyım girişimini etkilemediği bulunmuştur. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da eş tanısı bulunan hastalar ile bulunmayanlar arasında özkıyım girişimi açısından bir farklılık bulunmamıştır.

Diğer yönden ölüm riski BPB özkıyım ile ilişkisiz de artmaktadır. Çalışmalarda yaşam beklentisinin 10-11 sene kısaldığı, tıbbi hastalığa bağlı mortalite oranları 1,5-3 kez arttığı bildirilmektedir. Mortaliteyi arttıran tıbbi hastalıkların başında kardiyovasküler hastalıklar, obezite, HT, diyabet, hiperlipidemi gelmektedir. Metabolik sendrom bu hastalıklara zemin hazırlayan metabolik anormallikler kümesi olarak bilinmektedir (199).

Metabolik sendrom kriterlerinin tanımlanmasında giderek daha fazla bir toplumun kapsanması amaçlanmaktadır. Daha önceki yıllarda geliştirilen DSÖ kriterleri değiştirilerek, ATP-III ve IDF kriterlerinde kan basıncı, kan şekeri ve bel çevresi değerleri daha aşağı değerlere çekilmiştir (92-95) . Böylece daha geniş grupların metabolik sendrom içine alınması sağlanmıştır. Bu kriterlerle hastalık ve risklerinin çok daha önceden belirlenmesi amaçlanmıştır.

.Toplum çalışmalarına bakıldığında 1988-1994 yılları arasında Amerika'da yürütülen NHANES III çalışmasında yaşa göre dzeltiymiş metabolik sendrom görülme sıklığı %23,7 olarak bulunmuştur ve kadınlarla erkekler arasındaki oranlar hemen hemen eşittir (104).

Yumru ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları çalışmada bipolar hastalarda metabolik sendrom oranı ATP III ölçütlerine göre %32 bulunmuştur (n=136, ort. Yaş=34.5) (146). Bu oran %17.9 olan Türk toplumundaki metabolik sendrom görülme sıklığından (200) yaklaşık %79 daha yüksektir. Fiedorowicz ve arkadaşlarının 60 bipolar hastayla yaptıkları, yaş ortalamasının 46.3 olduğu çalışmada ise ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom görülme sıklığı %53.0 gibi yine yüksek bir değer bulunmuştur (15). Correll ve arkadaşlarının atipik antipsikotik kullanan bipolar hastalarda yaptıkları çalışmada (n=74, ort. Yaş=44.3) ATP III ölçütlerine göre metabolik sendrom görülme sıklığı %43.2 bulunmuştur (144).

Bizim alışmamızda BPB olan hastalarda MS oranı %37,5 olarak saptanmıştır. Metabolik sendrom tanısı alan hastaların %46,7'si erkek iken, %31,3' kadındır. NCEP 2001 yılında yayınlanan ATP-III erişkin tedavi raporunda genç yetişkin ile erken yetişkin yaşları kesimini 35 yaş olarak belirlenmiştir (87).Biz de çalışmamızda yer alan hastaları 35 ya üstü ve altı olarak grupladığımızda, 35 yaş üstü grupta MS oranı %45 olarak saptanmıştır bu değer 35 yaş altı gruba göre anlamlı olarak yüksektir.

Çalışmaya alınan hastaların erkek ya da kadın olması MS varlığı açısından fark ifade etmezken, metabolik sendrom bileşenleri cinsiyete göre incelendiğinde trigliserit değerleri anlamlı farklılık göstermiştir. Bu sonuç trigliserid düzeyini genel toplumda kadınlarda erkeklere göre düşük bulan çalışmalarla uyumludur (109).

ATP-III kriterlerine göre MS varlığı değerlendirilirken bel çevresi ve HDL değerinin kadın ve erkek hastalarda farklı olduğunu göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bizim alışmamızda BPB hastalarında HDL düzeyinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. BPB hastalarında HDL ile ilgili mevsimsel değerifim gözleyen çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada MS tanısının sonbahar ve kış aylarında, ilkbahar ve yaz aylarına göre daha sık grldğu

bildirilmiştir. İlbahar aylarında düşük HDL seviyeleri gözlenmiş ve bu durum HPA işlev bozukluğuna bağlı hiperkortizolemiye ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (201).

Koruyucu ve tedavi programlarının bipolar hastalarda uygulanması genel topluma göre daha zor olması ve bipolar bozukluğu olan hastalar çok sıklıkla gözle görülür ilave bir medikal soruna sahip olması Fagolini'nin çalışmalarında vurgulanmıştır. MS olan ve özellikle abdominal obezite kriterini karşılayan bipolar hastalarının özgeçmişinde özkıyım girişimi olması açısından da istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. MS'un genel fiziksel iyilik hali ve işlevsellik, hayat kalitesi, özgüven ve psikolojik iyilik hali üzerine negatif etki göstererek bipolar bozukluğun seyrini kötüleştirbildiği belirtilmiştir. Bipolar bozuklukta tıbbi hastalık birlikteliği daha ağır psikiyatrik hastalık, intihar oranları , depresme ve yineleme artışı ve hastaneye yatış oranları ile ilişkilendirilmiştir (145,202). Bizim çalışmamızda özkıyım girişiminde bulunan ve bulunmayan hastalar arasında MS açısından fark bulunmadı.

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan lityum , valproik asit ve bazı atipik antipsikotik (olanzapine gibi) ilaçların çoğunun kilo alımıyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (203-205). Çalışmaya aldığımız hastalardan Duygudurum dengeleyici olarak Lityum kullananlarda MS varlığı %37,5 iken Valproik asit kullananlarda %43,5 idi. Lityum ve valproik asit kombinasyonu kullananlarda ise %26 idi ,aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mc Elroy ve arkadaşları 664 bipolar hastada yaptığı kesitsel çalışmada hastaların yarısının normal kilo sınırı üstünde ve çeyreğinin de obez olduğunu bulmuş ve obezite birçok faktörle ilişkilendirmiştir. Bu aşırı kiloluluk ve obezite halinin kuvvetli bir şekilde hipertansiyon, erkek cinsiyet ve artritle ilişkili olduğunu belirlenmiştir (206). Bizim çalışmamızda ise hastaların büyük çoğunluğu aşırı kilolu(%42,5) veya obezdi (%43,8). Bizim çalışmamızda da hipertansiyon aşırı kiloluluk ve obezite anlamlı derecede birliktelik göstermekteydi.

Fagiolini ve ark 10 yıldır bipolar idame tedavisi gördüğü kaydedilmiş olan 50 hastayı retrospektif olarak incelediklerinde hastaların 1/3 ünden çok az fazlasının obez olduğunu ve obez hastaların tedavi sırasında relapsları

(remisyondan sonra klinik semptomlarda yeniden anlamlı kötüleşme) daha çabuk olduğunu saptamıştır (202). Bizim çalışmamızda hastalık dönemi sayısı fazlalığı (manik, depresif, hipomanik veya karma dönemlerden herhangi birinden 4 veya daha fazla geçirme) ile obezite arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.

Göreceli olarak az bir çalışmada diyabet ve bipolar bozukluk birlikte incelenmiştir. Üç retrospektif psikiyatrik çalışmada bipolar hastalarda diyabet yaygınlığı normal topluma göre artmış bulunmuştur. Ayrıca bipolar bozukluklu hastalarda anormal oral glukoz tolerans test sonuçlarına dair bulgular vardır. Bu çalışmaların ikisi ilaçların muhtemel ilgisini de incelemiş ve antipsikotiklerle diyabet arasında anlamlı bir ilişki bulmamıştır (207-209). Bizim çalışmamızda açlık kan şekeriyle kullandıkları tedaviler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Atipik antipsikotiklerin kullanımı hem diyabet hem de MS riskini artırdığı bilinmekle birlikte genetik yapı ve çevrenin direk MS'la bağlantılı olduğu düşünülse de diğerlerinde gelişmemesine rağmen neden bazı hastaların MS geliştirdiği halen bilinmemektedir (16).

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların çoğu kilo artışı, lipid ve glukoz metabolizmasındaki değişimleri içeren metabolik bozukluklara yol açmakta ve diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom riskini arttırmaktadırlar (202).

Çalışmaya alınan hastaların çoğu duygudurum dengeleyici kullanmaktaydı. Bunlardan %40'ı lityum, %28,7'si valproik asit ve %17,4'ü ikili duygudurum dengeleyici kullanmaktaydı. Tedavisinde lityum veya valproik asit bulunan hastalar arasında MS açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Antipsikotikleri arasında en sık atipik grupta olan olanzapin ve ketiapin kullanılmıştı.

Çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde risperidon, olanzapin ve ketiapin kullanımı ile fazla, aripiprazol kullanımı ile az metabolik sendrom saptanırken, örnek sayısı az olan ziprasidon, klozapin, haloperidol ve klorpromazinde anlamlı bir veri saptanamamıştır (129,132,134).

Yumru ve arkadaşlarının 2007 yılında 125 hastada yapmış olduğu çalışmada tek basına atipik antipsikotik kullanan hastalarda %54,5, DD+ atipik antipsikotik

kullanan hastalarda %24.2, tek başına DD kullanan hastalarda %23.7 oranında MS tespit edilmiştir (146). Yumru ve arkadaşları 2008'de yaptıkları çalışmada atipik antipsikotik grubunda %51.6, DD grubunda %20.6 oranında MS rapor etmişlerdir (210). Çalışmamızda ilaç kullanımının MS üzerine ilişkisine bakılırken örneklem sayısı azlığı nedeni ile hastaların tedavisi iki grupta toplanmıştır.. Birinci grup tek veya ikili duygudurum dengeleyici veya sadece atipik antipsikotik kullanan hastalardan oluşmuştur. İkinci grup ise duygudurum dengeleyiciye ilave olarak antipsikotik ve/veya antidepresan tedavisi kullanan hastalardan oluşmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Glukoz metabolizmasının bozulması atipik antipsikotiklerin kilo artışı yan etkileriyle yakından ilişkilidir. Kilo artısına yol açan antipsikotiklerle (klozapin, olanzapin gibi) periferik insülin direncine neden olan antipsikotiklerin aynı olması bu ilişkiyi doğrular niteliktedir. Klinik olarak obezite bulunmadığında bile karın bölgesinde yağ artışı insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığı konusunda ipucu verir (129,132,133). Bizim çalışmamızda kullanan tedavi ile kan şekeri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken mevcut kısıtlılıkları dikkate alınmalıdır. Örneklem sayısının azlığı ve seçilen örneklemin randomize olmaması evreni temsil etme kapasitesinde sınırlılığa neden olan faktörlerdir. Çalışmanın kesitsel bir çalışma olması metabolik sendrom yaygınlığının kesin değerlerini elde etme gücünü azaltmış olabilir. Kontrol grubunun bulunmaması, hasta grubunu sağlıklılarla karşılaştırma olanağı vermemektedir. Ayrıca metabolik değişkenlerin kültürel ve bölgesel farklılıklardan etkilenebileceği düşünülürse, çalışmamızın tek merkezde yürütülmüş olması bulguların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca süre olarak son üç aylık ilaç tedavisi değerlendirmeye alınabilmiştir. Psikiyatrik hastalıklarda ilaç tedavilerinin uzun yıllar sürdüğü düşünülürse daha önceki ilaç tedavilerinin metabolik parametrelere olan etkisi yeterince değerlendirilememiştir. Bu faktörler çalışmamızda ilaçların metabolik sendroma olan etkisinin incelenmesinde karşımıza çıkan başlıca sınırlılıklardır.

6. Sonuç

Yaptığımız çalışmada hastaların %37,5'inde MS saptanmıştır. Metabolik Sendrom'un 35 yaş üstü bireylerde 18-35 yaş arası hasta grubuna göre, anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Psikiyatrik eş tanı alan bireylerde metabolik sendrom %40 olarak saptanmıştır. Metabolik sendrom kriterleri karşılaştırıldığında erkek hastalarda kadın hastalara kıyasla trigiliserit değerleri anlamlı farklılık gösterdiği gözlenmiştir.

Günümüzde bipolar bozukluğun, psikososyal işlevselliği önemli derecede etkilemesi nedeniyle hastalığın özelliklerini belirlemek, düzenli ve sürekli olarak izlemek ve sağaltımını planlamak önem kazanmaktadır. Birçok çalışmada bipolar hastalarda atipik antipsikotik ve ilaç kullanımından bağımsız olarak da (ilaç kullanımı, yaşam tarzı, genetik, HPA sistem bozukluğu, hastalıkların mekanizmasındaki immunolojik faktörler gibi) MS' a yatkınlık tespit edilmiştir, MS ile ilgili bu kadar değişkenin bir arada olması hasta grubunda farklı birimlerde farklı oranların gözlenmesine neden olmakta ve yaygınlık çalışmalarının önemini arttırmaktadır.

Hastaların izlemlerinde MS tedavisi için gereken sağlık alanlarında bilgili ve deneyimli bir hekimlerin multidisipliner çalışması, hasta ve hasta yakınlarının izlenmesi önemlidir.

Bu sebeple bazal ve periyodik medikal değerlendirmeler bu hastaların ele alınmalarında standart bir bileşen haline gelmelidir.

7. Kaynaklar

1. GÜLEÇ, C., (2007). . Psikiyatri Temel Kitabı. GÜLEÇ, C., KÖROĞLU, E.(Eds).2. Basım. Ankara: Hekimler Yayın Birliği , Bölüm 1.
2. SADOCK, B. J., SADOCK, V. A. (2007). Kaplan &Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. AYDIN, H., BOZKURT, A (Çev.Ed.) 8. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, Bölüm: 13.
3. LEBOYER, M., HENRY, C., PAILLIERE-MARTINOT, M. L., BELLIVIER, F. (2005). Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disorders*. 7:111-118.
4. BEGELEY, C. E., ANNEGERS, J. F., SWANN, A. C. LEWIS, C., COAN, S., SCHNAPP, W.B., BRYANT-COMSTOCK, L., (2001). The lifetime cost of bipolar disorder in the United States: an estimate based on incidence and course of illness. *Pharmacoeconomics*.19: 483-495.
5. ORAL, T. (2002). İki uçlu bozukluk. WPA Serisi. İstanbul: CSA Medikal Yayın Ajansı. s.:441- 503.
6. FAJUTRAO, L., LOCKLEAR, J., PRIAULX, J., HEYES, A. (2009). A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe.*Clin Epidemiol Ment Health*. 23:5:3.
7. GEOFFROY, P. A., ETAIN, B., SCOTT, J., HENRY, C., JAMAIN, S., LEBOYER, M., BELLIVIER, F. (2013). Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: Importance of the time of onset.[Epub ahead of print], Erişim tarihi:06.04.2013
8. C. AKKAYA, M. ALTIN, K. KORA, N. KARAMUSTAFALIOĞLU, A. YAŞAN, N. TOMRUK, E. KURT. Türkiye'de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni, Cilt: 22, Sayı: 1, 2012 / *Bulletin of Clinical Psychopharmacology, Vol: 22, N.: 1, 2012*
9. KRISHNAN, K. R. (2005). Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *Psychosomatic Medicine*: 67 (1):1-8.
10. MCELROY, S. L., ALTSHULER, L. L., SUPPES, T., KECK, P. E., FRYE, M. A., DENICOFF, K. D., NOLEN, W. A., KUPKA, R. W., LEVERICH, G. S., ROCHUSSEN, J. R., RUSH, A. R., POST, R. M.(2001). Axis I Psychiatric Comorbidity and Its Relationship to Historical Illness Variables in 288 Patients With Bipolar Disorder, *Am J Psychiatry*. 158:420-426.
11. SIMON, N. M., OTTO, M. W., WISNIEWSKI, S. R., FOSSEY, M., SAGDUYU, K., FRANK, E., SACHS, G. S., NIERENBERG, A. A., THASE, M.

- E., POLLACK, M. H. (2004). Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 2004 Dec. 161(12):2222-9.
12. ZIMMET, P., MAGLIANO, D., MATSUZAWA, Y., ALBERTI, G., SHAW, J.(2005) The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 12(6):295-300.
13. SICRAS, A., REJAS, J., NAVARRO, R., SERRAT, J., BLANCA, M.(2008). Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord*, Jul. 10(5):607-16.
14. VAN WINKEL, R., DE HERT, M., VAN EYCK, D., HANSSENS, L., WAMPERS, M., SCHEEN, A., PEUSKENS, J.(2008). Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, Mar. 10(2):342-8.
15. FIEDOROWICZ, J.G., PALAGUMMI, N.M., FORMAN-HOFFMAN, V.L., MILLER, D.D., HAYNES, W.G. (2008). Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. Jul-Sep;20(3):131-7.
16. TOALSON, P., AHMED, S., HARDY, T., KABINOFF, G.(2006). The Metabolic Syndrome In Patients With Severe Mental Illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 6:152-158.
17. MCINTYRE, R. S., DANILEWITZ, M., LIAUW, S. S., KEMP, D. E., NGUYEN, H. T., KAHN, L. S., KUCYI, A., SOCZYNSKA, J. K., WOLDEYOHANNES, H. O., LACHOWSKI, A., KIM, B., NATHANSON, J., ALSUWAIDAN, M., TAYLOR, V. H.(2010). Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*, Nov. 126(3):366-87.
18. ROSHANA EI-MOGHADDAM, B.(2009). Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Katon W.Psychiatr Serv*, Feb. 60 (2):147-56.
19. DOĞAN, O., GÜLMEZ, H., KETENOĞLU, C., KILIÇKAP, Z.Ö. (1995). Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi, 1. baskı, Sivas. Dilek Matbaası, s. 50-52.
20. IŞIK, E. (editör).(2003). Duygudurum Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası. s.:467-509.
21. MARNEROS, A.(2001). Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *Journal of Affective Disorders*. Volume 67, Issues 1-3. p.: 229-240.

22. KÖKNEL, Ö.(2000). Duygudurum bozukluklarının tarihçesi. *Duygudurum Bozuklukları*. 1:5-11.
23. ÖZTÜRK, M. O., ULUŞAHİN, A.(2008). Ruh sağlığı ve bozuklukları. 11. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. s.:337-427.
24. AKDENİZ, F.(2008). Bipolar bozukluk. *Güncel klinik psikiyatri*. (Ed.)IŞIK, E., TANER, E., IŞIK, U.. Ankara: Golden Print Matbaası. s.:155-171.
25. ARNOLD, L.M., WITZEMAN K.A., SWANK M.L. (2000). Health- related quality of life using the SF-36 in patients with bipolar disorder compared with patients with chronic back pain and the general population. *J Affect Disord*;57:235-239.
26. AKISKAL, H. S., BOURGEOIS, M. L., ANGST, J., POST, R., MÖLLER, H., HIRSCHFELD, R.(2000). Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders: review. *J Affect Disord*, Sep. 59 Suppl 1:5-30.
27. HIRSCHFELD-BECKER, D. R., BIEDERMAN, J., HENIN, A., FARAONE, S. V., DOWD, S. T., DE PETRILLO, L. A., MARKOWITZ, S.M., ROSENBAUM, J.F..(2006). Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Res*, Dec. 145(2-3):155-67.
28. ASKLAND, K., PARSONS, M. Toward a biaxial model of "bipolar" affective disorders: spectrum phenotypes as the products of neuroelectrical and neurochemical alterations: review . *J Affect Disord*, 2006 Aug. 94(1-3):15-33.
29. YAZICI, O. Bipolar-I ve bipolar-II bozuklukları. C Güleç, E Köroğlu (Eds.), Psikiyatri Temel Kitabı, ikinci baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007.s:265-78
30. CORYELL, W., SCHEFTNER, W., KELLER, M., ENDICOTT, J., MASER, J., KLERNAN, G. L. (1993). The enduring psychosocial consequences of mania and depression . *Am J Psychiatry*. 150(5):720-727.
31. BERTELSEN, A., HARVALD, B., HAUGE, M. (1977) A Danish twin study of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 130:330-351.
32. ANDREASEN, N.C., RICE, J, ENDICOTT, J., CORYELL, W., GROVE, W.M., REICH, T. (1987).. Familial rates of affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 44: 461-469.
33. STEIN, D. J., KUPFER, D. J., SCHATZBERG, A. F. (2007). Duygudurum Bozuklukları. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders*. ORAL, E. T. Sigma Publishing: 1. Edit. s.:101-116.

34. BARBOSA, I. G., ROCHA, N. P., DE MIRANDA, A. S., HUGUET, R. B., BAUER, M. E., REIS, H. J., TEIXEIRA, A. L. (2013). Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr*, 2013 Mar. 35(1):67-9.
35. ARORA, M., DAUGHTON, J. (2007). Mania in the medically ill. *Curr Psychiatry Rep.* 9:232-235.
36. STAHL, S. . (2010) Depresyon ve bipolar bozukluk, Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Çev Ed. Oral T, bölüm 3
37. YAZICI, O., KORA, K., ÜÇÖK, A., TUNALI, D., TURAN, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord.* 55(2-3):133-142.
38. TSAI, S. Y., CHUNG, K. H., WU, J. Y., KUO, C.J., LEE, H.C., HUANG, S.H.(2012) Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders.* 136:110–6.
39. GAMA, C. S., KUNZ, M., MAGALHÃES, P. V., KAPCZINSKI, F. (2013). Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* Mar. 35(1):70-4.
40. ANDREAZZA, A. C., FREY, B. N., ERDTMANN, B., SALVADOR, M., ROMBALDI, F., SANTIN, A. GONÇALVES, C.A., KAPCZINSKI, F. (2007). et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 153(1):27-32.
41. WEISSMAN, M. M., BLAND, R. C., CANINO, G. J., FARAVELLI, C., GREENWALD, S., HWU, H. G. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA.* 276:293-299.
42. GHAEMI, S. N., SACHS, G. S., CHIOU, A. M., PANDURANGI, A. K., GOODWIN, K. (1999). Is bipolar disorder still under diagnosed, are antidepressants overutilized. *J Affect Disord.* 52:135-144.
43. KÖROĞLU, E. (Çeviri Ed.) (2007) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington DC, 2000. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. s.:494-513.
44. CORYELL, W., SOLOMON, D., TURVEY, C., KELLER, M., LEON, A. C., ENDICOTT, J., SCHETTLER, P., JUDD, L., MUELLER, T. (2003). The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003 Sep. 60(9):914-20.
45. WORLD HEALTH ORGANIZATION. (1992). Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death. Tenth

revision of the international classification of diseases. Geneva:World Health Organization.

46. AKISKAL, H. S., HANTOUCHE, E. G., BOURGEOIS, M. L., AZORIN, J. M., SECHTER, D., ALLILAIRE, J. F. (1998). Gender, temperament and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord.* 50:175-186.

47. SWANN, A. C., BOWDEN, C. L., MORRIS, D., CALABRESE, J. R., PETTY, F., SMALL, J. (1992). Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry.* 54:37-42.

48. DELL'OSSO, L., PLACIDI, G. F., NASSI, R., FREER, P., CASSANO, G. B., AKISKAL, H. S. (1991). The manic-depressive mixed state: Familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 240:234-239.

49. DELL'OSSO, L., AKISKAL, H. S., FREER, P., BARBERI, M., PLACIDI, G. F., CASSANO, G. B. (1993). Psychotic and non psychotic bipolar mixed states: comparisons with manic and schizoaffective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 243:75-81.

50. GOLDBERG, J. F., GAMO, J. L., LEON A. C., KOCSIS, J. H., PORTERA, L. (1998). Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry.* 155:1753-1755.

51. PERUGI, G., AKISKAL, H. S., MICHELI, C., MUSETTI, L., PAIANO, A., QUILICI, C. (1997). Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord.* 43:169-180.

52. SCHOU, M. (2001). The new bipolar era and beyond. *J Affect Disord.* 67:1-2.

53. VAHIP, S., AKDENİZ, F. (1999). Hızlı döngülü iki uçlu duygudurum bozukluk ve seyri. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları.* 8:23-27.

54. CALABRESE, J. (2001). Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord.* 13:241-255.

55. LEIBENLUFT, E. (1996). Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry.* 153:163-173.

56. AKISKAL, H. S., AKISKAL, K. (1988). Reassessing the prevalence of bipolar disorders: Clinical significance artistic creativity. *Eur Psychiatry.* 3:29-36.

57. CAN, S. S., ÖZEL, E. T., ÇEVİK, A. (2006). Bipolar Bozuklukların Sınıflandırılmasında Yenilikler ve Sorun Alanları. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatri Cilt; 2 Sayı. s:29.*

58. AKISKAL, H. S., KILZIEH, N., MASER, J. D., CLAYTON, P. J., SCHETTLER, P. J., SHEA, M. T., ENDICOTT, J., SCHEFTNER, W., HIRSCHFELD, R. M. A., KELLER, M. B. (2006). The distinct temperament profiles of bipolar I, bipolar II and unipolar patients. *Journal of Affective Disorders Volume 92*, Issue 1. p:19-33.
59. ANGST, J., GAMMA, A., BENAZZI, F., AJDACIC, V., EICH, D., RÖSSLER, WULF. (2003). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: Epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders; Vol 73(1-2)*; Jan 2003. s:133-146.
60. AKISKAL, H. S., PINTO, O. (1999). The Evolving Bipolar Spectrum: Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America; Volume 22*, Issue 3, 1. p: 517-534.
61. REGIER DA, KUHL EA, KUPFER DJ. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. Source American Psychiatric Association, Division of Research, Arlington, VA, USA. *World Psychiatry*. Jun;12(2):92-8.
62. <http://www.dsm5.org/> Erişim Tarihi: 20.08.2013
63. SCHURHOFF, F., BELLIVIER, F., JOUVENT, R., MOUREN-SIMEONI, M. C., BOUVARD, M., ALLILAIRE, J. F. (2000). Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness. *J Affect Disord*. 58:215-221.
64. YILDIZ, A., SACH, G. S. (2003). Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord*. 74:197-201.
65. AKISKAL, H. S. (1996). The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders; beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol*. 16:45-145.
66. FAVA, G. A. (1999). Subclinical symptoms in mood disorders: Pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med*. 29:47-61.
67. KESSING, L. V. (1998). Recurrence in affective disorder. Effect of age and gender. *Br J Psychiatry*. 172:29-34.
68. CEYLAN, M. E., ORAL, E. T. (2001). Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları; Dördüncü cilt. İstanbul; CSA Medikal Yayınları. s.1-71.
69. ANGST, J., SELLARO, R. (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol psychiatry*. 48:445-457.

63. Mc ELROY, S. L., AKISKAL, H. S. (2000). The mixed bipolar disorder. *J Affect Disord.* s:63-88.
70. JAMISON, K. R. (1986). Suicide and bipolar disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 487:301-315.
71. PERLIS, R. H., MIYAHARA, S., MARANGELL, L. B., WISNIEWSKI, S. R., OSTACHER, M., DELBELLO, M. P., BOWDEN, C. L., SACHS, G. S., NIERENBERG, A. A.; STEP-BD Investigators. (2004). Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry.* 2004 May 1. 55(9):875-81.
72. ÖNER, Ö., KILIÇ, E. Z. (2000). Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Affektif Bozukluk ve Hiperaktivite Ayırıcı Tanısı. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 11(1):58-63.
73. TORRENT, C., MARTINEZ-ARAN, A., DABAN, C., SANCHEZ-MORENO, J., COMES, M., GOIKOLEA, J. M., SALAMERO, M., VIETA, E. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry.* 189:254-9.
74. ROSA, A. R., FRANCO, C., MARTÍNEZ-ARAN, A., SÁNCHEZ-MORENO, J., REINARES, M., SALAMERO, M., ARANGO, C., AYUSO-MATEOS, J.L., KAPCZŃSKI, F., VIETA, E.. (2008). Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom.* 77(6):390-2.
75. US Dept Health and Human Services, National Institute of Mental Health. Epidemiologic catchment area (ECA) survey of mental disorders, wave I (household) 1980–1985. (2002). [United States]. *Inter-university Consortium for Political and Social Research.* ICPSR 8993:1–911.
76. NABUCO de ABREU, L., LAFER, B., BACA-GARCIA, E., OQUENDO, M. A. (2009). Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.31 no.3. São Paulo.
77. TSAI, S. Y., KUO, C. J., CHEN, C. C., LEE, H. C. (2002). Risk factors for completed suicide in BPB. *J Clin Psychiatry.* 63:469-476.
78. MARIA, A., QUENDO, M. D., CHRISTINE, W., BROADSKY, B., PARSONS, B., GRETCHEN, L. (2000). Suicidal behavior in bipolar mood disorder; clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord.* 59:107-117.
79. POST, R. (2000). Factors associated with suicide attempts in 648 patients with BPD in stanley foundation bipolar network. *J Affect Disord.* 48:304-317.

80. MICHALAK, E. E., YATHAM, L. N., KOLESAR, S., LAM RW. (2006). Bipolar disorder and quality of life: a patient-centered perspective. *Qual Life Res.*15:25-37.
81. PICCINNI, A., CATENA, M., DEBBIO, A. D. MARAZZITI D, MONJE C, SCHIAVI E, MARIOTTI A, BIANCHI C, PALLA A, RONCAGLIA I, CARLINI M, PINI S, DELL'OSSO L. (2007). Health-related quality of life and functioning in remitted bipolar outpatients. *Compr Psychiatry.* 48:323-328.
82. TOHEN, M., HENNEN, J., ZARATE, C. M. JR., BALDESSARINI, R.J., STRAKOWSKI, S.M., STOLL, A.L., FAEDDA, G.L., SUPPES, T., GEBRE-MEDHIN, P., COHEN, B.M. (2000). Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry.* 157:220-228.
83. YATHAM, L. N., LECRUBIER, Y., FIEVE, R. R., DAVIS, K.H., HARRIS, S.D., KRISHNAN, A.A.(2004). Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord.* 6:379-385.
84. ÖZER, S. K., ULUŞAHİN, A., KABAKÇI, E. (2001). Bipolar hastalarda ataklar arası dönemde tedavi ve gidiş ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 12:111-120.
85. Reichart CG, Nolen WA, Wals M. Bipolar disorder in children and adolescents: A clinical reality? *Acta Neuropsychiatrica.* 2000;12(3):132-135.
86. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. http://www.turkendokrin.org/grup/metabolik_sendrom.pdf
87. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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: 2486-2497.
88. BERMUDEZ, R. A., KECK, P. E., MCELROY, S. L. (2008). *Psikiyatrik Hastalığı Olanlarda Metabolik Anormalliklerle Başa Çıkabilme: Psikiyatristler İçin Klinik Rehber.* KARAMUSTAFALIOĞLU, O. İstanbul: Sigma Publishing; 1. Baskı. s: 25-55
89. ROWLEY, K., O'DEA, K., BEST, J. D. (2003). Association of albuminuria and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 3(1): 80-6.
90. ISOMAA, B., ALMGREN, P., TUOMI, T., FORSEN, B., LAHTI, K., NISSEN, M. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrom. *Diabetes Care.* 24: 683-689.

91. GRUNDY, S. M., BREWER, H. B. Jr, CLEEMAN, J. I., SMITH, S. C. Jr, LENFANT, C. (2004). American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 109(3):433-8.
92. GRUNDY, S. M., CLEEMAN, J. I., MERZ, C. N., BREWER, H. B. Jr, CLARK, L. T., HUNNINGHAKE, D. B. et al. (2004). Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 44(3):720-32.
93. International Diabetes Federation. (2005).The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [artical online]. http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf. Erişim tarihi: 01.06.2013
94. ÖZBAKKALOĞLU, M., DEMIRCI, C. (2003). Yüzyılın Salgını: Metabolik Sendrom. *SSK Tepecik Hast Derg*. 13(3):121-7.
95. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: 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;106:3143-3421.
96. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-163.
97. AUBERT, H., FRERE, C., AILLAUD, M. F. (2003). Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost*. 1:791-797.
98. JENSEN, M. D., HAYMOND, M. W., RIZZA, R. A. (1989). Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest*. 83:1168-1173.
99. International Diabetes Federation (IDF), (2005). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, Brussels.
100. CERIT, C., ÖZTEN, E., YILDIZ, M. (2008). Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 19:124-132.

101. HAFFNER, S. M., VALDEZ, R. A., HAZUDA, H. P. (1992). Prospective analysis of the insuline-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 41: 715-722
102. ISOMAA, B., ALMGREN, P., TUOMI, T.. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 24: 683-689.
103. TREVISAN, M., LIU, J., BAHASAS, F. B. (1998). Syndrome X and mortality: a population based study. Risk factor and life expectancy Research group. *Am J Epidemiol*. 148: 958-966.
104. FORD, E. S., GILES, W. H., DIETZ, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 287(3):356-9.
105. FORD, E. S., GILES, W. H., MOKDAD, A. H. (2004). Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*. 27(10):2444-9.
106. RESNICK, H. E. (2002). Strong Heart Study Investigators. Metabolic syndrome in American Indians. *Diabetes Care*. 25:1246-7.
107. BALKAU, B. (2004). Smoking, type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 30: 110-1.
108. GUPTA, A., GUPTA, R., SARNA, M., (2003). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and insulin resistance syndrome in an urban Indian population. *Diabetes Res Clin Pract*. 61: 69-76.
109. GÜNDOĞAN, K., BAYRAM, F., CAPAK, M., (2009). Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord*. 7: 427-34.
110. GUNDOĞAN K., BAYRAM F., GEDİK V., KAYA A., KARAMAN A., DEMİR O., SABUNCU T., KOCER D., COSKUN R. (2013). Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci*. Apr 20;9(2):243-53
111. ONAT, A., CEYHAN, K., BAŞAR, O.,. (2002). Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels: a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 165: 285-92.

112. OZSAHIN, A. K., GOKCEL, A., SEZGIN, N.. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab.* 17: 230-4.
113. KOZAN, O., OGUZ, A., ABACI, A. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* . 61:548-553.
114. World Health Organization, Western Pasific Region (2000). The Asia-Pacific Perspective, Redefining Obesity and its Treatment. WHO/IASO/IOTF,
115. SENEFF, S., WAINWRIGHT, G., MASCITELLI, L. (2011). Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet? *Arch Med Sci.* 7: 8-20.
116. ATHYROS, V. G., GIOULEME, O., GANOTAKIS, E. S., (2011). Safety and impact on cardiovascular events of long-term multi - factorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: a post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study. *Arch Med Sci.* 7:796-805.
117. ZHU, S., ST-ONGE, M. P., HESHKA, S., HEYMSFIELD, S.B. (2004). Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism.* 53: 1503-11.
118. SARRAFZADEGAN, N., KELISHADI, R., BAGHAEI, A., (2008). Metabolic syndrome: an emerging public health problem in Iranian women: Isfahan Healthy Heart Program. *Int J Cardiol.* 131: 90-6.
- 119 . Mayo foundation for medical education and reserarch (2004).By Mayo clinic staff,; Metabolic synrome and risk factors;.7:454-74.
120. METE, L., ÜNSAL, P. Ç. (2004). Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Metabolik Yan Etkileri. *Klinik Psikofarmokoloji Bülteni.* 14:168-177.
121. YENIGÜN, M. Diabetik Sendromlar ve Hipertansiyon, Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi;2. Baskı. İstanbul: 2001. s:713-809.
122. PETRONE, A., ZAVERELLA, S., CAPIZZI, M. Adinopectin gene is associated with obesity and obesity correlated traits in childhood. *Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29,2003.* Paris; France.
123. STEINLE, N. I., POLLIN, T. I., O'CONNELL, J. R. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the old order Amish. *J Clin Endocrinol Metab.* s:4.
124. JACOB, R., CHOWDHURY, A. N. (2008). Metabolic comorbidity in schizophrenia. *Indian J Med Sci.* 62:23-31.

125. TANDON, R., JIBSON, M. D. (2003). Safety and Tolerability: How do second generation atypical compare? *Current Psychosis and Therapeutics Reports*. 1:15-21.
57-58).
126. PALIK, E., BIRKAS, K. D., FALUDI, G. (2005). Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract*. 68:60-64.
127. WIRSHING, D. A. (2001). Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 62(suppl.21):7-10.
128. ÇETİN, M. (2005). Klinik uygulamada antipsikotik tedavinin amaçları, yeni antipsikotikler ve yan etkileri. *Arastırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni-II'de*. CEYLAN, M. E., ÇETİN, M. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri; 2005. s.1019- 66.
129. JOSEPH, A., LİEBERMAN, M.P.H. (2004). Metabolic Changes Associated with antipsychotic use. *J Clin Physicians*. 6-8.
130. RUSSEL, M. J., MACKELL, J. A. (2001). Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics *CNS Drugs*. 15(7): 537 - 51.
131. BAPTISTA, T., ZARATE, J., JOOBER, R., COLASANTE, C., BEAULIEU, S., PAEZ, X. (2005). Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets*. 5(3): 279 - 99.
132. YURTSEVER, F., DANACI, A. E., DEVECİ, A. (2007). Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen diyabeti mekanizması. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 17, 34 -42.
133. ERASLAN, D., ÖZTÜRK, O., KAYAHAN, B., ZORLU, N., VEZNEDAROĞLU, B. (2006). Şizofreni, atipik antipsikotikler ve obezite. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 7: 167 - 72.
134. HAUPT, D. W. (2006). Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol*. 16 Suppl 3:149-155.
210. KATO, M. M., GOODNICK, P. J. (2001). Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipids. *Expert Opin Pharmacother*. 2(10): 1571 - 82.
136. CITROME, L. L. (2004). The increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second generation antipsychotic agents. *Drugs Today (Barc)*. 40(5): 445 - 64.

137. METE, L., ÜNSAL, P. C. (2004). Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. (14): 168 - 77.
138. SCHEEN, A. J., De HERT, M. A. (2007). Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab*. 33(3): 169 - 75.
139. USTA, E., METİN, Ö., BİRSÖZ, S. (2007). Şizofreni ve diyabet: Yeni kuşak antipsikotiklerin yol açtığı diyabet veya metabolik sendrom. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 17:207-216
140. TANDON, R. (2002). Safety and tolerability: how do newer generation "atypical"antipsychotics compare? *Psychiatr Q 2002 Winter*. 73:297-311.
141. TEIXEIRA, P. J., ROCHA, F. L. (2007). The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 29:330-336.
142. GARCIA-PORTILLA, M., SAIZ, P., BENABARRE, A. (2008). The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 106:197-201.
143. CARDENAS, J., FRYE, M. A., MARUSAK, S. L. (2008). Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 106:91-97.
144. CORRELL, C. U., FREDERICKSON, A. M., KANE, J. M. (2008). Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation schizophrenia treated with second-generation. *Bipolar Disord*. 10:788-797
145. FAGIOLINI, A., FRANK, E., SCOTT, J. A. (2005). Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord*. 7:424-430.
146. YUMRU, M., SAVAS, H. A., KURT E. (2007). Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord*. 98:247-252.
147. TAYLOR, V., Mac QUEEN, G. (2006). Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: a review. *J Clin Psychiatry*. 67:1034-1041.
148. JAKOVLJEVIC, M., ZELJKA, C., LJUBICIC, D.. (2007). Mental disorders and metabolic syndrome: a fatamorgana or warning reality? *Psychiatr Danub*. 19:76-86.

149. MALHOTRA, S., McELROY, S. L. (2003). Associations between metabolic syndrome and psychiatric disorder. *Prim Psychiatry*. 10:37-44.
150. KECK, P. E., McELROY, S. L. (2003). Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry*. 64:1426-1435.
151. ELMSLIE, J. L., MANN, J. I., SILVERSTONE, J. T.. (2001). Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 62:486-491.
152. FAGIOLINI, A., CHENGAPPA, K. N. R., SORECA, I.. (2008). Bipolar disorder and the metabolic syndrome: Causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs*. 22:655-669.
153. CHESKIN, L. J., BARTLETT, S. J., ZAYAS, R. (1999). Prescription medications: a modifiable contributor to obesity. *South Med J*. 92:898-904.
154. MAINA, G., SALVI, V., VITALUCCI, A. (2008). Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 110:149-155.
155. CASSIDY, F., AHEARN, E., CARROLL, B. J. (1999). Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry*. 156:1417-1420.
156. NEWCOMER, J. W., CRAFT, S., FUCETOLA, R. et al. (1999). Glucose-induced increase in memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 25:321-335.
157. REGENOLD, W. T., THAPAR, R. K., MARANO, C. (2002). Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord*. 70:19-26.
158. RUZICKOVA, M., SLANEY, C., GARNHAM, J. (2003). Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Can J Psychiatry*. 48:458-461.
159. WARD, A. M. V., FALL, C. H. D., STEIN, C. H., (2003). Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin Endocrinol*. 58:500-505
160. GOLDSTEIN, B. J. (2002). Insulin resistance as the core defect in type2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 90:3-10.

161. BJORNTORP, P., ROSMOND, R. (1999). Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci.* 892:297-307.
162. TSIGOS, C., CHROUSOS, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research.* 53:865-871.
163. KARTALCI, S., ESEL, E. (2004). Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 14:38-49.
164. WOLF, O. T., KIRSCHBAUM, C. (1999). Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Rev.* 30:264-288.
165. RITSNER, M., GIBEL, A., RAM, E., MAYAN, R., WEIZMAN, A. (2006). Alterations in DHEA metabolism in schizophrenia: Two-month case-control study. *European Neuropsychopharmacology.* 16:137-146.
166. GOODWIN, F. K., JAMISON, K. R. (2007). Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Second Ed. New York: Oxford University Press, 2007. s:212-223.
167. HENDRICK, V., ALTSHULER, L., WHYBROW, P. (1998). Psychoneuroendocrinology of mood disorders: the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatr Clin North Am.* 21:277-292.
168. ATTVALL, S., FOWELIN, J., LAGER, I. (1993). Smoking induces insulin resistance: a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med.* 233:327-332.
169. MORRISS, R., MOHAMMED, F. A. (2005). Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. *J psychopharmacol.* 19:94-101.
170. SORECA, I., MAURI, M., CASTROGIOVANNI, S.. (2007). Measured and expected resting energy expenditure in patients with bipolar disorder on maintenance treatment. *Bipolar Disord.* 9:784-788.
171. GRUNDY, S. M., CLEEMAN, J. I., DANIELS, S. R. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific statement. *Circulation.* 112:2735-2752.
172. BRYANT-COMSTOCK, L., STENDER, M., DEVERCELLI, G. (2002). Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 4:398-405.

173. GARDNER, H. H., KLEINMAN, N. L., BROOK, R. A. (2006). The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry*. 67:1209-1218.

174. Özerdem A, Yazıcı O, Oral ET and the Mood Disorders Study Group Psychiatric Association of Turkey. Establishment of a registry program for bipolar illness in Turkey. International Society of Affective Disorders 2nd Biennial Conference-Cancun, Mexico. *J Affective Disord* 2004; 78 (Suppl.1): 86..

175. Akdemir A., Önsel S., Dağ Ş. (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinin Geçerliliği, Güvenirliği ve Klinik Kullanımı. *3P Dergisi* 4:251-259.

176. Karadağ F., Oral E.T., Aran Yalçın F.. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye" de geçerlik ve güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13:107-114.

177. ÇORAPÇIOĞLU, A., AYDEMİR, Ö., YILDIZ, M.,. (1999). DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyon. Ankara: Hekimler Birliği Yayınevi.

178. N. KARAMUSTAFALIOĞLU, ALPAY N, TOMRUK B. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları, *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2004; 5(1): 28-36.

179. Suppes T, Leverich GS, Keck PE The stanley Foundation Bipolar Network II, *Br J Psychiatry*, **2001**; 178(41): 177 –83.

180. ÖZERDEM A, TUNCA Z, KAYA N.The relatively good prognosis of bipolar disorders in a Turkish bipolar clinic, *J Affect Disord*, **2001**; 64: 27-34.

181. POST RM, DENICOFF KD, LEVERICH GS, ALTSHULER LL, FRYE MA, SUPPES TM, RUSH AJ, KECK PE JR, MCELROY SL, LUCKENBAUGH DA, POLLIO C, KUPKA R, NOLEN WA. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method, *J. Clin Psychiatry*, 2003; 64(6): 680-690.

182. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13566>. Erişim tarihi: 20.08.2013

183. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord* 2005;7:159-165.

184. Piccinni A, Catena M, Debbio AD et al. Health-related quality of life and functioning in remitted bipolar outpatients. *Compr Psychiatry* 2007;48:323-328.

185. Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000;157:220-228.

186 PINI, S., CASSANO, G. G., SIMONINI, E., SAVINO, M., RUSSO, A., MONTGOMERY, S. A. (1997). Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord.* 42(2-3):145-153.

187 BOYLAN, K. R., BIELING, P. J., MARRIOTT, M., BEGIN, H., YOUNG, L.T., Mac QUEEN, G.M. (2004). Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 65(8):1106-1113.

188 ANDREWS G, ISSAKİDİS C, SANDERSON K, CORRY J, LAPSLEY H. Utilizing survey data to inform public policy: comparison of the cost-effectiveness of treatment of ten mental disorders. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 526-533.

189 ORAL T. İki Uçlu Bozukluk. İstanbul: WPA Serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı. 2002: 441-503.

190. MORGAN, V. A, MITCHELL, P.B, 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: 326-37

191. BALDESSARİNİ RJ, TONDO L, HENNEN J. Treatment delays in bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry.* 1999; 156: 811-2

192 HIRSCHFELD RM, LEWIS L, VORNİK 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: 161-74

193. HAUSER M, PFENNIG A, ÖZGÜRDAL S, HEINZ A, BAUER M, JUCKEL G. Early recognition of bipolar disorder. *European Psychiatry* 2007; 22: 92-8
267Strejilevic S, Retamal Carrasco P. Perception of the impact of Bipolar Disorder and its diagnosis in health centers in Argentine and Chile. *Vertex.* 2004; 14: 245-52

194. TAMAM, L. Bipolar Bozukluk ile Anksiyete Bozukluğu Birlikteliği: Bir Gözden Geçirme. (2007). *Türk Psikiyatri Dergisi.*2007. 18(1):59-71.

195. TAMAM, L., ÖZPOYRAZ, N. (2002). Comorbidity of anxiety disorder among patients with bipolar I disorder in remission. *Psychopathology*. 35:203-209
- 196..ISOMETSA ET., HENRIKSSON MM, ARO HM AND LONNQVIST JK. (1994). Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry*;151:1020-1024.
197. YEN CF., CHENG CP., KO CH., YEN JY., HUANG CF., CHEN CS . (2008). Suicidality and its association with insight and neurocognition in taiwanese patients with bipolar I disorder in remission. *J Nerv Ment Dis* 196(6):462-7.
198. EKİNCİ O., ALBAYRAK Y., EKİNCİ AE., CAYKOYLU A. (2011) Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. Dec 30;190(2-3):259-64.
- 199 LEBOYER M, SORECA I, SCOTT J, FRYE M, HENRY C, TAMOUZA R, KUPFER DJ. (2012) Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease?*J Affect Disord*. Dec 1;141(1):1-10.
200. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Practical Guide, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publications No 00-4084, 2000.
201. ALTINBAŞ K, DARÇIN AE, GÜLÖKSÜZ S, ORAL TE. (2012) İki Uçlu Bozuklukta Metabolik Sendrom Yaygınlığının Mevsimsel Değişimi *Journal of Mood Disorders*. 2(2):51-7
202. FAGIOLINI A , KUPFER DJ, HOUCK PR, NOVICK DM, FRANK E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160:112-117.
203. BAPTISTA T, TENEUD L, CONTRERAS Q,. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:35-44
204. VANINA Y, PODOLSKAYA A, SEDKY K,. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002;53:842-847
205. ALLISON DB, CASEY E. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001 ;62(suppl 7):22-31
206. MCELROY SL, FRYE MA, SUPPES T.. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63: 207-213

207. GİLDEA EF, MCLEAN VL, MAN EB. Oral and intravenous dextrose tolerance curves of patients with manic-depressive psychosis. ArchNeurol Psychiatry 1943;49:852-859

208. REGENOLD WT, THAPAR RK, MARANO C,. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. J Affect Disord 2002;70:19-26

209. RUZİCKOVA M., SLANEY C, GARNHAM J, ALDA M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. Can J Psychiatry. 2003 Aug;48(7):458-61

210.YUMRU M, SAVAS E, GERGEROGLU HS.İki uçlu bozuklukta metabolik sendrom, serum leptin düzeyleri ve tedavi ilişkisi. Klinik psikofarmakoloji bülteni 2008;18:79-83