



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ VEYA BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA KAROTİS
İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE AYAK BİLEĞİ-KOL BASINÇ İNDEKSİNİN
SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA GÖÇER

TEZ DANIŞMAN

DOÇ. DR. ATILLA TEKİN

ADYAMAN – 2025



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**Şizofreni veya Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Karotis İntima Media Kalınlığı ve
Ayak Bileği-Kol Basınç İndeksinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA GÖÇER

TEZ DANIŞMAN

DOÇ. DR. ATILLA TEKİN

ADYAMAN – 2025

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. ATILLA TEKİN danışmanlığında Dr. ESRA GÖÇER tarafından yapılan ‘Şizofreni veya Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ayak Bileği-Kol Basınç İndeksinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması’ başlıklı tez çalışması/...../..... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

gün...../ay...../.....yıl

..... Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....imza

.....isim-soyisim

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışmamın hazırlık sürecinin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık eğitimim ve geleceğe dair bakış açımın şekillenmesinde büyük emeği bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Atilla Tekin'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bu çalışmada, tüm aşamalarda katkı sağlayan değerli hocam, Radyoloji Doktoru Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Burak Aydemir'e de teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik bilgilerini bizlerle paylaşarak gelişimimize önemli katkılarda bulunan Prof. Dr. Behice Han Almış, Doç. Dr. Oğuzhan Bekir Eğilmez, Doç. Dr. Yaşar Kapıcı ve Dr. Öğr. Üyesi Şeyma Sehlikoğlu'na da saygı ve teşekkürlerimi iletmek isterim.

Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görev yaptığım süre boyunca profesyonel ve etik değerlere bağlı, samimi ve keyifli bir çalışma ortamı sağlayan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelerimize, güvenlik ve temizlik personelimize, sekreterlerimize şükranlarımı sunarım. Ayrıca, bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bana verdikleri destek ve yardımları için Nöroloji Bölümü hekimlerine de teşekkür ederim.

Son olarak, bugüne kadar her zaman yanımda olan, beni destekleyen ve katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm hocalarıma, arkadaşlarıma ve özellikle sevgili aileme en derin minnettarlığımı ve şükranlarımı ifade etmek isterim.

Dr. Esra GÖÇER

Adıyaman

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	II
ETİK İLKELERE UYGUNLUK BEYANNAMESİ	III
TEŞEKKÜR SAYFASI.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ŞİZOFRENİ.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji ve Patofizyoloji.....	6
2.1.4.1. Genetik.....	7
2.1.4.2. Nörogelişim Kuramı.....	7
2.1.4.3. Nörodegeneratif Teoriler.....	8
2.1.4.4. Nörokimyasal Mekanizmalar ve Dopaminerjik Sistem.....	9
2.1.4.5. Nörotransmitterlerle İlgili Teoriler.....	10
2.1.4.6. Nöro-anatomi-patoloji ve Görüntüleme.....	11
2.1.4.7. Çevresel ve Sosyal Faktörler.....	11
2.1.5. Tanı Kriterleri.....	13
2.1.6. Tedavi.....	14
2.1.6.1. İlaç Tedavileri.....	15
2.1.6.2. Elektrokonvulsif Terapi (EKT).....	16
2.1.6.3. Psikoterapiler.....	16
2.1.7. Klinik Seyir.....	17

2.2. BİPOLAR BOZUKLUK.....	18
2.2.1. Tanım.....	18
2.2.2. Tarihçe.....	19
2.2.3. Epidemiyoloji.....	20
2.2.4. Etiyoloji.....	22
2.2.4.1. Genetik.....	22
2.2.4.2. Biyokimyasal Etkenler.....	23
2.2.4.3. Tıbbi Komorbidite ve Nöroendokrin Hastalıklar.....	24
2.2.4.4. Doğum Öncesi ve Doğum Sonrası Faktörler.....	25
2.2.4.5. Psikolojik Stres Faktörleri.....	25
2.2.4.6. Maddenin Kötüye Kullanımı.....	26
2.2.5. Tanı.....	26
2.2.5.1. Manik Dönem.....	27
2.2.5.2. Hipomanik Dönem.....	28
2.2.5.3. Majör Depresif Dönem.....	29
2.2.5.4. Bipolar Bozukluk I İçin DSM-5 Tanı Kriterleri.....	30
2.2.5.5. Bipolar Bozukluk II İçin DSM-5 Tanı Kriterleri.....	31
2.2.5.6. Siklotimi Bozukluğu İçin DSM-5 Tanı Kriterleri.....	31
2.2.6. Tedavi.....	32
2.2.6.1. Akut Depresyon.....	32
2.2.6.2. Akut Mani.....	33
2.2.6.3. Karma Dönem.....	34
2.2.6.4. İdame Tedavisi.....	35
2.2.7. Klinik Seyir.....	35
2.3. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (CMT).....	37
2.4. PERİFERİK ARTER HASTALIĞI VE AYAK BİLEĞİ-BRAKİYAL İNDEKSİ (ABI).....	40
2.5. ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR BOZUKLUKTA İNFLAMASYON.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Çalışmanın Şekli.....	45
3.2. Örneklem ve Hasta Seçimi.....	45
3.3. Veri Toplama Araçları.....	48

3.4. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
7. KAYNAKÇA.....	68



SİMGE VE KISALTMALAR

5HT2C	Serotonin 2C Reseptörü
ABI	Ankle-Brachial İndeks
BDNF	Beyinden Türetilen Nörotrofik Faktör
CB	Karotis Bifurkasyonu
CCA	Common Karotis Arter
CIMT	Karotis İntima Media Kalınlığı
COMT	Katekol-O-Metil Transferaz
CRP	C-Reaktif Protein
D2	Dopamin D2 Reseptörü
DSM-5	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 5. Baskı
DTNBP1	Disbindin
ECA	Eksternal Karotis Arter
EKT	Elektro Konvülsif Terapi
EPS	Ekstra Piramidal Sistem
GABA	Gamma-Amino Butirik Asit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen
ICA	Internal Karotis Arter
IFN- γ	İnterferon Gama
IL-	İnterlökin 1 Beta
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAO-A	Monoamin Oksidaz A
MLR	Monosit/Lenfosit oranı
NLR	Nötrofil/Lenfosit oranı
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NRG1	Nöregulin

PAH	Periferik Arter Hastalığı
PCP	Fensiklidin
PLR	Platelet/Lenfosit oranı
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
VKİ	Vücut Kitle İndeksi



TABLÖLAR DİZİNİ

	SAYFA
Tablo-1. Ayak Bileği Brachial İndeksi Değerlendirme Tablosu	49
Tablo-2. Şizofrenin ve Bipolar Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	51
Tablo-3. Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması	54
Tablo-4. Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun kol sistolik basıncı, kol diastolik basıncı, ayak sistolik basıncı, ayak diastolik basıncı ve ankle brachial indeks değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo-5. Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ayak bileği brachial indeksi değerinin normal iskemi, ciddi iskemi ve damarda ciddi medial kalsifikasyon olarak gruplandırıldığında karşılaştırılması	56
Tablo-6. Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ICA debi, vertebral arter debisi ve total arter debilerinin karşılaştırılması	57
Tablo-7. Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol	58

grubunun Sol Intima Media Kalınlığı ve Sağ Intima Media Kalınlığı
değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1. Çalışmanın örneklemini oluşturmada akış şeması

47



ÖZET

ŞİZOFRENİ VEYA BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA KAROTİS İNTİMA-MEDIA KALINLIĞI VE AYAK BİLEĞİ-KOL BASINÇ İNDEKSİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Esra GÖÇER, Tıp Doktoru; Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı; Adıyaman, Türkiye Doc. Dr. Atilla TEKİN

Bu çalışmada, şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun karotis intima-media kalınlığı (CİMT), ayak bileği-kol basınç indeksi (ABI) ve inflamasyon parametreleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 29 şizofreni tanılı hasta, 29 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 32 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak, gruplar arasında eğitim düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmuş ($p=0.024$), bu farkın şizofreni hastalarında üniversite mezunu oranının daha düşük olmasından kaynaklandığı anlaşılmıştır. Çalışma oranı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmış ($p<0.001$), sağlıklı bireylerin çalışma oranlarının şizofreni ve bipolar gruplardan yüksek olduğu görülmüştür.

Gruplar arasında karotis intima-media kalınlığı (CİMT) ve ayak bileği-kol basınç indeksi (ABI) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.534$ ve $p=0.708$). Ancak nötrofil-lenfosit oranı (NLR) açısından şizofreni ve bipolar grupların, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek değerlere sahip olduğu belirlenmiş ($p=0.017$), Platelet-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-lenfosit oranı (MLR) açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuçlar, şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında inflamatuvar süreçlerin belirgin olduğunu, ancak vasküler parametrelerde değişiklikleri bir çok neden kaynaklı olabileceğini göstermektedir. Gelecekteki çalışmalarda daha geniş yaş aralıkları ve komorbidite içeren gruplar üzerinde araştırmalar yapılması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler:Şizofreni; Bipolar Bozukluk; Karotis İntima-Media Kalınlığı; Ayak Bileği-Kol Basınç İndeksi; Nötrofil-Lenfosit Oranı

ABSTRACT

COMPARISON OF CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS AND ANKLE-BRACHIAL INDEX IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA OR BIPOLAR DISORDER AND HEALTHY CONTROLS

DR. ESRA GÖÇER, Adıyaman University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry Adıyaman, Turkey associate professor Dr.

This study aimed to compare carotid intima-media thickness (CIMT), ankle-brachial index (ABI), and inflammatory parameters in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder and healthy controls. The study included 29 patients with schizophrenia, 29 patients with bipolar disorder, and 32 healthy individuals. There were no significant differences in age and gender distributions among the groups ($p>0.05$). However, a significant difference in educational levels was found ($p=0.024$), among to groups, attributed to a lower proportion of university graduates in the schizophrenia group compared to the other groups. Employment rates also differed significantly among the groups ($p<0.001$), with healthy controls having higher employment rates compared to schizophrenia and bipolar disorder groups.

No statistically significant differences were observed between the groups regarding CIMT and ABI values ($p=0.534$ and $p=0.708$, respectively). However, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was significantly higher in schizophrenia and bipolar disorder groups compared to healthy controls ($p=0.017$). No significant differences were found in platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) among the groups.

The results indicate that inflammatory processes are pronounced in patients with schizophrenia and bipolar disorder, while changes in vascular parameters may stem from multiple causes. Future studies are recommended to focus on groups with a wider age range and comorbidities.

Keywords: Schizophrenia; Bipolar Disorder; Carotid Intima-Media Thickness; Ankle-Brachial Index; Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni nüfusun yaklaşık %1'ini etkileyen, kronik ve yıkıcı bir seyir gösteren, gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı, mevcut tedavilerle yeterince tedavi edilemeyen heterojen bir nöropsikiyatrik hastalıktır. İnsanlar arasında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer alan kardiyovasküler hastalıklar, şizofreni hastalarında daha sık görülmektedir. [1] Bipolar bozukluk mani, hipomani, depresyon ve karma görünümlü dönemlerinin olduğu, dönemler arasında normal olan ya da minimal belirti düzeylerin olduğu; yüksek mortalite, morbidite ve işlev kaybına yol açtığı bilinen bir ruhsal bozukluktur. [2] Bipolar bozukluğu olan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin önde gelen nedenidir. [3] Kardiyovasküler hastalıklar dünyada da önde gelen ölüm ve kalıcı hasar nedenlerinden birisidir. Kardiyovasküler hastalıkların temel nedenlerinden biri ateroskleroz olup, aterosklerotik değişikliklerin önemli çoğunluğu karotid ayrılma (bifurkasyon) düzeyinde oluşmaktadır. Carotis intima media kalınlığı, subklinik ve erken aterosklerozun saptanmasında önemli bir klinik göstergedir. Literatürde daha önce periferik arter hastalıklarının tanınmasında önemli bir belirteç olarak kabul edilen ayak bileği-kol basıncı indeksi son yıllarda ateroskleroz riskini değerlendirmede de önem kazanmaya başlamıştır. Azalan ayak bileği-kol basıncı indeksinin artmış ateroskleroz riski ile ilişkilendirilmiştir. [4] Şizofreni veya bipolar bozukluk hastalarında çeşitli nörolojik semptomlar görülebilmektedir. Bu hastalıkların santral sinir sisteminde dejenerasyona sebep olan hastalıklar olması, eşlik eden nörolojik belirtilerin geniş bir yelpazede dağılmasına zemin hazırlamaktadır. Her ne kadar daha çok hareket bozuklukları ve nörobilişsel belirtiler bu hastalarda daha fazla görülen nörolojik belirtiler olsa da, literatürde baş dönmesi, motor-koordinasyon sorunları ve senkop gibi nörolojik belirtilerin de şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında görüldüğü literatürde bildirilmiştir. Kısıtlı sayıda araştırma bu nörolojik belirtilerin şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında kardiyovasküler hastalık riskine işaret edebileceğini bildirmiştir. [4] Bu çalışmanın amacı, herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan ancak nöroloji polikliniğine baş dönmesi ve senkop şikayetleri ile başvuran şizofreni veya bipolar hastalarının carotis intima media kalınlığı ve ayak bileği-kol basıncı indeksinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ŞİZOFRENİ

2.1.1.Tanım

Şizofreni, genel popülasyonda görülenden iki ila üç kat daha yüksek mortalite oranlarına sahip, kronik, işlevselliği ciddi ölçüde kısıtlayan bir psikiyatrik bozukluktur. Şizofreninin yaşam boyu prevalansı yaklaşık %1'dir. Hastalığın kronikliğine ek olarak, şizofreni hastaları şizofreni olmayan popülasyona göre diyabet de dahil olmak üzere metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar, fiziksel hastalıklar açısından daha yüksek riske sahiptir. Eşlik eden bu kronik hastalıklar nedeniyle şizofreni hastalarında yaşam kalitesi ve beklenen sağkalım azalmaktadır. [5] Bu durum hastalar ve hasta yakınları üzerinde yıkıcı etkileri olabilmekte ve sağlık sistemlerine muazzam maliyetler yüklemektedir. Şizofreni, pozitif semptomlar (sanrılar, varsanılar, düşünce bozuklukları), negatif semptomlar (anhedoni, avolasyon, sosyal geri çekilme, düşünce yoksulluğu) ve bilişsel işlev bozukluğu ile seyreden heterojen bir hastalıktır. Şizofreni semptomlarını hafifletmek için çok sayıda antipsikotik ilaç mevcut olmasına rağmen, bu ilaçlara yanıt oranı istenenden daha düşüktür, yavaş etkilidirler ve sıklıkla ciddi yan etkilere neden olurlar [6] Şizofreni, erken ölüm riskinin üç kat artmasıyla ilişkilidir ve yaşam beklentisini ~10-25 yıl kısaltır.[7]

2.1.2.Tarihçe

Tarihsel açıdan değerlendirildiğinde, şizofreni belirtileri gösteren hastaların eski dönemlere ait bazı çalışmalarda tasvir edildiği görülmektedir. M.Ö. 1550'li yıllara tarihlenen Mısır metinleri, şizofreni ile ilişkili olduğu düşünülen en eski yazılı kaynaklar arasında yer almaktadır. Bunun yanı sıra, antik döneme ait Hint kaynaklı Veda metinleri ile eski Yunan hekimlerinin yazıları da şizofreni belirtilerine dair izler barındıran diğer örneklerdir. Orta Çağ, "Karanlık Çağ" olarak anılan bir dönem olup, bu süreçte ruhsal bozukluklara sahip bireylerin doğaüstü güçlerin etkisi altında olduğuna inanılmış ve bu kişiler çoğu zaman çeşitli işkencelere maruz bırakılarak cezalandırılmıştır. [8]

Akıl hastalığının aileden geçtiği gözlemi 18. yüzyılın ortalarından beri belgelenmiştir. Battie (1758) bazı deli hastalarının atalarının deli olduğunu belirtmiştir. Esquirol (1838) genetiğin deliliğin en yaygın nedeni olduğu sonucuna varmıştır. [9]

On dokuzuncu yüzyılın ortalarına gelindiğinde, akıl hastalarının yönetimi hapishane ve tımarhanelerdeki hapsedmeden hastanelerdeki bakıma doğru ilerlemişti. Tedavi ilkel ve bazen istismar edici olsa da, psikozlu kişiler şeytani ya da kötücül olmaktan ziyade hasta olarak görülüyordu. [10]

On dokuzuncu yüzyılın ortalarından sonuna kadar Avrupalı psikiyatristler, genç yetişkinleri etkileyen, bozulma ve kronikleşmeyle ilişkilendirilen bir dizi zihinsel bozukluğu tanımlamaya başladılar.[11] Deliliğin doğuştan gelen biyolojik bir kusurun sonucu olduğunu ve zihinsel sendromların şiddetinin soydan soya arttığını öne sürmüştür. Akıl hastalıklarında kalıtımın rolüne ilişkin ilk teori Morel (1857) tarafından ortaya atılmıştır.[9] 1860 yılında bilimsel olarak şizofreniyi ilk tanımlamaya çalışan kişi Morel' dir. [12] Morel'in (1857) dejenerasyon teorisi birkaç on yıl boyunca ana akım psikiyatri olarak kalmıştır.[9] Morel, bu bozukluğu tanımlamak için "erken bunama" anlamına gelen "**Démence Précoce**" terimini kullanmıştır. Daha sonra Clouston bu durumu "ergen deliliği" olarak adlandırmış, Hecker "Hebefreni", Kahlbaum ise "Katatoni" terimlerini bozukluk bağlamında tanımlamıştır. 1896 yılında Alman psikiyatr Emil Kraepelin, bozukluğu "**Dementia Praecox (Erken Bunama)**" tanısı altında değerlendirmiş ve paranoid, hebefrenik, katatonik olmak üzere üç alt gruba ayırmıştır. Kraepelin'in tanımlamasına göre, bozukluğun iki temel özelliği bulunmaktadır: ilk olarak genç yaşta başlaması ve ikinci olarak demans ile sonuçlanması. Kraepelin, bozukluğun yıkımla sonuçlanması durumunda bunu "**Dementia Praecox**", yıkımla sonuçlanmaması halinde ise "**Manik Depresif Psikoz**" olarak sınıflandırmıştır.. [8,11]

Demans prae- cox tanısı kavramının gelişimi ve şizofreninin mevcut yapısı, Kraepelin'in (1893) Morel'in (1857) dejenerasyon teorisini benimsemesi ve onun bu kavramı 19. yüzyılda geliştirmesi ve ders kitaplarına ayrı bir hastalık sınıfı olarak dahil etmesiyle başlamıştır. [9,11]

Antik çağlardan beri deliliğin tanımları olmasına rağmen şizofreni kavramı nispeten yeni bir kökene sahiptir. [11] 1911 yılında Eugene Bleuler, dementia praecox için yeni bir terim olan şizofreniyi tanıttı. Kelime anlamı olarak şizofreni, bölünmüş zihinlilik anlamına gelmektedir ve Bleuler kişiliğin bölünmesini hastalığın temel özelliği olarak görmüştür.[10] Onun temel ya da temel semptomları, dört A, yani, assosiyasyon bozukluğu, uygunsuz duygulanım(affektif bozukluk), ambivalans ve otizm, Kurt Schneider'in (1957) birinci sıra semptomları; sesli düşünceler, tartışan sesler, konuşan sesler, somatik pasiflik deneyimleri,

düşünce geri çekilmesi ve etkilenmiş düşüncenin diğer deneyimleri, düşünce genişlemesi, sanrısız algılar, yapılmış irade, yapılmış duygulanım ve yapılmış dürtü içeren diğer deneyimler ile yer değiştirene kadar şizofreninin en yaygın kullanılan tanı kriterleri olacaktır.[9]

Meyer, Bleuler'in şizofreni için iyimser bakış açısını genişletti. Akıl hastalığını, zihinsel çöküşe yol açan yaşam boyu alışkanlıklara ve çatışmalara bir tepki olarak gördü. Şizofreninin, hastanın geçmişindeki çeşitli fiziksel, sosyal ve psikolojik faktörlerin açıkça izlenebildiği bir yaşam öyküsünün doğal sonucu olduğunu düşünmüştür. Kraepelin şizofreniyi ilerleyici dejeneratif prognozu olan sabit bir psikolojik durum olarak görürken, Meyer biyolojik nedenlere ek olarak psikolojik ve çevresel faktörleri vurgulamış ve hastalık için olumlu bir prognozu sürdürmüştür. Ancak her iki yaklaşım da şizofreninin kökeninde biyolojik bir hastalık olduğu ve kalıtsal belirleyicilerin bulunduğu görüşünü paylaşıyordu [10].

20. yüzyılın başlarında şizofreni için çeşitli somatik tedaviler uygulanmaya başlanmıştır. İlk tedaviler arasında barbitüratlar kullanılarak uzun süreli narkoz, insülin koması, metrazol şoku, elektrokonvülsif tedavi ve frontal lökotomi vardı. Uzun süreli narkoz ve insülin koması şizofreni için büyük ölçüde etkisiz tedavilerdi. Ladislous Meduna tarafından Macaristan'da geliştirilen intramusküler kafur yağı ve intravenöz metrazol kullanarak nöbet indüksiyonu daha etkili olmuştur. Metrazol kullanılarak nöbet indüksiyonu 1935 yılında şizofreni için etkili bir tedavi olarak onay aldı. Ancak 1938'de, ilaç kullanarak nöbet indüksiyonu, şizofreni tedavisi için 1938'de Cerletti tarafından öncülük edilen ve elektro-konvülsif terapi olarak adlandırılan elektrikle kalıcı olarak değiştirildi. Şizofreni için son deneysel tedavi, esas olarak 1940'larda geliştirilen psikocerrahi, frontal lökotomi idi. Bu teknik Amerika Birleşik Devletleri'nde Walter Freeman tarafından hızla popüler hale getirilmiş ve şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Neyse ki, 1950'lerin başında şizofreni için modern tedavi olan farmakoterapinin gelişmesi nedeniyle psikocerrahi nispeten kısa ömürlü olmuştur. [10]

Şizofreni tanısında Schneider'in (1957) birinci sıra belirtilerinin yaygın kullanımına rağmen, Mellor (1982) birinci sıra belirtilerinin şizofreni için dışlayıcı olmadığını bulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (1992) Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nın (ICD- 10) 10. baskısında ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (1994) Tanı ve İstatistik El Kitabı'nın (DSM-

IV) 4. baskısında şizofreni tek tanı olarak kalmıştır. Bir kişi şizofreni kriterlerini Bleuler'in (1911) veya Schneider'in (1957) kriterlerini karşılamadan karşılayabilir. [9]

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreni toplumda en sık görülen ruhsal bozukluklardan olmasına karşın gerçek sıklık ve yaygınlığı üzerindeki veriler değişkendir [13] Şizofreni %10 intihar oranının eşlik ettiği kronik, kötüleşen, sosyal ve işlevsel açıdan zayıflatıcı ve kalıcı hasara neden olan ilk on hastalıktan biridir [14], [15] Amerika'da gerçekleştirilen kapsamlı bir alanyazın çalışmasında, şizofreni ve şizofreniform bozukluğun bir yıllık yaygınlığı %1, yaşam boyu yaygınlığı ise %1,5 olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, şizofreni sıklığı Avrupa ve Asya'da %0,85 düzeyindedir. Türkiye'de yapılan sistematik bir incelemede, ülkemizde şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %0,89 olarak rapor edilmiştir. Şizofreni sıklığının ülkeler arasında farklılık gösterebileceği çalışmalarla ortaya konmuş olmakla birlikte, belirli ırklar arasında daha sık ya da daha az görüldüğüne dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Şizofreni, kadınlar ve erkekler arasında eşit oranda yaygındır ancak hastalığın başlangıç yaşı ve seyri cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkeklerde en sık 15-25 yaşları arasında, kadınlarda ise 25-35 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, kadınlarda 55-64 yaş aralığında ikinci bir başlangıç dönemi gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, 10 yaşından önce (erken başlangıçlı) ve 45 yaşından sonra (geç başlangıçlı) şizofreni başlangıcı nadir olarak görülmektedir. [13,14] Bozukluğun erken başlangıcı nedeniyle, erkek bireylerde şizofreni genellikle negatif belirtilerin baskın olduğu ve daha ağır bir seyir izlerken, kadın bireylerde ise negatif belirtiler açısından kısmen daha olumlu bir sonlanım gözlemlenmektedir. [14]

Şizofreni sürecinde bireylerde eş zamanlı olarak tıbbi hastalıkların görülme olasılığı oldukça yüksektir. En sık rastlanan ikincil hastalıklar arasında diyabet, uyku apnesi, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik bozukluklar yer almaktadır. Özellikle kardiyovasküler hastalıkların sıklığı, kullanılan antipsikotik ilaçların yan etkilerine bağlanmaktadır. Metabolik bozukluklar ise şizofreni hastalarında genel popülasyona kıyasla 1,5 ila 2 kat daha fazla ortaya çıkmaktadır. Bu durum antipsikotik ilaç kullanımına dayandırılmakla birlikte, fiziksel hareketliliğin azalması, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ile alkol ve madde kullanımındaki artışın da etkili olduğu belirtilmektedir. [14]

Şizofreni hastalarında en sık rastlanan medeni durum, hiç evlenmemiş olmaktır. Bunun yanında, boşanmış ya da ayrı yaşayan bireylerin oranı da yüksektir, özellikle erkek hastalar arasında bekar ve boşanmış bireylerin oranı dikkat çekicidir. Şizofreni, sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde daha sık görülmektedir. Bu durum, olumsuz yaşam koşulları ile genetik yatkınlığın alt sınıflara yönelim yaratmasıyla açıklanmaktadır. [13]

Aile çalışmaları, ebeveynleri sağlıklı bireylerde şizofreni riskinin %1, hem anne hem de babasında şizofreni bulunan bireylerde %35 olduğunu göstermiştir. Ayrıca, birinci derece akrabalar arasında risk, toplum genelinin 10 katına çıkmaktadır. Kış sonu-bahar başında doğanlar için risk artışı saptanmış, gebeliğin ikinci trimesterinde karşılaşılan viral enfeksiyonların da bu riski artırdığı belirlenmiştir. [13]

Erişkinlerin erken başlangıcında, kabul edilen bir tanı doğrulanıncaya, onaylanıncaya ve ilgili başkaları tarafından edilinceye kadar kişisel ve ailesel inkarın mevcut olması nadir olmayan bir durum değildir. Erken teşhis ve uyumlu tedavi, uzun vadeli sonuçları iyileştirir. Şizofreni hastaları bir farmakoterapi ajanına yeterli yanıtta daha azını verebilir, ancak başka bir tedavi planıyla daha fazla başarı gösterebilirler. Tedavi planına uyulmaması hastalığın tekrarlama riskine neden olur. [15]

2.1.4. Etiyoloji ve patofizyoloji

Bazı delilik türlerinin gelişimsel bir kökene sahip olabileceği fikri 19. yüzyılın sonlarında yaygındı ancak daha sonra yaklaşık 90 yıl boyunca kayboldu. 1980'lerde yeniden canlanmış ve şizofreniyi anlamak için baskın paradigma haline gelmiştir. [16] Kraepelin ve Bleuler'in şizofreniye ilişkin tanımlamalarından günümüze kadar, şizofreni bir beyin hastalığı olarak kabul edilmiştir. Ancak, hastalığın belirti kümelerinin bireyler arasında farklılık göstermesi, şizofreninin tek bir hastalıktan ziyade bir sendrom olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. [13] Şizofreninin temelinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir beyin hastalığı olduğu görüşü yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, hastalığın başlangıcında ve ilerleyişinde çevresel ve psikososyal etmenlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bağlamda, genetik faktörler, beyin görüntüleme çalışmaları, nörokimyasal ve nöropatolojik bulgular, doğum süreci ve sonrasındaki travmalar, biyokimyasal farklılıklar, viral enfeksiyonlar, kayıp, istismar gibi psikolojik etmenler şizofreninin etiyolojisine ilişkin araştırmalarda ele alınan temel unsurlar arasında yer almıştır. Bu çalışmalar, şizofreninin nedenleri hakkında önemli bilgiler

sağlamış olsa da, hastalığın asıl nedenleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.[13,14]

2.1.4.1. Genetik

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları şizofreniye güçlü bir genetik katkı olduğuna dair kanıt sağlamıştır. Bu katkının çevresel faktörlerin yaptığı katkıya göre boyutu tartışmalıdır, ancak geçiş şeklinin poligenik olduğu düşünülmektedir [16]

Şizofreniye yatkınlık genlerinin araştırılmasının çok zor olduğu ortaya çıktı ve ancak son zamanlarda bazı bulgular tekrarlamıştır. Harrison ve Owen yakın zamanda bu literatürü gözden geçirdiler ve en umut verici yedi “şizofreni geni” şeklinde liste hazırlamışlardır. Bu kapsamlı inceleme listesinde, 8p kromozomundaki nöregulin (NRG1) genini, 6p'deki disbindin (DTNBP1) genini ve 22q'deki katekol-O-metiltransferaz (COMT) geni bulunmaktadır. Tartışılan genlerin birçoğunun nöronal gelişim, nöronal plastisite ve sinyal iletimi olmak üzere bir dizi patojenik etkiye katkıda bulunabilir ve çoğu bir şekilde glutaminerjik fonksiyonla ilişkilidir. İleri yaştaki babaların çocuklarında şizofreni riskinin arttığı uzun yıllardan beri bilinmekte ve bu durum en azından bazı vakaların de novo gen mutasyonlarından kaynaklanıyor olabilir. [16,17]

Genel popülasyonda yaşam boyu şizofreni gelişme riski yaklaşık %1'dir. Aile çalışmaları, şizofreni hastası bireylerin birinci derece akrabalarının, kontrol grubu akrabalarına kıyasla kendilerinin şizofreni geliştirme riskinin %2-9 daha fazla olduğunu göstermiştir. İkiz çalışmaları, şizofreni gelişimi için monozigotik ikiz uyum oranlarının dizigotik ikizlere göre daha yüksek olduğunu bildirmektedir (sırasıyla %41-79'a karşı %0-17). Evlat edinme çalışmalarından elde edilen sonuçlar, şizofreni hastası evlat edinilenlerin biyolojik akrabalarının, evlat edinen akrabalarına göre daha yüksek hastalık riskine sahip olduğunu göstermesi bakımından tutarlıdır. Bu durum, evlat edinen akrabaların şizofreni geliştirme riskinin genel nüfusunkine benzer olduğu gözlemiyle birlikte, şizofreni riskine katkıda bulunmada genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha baskın olduğunu göstermektedir. [17]

2.1.4.2. Nörogelişim kuramı

Şizofreni araştırmalarında, bozukluğun kökeninin erken yaşam süreçlerinde, özellikle doğum öncesi ve doğum sırasında yaşanan olaylarla ilişkili olduğu fikri büyük ölçüde kabul görmüştür. Nörogelişimsel teori, 1940'larda başlayan bebeklerin bir dizi sistematik takibi

olan doğum kohortu çalışmalarıyla desteklenmektedir. Bu çalışmalar, bireylerin yaşamlarını uzun yıllar boyunca takip ederek, şizofreni geliştirenlerde düşük IQ seviyeleri, konuşma ve dil sorunları, gelişimsel gecikmeler ve çocukluk davranış sapmaları gibi erken belirtiler tespit etmiştir. Ayrıca, hipoksiye neden olan doğum komplikasyonlarının bu bireylerde daha sık görülme eğiliminde olduğu da dikkat çekmektedir. Bu bulgular, şizofreninin temellerinin erken yaşam dönemlerinde atıldığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. [18]

Şizofreni, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan karmaşık bir nörogelişimsel bozukluktur. Özellikle fetal dönemde yaşanan hipoksi, asfiksi ve toksemi gibi perinatal komplikasyonlar, 25 yaş öncesi başlayan şizofreni riskini 1,3 ila 2 kat artırmaktadır. Nörogelişimsel modele göre, genetik yatkınlık ve erken gelişimsel etkenlerin birleşimi, beyin olgunlaşma sürecini bozarak nöronların gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bu etkilenme, hücre çoğalması, farklılaşması, göçü, programlı hücre ölümü, sinaps ve nöron devresi oluşumu aşamalarında gerçekleşebilir. Doğum öncesi ve sonrası dönemdeki nörogelişimsel anomaliler, ergenlik veya genç erişkinlikte dopaminerjik sistemdeki düzensizlikleri tetikleyerek şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Özellikle dorsolateral prefrontal korteks, ventral striatum ve hipokampus arasındaki etkileşimlerin, dopaminerjik düzensizlikle birlikte hastalığın gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. [13] Bazı araştırmalar, obstetrik komplikasyonlar ile ventriküler genişleme arasında olası bir bağlantı olduğunu öne sürerken, diğerleri bu bulguyu doğrulamamıştır. Ayrıca, serebral olgunlaşma zamanlamasındaki farklılıklar nedeniyle erkeklerin obstetrik komplikasyonlara karşı kadınlardan daha duyarlı olabileceği ileri sürülmüştür. [19]

Geddes'in 700 şizofreni hastası ve 635 kişilik kontrol grubunu içeren 12 çalışmanın meta-analizinde, şizofreni ile erken membran rüptürü, 37 haftadan küçük gebelik yaşı ve resüsitasyon veya küvöz kullanımı arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Ayrıca, forsepsle doğum ve normal doğum arasında sınırda bir ilişki bulunmuştur. [19]

2.1.4.3. Nörodejeneratif teoriler

Şizofreni, bazı nörodejeneratif hastalıkların özelliklerini gösterebilir. Bu durum, çeşitli fizyopatolojik süreçlerle ilişkilidir: N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin işlev azalması, sinir hücrelerinin aşırı uyarılmasına ve hasar görmesine yol açabilir. Piramidal nöronların gama-aminobutirik asit (GABA) aracılığıyla inhibisyonundaki azalma, nöronal aktivitenin dengesizleşmesine neden olabilir. Dopamin aracılığıyla nörokimyasal

duyarlılığın artması, şizofreninin bazı belirtileriyle ilişkilendirilmiştir. Hücre zarının fosfolipid yapısındaki ve metabolizmasındaki bozukluklar, nöronal işlevleri olumsuz etkileyebilir. Antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizlik, reaktif oksijen türlerinin artmasına ve hücre hasara yol açabilir. Bu mekanizmalar, şizofreninin nörodejeneratif özelliklerini açıklamada önemli rol oynayabilir. Ayrıca, erken beyin gelişimi sırasında oluşan yapısal anomalilerin de şizofreni hastalarında daha sık gözlemlendiği belirtilmektedir. [13]

2.1.4.4. Nörokimyasal mekanizmalar ve dopaminerjik sistem

Şizofreninin patofizyolojisinde nörokimyasal mekanizmalar temel bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, dopaminerjik sistemdeki işlevsel bozukluklar, hastalığın hem pozitif hem de negatif semptomlarının etiyolojisinde kritik bir yer tutmaktadır. Dopamin hipotezine göre, mezolimbik dopaminerjik yollarda gözlemlenen hiperaktivite, halüsinasyonlar ve sanrılar gibi pozitif semptomların ortaya çıkışını tetiklemektedir. Buna karşılık, prefrontal korteksteki dopamin aktivitesindeki yetersizlik, motivasyon kaybı, duygusal küntlük ve sosyal çekilme gibi negatif semptomlarla doğrudan ilişkilendirilmiştir. [17,19]

Dopaminerjik düzensizliklere ek olarak, glutamaterjik sistemin de şizofreni patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör fonksiyonundaki azalma, sinaptik bağlantı kayıplarına ve nöronal dejenerasyona yol açarak, hem pozitif hem de negatif semptomların gelişimine katkıda bulunmaktadır. Fensiklidin (PCP) gibi NMDA reseptör antagonistleri, şizofrenide hem pozitif hem de negatif semptomlara benzer etkiler oluşturması nedeniyle bu sistemin hastalık etiyolojisindeki önemini desteklemektedir. PCP'nin neden olduğu glutamat eksikliği ve buna bağlı nörotransmitter dengesizlikleri, şizofreninin klinik belirtilerine yönelik bir model sağlamaktadır. [17,19]

Serotonin sistemi de hastalığın nörobiyolojisinde dikkate alınması gereken bir diğer önemli bileşendir. Serotonin reseptörleri, özellikle antipsikotik ilaçların etki mekanizmalarında kilit rol oynamakta ve nörotransmitterlerin homeostatik dengesini sağlamada kritik bir hedef olarak öne çıkmaktadır. [16,17]

Bu nörokimyasal süreçlerin, şizofreninin klinik özelliklerinin çeşitliliğini ve karmaşıklığını açıklamada temel olduğu düşünülmektedir. Dopamin, glutamat ve serotonin sistemleri arasındaki kompleks etkileşimlerin daha ayrıntılı olarak incelenmesi, hastalığın

moleküler ve hücresel mekanizmalarına dair yeni anlayışlar sunabilir. Bu da, şizofreni tedavisinde daha etkili ve hedefe yönelik yaklaşımların geliştirilmesini mümkün kılacaktır. [16,17]

2.1.4.5. Nörotransmitterle ilgili teoriler

Şizofreni ile ilişkili beyin biyokimyası üzerine yapılan çalışmalar, nörotransmitterlerin hastalığın belirtilerinin oluşumunda ve ilerlemesindeki kritik rolünü vurgulamaktadır. Araştırmalar, özellikle dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterler üzerinde yoğunlaşmıştır. Dopamin, şizofrenide en çok öne çıkan nörotransmitterlerden biridir. Mezolimbik dopamin yolağındaki hiperaktivitenin sanrı ve halüsinasyon gibi pozitif belirtileri tetiklediği, buna karşın mezokortikal dopamin yolağındaki yetersizliğin bilişsel işlevlerde bozulma ve motivasyon kaybı gibi negatif belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dopamin hipotezi, amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinliğini artıran maddelerin sağlıklı bireylerde şizofreniye benzer belirtiler oluşturması ve dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçların semptomları hafifletmesi ile desteklenmektedir. [13,14]

Serotonin ise şizofrenide dopamin sistemini modüle eden bir diğer önemli nörotransmitter olarak öne çıkmaktadır. Serotonin düzeylerindeki azalmaların şizofreninin hem pozitif hem de negatif belirtilerini alevlendirdiği gözlemlenmiştir. Kronik ve akut şizofreni hastalarında serotonin metabolizmasındaki bozuklukların, özellikle negatif belirtilerin ağır bastığı durumlarda daha belirgin olduğu belirtilmektedir. Ayrıca serotonin reseptörlerini etkileyen ilaçların, klasik dopamin antagonistlerine kıyasla daha az yan etkiyle tedavi edici etkinlik göstermesi, şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin önemini ortaya koymaktadır. [13,14]

Norepinefrin, şizofrenide duygusal girdilere duyarlılığın artmasıyla ilişkilendirilen bir başka nörotransmitterdir. Artmış norepinefrin seviyelerinin, özellikle bilişsel ve affektif belirtiler üzerinde olumlu etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. İkinci kuşak antipsikotiklerin GABA internöronlarındaki 5HT_{2C} reseptörlerini bloke ederek norepinefrin düzeylerini artırması, bu etkileşimin klinik önemini vurgulamaktadır. [13,14]

Glutamat, merkezi sinir sisteminin temel eksitatör nörotransmitteridir ve dopamin ve GABA sistemleriyle yakından ilişkilidir. Glutamatın NMDA reseptörlerini bloke eden maddelerin, şizofreninin hem pozitif hem de negatif belirtilerine benzer semptomlara yol

açtığı görülmüştür. Bu durum, glutamat sisteminin şizofrenideki rolüne işaret etmektedir. Glutamatın dopamin salınımını artırarak veya GABA'ya yönelik inhibitör etkiler göstererek farklı işlevleri etkileyebildiği belirtilmektedir. [13,14]

Son olarak, GABA beynin ana inhibitör nörotransmitteridir ve dopaminerjik ve glutamaterjik sistemler üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir. GABA eksikliği, dopaminerjik hiperaktiviteye ve dolayısıyla şizofrenide görülen sanrı ve halüsinasyonlara neden olabilmektedir. Subkortikal dopamin aktivitesinin GABA eksikliğiyle artması, bu ilişkiyi desteklemektedir. Tüm bu bulgular, nörotransmitter sistemlerinin karmaşık etkileşimlerinin şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasında ve tedaviye yanıtlarında kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Nörotransmitterlerin bu sistematik incelemesi, hem hastalığın biyolojik temellerini anlamak hem de etkili tedavi yöntemleri geliştirmek için önemli bir yol haritası sunmaktadır. [13,14]

2.1.4.6. Nöro-anatomi - patoloji ve görüntüleme

Şizofreni, nörokimyasal süreçlerin yanı sıra yapısal ve işlevsel beyin anormallikleriyle de ilişkilidir. Görüntüleme çalışmaları, prefrontal korteks, hipokampus, talamus ve amigdala gibi bölgelerde beyin hacmi kayıplarını ortaya koymuştur. Bu yapısal değişiklikler, bilişsel bozukluklar, duygusal düzenleme sorunları ve sosyal işlev kaybı gibi semptomlarla ilişkilidir. Beyin ventriküllerindeki genişleme, şizofrenide sıkça görülen bir anormallik olup, gri madde kaybına işaret etmektedir. [16,17]

Nöropatolojik incelemeler, prefrontal korteks, temporal ve parahipokampal bölgelerde anormal nöron yoğunluğunu ve temporolimbik bölgedeki beyaz ile gri madde hacminin azaldığını göstermiştir. Ayrıca, temporal lob asimetrisindeki değişiklikler ve frontal lob hacminde azalma gibi bulgular, şizofreniyle ilişkili diğer önemli yapısal özelliklerdir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ise bu yapısal anormalliklerin, psikotik semptomlar ve nöropsikolojik performans bozuklukları gibi işlevsel sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. [16,17] Bu bulgular, şizofrenide nörogelişimsel bozuklukların erken yaşam döneminde başladığını ve nörodejeneratif süreçlerin hastalığın ilerleyişine katkıda bulunduğunu işaret etmektedir.

2.1.4.7. Çevresel ve sosyal faktörler

Esrar kullanımı

Esrarın şizofreni gelişimindeki etkisi, uzun yıllardır tartışılan bir konudur. Geleneksel olarak, esrarın uyuşturucuya bağlı psikotik bozukluklara neden olabileceği veya şizofreniye yatkın bireylerde hastalığın başlangıcını hızlandırabileceği düşünülmüştür. Ancak, son dönemde yapılan epidemiyolojik araştırmalar, esrarın şizofreni için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini öne sürmektedir. Özellikle ergenlik döneminde esrar kullanımının, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde, ilerleyen yaşlarda şizofreni geliştirme riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu durum, ergenlik dönemindeki esrar kullanımının genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle şizofreni gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. [17]

Yaşam Olayları

Şizofreni hastaları, genel popülasyona kıyasla daha fazla olumsuz yaşam olayına maruz kalma eğilimindedir. Bu yaşam olayları, şizofreni hastalığının alevlenme dönemlerinden önce artan psikolojik stres kaynakları olarak değerlendirilebilir. Aynı zamanda, bu olaylar, bireylerin zaten kötüleşmekte olan ruhsal durumlarının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Dolayısıyla, yaşam olaylarının şizofreni ile ilişkisi, hem hastalığın seyrinde rol oynayan bir neden hem de bir sonuç olarak değerlendirilebilir. [17]

Mevsimsellik

Ilıman iklimlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, şizofreni tanısı alan bireylerin genellikle kış sonu ve ilkbahar başında doğduklarını ortaya koymaktadır. Bu durum, bipolar bozukluk gibi diğer bazı psikiyatrik hastalıklarda daha zayıf bir şekilde gözlemlenirken, nevrotik ya da kişilik bozukluklarında belirgin bir ilişki bulunmamıştır. Mevsimselliğin şizofreni ile ilişkilendirilmesinde, çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle doğum öncesi dönemde maruz kalınan enfeksiyonlar, yetersiz beslenme ve çevresel sıcaklık değişiklikleri gibi faktörler, fetüs üzerinde zararlı etkiler yaratarak şizofreni riskini artırabilir. Bu faktörlerin genetik yatkınlıkla etkileşime girdiği ve doğum sonrası erken çocukluk döneminde de merkezi sinir sistemini etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Uzun süren beyin gelişim sürecinin, çevresel olumsuzluklara karşı merkezi sinir sisteminin kırılganlığını artırabileceği ifade edilmektedir. [19]

Kişilik Faktörleri

Şizofreni geliştiren bireylerin, çocukluk dönemlerinde ilişkiler, motor beceriler ve akademik performans gibi alanlarda çeşitli sorunlar yaşadıkları görülmektedir. Ayrıca,

şizofrenili yetişkinlerin, hastalık öncesi dönemde şizoid ve şizotipal kişilik özelliklerine sahip olma olasılığı, genel popülasyona kıyasla oldukça yüksektir. Bu durum, şizofreni gelişiminde kişilik özelliklerinin ve erken dönem davranışsal göstergelerin önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. [17]

Psikolojik Stres ve Yüksek Düzeyde İfade Edilen Duygular

Aşırı eleştirel yorumlar, düşmanlık ve aşırı duygusal yakınlık gibi unsurlar, “yüksek düzeyde ifade edilen duygu” olarak tanımlanmakta ve şizofreni hastalarında nüks riskini artırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu durumun doğrudan şizofreniye neden olmadığı, ancak hastalığın seyrini olumsuz etkilediği kabul edilmektedir. Yüksek düzeyde ifade edilen duygulara maruz kalma süresinin sınırlandırılması ve antipsikotik ilaçların düzenli kullanımı, nüks riskini azaltmada etkili olmaktadır. Bu tür müdahalelerin birlikte uygulanması, yüksek düzeyde ifade edilen duyguların olduğu ortamlardaki nüks riskini, daha düşük düzeyde ifade edilen duyguların bulunduğu ortamlardaki seviyeye indirmektedir. [17]

2.1.5. Tanı kriterleri

Günümüzde DSM-5, klinik ortamda kullanıldığında psikiyatrik tanı için en güvenilir ve kullanışlı kılavuzdur; ancak DSM'nin tanısal geçerliliğini ve kullanışlılığını artırmak için şizofreni ve diğer ruhsal bozukluklar da dahil olmak üzere ruhsal hastalıkların patofizyolojisi ve nörobiyolojisi üzerine önemli ölçüde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. [20]

DSM-5'te şizofreni için önerilen kriterler

Kriter A. Karakteristik semptomlar:

Aşağıdakilerden ikisi (veya daha fazlası), 1 aylık bir süre boyunca (veya başarıyla tedavi edilirse daha kısa bir süre boyunca) önemli bir zaman diliminde mevcuttur.

Bunlardan en az biri 1–3'ü içermelidir

- 1.Sanrılar
- 2.Halüsinasyonlar
- 3.Dağınık konuşma
- 4.Aşırı derecede düzensiz veya katatonik davranış

5. Olumsuz belirtiler (yani, duygusal ifadenin azalması veya isteksizlik)

Kriter B. Sosyal/mesleki işlev bozukluğu

Kriter C. 6 aylık süre

kriter D. Şizoaffektif ve duygudurum bozukluğu dışlanması

Kriter E. Madde/genel ruh hali durumu dışlama

Kriter F. Küresel Gelişimsel Gecikme veya Otizm Spektrum Bozukluğu ile İlişkisi; Çocukluk çağında başlayan otizm spektrum bozukluğu veya diğer iletişim bozuklukları öyküsü varsa, şizofreni ek tanısı yalnızca belirgin sanrılar veya halüsinasyonlar en az 1 ay boyunca (başarıyla tedavi edilirse daha kısa süre) mevcutsa konulur. [20]

DSM-5, tuhaf ve tuhaf olmayan arasındaki ayrımın zor olması nedeniyle, tuhaf sanrıların şizofreni için tanısal önemini ortadan kaldırmıştır. Çünkü Schneiderian birinci sıradaki semptomlar, özellikle işitsel halüsinasyonlar, spesifik olmadıkları ve tanı süreci açısından sorgulanabilir değerleri nedeniyle önemini yitirdi. [21]

2.1.6. Tedavi

Şizofreni, bireyin iş ve aile yaşamı dahil olmak üzere yaşamının her alanını etkileyen kronik bir rahatsızlıktır. Bu hastalığın tedavi süreci, çeşitli belirtiler ve sorunlarla karmaşık bir yapı sergilemektedir. Özellikle içgörü eksikliği nedeniyle hastalar genellikle hastalığı kabul etmekte zorlanmakta ve tedaviye direnç göstermektedir. Şizofreninin farklı belirtilerle seyretmesi ve hastadan hastaya değişiklik göstermesi, farklı tedavi yaklaşımlarını gerektirmiş ve bu da hastalığın kesin bir tedavi yönteminin bulunmadığını ortaya koymuştur. Şizofreni tedavisindeki temel amaç, hastalığı tamamen ortadan kaldırmaktan ziyade belirtileri azaltmak, hastanın yaşam kalitesini artırmak, topluma uyum sağlamasına yardımcı olmak ve rahatsızlığın olumsuz etkilerini en aza indirmektir.[22,23] Uygun tedavi yöntemleriyle şizofreni hastalarının yaklaşık %25'i önemli düzeyde iyileşme göstererek sosyal yaşamlarını sürdürebilmektedir. %50'si ise orta düzeyde gelişme kaydederek destekle bağımsız bir yaşam sürdürebilir. İlk atak sonrası, düzenli antipsikotik tedaviye rağmen hastaların %35-40'ı bir yıl içinde tekrar atak geçirme riski taşımaktadır ve atak sayısı arttıkça kronikleşme olasılığı yükselmektedir. Hastalığın seyrini önceden öngörmek güç olsa da, tanı sonrası ilk 5 yıllık süreç önemli ipuçları sunmaktadır. Klinik çalışmalar, hastaların %30-40'ının iş, aile ve sosyal uyum açısından iyi bir iyileşme sergilediğini göstermektedir.

Psikososyal tedaviler, antipsikotik ilaçların semptomları hafifletici etkisini destekleyerek sosyal iyileşmeye katkı sağlamaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, bireyi biyolojik, psikolojik ve sosyal yönleriyle bir bütün olarak ele almayı hedeflemektedir.[22]

2.1.6.1. İlaç tedavileri

Şizofreni tedavisinde farmakolojik yöntemler oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu tedaviler sayesinde sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler etkili bir şekilde kontrol altına alınmakta, bu da bireylerin uzun süreli izolasyonlara maruz kalma ihtimalini azaltmaktadır. 1950’li yıllarda keşfedilen ve antipsikotik ilaçlar olarak adlandırılan bu farmakolojik ajanlar, şizofreni tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur. [23] Antipsikotik ilaçlar; dopamin, noradrenalin, serotonin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin düzenlenmesini sağlayarak etkili olmaktadır. Bu ilaçlar, etki mekanizmalarına ve yan etki profillerine göre tipik (birinci kuşak) ve atipik (ikinci kuşak) antipsikotikler olarak iki gruba ayrılmaktadır. [23], [24] Tipik antipsikotiklerin etkisi, dopamin D2 reseptörlerine olan yüksek afinitelerine dayanmaktadır. Görüntüleme çalışmaları, bu ilaçların D2 reseptörlerinin yaklaşık %80’ini bloke ettiklerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, bu seviyeyi aşan blokajın ekstrapiramidal semptomlar (EPS) gibi ciddi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlar, pozitif belirtileri baskılamada etkili olsalar da negatif belirtiler ve bilişsel yıkım üzerindeki etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. [23,24] Tipik antipsikotiklerin, geçmişte olumlu yanıt alınan hastalarda ve yan etkilerin tolere edilebildiği durumlarda tercih edilmeye devam ettiği görülmektedir. Ayrıca, kısa ya da uzun etkili enjeksiyonların gerektiği hasta gruplarında bu ilaçlar daha sık kullanılmaktadır. Bununla birlikte, negatif belirtiler ve duygudurum bozuklukları üzerindeki sınırlı etkileri nedeniyle genel kullanımları azalmıştır. [24] 1990’larda geliştirilen atipik antipsikotikler, hem pozitif hem de negatif belirtileri aynı anda azaltabilme potansiyeline sahiptir. Bu ilaçlar, ekstrapiramidal yan etkilerin ve prolaktin seviyesindeki artışın daha düşük olmasıyla tipik antipsikotiklerden ayrılmaktadır. Atipik antipsikotiklerin 5HT₂/D₂ afinite oranlarının yüksektir, mezolimbik dopamin sistemine özgüllükleri striatal dopamin sistemine özgüllüklerinden fazladır. [23,24] İlaçların hap, sıvı, iğne biçiminde farklı formları mevcuttur ve hastaya en uygun olanı tercih edilmektedir. Atipik antipsikotik ilaçlar arasında klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiapin sıkça kullanılmaktadır. Ancak, olanzapin ve ketiapinin metabolik yan etkileri, özellikle kilo alımı ve diğer metabolik sorunlara neden olması nedeniyle eleştirilmektedir. Bu ilaçların ilk epizod şizofreni tedavisinde öncelikli seçenekler olarak önerilmemesi bu durumla ilişkilidir.

Farmakolojik tedavinin etkinliği, hastanın belirtilerine ve fizyolojik yapısına uygun ilaç seçiminden büyük ölçüde etkilenmektedir. İğr eksikliği, yan etkiler veya sosyal destek eksikliği gibi faktörler tedaviye uyumu zorlaştırabilmekte, bu da belirtilerin kontrolsüz kalmasına veya nkslerin artmasına neden olabilmektedir. [23]

Tipik ve atipik antipsikotiklerin yaşam kalitesi, klinik belirtiler ve maliyet açısından önemli farklar göstermediği yönündeki bulgular dikkat çekicidir. Bununla birlikte, özellikle tipik antipsikotiklerin ve risperidon gibi bazı atipik ilaçların ekstrapiramidal semptomlara (EPS) yol açtığı bilinmektedir. EPS'ye bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler akatizi, akut distoni ve tardiv diskinezi gibi problemlerdir. Ayrıca, antipsikotiklerin metabolik, kardiyolojik ve hematolojik yan etkileri tedavi planlamasında dikkate alınması gereken önemli unsurlardır.[24]

2.1.6.2. Elektrokonvulsif Terapi (EKT)

Elektrokonvülsif terapi (EKT), şizofreni hastalarında belirtilerin hızlı bir şekilde düzeltilmesi gerektiğinde veya ilaç tedavisinin sınırlı etkili olduğu durumlarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak günümüzde de kullanılmaktadır. şizofreni tedavisinin ilk haftalarında, EKT ile antipsikotik ilaçların kombinasyonu, yalnızca antipsikotik ilaç tedavisine kıyasla daha olumlu sonlar sağlayabilmektedir. Yapılan araştırmalarda, EKT'nin temel yararının tedaviye yanıt sürecini hızlandırmak olduğu yönünde ortak bir görüş bulunmaktadır.[24]

Elektrokonvülsif terapi (EKT), şizofreni tedavisinde özellikle intihar gibi hayati risk taşıyan durumlarda, katatonik tepkisizlik ve seçici konuşmama gibi negatif belirtilerin azaltılmasında ve ilaç tedavisine direnç gösteren hastalarda kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi, belirtilerin iyileşme sürecini hızlandırmayı amaçlamaktadır. [23]

2.1.6.3. Psikoterapiler

Yalnızca ilaç tedavisi alan hastalarda yüksek oranlarda tedavi uyumsuzluğu ve nüks vakalarının gözlemlenmesi, şizofreni tedavisinde psikolojik ve psikososyal yaklaşımların tedavi sonları üzerindeki etkisine yönelik dikkatleri artırmıştır. [22]

şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklar başlangıçta biyolojik etkenlerle ilişkilendirilmiş ve yalnızca ilaç tedavisiyle yönetilebileceği düşünülmüştür. Ancak, araştırmalar sadece ilaç tedavisi gören bireylerde bir yıl içinde nüks ve yeniden yatış

oranlarının %40, ilaç ve psikoterapinin birlikte uygulandığı durumlarda ise %20 seviyelerine düştüğünü göstermektedir. Şizofreni tedavisinde iyileşme, belirtilerin hafifletilmesinin yanı sıra bireyin bağımsız yaşamını sürdürebilmesi, umut geliştirmesi, sorunlarla başa çıkabilmesi ve benlik saygısını güçlendirmesiyle mümkündür. Araştırmalar mutluluk düzeyinin düşük olmasının tedavi uyumsuzluğu ve intihar oranlarını artırdığını, yüksek mutluluk düzeyinin ise nüks oranlarını azalttığını göstermektedir. Bu nedenle, tedavi süreçlerinde mutluluk ve benlik saygısının artırılmasına odaklanılmalı, birey ve ailelere yönelik doğru bilgilendirme sağlayan psikoeğitim programları öncelikli olarak uygulanmalıdır. [23]

2.1.7. Klinik seyir

Şizofreni başlangıcı akut veya sinsi özellik gösterebilir. Hastalığın başlangıcı öncesinde sessiz, yalnızlığı seven, şüpheli, güvensiz, şaşkınlık, depresyon, uykusuzluk, özbakımını aksatma, dikkatini odaklamada güçlük, anksiyete ve değişik davranışlar sergileyen kişiler gibi prodromal belirtiler olmaktadır. Bu özellikler özellikle bozukluğun ayırıcı tanısının konulabilmesinde önemlidir [23,24] Bozukluğun başlangıcıyla ilgili fikir birliğine varılmış net bir belirti bulunmamaktadır[24] . Bu durum bazen birkaç hafta ya da ay sürerken, çoğu zaman birkaç yıla kadar uzamaktadır. Hastalığa yatkın kişilerde ortaya çıkarıcı etkenler hastalığı tetikleyebilmektedir. Nüksler ne kadar fazla olursa bozukluğun uzama riski de artmaktadır. [24]Şizofreni, başlangıç belirtileri ve seyri açısından bireyler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Olguların yaklaşık %70'i negatif belirtilerle, %6,5'i pozitif belirtilerle, %20'si ise her iki belirtiler grubunun bir arada ortaya çıkmasıyla başlamaktadır. İlk hastaneye yatış öncesi hastaların %95'inde sanrılar, %68'inde halüsinasyonlar ve %61'inde düşünce bozukluğu saptanmıştır. Hastalığın olumlu bir seyir izlemesini destekleyen faktörler arasında sağlıklı premorbid kişilik özellikleri, ani başlangıç, normal zeka düzeyi, kadın cinsiyet, evli olma durumu, prenatal komplikasyonların olmaması ve ailede şizofreni öyküsünün bulunmaması öne çıkmaktadır. Ayrıca, hastalığın 20 yaş sonrası başlaması, başlangıcında stres faktörlerinin yer alması, negatif ve bilişsel belirtilerin baskın olmaması, sanrı ve halüsinasyonların ön planda olması, katatonik veya paranoid alt tiplerin görülmesi, erken tedaviye başlanması, güçlü sosyal ve ailesel destek ile iyi bir sosyo-ekonomik durum olumlu prognozla ilişkilidir. Öte yandan, erken yaşta başlangıç, şizoid veya şizotipal premorbid kişilik, sinsi ve yavaş başlangıç, negatif belirtilerin hakimiyeti, ailede şizofreni öyküsü, eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar, erkek cinsiyet, obsesif-kompulsif

belirtilerin varlığı, alkol veya madde kullanımı, tedaviye geç başlanması ve sık ya da uzun süreli hastane yatışları hastalığın kötü seyir göstergeleri arasında sayılmaktadır.[24,25]

Şizofreninin sonuçları ve sonlanması da tıpkı başlangıcı ve seyri gibi bireyden bireye değişiklik göstermektedir. Bazı bireylerde hastalık tamamen iyileşme ile sonuçlanabilirken, bazı hastalarda iyileşme ve tekrar alevlenme döngüsü görülebilir. Bunun yanı sıra, bazı hastalarda ağırlıklı negatif belirtilerin bulunduğu rezidüel bir tablo gelişebilir. Literatürdeki araştırmalar, şizofreni hastalarının iyileşme oranını %10 ile %60 arasında göstermektedir. Bu hastaların %20-30'u, iyileşme sonrası günlük yaşamlarını normal bir şekilde sürdürebilmektedir. Ancak iyileşme sürecinin olumlu veya olumsuz seyri üzerinde yukarıda sıralanan bireysel, çevresel ve tedaviye ilişkin faktörlerin belirleyici rol oynadığı unutulmamalıdır. [23]

2.2. BİPOLAR BOZUKLUK

2.2.1. Tanım

Bipolar bozukluk, ciddi kronik ruhsal bozukluklardan biridir. Engellilik oranları, intihar girişimi riski ve yüksek ölümcül oranı, sık ve ciddi psikiyatrik ve tıbbi komorbiditelerle birlikte, hasta bakımını üstlenen kişiler üzerinde derin etkilere sahip olan bipolar bozukluk dünya çapında başlıca ölüm ve engellilik nedenleri arasındadır. [26,27] bununla birlikte, birçok hasta uygun şekilde tedavi ile fayda görebilir. [27]

Daha önce manik depresif hastalık olarak bilinen bipolar bozukluk, mani, hipomani ve depresyon atakları ile birlikte ötimi dönemleri ile karakterize ciddi bir kronik duygudurum bozukluğudur. [28,29] Her ruh hali evresindeki atak sayısı ve süreleri bireyler arasında belirgin şekilde değişir, ancak çoğu hasta için depresif ataklar daha uzundur ve bozukluğun morbiditesinin çoğundan sorumludur. Bipolar bozukluğun depresif atakları, doğası ve şiddeti bakımından 'sıradan' depresyonunkilere büyük ölçüde benzerdir. Manik atak yalnızca ruh halinde önemli bir yükselmeyi değil, aynı zamanda uyku ihtiyacının azalması, enerjinin artması, görkemli düşünceler ve inançlar, hızlı konuşma, libidonun artması ve pervasız davranışlar (örneğin aşırı harcama) gibi ilgili davranış değişikliklerini de içerir. Şiddetli ataklarda psikotik semptomlar (sanrılar ve varsanılar) da mevcut olabilir. 'Hipomani', daha hafif ve daha kısa süreli bir mani biçimini ifade eder. [28]

Bipolar bozukluk tipik olarak ergenlikte veya erken yetişkinlikte başlar ve hastanın ruhsal ve fiziksel sağlığı, eğitimsel ve mesleki işlevselliği ve kişilerarası ilişkileri üzerinde yaşam boyu olumsuz etkilere sahip olabilir. [26]

2.2.2. Tarihçe

Psikiyatri hala büyük ölçüde 19. Yüzyıl tanı kategorilerine dayanmaktadır. Bunlar biyolojik belirteçlerden ziyade semptom kümelerine dayanmakta ve birkaç on yıl önce tesadüfen keşfedilen ilaçlarla tedavi edilmektedir [30]

Günümüzde bipolar bozukluk olarak bilinen durumun ilk tanımları antik ve ortaçağ yazarlarına, diğerleri ise 18. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Jules Baillarger 1854 yılında manik-melankolik dönemlerinden oluşan Çift Biçimli Delilik (folie a'double forme) kavramını ilk kez kullanmıştır. Jean-Pierre Falret (1794-1870), birkaç yıl önce (1851) manik ve depresif dönemlerin yanı sıra araya giren semptomsuz dönemlerle seyreden "folie circulaire" (dairese delilik) kavramı olarak adlandırdığı benzer bir bozukluğu tanımladığını iddia etmiştir. [31,32] Baillarger, süresi iki gün ile bir yıl arasında değişen, ancak ortalaması yaklaşık altı ay olan mani ve melankoli atakları veya dönemleri içeren vakalar tanımlamıştır. Ayrıca, nispeten kısa süreli duygudurum durumları arasındaki geçişlerin tek bir gece uykusu sırasında bile oldukça ani bir şekilde gerçekleşebileceğini, ancak daha uzun süreli ataklarda geçişlerin tipik olarak daha kademeli olduğunu belirtmiştir. [31]

19. yüzyılın sonunda, psikiyatri profesörü olan Emil Kraepelin (1856-1926), günümüzün bipolar bozukluğu ve majör depresif bozukluğu içeren geniş bir durum olan Manik Depresif Deliliği kavramını ortaya koymuştur. Günümüzdeki Bipolar Bozukluk kavramı, 20. yüzyılın ortalarında manik depresif delilik kavramından ortaya çıkmıştır ve bu kavram manik veya hipomanik evreler ve depresyonlar ile birincil olarak tekrarlayan majör depresif ataklarla işaretlenen hastalıkların ayrılmasına dayanmaktadır. 1970' lerde, majör depresyon epizodlarının yanı sıra hipomani atakları olan ancak mani atakları olmayan hastaları içeren bipolar bozukluk alt grubu tanımlanmış ve bu durum tip II olarak adlandırılmıştır. [31]

2.2.3. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk sık görülen, şiddetli ve genellikle kronik ruhsal hastalıklardır. Hastalara genellikle uzun bir ön belirtiyi takiben 20'li yaşlarında tanı konur ve gerçek

başlangıç genellikle ergenlikte olur.[33,34,35] Bipolar bozukluğun görülme sıklığını tahmin etmek özellikle zordur. Genellikle ilk atak sırasında teşhis edilemez. Bipolar bozukluk başlangıçta manik, depresif veya karışık belirtilerle ortaya çıkabilir. [36]

Bipolar insidansının bimodal bir dağılım gösterdiği öne sürülmüş olup, 15-24 ve 45-54 yaşlarında başlangıç yaşında iki tepe noktası bulan geniş bir popülasyon tabanlı kohort çalışması ile desteklenmiştir. Başlangıç yaşına bağlı olarak bipolar hastalığının sunumunda ve klinik seyrinde farklılıklar görülmekte olup, geç başlangıçlı manide intihar eğilimi ve vasküler hastalık gibi psikiyatrik ve tıbbi komorbidite oranları daha yüksektir. [37] daha geç başlangıçlı hastalarda etiyoloji genetik olarak daha az etkilenmiş gibi görünmektedir.[34]

Mani, bipolar bozukluğun en güvenilir temel özelliğidir, bu nedenle hastalar ilk olarak majör depresif atakla başvurduklarında olası bir bipolar bozukluk tanısının gözden kaçması şaşırtıcı değildir. Bu hastalara genellikle ilk manik atak ortaya çıkana kadar majör depresyon tanısı konur. Bu nedenlerden dolayı, bipolar bozuklukla ilgili insidans istatistikleri geriye dönük verilere dayanır. Bu nedenlerden dolayı, sıklık istatistiklerinin raporlanmasında insidans oranları yerine yaşam boyu yaygınlık tahminleri sıklıkla tercih edilmektedir. [36] Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %1'dir ve bipolar spektrum bozukluğunun daha geniş bir tanımı kullanılırsa %4'e çıkar.[33,34,35] ve ırk, etnik köken ve cinsiyetten bağımsız olarak benzer oranlara sahiptir . [38]

Bipolar bozukluk önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve birçok hasta için başlangıçtaki mani veya depresyon atağı yaşam boyu süren bir hastalığa dönüşür. Bipolar hastalığı olan hastaların yaşam boyu intihar sonucu ölüm riskinin yaklaşık %10-19 olduğu tahmin edilmektedir; bu oran birçok kalp hastalığı ve kanser türünün ölüm oranıyla karşılaştırılabilir ve bu doğal nedenlerden kaynaklanan aşırı ölüm oranıyla birleştiğinde ortalama yaşam beklentisini yaklaşık 15 yıl kısaltır. Bipolar hastalığın hastanın istihdam durumu ve kişisel ilişkileri üzerinde olumsuz etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Bipolar bozukluk hastaların en az yarısında anksiyete bozukluğu veya madde kullanım bozukluğu vardır. [33,34,35]

Bipolar bozukluğun topluma olan ekonomik yükü muazzamdır. Bu maliyetler, tedavinin doğrudan maliyetlerini ve istihdam, üretkenlik ve işlevselliğin azalmasından kaynaklanan dolaylı maliyetleri içerir. Hastalığın bireye ve topluma olan yükü göz önüne alındığında, bipolar bozukluk hastaların bakımının iyileştirilmesine acil ihtiyaç vardır. [38]

Epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyonda bipolar tip I için görülme sıklığının yaklaşık %1 olduğunu öne sürmüştür. 11 ülkeyi kapsayan geniş bir kesitsel araştırma, bipolar spektrum bozukluklarının genel yaşam boyu yaygınlığını %2,4, bipolar tip I için %0,6 ve bipolar tip II için %0,4 olarak bulmuştur. Yakın zamanda yapılan ve 25 çalışmayı içeren bir meta-analiz, bipolar tip I ve II için sırasıyla %1,06 ve %1,57'lik bir havuzlanmış yaşam boyu prevalans bulmuştur, ancak dahil edilen çalışmaların çoğu Kuzey veya Güney Amerika'dandır. Bununla birlikte, İngiltere, Almanya ve İtalya'da benzer bir yaygınlık bulunmuş ve Afrika ülkelerinden yapılan çalışmaların sistematik bir incelemesinde yaşam boyu yaygınlık %0,1-1,83 arasında bulunmuştur.[37]

Her ne kadar, kesitsel semptomlar nedeniyle bipolar I bozukluk, bipolar II bozukluğa göre daha dolambaçlı bir evrime ve daha ağır prognoza sahip gibi görünse de Şiddeti göz önüne alındığında, bipolar II bozukluğun atak sıklığı yüksek, psikiyatrik komorbidite oranları yüksek ve yaşam kalitesini bozan tekrarlayan intihar davranışları mevcut. [39]

Farklı etnik kökenlerde bipolar oranlarına ilişkin kanıtlar çelişkili olmakla beraber; bipolar bozukluğun yaygınlığı etnik gruplar arasında benzer görünmektedir; Sistematik bir inceleme, etnik gruplar arasındaki farklılıklar için net bir kanıt bulamamıştır. [40,41] Bipolar bozukluğun cinsiyet dağılımındaki genel görülme oranı birkaç çalışmada benzer dağılım göstermektedir, diğer çalışmalar erkeklerde daha yüksek manik atak ve bipolar tip I prevalansı ve kadınlarda daha yüksek bipolar tip II oranları tespit etmiştir. Genel olarak, kanıtlar bipoların cinsiyet ve etnik köken açısından kabaca eşit bir dağılıma sahip olduğu görüşünden sapmak için yeterince güçlü değildir. Bazı veriler, kadınların manik dönemler sırasında hastaneye yatırılma olasılığının erkeklerden daha yüksek olduğunu ve hızlı döngünün kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğünü göstermektedir. Kadın hastalarda bipolar bozukluk, manik özelliklerden ziyade nispeten baskın depresif özelliklerle de ilişkilendirilmiştir [36,37]

Bir dizi çalışma sosyodemografik değişkenlere göre bipolar oranlarını araştırmış ve genellikle tutarsız bulgular elde etmiştir. Düşük gelirli, işsiz ve evli olmayan gruplarda daha yüksek oranlara dair bazı kanıtlar vardır, ancak ciddi akıl hastalığının neden olduğu sosyal bozulmanın bu tür ilişkilere yol açtığı göz ardı edilemez. Buna karşılık, bazı çalışmalar arasında ilginç bir bulgu, daha yüksek sosyoekonomik statü ve daha yüksek mesleki seviyenin yanı sıra yaratıcılığın, unipolar depresyon ve şizofreninin tersine, artan bipolar riski ile ilişkili olmasıdır. Ancak, bu çalışmalar küçük örneklem boyutları ve tekraralama

eksikliği ile sınırlıdır. Bu ilişkiye yönelik açıklamalar arasında daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip olanlar için yönlendirme yanlılığı olasılığı yer alırken, bazıları yüksek işlevli yaratıcı özelliklere sahip olanların bipolar için genetik bir risk oluşturabileceğini öne sürmüştür. [37]

Kentsel çevreler ile artan bipolar oranları arasında bir ilişki olduğuna dair yeni kanıtlar da ortaya çıkmaktadır. Kanıtlar, birden fazla açıklama önerilen şizofreni için daha güçlü olsa da, kentleşme ile bipolar arasındaki ilişkinin nedeni daha az nettir. Bununla birlikte, bir kohort çalışması, kentsel ikamet ile psikotik bipolar insidansı arasında güçlü bir ilişki olduğunu, ancak psikozsuz bipolar için herhangi bir ilişki olmadığını bulmuştur. Bu, kentsel ikametgahın bipolar yerine psikotik hastalık için transdiagnostik bir risk faktörü olduğunu düşündürebilir. [37]

2.2.4. Etiyoloji

Bipolar bozukluk, genetik yatkınlık, nörotransmitter dengesizlikleri (özellikle serotonin, noradrenalin ve dopaminin metabolik işlevleri), nöroendokrin sistemdeki bozukluklar, nörodejeneratif değişiklikler ve çevresel stres faktörlerinin karmaşık bir etkileşimiyle ortaya çıkan çok boyutlu bir duygudurum bozukluğudur. Bu biyokimyasal ve psikososyal mekanizmalar, hastalığın klinik seyrini ve semptomların şeklini belirlemede rol almaktadır.

2.2.4.1. Genetik

Bipolar bozukluk, genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olduğu karmaşık bir ruhsal hastalıktır. Genetik etkenlerin hastalığın gelişiminde %60-80 oranında etkili olduğu bildirilmiştir. Birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk bulunan bireylerde hastalık riski %3-8 arasında değişmekte olup, bu oran genel popülasyona göre 4-8 kat daha yüksektir. Ebeveynlerin her ikisinin de hasta olduğu durumlarda hastalık riski %50-75'e kadar yükselmektedir. İkiz çalışmaları da genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır; monozigot (tek yumurta) ikizlerde hastalık konkordansı %40-70 arasında değişirken, dizigot (çift yumurta) ikizlerde bu oran %5-23 arasında kalmaktadır. Ancak, monozigot ikizlerde konkordansın %100 olmaması, çevresel ve psiko-sosyal etkenlerin de hastalığın gelişiminde kritik rol oynadığını göstermektedir.[42,43]

Genetik araştırmalar, bipolar bozuklukla ilişkilendirilen birçok genetik varyantı tanımlamıştır. CACNA1C ve ODZ4 gibi hücre sinyallemede yer alan genler, voltaj kapılı

kalsiyum kanalı alt birimleri, gama-aminobütirik asit (GABA) reseptör alt birimleri ve serotonin taşıyıcı genleri, bipolar bozuklukla bağlantılı bulunan önemli genetik unsurlardır. Monoamin oksidaz A (MAO-A), katekol-O-metil transferaz (COMT) ve dopamin ile serotonin metabolizmasında rol oynayan diğer enzimlerle ilişkili polimorfizmler de hastalık riskine katkıda bulunmaktadır. Özellikle çocukluk çağı travmaları ve stresli yaşam olayları gibi çevresel etkenlerin, bu genetik polimorfizmlerle etkileşime girerek bipolar bozukluk riskini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter sistemlerindeki düzensizlikler hem bipolar bozukluğun ortaya çıkışında hem de tedavi hedeflerinde kritik öneme sahiptir. Bu nörotransmitterlerin düzensizliği, hastalıkta görülen duygudurum değişimleri, psikotik belirtiler ve bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. [42,43]

Bunun yanı sıra, bipolar bozukluk genetiğinin Mendel kalıtım modeliyle tam olarak açıklanamadığı ve poligenik bir yapıya sahip olduğu belirlenmiştir. Genom boyu ilişki çalışmaları çok sayıda genetik varyantın katkı sunduğunu göstermektedir. Örneğin, CACNA1C genindeki belirli bir polimorfizmin, bireyde bipolar bozukluk riskini yalnızca 1,14 kat artırdığı, ancak bu polimorfizme sahip bireylerin büyük çoğunluğunun hastalık geliştirmediği saptanmıştır. Bu durum, genetik riskin çevresel faktörlerle birlikte etkileşim içinde olduğunu ve bu etkileşimlerin bipolar bozukluğun başlangıcında ve seyrinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Çocukluk çağı travmaları ile BDNF (beyinden türetilen nörotrofik faktör) polimorfizmleri arasındaki etkileşim, Toxoplasma gondii enfeksiyonu, stresli yaşam olayları ve toll benzeri reseptör 2 polimorfizmlerinin hastalık gelişimindeki etkileri bu kapsamda öne çıkan bulgular arasındadır. [42,43] bu genetik ve çevresel etkileşimlerin daha iyi aydınlatılması, hastalık tedavisi ve önlenmesi için yeni terapötik hedeflerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

2.2.4.2. Biyokimyasal etkenler

Bipolar bozukluk, serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin metabolizmasındaki bozukluklar ve bu maddelerin reseptör duyarlılıklarının değişimiyle ilişkilidir. Depresyon dönemlerinde monoamin seviyelerindeki azalma, keyif kaybı, enerji düşüklüğü ve psikomotor yavaşlama gibi semptomlara yol açarken; manik dönemlerde monoamin seviyelerindeki artış dikkat çeker. Noradrenerjik aktivasyonun artması ve noradrenerjik-kolinerjik dengenin bozulması, manik belirtilerin gelişiminde önemli bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, serotonin, uyku-uyanıklık döngüsü ve duygusal

düzenleme gibi işlevlerde kritik bir rol oynar. GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin yanı sıra asetilkolin dengesizliği de bipolar bozukluk patofizyolojisinde etkili bulunmuştur. Bu biyokimyasal değişiklikler, bipolar bozukluğun temel nörobiyolojik mekanizmalarını anlamada önemli bir temel oluşturmaktadır. [44,45]

2.2.4.3. Tıbbi Komorbite ve nöroendokrin hastalıklar

Bipolar bozukluk, çeşitli tıbbi ve psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkilendirilen karmaşık bir hastalıktır. Endokrin hastalıklar (örneğin, hipertiroidi, hipotiroidi ve hiperkortizolemi) ve nörolojik hastalıklar (Multipl Skleroz, inme, temporal lob epilepsisi, beyin tümörleri ve demans) gibi durumlar, bipolar bozukluğa benzer klinik tablolar oluşturabilir. Özellikle eşik altı hipotiroidizm, hızlı döngülü bipolar bozuklukla yakın bir ilişki içindedir. Bipolar bozukluk riskiyle ilişkili diğer tıbbi durumlar arasında Cushing sendromu, Addison hastalığı, irritabl bağırsak sendromu (IBS), astım, obezite, migren ve kafa travması yer alır. Bu ilişkilere dair kanıtlar genellikle inflamatuvar yollar, erken dönemde kullanılan kortikosteroidler veya stresle ilişkili mekanizmalar üzerinden açıklanmaktadır. Bununla birlikte, karıştırıcı faktörlerin varlığı nedeniyle bu ilişkilerin doğrulanması için daha fazla prospektif çalışma gerekmektedir. [46,47,48]

Bipolar bozukluk genellikle depresif epizodlarla başvuran hastalarda teşhis edilir. Ancak bu hastalara yalnızca antidepresif ilaç tedavisi uygulandığında, duygudurum dengeleyici kullanılmaması nedeniyle mani ya da hipomani epizodları tetiklenebilir ve bu durum hastalığın maskesini düşürebilir. Ayrıca, kortikosteroidler, androjenler, elektrokonvülsif tedavi, izoniazid ve klorokin gibi tedaviler de ruh hali değişimleriyle ilişkilendirilmiştir. Multipl skleroz hastalarında bipolar bozukluk yaygın olarak görülse de, bu durum sadece steroid kaynaklı maniye bağlanamaz; hatta bazı durumlarda psikiyatrik semptomlar MS teşhisinden önce ortaya çıkabilir. [46,47,48]

Bipolar bozukluğun farklı hastalıklarla ilişkisinde genetik ve çevresel yatkınlıklar, inflamatuvar mekanizmalar ve tedavi yan etkileri gibi çoklu faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle anksiyete bozuklukları, DEHB, davranış bozuklukları ve dürtüsellik, bipolar bozukluk gelişimi için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Bu ilişkiler, mevcut literatürde güçlü kanıtlarla desteklense de daha ileri çalışmalar, neden-sonuç ilişkilerinin daha iyi aydınlatılmasına ihtiyaç duymaktadır.

2.2.4.4. Doğum öncesi ve doğum sonrası faktörler

Bipolar bozukluk riskinin, sezaryen doğum, annenin gebelik sırasında sigara içmesi, yüksek baba yaşı ve annenin influenza gibi viral enfeksiyonlara maruz kalması gibi perinatal faktörlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Özellikle kadınlarda perinatal dönem, hastalık başlangıcı açısından kritik bir risk dönemi olarak değerlendirilmektedir. Doğum öncesi viral enfeksiyonlar, bipolar bozukluk ve diğer ruhsal hastalıklarla ilişkilendirilmiş olsa da, sigara kullanımı ve psikolojik stres gibi diğer doğum öncesi maruziyetlere dair kanıtlar tutarsızdır. Obstetrik komplikasyonlar, bipolar bozukluk gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olarak incelenmiş; ancak bir meta-analiz, bu ilişkiye dair güçlü kanıtlar sunamamıştır. Aşırı prematüre doğum (32 haftadan önce) bipolar bozukluk gelişimiyle ilişkilendirilmiş olsa da, doğum öncesi ve sonrası faktörlerin bu bozukluğun gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak etkisi sınırlı ve tutarsızdır. Bununla birlikte, *T. gondii* enfeksiyonuna ilişkin daha sağlam kanıtlar bulunurken, maternal CMV ve influenza enfeksiyonlarının bipolar bozuklukla ilişkisi daha fazla araştırma gerektirmektedir. [46,47,48]

2.2.4.5. Psikolojik stres faktörleri

Çocukluk çağı istismarı, özellikle duygusal istismar ve ihmal, bipolar bozukluk gelişimi için önemli bir çevresel risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve bu tür travmalar genellikle daha erken başlangıç, sık ve şiddetli ruh hali atakları, artan intihar riski ve madde kötüye kullanımı gibi daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bu etkinin, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen, BDNF ve inflamatuvar sitokin seviyelerindeki değişiklikler ile limbik gri madde hacminde azalmalar gibi nörobiyolojik mekanizmalarla açıklanabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, genetik yatkınlık ve ebeveyn psikopatolojisi, hem çocukluk travmalarını hem de bipolar bozukluk riskini artırabilecek etkenler arasında yer almaktadır. Stresli yaşam olayları, özellikle birinci derece akraba intiharı gibi ciddi olaylar, bipolar başlangıcı ve ataklarıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, mevsimsel olarak güneş ışığına maruziyetin arttığı dönemlerde, manik ya da eşik altı belirtilerin ortaya çıkış riskinin artması, çevresel faktörlerin hastalığın başlangıcı ve seyri üzerindeki etkisini göstermektedir. İlk manik veya depresif ataklarda psikososyal stres etkenleri daha belirgin bir tetikleyici rol oynarken, hastalığın ileri evrelerinde bu ilişki zayıflamaktadır. Ancak, bu olayların hem neden hem de sonuç olabileceği yönündeki bulgular ile metodolojik sınırlamalar, kesin nedensel ilişkilerin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. [46,47,48]

2.2.4.6. Maddenin kötüye kullanımı

Madde kötüye kullanımı, bipolar bozukluğun erken başlangıcı ve daha şiddetli seyri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Özellikle ergenlik döneminde esrar veya diğer maddelerin kullanımı, hastalığın erken yaşta ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Bipolar bozukluk sıklıkla esrar, opioidler, kokain, sakinleştiriciler ve alkol gibi maddelerin kötüye kullanımıyla eşlik ederken, bu iki durum arasında çift yönlü bir nedensellik öne sürülmektedir. Ancak, madde kötüye kullanımı ve bipolar bozukluk arasındaki nedensel ilişkiyi belirlemek zordur, çünkü bu iki durum arasındaki zamansal bağlantıyı kurmakta sık sık güçlük yaşanır. Bu zorluk, madde kötüye kullanımı ile bipolar bozukluk arasındaki ilişkiyi inceleyen prospektif ve uzunlamasına çalışmaların yetersizliğiyle daha da artmaktadır. [47,48]

2.2.5. Tanı

Bipolar bozukluk, bireylerin patolojik düzeyde manik veya depresif ruh hali dönemlerini tekrarladığı ve bu dönemlerin genellikle nispeten normal ruh hali dönemleriyle kesildiği kronik bir ruhsal sağlık bozukluğudur. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın Beşinci Baskısı (DSM-5, Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013), bipolar bozukluğun hem manik hem de depresif ataklarını tanımlamak için güncellenmiş tanısal kriterler yer almaktadır. Özellikle, bipolar bozukluktaki depresif ataklar, DSM-5'te majör depresif bozukluk ile aynı kriterlere göre tanımlanmaktadır. Bu durum, bipolar bozukluğu majör depresif bozukluktan ayırt etmek için manik ya da hipomanik belirtilerin geçmişine ilişkin bir değerlendirme yapılmasını gerekli kılmaktadır.[49] DSM-5'e göre bipolar bozukluk; Bipolar bozukluk tip I, Bipolar bozukluk tip II, siklotimik bozukluk, maddenin/ilacın yol açtığı iki uçlu ve ilişkili bozukluk, diğer tıbbi duruma bağlı iki uçlu ve ilişkili bozukluk, tanımlanmış diğer iki uçlu ve ilişkili bozukluk ve tanımlanmamış iki uçlu ve ilişkili bozukluk olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalar, bipolar bozukluğun karmaşık klinik görünümünü daha iyi anlamaya ve uygun tedavi yöntemlerini belirlemeye olanak tanımaktadır. [50]

Henüz herhangi bir zihinsel bozukluğun tanısı için onaylanan ve klinik kriterlerin geçerliliğini koruyan hiçbir biyobelirteç yoktur. En yaygın kabul gören tanı sınıflandırmaları, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nın (ICD-10) 10. revizyonu ve Tanı ve İstatistik El Kitabı'nın 5. baskısıdır. [51]

2.2.5.1. Manik dönem

A. Anormal derecede ve sürekli olarak yüksek, genişlemiş veya sinirli ruh hali ve anormal derecede ve sürekli olarak artmış aktivasyonun belirgin bir dönemin, en az bir hafta süren ve günün çoğunda, neredeyse her gün (veya hastaneye yatış gerekliyse herhangi bir süre) mevcut olan güç veya enerji.

B. Duygudurum bozukluğu ve enerji ya da aktivite artışı döneminde aşağıdaki semptomlardan üçü (ya da daha çoğu) (çabuk sinirlenme varsa dört belirti) önemli ölçüde mevcuttur ve olağan davranıştan fark edilir bir değişikliği temsil eder:

1. Artmış özgüven veya büyüklük düşünceleri
2. Uyku ihtiyacında azalma (örneğin, sadece üç saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hissetme).
3. Normalden daha konuşkan olma veya konuşmaya devam etme baskısı.
4. Fikirlerin uçuşması veya yarışan düşünceler.
5. Bildirildiği veya gözlemlendiği üzere dikkat dağınıklığı (yani dikkatin önemsiz veya ilgisiz dış uyaranlara çok kolay çekilmesi).
6. Hedefe yönelik aktivitede artış (sosyal olarak, işte veya okulda ya da cinsel olarak) veya psikomotor ajitasyon (yani, amaçsız hedefe yönelik olmayan faaliyet).
7. Risk alma davranışları (örn, cinsel patavatsızlıklar veya aptalca iş yatırımları).

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal veya mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olacak veya kendine veya başkalarına zarar vermeyi önlemek için hastaneye yatış veya psikotik özelliklerin olması.

D. Olay, bir maddenin (örn. kötüye kullanılan bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ancak bu tedavinin fizyolojik etkisinin ötesinde tamamen sendromal düzeyde devam eden tam bir manik dönem, manik dönem ve dolayısıyla bipolar I tanısı için yeterli kanıttır.

Not: A-D kriterleri bir manik epizod oluşturur. Bipolar I bozukluk tanısı için yaşam boyu en az bir manik atak gereklidir.[52,53]

2.2.5.2. Hipomanik Dönem

A. Birbirini izleyen en az dört gün süren ve neredeyse her gün, günün büyük bölümünde mevcut olan, anormal ve ısrarlı bir şekilde yükselmiş veya sinirli ruh hali ve anormal ve ısrarlı bir şekilde artmış aktivite veya enerji dönemi.

B. Duygudurum bozukluğu ve artan enerji ve aktivite döneminde, aşağıdaki semptomlardan üçü (veya daha fazlası) (duygudurum sadece sinirliyse dört) devam etmiş, olağan davranıştan fark edilebilir bir değişikliği temsil etmiş ve önemli ölçüde mevcut olmuştur:

1. Artmış öz saygı veya büyüklük düşünceleri.
2. Uyku ihtiyacında azalma (örneğin, sadece üç saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hissetme).
3. Normalden daha konuşkan olma veya konuşmaya devam etme baskısı.
4. Fikirlerin uçuşması veya yarışan düşünceler
5. Bildirildiği veya gözlemlendiği üzere dikkat dağınıklığı (yani dikkatin önemsiz veya ilgisiz dış uyaranlara çok kolay çekilmesi).
6. Hedefe yönelik aktivitede artış (sosyal olarak, işte veya okulda ya da cinsel olarak) veya psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik)
7. Risk alma davranışları (örn, cinsel patavatsızlıklar veya aptalca iş yatırımları).

C. Olay, semptomatik olmadığında bireyin karakteristik özelliği olmayan, işlevsellikte kesin bir değişiklik ile ilişkilidir.

D. Ruh halindeki rahatsızlık ve işlevsellikteki değişiklik başkaları tarafından gözlemlenebilir.

E. Epizod, sosyal veya mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olacak veya hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar şiddetli değildir. Psikotik özellikler varsa, atak tanımı gereği maniktir.

F. Epizod, bir maddenin (örn. kötüye kullanılan bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ancak tedavinin fizyolojik etkisinin ötesinde tamamen sendromal düzeyde devam eden tam bir hipomanik epizod, hipomanik epizod tanısı için yeterli kanıttır. Bununla birlikte, bir veya iki semptomun (özellikle antidepresan kullanımını takiben artan sinirlilik, sinirlilik veya ajitasyon) hipomanik atak tanısı için yeterli olmadığı gibi bipolar bozukluk yatkınlığı göstermediği konusunda dikkatli olunmalıdır.

Not: A-F kriterleri bir hipomanik epizodu oluşturur. Hipomanik epizodlar bipolar I bozuklukta yaygındır ancak hipomanik epizod bipolar I bozukluk tanısı için gerekli değildir. [52,53]

2.2.5.3. Majör Depresif Dönem

A. Aşağıdaki semptomlardan beşi (veya daha fazlası) aynı iki haftalık dönemde mevcut ve önceki işleyişe göre bir değişikliği temsil ediyor; semptomlardan en az biri (1) depresif duygudurum veya (2) ilgi veya zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir tıbbi duruma bağlı semptomları dahil etmeyin.

1. Öznel rapor (örn. üzgün, boş veya umutsuz hissetme) veya başkaları tarafından yapılan gözlem (örn. ağlamaklı görünme) ile belirtildiği üzere neredeyse her gün, günün çoğunda depresif ruh hali. (Not: Çocuklarda ve ergenlerde sinirli ruh hali de olabilir).

2. Neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde tüm etkinliklere ya da neredeyse tüm etkinliklere yönelik ilgi ya da zevkte belirgin azalma (öznel anlatım ya da gözlemlerle belirtildiği üzere).

3. Diyet yapılmadığında belirgin kilo kaybı veya kilo alımı (örn. bir ayda vücut ağırlığının %5'inden fazla değişiklik) veya neredeyse her gün iştah azalma veya artış. (Not: Çocuklarda, beklenen kilo alımını gerçekleştirememeyi göz önünde bulundurun).

4. Neredeyse her gün uykusuzluk veya aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon veya retardasyon (başkaları tarafından gözlemlenebilir; sadece huzursuzluk veya yavaşlama gibi öznel duygular değil).

6. Neredeyse her gün yorgunluk veya enerji kaybı.

7. Neredeyse her gün değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk (sanrısallık olabilir) duyguları (yalnızca hasta olmakla ilgili kendini suçlama veya suçluluk değil).

8. Neredeyse her gün düşünme ya da konsantre olma yeteneğinde azalma ya da kararsızlık (öznel olarak ya da başkaları tarafından gözlemlendiği şekliyle).

9. Tekrarlayan ölüm düşünceleri (sadece ölme korkusu değil), belirli bir plan olmaksızın tekrarlayan intihar düşüncesi veya intihar girişimi ya da intihar etmek için belirli bir plan.

B. Belirtiler klinik açıdan anlamlı sıkıntıya veya sosyal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Nöbet, bir maddenin veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C kriterleri majör depresif epizodu oluşturur. Majör depresif epizodlar bipolar I bozuklukta yaygındır ancak bipolar I bozukluk tanısı için gerekli değildir.

Not: Önemli bir kayba (örneğin, yas, mali yıkım, doğal afet kayıpları, ciddi bir tıbbi hastalık veya engellilik) verilen tepkiler, Kriter A'da belirtilen ve depresif bir dönemi andırabilecek yoğun üzüntü, kayıpla ilgili ruminasyon, uykusuzluk, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi duyguları içerebilir. Bu tür belirtiler anlaşılabilir veya kayba uygun olarak değerlendirilebilir olsa da, önemli bir kayba verilen normal tepkiye ek olarak majör depresif bir dönemin varlığı da dikkatle değerlendirilmelidir. Bu karar kaçınılmaz olarak, bireyin geçmişine ve kayıp bağlamında sıkıntının ifade edilmesine yönelik kültürel normlara dayalı olarak klinik yargıda bulunulmasını gerektirir. Manik ve majör depresif dönem(ler)in ortaya çıkması şizoaftif bozukluk, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk veya diğer belirtilmiş veya belirtilmemiş şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.[54]

2.2.5.4. Bipolar Bozukluk I için DSM-5 Tanı Kriterleri

- A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (yukarıda ‘mani dönemi’ başlığının altında yer alan A-D tanı ölçütleri)
- B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz. [55]

2.2.5.5. Bipolar Bozukluk II için DSM-5 Tanı Kriterleri

- A. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda ‘ hipomani dönemi’ başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir majör depresyon dönemi için (yukarıda ‘majör depresyon dönemi’ başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.
- B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.
- C. Hipomani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur. [55]

2.2.5.6. Siklotimi Bozukluğu

A. En az iki yıl süreyle (çocuklarda ve ergenlerde en az bir yıl süreyle), hipomani dönemi için tanı ölçütleri karşılamayan, hipomani belirtilerinin olduğu birçok dönem ve majör depresyon dönemi için tanı ölçütlerini karşılamayan, depresyon belirtilerinin olduğu birçok dönem olmuştur.

B. Yukarıda sözü edilen iki yıllık dönemin (çocuklar ve ergenler için bir yıllık dönemin) en az yarısında hipomani ve depresyon dönemleri olmuştur ve kişinin, ve bir kezde, belirtisiz kaldığı iki aydan daha uzun bir süre olmamıştır.

C. Majör depresyon, mani veya hipomani dönemi için tanı ölçütleri hiçbir zaman karşılanmamıştır.

D. A tanı ölçütündeki belirtiler şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

E. Bu dönem bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç veya bir sağlık durumunun (örn. Hipertrioidi) fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur. [55]

Siklotimi adı verilen ayrı bir tanı, en az iki yıl boyunca devam eden dalgalı ruh hali değişikliklerini içerir. Siklotimi, hipomanik ve depresif dönemlerin mevcut olduğu, ancak bu dönemlerin şiddetinin Bipolar I veya Bipolar II bozukluk tanısı koymak için yeterli olmadığı durumları tanımlar. [56]

Hızlı döngülü bipolar bozukluk, önceki 12 aylık dönemde dört veya daha fazla hastalık atağı ile karakterize, bipolar hastalığın kötü huylu bir formudur. Tedaviye daha az yanıt verir. Hızlı döngü, bipolar hastaların ~%15'ini etkiler veya başlangıçtan itibaren oluşur ya da hastalığın seyri sırasında gelişir. Bu alt tip, artmış depresif semptomlar ve intihar davranışı

riski ile ilişkilidir. Hızlı döngü, uzman bakımına sevk ihtiyacını gösteren bir "kırmızı bayrak" olarak değerlendirilmelidir. [56,57]

2.2.6. Tedavi

Hızlı tanı ve tedavi nüks riskini azaltır ve ilaçlara yanıt oranını iki katına çıkarır. İlaçlar tedavinin temel dayanağıdır ve hastalığın mevcut evresine, şiddetine ve hasta faktörüne (önceki yanıtlar veya mevcut ilaçlar) bağlı olarak seçilir. Farmakoterapi kullanan hastalar arasında ilk yıl içinde %25'e varan oranda nüks görülür; nüks riski tedavi edilmeyen hastalar arasında %40'a ve tedavi yaklaşımından bağımsız olarak beş yıl içinde hastaların %70'inden fazlasına yükselir. Farmakoterapiye süresiz olarak devam edilmesi önerilmektedir. [58]

Hastalar, birçok duygudurum dengeleyicinin teratojenik etkileri, güvenilir doğum kontrolü kullanmanın önemi ve mani sırasında riskli cinsel davranış olasılığı hakkında eğitilmelidir. Bipolar bozukluğu olan hastalar, bozukluğun kronik, nükseden doğası nedeniyle tedaviye yardımcı olmak için dozajlar, yan etkiler ve etkinlik dahil olmak üzere geçmişte kullandıkları ilaçların kaydını tutmaya teşvik edilmelidir. Antidepresanlarla monoterapi, karma özellikler, manik ataklar veya bipolar I bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir. [58]

Klinik veriler, duygudurum dengeleyiciler olarak bilinen ilaç sınıfının kullanılmasını desteklemektedir. Bunlar lityum, valproik asit ve antipsikotikleri içerir. Valproik asit genellikle akut mani için kullanılır çünkü hızlı bir şekilde titre edilebilir. Lityum, karışık veya depresif bir durumdan ziyade yüksek ruh hali (sinirlilik içerebilir) ile ilişkili manik semptomların baskınlığı olarak tanımlanan klasik öforik mani için tercih edilen tedavidir. Lityum kanıtlanmış bir antisüisidal ajandır ve hastada kararlı bir duruma ulaşmak için beş gün gerekir. [58]

2.2.6.1. Akut Depresyon

Akut depresyonu olan hastalar kendilerine veya başkalarına yönelik riskler ve yatarak tedavi ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. İlaç tedavisi için öneriler kısmen ilaçların titre edilmesi için geçen süreye dayanmaktadır. Akut depresyon için birçok ajan etkili olsa da, ketiapin, kariprazin, lityum veya valproik asit ile birlikte lurasidon ve elektrokonvülsif tedavi en hızlı etkili tedavi seçenekleri olarak görünmektedir. Hastalar bir haftalık kullanımdan sonra ketiapine oldukça duyarlıdır. Hastalar antipsikotiklere yüksek oranda yanıt verse de, bu ilaçlar kilo alımı, diyabet ve ekstrapiramidal etkilerle ilişkilidir. [58] Lamotrijin etkilidir,

ancak Stevens-Johnson sendromu riskini azaltmak için en az altı haftalık bir titrasyon gereklidir. [58,59]

Depresyonun akut evresinde kombinasyon tedavisini veya antidepresan eklenmesini destekleyen bir kanıt yoktur. Bipolar II bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, paroksetin veya bupropion eklenmesi tek başına lityum veya valproat kullanmaktan daha etkili değildi. Bir duygudurum dengeleyicinin terapötik dozu semptomları çözmezse ve hasta karma bir durumda değilse, bir antidepresan eklenebilir. Antidepresanlar kontrendike ise hastalar duygudurum dengeleyicilerini değiştirmekten veya bir antipsikotik eklemekten de fayda görebilir. Duygudurum dengeleyiciler tek başına yetersiz kaldığında, tedaviyi güçlendirmek için seçici bir serotonin geri alım inhibitörü veya bupropion gibi antidepresan tedavilerin alması veya doz arttırılması düşünülebilir, çünkü her iki tedavinin de trisiklik antidepresanlara, monoamin oksidaz inhibitörlerine veya venlafaksin gibi ikili özelliklere sahip ilaçlara kıyasla maniye neden olma olasılığı daha düşüktür. Depresyon hastalarında uyku bozukluğunu tedavi ederken, hekimler trazodon reçete etmekten kaçınmalıdır çünkü maniye neden olabilir. [58,59]

2.2.6.2. Akut Mani

Mani, en az bir hafta süren ve günün çoğunda, neredeyse her gün (veya hastaneye yatış gerekliyse herhangi bir süre) mevcut olan anormal ve ısrarlı bir şekilde yükselmiş, genişlemiş veya sinirli ruh hali ve anormal ve ısrarlı bir şekilde artmış aktivite veya enerji ile belirgin bir dönem olarak tanımlanır. Nüksün erken uyarı işaretleri arasında uyku bozukluğu, ajitasyon, hedef yöneliminde artış ve hastanın olağan rutininde bozulma yer alır. Akut mani hastalarının kendilerine veya başkalarına zarar verme riski nedeniyle hastaneye yatırılmaları gerekir. Başlangıç tedavisinin hedefleri arasında yeterli uyku ve psikotik semptomların azaltılması yer alır. [58,59]

Akut duygudurum ataklarının erken teşhisi ve tedavisi, prognozu iyileştirme açısından kritik bir öneme sahiptir. Tedavi seçimi, hastalığın mevcut evresine ve şiddetine göre şekillenirken, hastaların üçte biri tanı konulmasını takip eden ilk yıl içinde, %70'inden fazlası ise beş yıl içinde nüks etmektedir. Bu nedenle, farmakoterapinin süresiz olarak devam ettirilmesi önerilmektedir. Akut atakların yönetimi genellikle bir psikiyatristin rehberliğinde yapılmalı ve multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. Bu, tedaviye direnç, eşlik eden psikiyatrik durumlar ve kendine ya da başkalarına zarar verme riskini yönetmek için

gereklidir. Çocuk doğurma yaşındaki kadınlar, birçok duygudurum düzenleyicinin teratojenik etkileri konusunda bilgilendirilmeli ve bu ilaçları kullanırken güvenilir doğum kontrol yöntemleri uygulanmalıdır. Antidepresanlarla monoterapi, karma özelliklere sahip epizodlar, manik dönemler ve bipolar I bozukluğu olan hastalar için uygun değildir. Mani tedavisinde lityum, valproik asit ve antipsikotikler sıklıkla tercih edilen ilaçlardır. Lityum, klasik öforik mani için ideal bir tedavi seçeneği olup, intihar riskini azaltıcı etkisi bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Ancak, lityumun kararlı bir plazma düzeyine ulaşması zaman aldığı için akut fazda genellikle bir antipsikotik ve bir benzodiazepin ile kombine edilir. Valproik asit, hızlı titre edilebilirliği nedeniyle akut mani tedavisinde etkili bir alternatifken; ketiapin ve risperidon gibi antipsikotikler, semptomların hızlı kontrolü ve uyku düzeninin sağlanmasında faydalıdır. Lityum veya valproik asit ile antipsikotik kombinasyonları, akut maninin çözülmesinde monoterapilere kıyasla daha etkilidir. [58,59]

Elektrokonvülsif tedavi mani ve psikotik depresyon için etkili olabilir. Davranışsal müdahaleler (örn. bilişsel davranış terapisi, bakım veren desteği, duygudurum nüksünün erken uyarı işaretlerine ilişkin psikoeğitim), sosyal işlevi iyileştirmek ve ilaç ihtiyacını, hastaneye yatış sayısını ve nüks oranlarını azaltmak için farmakoterapiye birinci basamak yardımcıları olarak kabul edilir. [59]

2.2.6.3. Karma dönem

Karma dönem, DSM-5'te depresyon ve hipomani veya mani özelliklerini aynı anda içeren klinik süreçleri ifade eden bir belirtiçtir. Lityum, karma özellikleri olan veya 12 aylık bir süre içinde herhangi bir türde en az dört ataktan oluşan hızlı döngüye sahip hastalarda yeterince etkili değildir. Depresyon semptomlarına rağmen, karma özellikler için antidepresanlarla monoterapi kontrendikedir. [58] Valproat sıklıkla kullanılır çünkü hızlı bir şekilde titre edilebilir ve karışık durumlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer antikonvülzanlar kullanılsa da, bunları destekleyecek kanıt yoktur [59]

2.2.6.4. İdame Tedavisi

Bipolar bozukluğun uzun vadeli yönetiminde, lityum, lamotrijin, valproat, ketiapin ve olanzapin gibi ilaçların kullanımı güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. Bu ilaçların her biri, özel avantajlara ve dezavantajlara sahip olmakla birlikte, tedavi sürecinde hastanın ihtiyaçlarına göre seçilmelidir. Özellikle ketiapin, lityum veya valproat ile kombine edildiğinde, monoterapilere kıyasla daha etkili bir sonuç sağlar. Ayrıca, lityumun intihar

riskini azaltıcı etkisi kanıtlanmıştır ve bu ilaç, idame tedavisinin temel taşlarından biri olarak önerilmektedir. İdame tedavisinde başarıyı artıran önemli unsurlar arasında, hastaların tedavi memnuniyetini yükseltmek, lityum tedavisini sürdürmek ve alkol ile tütün kullanım bozukluklarını ele almak yer almaktadır. [58,59]

Standart farmakoterapiye ek olarak, omega-3 yağ asitleri düşük yan etki riski taşımakta ve bipolar bozukluğu olan hastalarda depresif semptomların azalmasına yardımcı olabilmektedir. Bunun yanı sıra, olanzapin kullanan hastalar üzerinde yapılan bir randomize kontrollü çalışma, kilo yönetimi ve ılımlı bir egzersiz programının, kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığını azaltmada ve lipid profillerini iyileştirmede etkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, ilaç tedavisinin yanı sıra yaşam tarzı değişikliklerinin de uzun vadeli yönetimde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. [58,59]

2.2.7. Kilinik Seyir

Tanı kriterlerinin bir parçası olmasa da, bilişsel bozulma bipolar bozukluğun önemli bir özelliğidir. Bu bozulma, hastalığın ilk atağında ortaya çıkmakta ve ötimi sırasında da devam etmektedir. Dikkat, işlem hızı, sözel öğrenme ve sözel akıcılık, en çok etkilenen bilişsel alanlardır. Kraepelin, 1920’lerde bipolar bozukluğun bilişsel, işlevsel ve tıbbi sonuçlarıyla birlikte ilerleyici bir seyir izlediğini tanımlamış, daha yakın dönemde ise bu süreç “nöroprogresyon” kavramıyla açıklanmıştır. Bipolar bozukluğu olan bireyler, tanıdan önce normal veya bazen daha üstün bilişsel yetilere sahip olmalarına rağmen, hastalık sürecinde nörobilişsel işlevlerde ince ama belirgin eksiklikler gözlemlenmektedir. Bu eksiklikler, yalnızca hastalığın şiddetiyle değil, psikotik semptomların varlığı, hastalığın süresi, artan manik dönem sayısı ve alt sendromal depresif semptomlarla da ilişkilidir. Özellikle yürütücü işlevler ve sözel bellekteki zayıf performans, bu durumun dikkat çeken yönlerindendir.[60,61]

Tanı genellikle 20’li yaşlarda konulsa da, hastalığın başlangıcı çoğunlukla ergenlik dönemine dayanır. Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık yarısında anksiyete bozukluğu veya madde kullanım bozukluğu gibi eşlik eden durumlar da görülmektedir. [59], [62]

Bipolar bozukluk, yüksek intihar oranlarıyla ilişkilidir; hastaların yaklaşık %10’u intihar ederek hayatını kaybeder. Buna ek olarak, doğal nedenlere bağlı yüksek ölüm oranları, bipolar bozukluğu olan bireylerin ortalama yaşam beklentisini yaklaşık 15 yıl

kısaltmaktadır. Bu durum, hastalığın yalnızca psikiyatrik değil, aynı zamanda önemli bir tıbbi yük oluşturduğunu göstermektedir. [59,62]

Bipolar bozukluğu olan hastalar genellikle depresyon, anksiyete veya artan enerji, huzursuzluk ve yarışan düşüncelerle birlikte depresif ruh halini içeren karma özelliklerle tedaviye başvururlar. Depresif epizodlar, tek kutuplu depresyondan ayırt edilemeyebilir ve genellikle erken yaşta başlar. Tanı gecikebilir, çünkü manik veya hipomanik ataklar ortaya çıkmadan önce birden fazla depresif atak görülebilir. Özellikle kadınlar, hormonal dalgalanmaların (regl, doğum, menopoz) olduğu dönemlerde daha duyarlıdır. Ayrıca, vardiyalı çalışma, mevsimsel ışık değişiklikleri ve zaman dilimi değişiklikleri hipomani veya maniye tetikleyebilir. Hastaların yaklaşık %25'i mevsimsel bir örüntüyle başvurur. [63,64,65]

İndeks epizodun polaritesi, sonraki epizodların polaritesini belirlemede önemli bir rol oynar. Depresif başlangıçlı polariteye sahip hastalarda intihar riski daha yüksek olup, bu hastalarda genellikle bipolar II bozukluğu tanısı konur ve mevsimsel bir örüntü izlenir. Buna karşılık, manik başlangıçlı hastalarda madde kötüye kullanımı yaygın olup, bu hastalar genellikle bipolar I bozukluğu ile genç yaşta tanı alır. Bipolar bozukluğun seyri, özellikle tedaviye bağlılık düşük olduğunda, nükslerle karakterizedir. Remisyon dönemleri görülse de, alt sendromal durumlar tam sendromal dönemlerden üç kat daha yaygındır. Uzun süreli izleme çalışmaları, depresyonun bipolar bozuklukta en sık karşılaşılan duygudurum durumu olduğunu göstermektedir. [63,64,65]

Biliş ve işlevselliğe ek olarak, bipolar bozukluğu olan hastalarda fiziksel sağlık da etkilenmektedir. Kardiyovasküler bozukluklar, diyabet ve obezite yüksek oranda komorbiddir ve genel popülasyona kıyasla yaşam seyrinde daha erken ortaya çıkar. Tıbbi komorbiditeler, bipolar bozukluğu olan hastalar için daha kötü bir görünümün göstergeleridir. Ölüm oranı da artmaktadır. 30 yıllık bir takip çalışmasının bulguları, dolaşım bozuklukları ve intiharın başlıca ölüm nedenleri olduğunu göstermektedir. [63]

2.3. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (CIMT)

Dünyada en sık ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar, sistemik, kronik ve ilerleyici bir inflamatuvar hastalık olan ateroskleroz ile ilişkilidir. Aterosklerozun, yaş, kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), trigliserit seviyesi ve sigara kullanımı gibi risk faktörleriyle güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir [66,67]

Aterosklerozun gelişiminde başlangıçta “yaralanmaya yanıt” teorisi öne sürülmüş, ancak son yıllarda endotel disfonksiyonu sürecin ana tetikleyicisi olarak kabul edilmiştir. Ateroskleroz, LDL kolesterolün endotelden intima tabakasına sızması, lökosit birikimi ve köpük hücrelerinin oluşumuyla başlayan, oksidatif ve enzimatik süreçlerle ilerleyen bir hastalıktır. Arter duvarının intima-media kompleksi, ateroskleroz patogenezinde kritik bir rol oynar. Artmış karotis intima-media kalınlığı (CIMT), genellikle hipertansiyon ve inme ile ilişkilendirilirken, karotis plak oluşumu hiperlipidemi ve miyokard enfarktüsü ile daha güçlü bağlantılar göstermektedir [66,67]

Karotis intima-media kalınlığı (CIMT), subklinik aterosklerozun önemli bir biyobelirteci olup, kardiyovasküler risk faktörleri ve belirgin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. CIMT, kolay, ucuz ve tekrarlanabilir bir yöntemle aterosklerotik risk faktörlerinin kümülatif etkisini değerlendirebilir ve miyokard enfarktüsü ile inme gibi olayların bağımsız bir öngörücüsü olarak kullanılabilir. B-mod ultrasonografi ile ölçülen CIMT, özellikle common karotis arterde (CCA) aterosklerotik yükü belirlemek için güvenilir bir araçtır. CIMT, aterosklerozun yanı sıra yaş ve diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir ve ölçüm doğruluğu, yapılandırılmış eğitim ve otomatik okuma yöntemleri ile artırılabilir. Artmış CIMT’nin, miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalıkları ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir [66,67] .

CIMT, yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler olaylar için kabul edilen bir öngörücüdür. Ölçüm, kardiyovasküler riski yeniden ayarlamak için orta riskli hastalarda en iyi şekilde uygulanabilir gibi görünmektedir. Karotis ağacındaki plaklar ve CIMT’nin kalınlaşması farklı aterosklerotik süreçlerdir. Çocukluktan erken yetişkinliğe kadar CIMT karotis ağacının tek aterosklerotik belirtecidir; plaklar yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Her iki parametre de gelecekteki kardiyovasküler olaylar için risk değerlendirmesine bağımsız olarak katkıda bulunur. [67]

Kardiyovasküler risk faktörleriyle ilgili olarak, artmış yaş artmış CIMT üzerinde en fazla etkiye sahiptir: farklı çalışmalara bağlı olarak, yaş artmış CIMT için değişkenliğin %50-%80’ini açıklayabilir. CCA’da yıllık yaklaşık 0,007 mm CIMT artışı tanımlanmıştır ve aynı yaştaki erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık 5 yıllık bir gecikme söz konusudur. [67]

Yapılan efektif kardiyovasküler tedavi ile klinik düzelmeye paralel olarak CIMT da da azalma görülmektedir. [68]

Anatomi ve Histoloji

Sağ common carotid arter (CCA), truncus brachiocephalicus'tan kaynaklanırken, sol CCA doğrudan aortik arkta çıkar. Servikal bölgede CCA, internal juguler venin biraz arkasında ve medialinde yer alır. CCA, dördüncü servikal vertebra seviyesinde karotis bifurkasyonu (CB) yaparak internal karotis arter (ICA) ve eksternal karotis arter (ECA) olarak dallanır. Karotis arterinin yüzeysel yerleşimi nedeniyle, ultrason muayeneleri genellikle sorunsuz bir şekilde gerçekleştirilir. Ancak, bazı durumlarda karotis bulbun konumundaki değişkenlik, ICA ve ECA'nın doğru tanımlanmasını zorlaştırabilir.

CCA'nın histolojik duvar yapısı üç temel katmandan oluşur:

1. Tunica intima (intima): Damarın en iç tabakasıdır ve tek katlı endotel hücrelerinden oluşur. Tunica intima ile tunica media arasında internal elastik lamina yer alır.
2. Tunica media (medya): Esas olarak uzunlamasına düz kas hücrelerinden oluşur ve bağ dokusu ile çevrilidir. Aynı zamanda damarın elastik özelliğini sağlayan elastik lameller içerir.
3. Tunica adventitia (adventisya): Dış tabakayı oluşturur ve genellikle çevredeki dokuya gömülü durumdadır. [67]

Karotid arterin B-mod sonografisi, güvenli, ucuz, hızlı ve ağrısız bir inceleme yöntemi olup hastayı radyasyona maruz bırakmadan karotid arterin farklı bölgelerinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Günümüzde bu yöntem, arteriyel duvar değişikliklerinin noninvaziv olarak görüntülenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla temel olarak karotis intima-media kalınlığı (CIMT) ve karotis plak oluşumunun ölçümünde kullanılmaktadır. CIMT, lümen-intima arayüzü ile media-adventisya arayüzü arasındaki görüntülenebilir mesafe olarak tanımlanır. Karotis plak oluşumu ise CIMT'den, intima-media kalınlığının en az 0,5 mm artması, komşu CIMT'ye göre yaklaşık %50 artış göstermesi ya da toplam kalınlığın 1,5 mm'yi aşmasıyla farklılık gösterir. Alternatif bir yaklaşımla CIMT, plak oluşumu olarak tanımlanan damar bölgelerini de kapsayan sürekli bir mesafe olarak değerlendirilebilir. Bu durumda CIMT, common carotid arterdeki (CCA) ortalama CIMT ya

da CCA, karotis bifurkasyonu (CB) ve internal karotis arterdeki (ICA) ortalama maksimum CIMT olarak ifade edilebilir. [67]

Normal CIMT değerleri

Karotis intima-media kalınlığı (CIMT) değerlerinin sağlıklı ve patolojik olarak sınıflandırılması, kullanılan ölçüm protokolüne bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle, elde edilen CIMT sonuçları, uygulanan protokol dikkate alınarak yorumlanmalıdır. Literatürde ≥ 1 mm gibi sabit CIMT değerleri tanımlanmış olsa da, farklı çalışmalarda plak oluşumunun dahil edilmesi veya hariç tutulması nedeniyle bu kadar yüksek değerlere her zaman ulaşılammıştır. Bu farklılıklar, persentil dağılımlarının kullanılmasına yol açmıştır. Hem sabit eşik değerleri hem de persentil değerleri, daha önce farklı ölçüm protokollerine dayalı olarak kullanılmıştır.

Subklinik aterosklerozun diğer belirteçleri gibi (örneğin, koroner arter kalsiyumu, ayak bileği-brakiyal indeksi), CIMT de yaş ilerledikçe artış gösterir. Diğer iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin aksine, normal ve patolojik CIMT değerleri zamanla değişiklik arz eder. Bu nedenle, CIMT ölçüm protokolü göz önünde bulundurularak, cinsiyet ve yaşa bağlı referans değerlerinin sağlanması mantıklıdır. Bu amaçla, Jäger ve arkadaşları, yaşın bir fonksiyonu olarak ortalama CIMT hesaplamalarından bireysel CIMT eşik değerini (mm) hesaplamak için bir denklem geliştirmişlerdir:

$$\text{CIMT Eşik Değeri (mm)} = (\text{Yaş} / 10) + 0,2$$

Örneğin, 60 yaşındaki bir birey için bu formüle göre hesaplanan CIMT eşik değeri:

$$\text{CIMT Eşik Değeri} = (60 / 10) + 0,2 = 6 + 0,2 = 0,8 \text{ mm}$$

Ayrıca, Heinz Nixdorf Recall çalışmasının ana sayfasında, 45 ila 75 yaş arası genel popülasyon için CIMT bazlı persentil değerleri sunulmaktadır. Bu tür yaş ve cinsiyete özgü referans değerleri, klinik uygulamalarda CIMT ölçümlerinin daha doğru yorumlanmasına yardımcı olabilir.

Ek olarak, bazı araştırmalar, CIMT'nin kardiyovasküler risk değerlendirmesinde önemli bir biyobelirteç olduğunu ve özellikle yaş ve cinsiyet gibi demografik faktörler göz önüne alındığında, bireyselleştirilmiş eşik değerlerinin klinik karar verme süreçlerinde daha faydalı olabileceğini vurgulamaktadır. [67]

Son yıllarda, CIMT kardiyovasküler olayların bir başka öngörücüsü olarak ilgi çekmiş ve aterosklerotik hastalığın uygun bir ölçütü olarak geçerliliği farklı popülasyonlarda yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır.[69]

2.4. Periferik Arter Hastalığı ve Ayak bileği-brakiyal indeksi (ABI)

Periferik arter hastalığı (PAH), abdominal aort ve aort bifurkasyonu seviyesinin distalindeki arterlerde yağlı plakların birikmesiyle oluşan aterosklerozun neden olduğu tıkanıklık veya daralma ile kendini gösteren periferlere kan akışının bozulması olarak tanımlanır. [70,71] Periferik arter hastalığı, görülme sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. [70] Dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite ile kardiyovasküler hastalıkların önde gelen nedenlerinden biridir. Her türlü mortalite ve kardiyovasküler ölümlerin yüksek bir öngörücüsüdür. [72] Dünyada 200 milyondan fazla insanın PAH'tan etkilendiği tahmin edilmektedir. [72] Periferik arter hastalığı yaygınlığı 65 yaş üzerindeki kadınlarda %17, erkeklerde ise %20 olarak bildirilmektedir.[70] Bu kişilerin 1/3'ü-1/2'si asemptomatiktir.[70] ancak PAH kardiyovasküler hastalık ve felç riskini artırır ve ayrıca semptomlar ortaya çıktığında, işlevsel bozukluğa ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilirler.[71]

Periferik arter hastalığı asemptomatik olabildiği veya atipik semptomlarla da görülebildiği için tanısında atlama veya uzun süre boyunca teşhis edilememesine neden olabilmekte, bu nedenle PAH'lı tüm kişilerin yarısının tespit edilemediği tahmin edilmektedir. Zamanında tanı koymak için, bir hastanın tıbbi bir sorunu olduğunu belirlemesi ve sağlık hizmetlerine başvurması gerekir. Alternatif olarak, herhangi bir sağlık profesyoneli hastanın risk faktörlerini değerlendirmeli ve fırsatçı taramalar yapmalıdır. Olası bir tanıyı göz önünde bulundurmak, ardından dikkatlice alınmış bir hasta öyküsü ve ayak bileği-kol basınç indeksi [73] dahil olmak üzere uygun bir muayene, PAH'ın tanınmasında önemlidir. Tespit eksikliğinin birkaç nedeni olduğu varsayılmıştır; bunların en yaygın olanları asemptomatik hastalığın yüksek yaygınlığı ve tarama ve tanı araçlarının uygunsuz kullanımıdır. [70,71] Yıllar boyunca hastalık, tıp camiasında yeterince teşhis edilmemiş, yeterince tedavi edilmemiş ve yeterince anlaşılmamıştır. [72]

Periferik arter hastalığı (PAH) için erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara kullanımı, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi risk faktörleri belirlenmiştir. PAH tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri, örneğin kilo verme, düzenli

egzersiz ve sigara bırakma, büyük önem taşımaktadır.[70]. Bunun yanı sıra, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi aterosklerotik risk faktörlerinin tıbbi olarak kontrol altına alınması gereklidir. PAH, taşıdığı ciddi riskler nedeniyle erken tanı konulması gereken bir hastalıktır. Asemptomatik bireylerde, invaziv olmayan bir yöntem olan ayak bileği-kol indeksi (ABI) ölçümü ile tanı konulabilir ve potansiyel olumsuz sonuçların önüne geçilebilir. Bu nedenle, PAH risk faktörlerini iyi tanımak ve modifiye edilebilir faktörler için gerekli önlemleri almak büyük önem arz etmektedir[70]

Şizofreni yaşam boyu prevalansı yaklaşık %1'dir. Şizofreni, genel popülasyonda görülenden iki ila üç kat daha yüksek ölüm oranlarına sahip, kronik, işlevselliği azaltan bir psikiyatrik bozukluktur. [74] Şizofreni hastalarının yaşam süresi genel nüfusa kıyasla 15-20 yıl azalmaktadır ve ölüm oranları genel nüfusa kıyasla son 20 yıldır artmaktadır. Şizofreni hastalarında intihara bağlı ölüm oranı artmış olsa da, en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. [75] Şizofreni hastalarında diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, obezite ve yüksek kolesterol seviyeleri gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri genel popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir. Başlıca aterosklerozun neden olduğu bir kardiyovasküler hastalık olan periferik arter hastalığı (PAH), hastalığın şiddetine bağlı olarak 10 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite ile %56-75 oranında ilişkilidir. [75]

Şizofreni hastalarında obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve sedanter yaşam tarzı gibi kardiyovasküler risk faktörleri genel popülasyona göre daha yaygındır ve bu durum morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların erken tanı ve tedavisi, bu hastaların yaşam kalitesini artırarak erken ölümleri önlemede kritik bir rol oynar. Şizofreni hastalarının takibinde açlık glikozu, vücut kitle indeksi (VKİ), lipid profili, bel ve kalça çevresi, kan basıncı ve diyabet belirtilerinin düzenli değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, karotis intima-media kalınlığı (CMT) ve ayak bileği-brakiyal indeksi (ABI), erken aterosklerozu ve artmış vasküler riskleri değerlendirmede etkili belirteçlerdir. [74]

Bipolar bozukluk hastaları, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) nedeniyle ciddi mortalite ve morbidite riski taşımaktadır. Araştırmalar, bipolar bozukluk hastalarının yaşam sürelerinin genel popülasyona göre 15-20 yıl daha kısa olduğunu ve ölümlerin yaklaşık %70'inin fiziksel hastalıklardan, özellikle kalp krizi ve inme gibi KVH nedenlerinden kaynaklandığını göstermektedir. Bu durum, sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları, ikinci nesil antipsikotiklerin metabolik yan etkileri, sistemik inflamasyon ve nöroendokrin düzensizlikler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve

tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların yaygınlığı, bipolar bozukluk hastalarında KVH riskini daha da artırmaktadır. Bipolar bozukluğun hem ruhsal hem de fiziksel sağlığı derinden etkileyen bu özellikleri, kardiyovasküler risklerin erken tanı ve yönetimini kritik hale getirmektedir.[76,77,78]

KVH'nin bipolar bozukluk hastalarında erken teşhisi ve tedavisi, hem mortaliteyi hem de morbiditeyi azaltmada kritik bir rol oynar. Erken tanı, subklinik kardiyovasküler hastalıkların tespitiyle başlar ve bu süreçte noninvaziv tanı araçları büyük önem taşır. Bu bağlamda, karotis intima-media kalınlığı (CIMT) ölçümü, subklinik aterosklerozun bir belirtecidir ve böylece bipolar bozukluk hastalarında kardiyovasküler risklerin erken evrede belirlenmesine yardımcı olur. Bunun yanı sıra, periferik arter hastalığının bir göstergesi olan ankle-brachial indeks (ABI) ölçümleri, vasküler obstrüksiyonun tespiti ve risk değerlendirmesi için etkili bir yöntemdir. Bipolar bozukluk hastalarında bu tür tanı araçlarının düzenli kullanımı, subklinik KVH'nin fark edilmesini ve tedavi sürecinin erken başlatılmasını sağlar.[76,77,78]

KVH'nin tanısı için bipolar bozukluk hastalarında multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. Kan basıncı, lipid profili (LDL, HDL, total kolesterol) ve açlık kan şekeri gibi parametrelerin düzenli olarak izlenmesi önemlidir. Ayrıca, hastalarda sigara kullanımı, obezite, diyabet gibi modifiye edilebilir risk faktörlerinin tespit edilmesi ve bu faktörlerin kontrol altına alınması tedavi sürecinin bir parçası olmalıdır. Bipolar bozukluk hastalarına yönelik bireyselleştirilmiş bir tedavi planı, hem ruhsal hem de fiziksel sağlığı ele alarak mortalite ve morbiditeyi azaltabilir.[76,77,78]

Sonuç olarak, bipolar bozukluk hastalarında KVH'nin erken tanısı ve etkili yönetimi, bu hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırmada kritik öneme sahiptir. Ruhsal ve fiziksel sağlığın entegrasyonu, yalnızca bipolar bozukluk semptomlarını kontrol altına almakla kalmaz, aynı zamanda KVH'nin neden olduğu ciddi sonuçları önlemede de etkili bir yol sağlar. Bu nedenle, bipolar bozukluk hastalarının tedavi planları oluşturulurken KVH riskleri göz önünde bulundurulmalı ve bu doğrultuda kapsamlı bir yaklaşım benimsenmelidir.[76,77,78]

Ayak bileği-brakiyal indeksi (ABI), Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği Görev Gücü kılavuzlarında önerildiği gibi, PAH veya arteriyel sertlik tanısı koymanın ve genel popülasyonda KVH'ı öngörmenin basit, güvenilir, invazif olmayan ve uygun

maliyetli değerli bir ölçümüdür. Aslında, ABI ölçümü sistemik aterosklerozun bir belirticidir ve bu nedenle hipertansif hastalar da dahil olmak üzere çeşitli popülasyonlardaki diğer vasküler yataklarda hem aterosklerotik risk faktörleri hem de yaygın KVH ile ilişkilidir. [79], [80] PAH'da birinci basamak testtir ve kardiyovasküler sonuçları tahmin etmede çok yüksek bir özgüllüğe sahiptir. [80] ABI, ayak bileği brakial sistolik kan basınçlarının oranıdır; Bir hasta istirahat halindeyken normal ABI 0,9 ila 1,2 arasında değişir. [81] 0,90'dan küçük değerler ateroskleroz varlığını gösterir. [81] ABI değerinin 0,4 ile 0,9 arasında olması PAH ve kronik klodikasyonun (kan akımının azalması) kesin bir işaretidir. ABI değerinin 0,4'ün altında olması uzuvları tehdit eden iskeminin göstergesidir. [82] Düşük ABI değerleri aynı zamanda kardiyovasküler olaylar ve mortalite için bir öngörücü görevi görür ve risk altındaki asemptomatik hastaların belirlenmesine yardımcı olur. [83] Düşük ABI kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli bir prediktördür. [81] Diyabetes mellitus ve böbrek yetmezliği olan hastalarda medial kalsinozis ve tibial damarların zayıf sıkıştırılabilirliği nedeniyle 1,2'den yüksek ayak bileği-brakial indeks değerleri yanlışlıkla yüksek kabul edilir. ABI değerleri yanlışlıkla yüksek olan hastalar, distal perfüzyonlarını ölçmek için ayak parmağı basıncı ölçümleriyle birlikte resmi bir arteriyel Doppler için yönlendirilmelidir [82] Aterosklerotik hastalık risk faktörleri tespit edilen veya akut ya da kronik PAH semptomları gösteren hastaları değerlendirirken ABI, PAH taraması ve teşhisi için güvenli, etkili ve güvenilir bir yöntemdir. [82]

2.5. Şizofreni ve Bipolar Bozuklukta İnflamasyon

Şizofreninin etiolojisinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığına dair artan kanıtlar mevcuttur. Çeşitli klinik çalışmalarda, şizofreni hastalarında periferik inflamasyon belirteçlerinde, özellikle proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, çözünür IL-1 reseptör antagonisti (sIL-1RA) ve çözünür IL-2 reseptörü (sIL-2R) gibi immün yanıt modülatörlerinin seviyelerindeki yükselmeler, inflamatuvar süreçlerin bu hastalığın gelişiminde etkili olduğunu desteklemektedir. Periferik immün yanıtın, monosit ve total beyaz kan hücre sayılarındaki artışla ilişkili olduğu, bunun da proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve serbest bırakılmasındaki sapmalarla bağlantılı olduğu belirtilmektedir. Bu bağlamda, şizofreni hastalarında düşük dereceli inflamasyonun, özellikle monosit/makrofajlarda inflamatuvar gen ekspresyonundaki anormalliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun bu sürece katkısının, organizmanın çevresel stres faktörlerine veya patojen temasına karşı daha

şiddetli bir yanıt vermesine neden olabileceği öne sürülmektedir. Şizofrenideki inflamatuvar süreçlerin, beyin yapılarında lokal proinflamatuvar sitokin sentezini tetikleyerek nöroinflamasyonu artırbileceği ve bu mekanizmanın hastalığın patofizyolojisinde kritik bir rol oynayabileceği ifade edilmektedir. [84,85]

Bipolar bozukluğun etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, inflamasyonun bu süreçte önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Aktif epizodlar ve remisyon dönemlerinde proinflamatuvar sitokinlerin artışı, bipolar bozukluğun bağışıklık sistemindeki düzensizliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bipolar bozukluk hastalarında otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla artan komorbidite bu bağlantıyı desteklemektedir. İnflamatuvar durumun değerlendirilmesinde C-reaktif protein (CRP) gibi klasik biyobelirteçler güvenilir birer göstergedir ve bipolar bozukluk hastalarında, özellikle mani dönemlerinde, sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde saptanmıştır. Bununla birlikte, tam kan sayımı parametreleri, inflamasyonun ekonomik ve kolay bir şekilde değerlendirilmesi açısından giderek önem kazanmaktadır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit/lenfosit oranı (MLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) gibi parametreler, birçok sistemik hastalıkta inflamasyonu değerlendirmek için hem öngörücü hem de prognostik belirteçler olarak kullanılmaktadır ve bipolar bozukluğun farklı epizotlarındaki inflamatuvar durumu anlamada da değerli bulunmuştur. Ancak, bipolar bozukluğun etiyolojisinde inflamasyonun rolüne dair araştırmaların sınırlı olduğu ve özellikle depresif ve karışık epizotlardaki inflamatuvar durumun yeterince incelenmediği dikkat çekmektedir. Bu eksikliklerin giderilmesi, inflamasyonun bipolar bozukluktaki rolünü daha iyi anlamaya ve hastalığın farklı evrelerindeki biyolojik süreçleri daha iyi tanımlamaya yardımcı olacaktır.[86,87,88]

Bu çalışma, şizofreni, bipolar bozukluk ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda lökosit, eritrosit, trombosit, monosit, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit/lenfosit oranı (MLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) gibi inflamatuvar parametrelerdeki farklılıkları ve bu parametrelerin inflamasyonla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Şizofreni ve bipolar bozukluğun etiyolojisinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığına dair artan kanıtlar, bu belirteçlerin hastalıkların biyolojik profillerine yansımalarını anlamayı ve olası patofizyolojik mekanizmaları aydınlatmayı gerektirmektedir. Ayrıca, bu çalışmada, ayak bileği-brakial indeks (ABI) skorları arasındaki

farklar değerlendirilerek, her iki bozukluğun inflamatuvar ve vasküler bileşenlerine dair kapsamlı bir bakış sunulması hedeflenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN ŞEKLİ

Bu araştırma, üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yürütülen ileriye dönük kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmanın protokolü Adıyaman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (01.2024). Gerçekleştirilen tüm işlemler, insan denekler üzerinde yürütülen araştırmalar için Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan katılımcılardan ve varsa yasal temsilcilerinden imzalı yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2. ÖRNEKLEM VE HASTA SEÇİMİ

Bu kesitsel ve karşılaştırmalı klinik çalışmanın hasta grubunu 1 Ocak 2024 ile 1 Eylül 2024 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniğinden şizofreni veya bipolar bozukluk tanıları ile takipli olup baş dönmesi veya senkop öyküsü olduğu için nöroloji uzmanına konsülte edilen 18-40 yaş arası hastalar oluşturdu. Bu hastalardan nöroloji uzmanının ayırıcı tanı için gerekli gördüğü hastalara rutin karotis ultrasonografisi yapıldı. Çalışmanın örneklemine çalışmaya dahil edilme kriterlerini tam karşılayan 29 şizofreni hastası ve 29 bipolar bozukluk hastası oluşturdu. Çalışma örneklemine oluşturulma akış şeması Şekil-1'de gösterilmiştir. Şizofreni ve bipolar tanılı hastalarda hastalıkların doğal etkisi ile ve genelde tedavide kullandıkları psikotrop ilaçların etkisi ile kan değerleri, metabolik değerleri etkileyebilecek durumlar oluşabilir. Uluslararası ve ulusal tedavi klavuzları şizofreni ve bipolar tanılı hastalarda rutin olarak 3 ayda **bir** biyokimya ve hemogram parametrelerinin incelemelerini gerekli göstermektedir. Bu sebeple örneklemimizi oluşturacak şizofreni veya bipolar tanılı hastaların rutin biyokimya ve hemogram incelemeleri yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen 29 şizofreni ve 29 bipolar bozukluk hastası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyoloji polikliniğine sevk edildi. Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyoloji polikliniğinde Samsung RS 85 ultrasonografi cihazı ile 9 Mhz lineer prob kullanılarak ana karotid arter longitudinal uzunlukta iken ana karotid arter distal kesiminde damar anterior duvarında intima ekojenik

izgisinden başlayan ve media-adventisya bileşkesinde sonlanan damar duvarına tam perpendiküler çizginin uzunluğu llerek CIMT değeri mm cinsinden hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında radyoloji departmanına yönlendirildiğinde körlük sağlanarak hangi hastanın şizofreni ya da bipolar bozukluk hastası olduğu bilinmeden ölçümler yapılmıştır. Ayrıca internal karotid arterler ve vertebral arterlerde akım hızları, akım yönleri ve spektral doppler incelemede akım desenleri incelenmiştir. Her iki internal karotid ve vertebral arterlerden elde edilen akım hızı ve spektral doppler bulgularından yararlanılarak ultrasonografi cihazına entegre yazılım ile tam otomatik arteriyel debi ölçümleri elde olunmuştur. şizofreni ve bipolar tanılı 58 hastanın carotis intima media kalınlığı değerlendirilerek sağlıklı 32 kontrolün carotis intima media kalınlığı ile karşılaştırıldı. Bu hastalarda ayrıca hem sağ hem sol ICA ve vertebral arterlerin debi ölçümleri yapıldı. Ayrıca bu hasta ve kontrol grubunda bulunan hastalardan ayırıcı tanı amacıyla rutin hemogram ve biyokimya kan parametreleri incelendi.

şizofreni veya bipolar tanılı hastalarda hastalıkların belirti şiddetini ölçmek amacıyla BPRS (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme leği) uygulandı.

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji polikliniğine baş dönmesi ve senkop şikayeti ile başvuran herhangi bir psikiyatrik, kardiyolojik veya nörolojik hastalığı olmayan ve nöroloji uzmanı tarafından ayırıcı tanı amacıyla rutin olarak yapılan hemogram, biyokimya ve karotis ultrasonografisi istenen 32 kişi sağlıklı gönüllü grubunu oluşturdu. Ayrıca bu gönüllü grubunun hem sağ hem sol ICA ve vertebral arter debi ölçümleri yapıldı.

şizofreni ve bipolar tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda ayak bileği-kol basıncı indeksinin ölçümü klavuzlara uygun yapıldı.

Çalışma rneklemine oluşturulma akış şeması şekil-1’de gösterilmiştir.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nden şizofreni veya bipolar bozukluk tanıları ile takipli baş dönmesi ve senkop öyküsü olanlar
2. 18-40 yaş arası olmak
3. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalık öyküsü olmamak

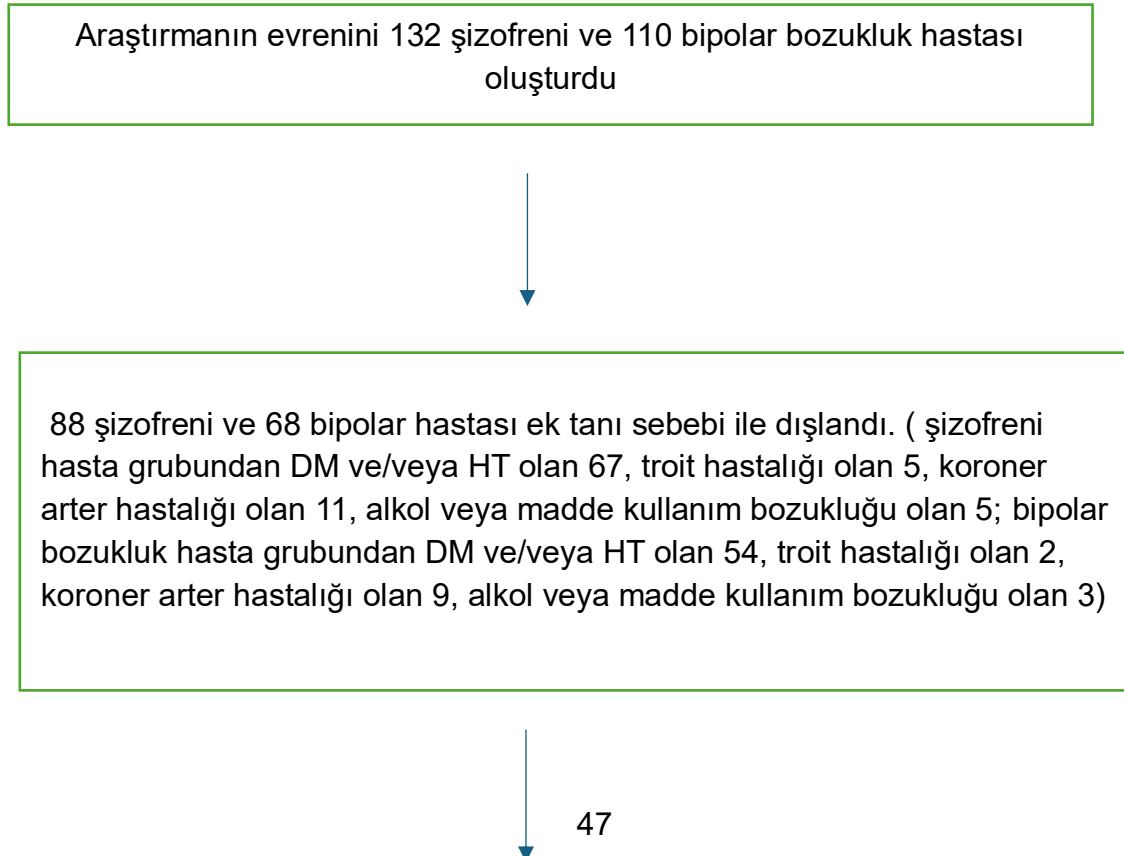
4. Epilepsi ve serebrovasküler hastalık öyküsü olmamak

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri (Sağlıklı kontrol grubu)

1. Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne baş dönmesi veya senkop şikayetleri ile başvurmak
2. 18-40 yaş arası arasında olmak
3. Psikiyatrik hastalık öyküsü olmamak
4. Epilepsi veya serebrovasküler hastalık öyküsü olmamak
5. Kardiyovasküler hastalık, metabolik hastalık öyküsü olmamak

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller için aynı dahil etme ve hariç tutma kriterleri belirlendi. Hastaların tanıları ve çalışmaya dahil edilme, çalışmadan dışlama kriterleri deneyimli bir psikiyatri hekimi (E.G.) , bir nöroloji uzmanı (E.A.) ve radyoloji uzmanı (A.B.A.) tarafından değerlendirildi.

Şekil-1. Çalışmanın örneklemini oluşturmada akış şeması



15 şizofreni ve 12 bipolar bozukluk hasta ve yasal temsilcisi çalışmaya katıldığı red ettiği için dışlandı.



1 bipolar bozukluk hastası hasta carotis intima media kalınlığı ve ana karotid arter yüksek bifurkasyon yerleşimi nedeniyle optimal değerlendirme yapılamadığından dışlandı.



Araştırmanın örneklemini dahil edilme kriterlerini karşılayan 29 şizofreni ve 29 bipolar bozukluk hastası oluşturdu

3.3. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Sosyodemografik Veri Formu: Şizofreni ve bipolar hastaları için yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu, sigara, alkol ve madde kullanımı, hastalık süresi, atak sebebiyle yatış sayısı, halen kullandığı ilaçlar; sağlıklı kontroller için yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu, sigara, alkol ve madde kullanımı özelliklerini içerdi.

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği: Ölçek 18 maddeden oluşmaktadır. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda tablonun şiddetini değerlendirmek için geliştirilen ölçek (Overall ve Gorham 1963), anksiyete, depresyon, düşünce bozukluğu, saldırganlık ve ajitasyonla ilgilide bilgi verir (Bech ve ark. 1993). Ölçeğin Türkçe uyarlaması yapılmıştır (Soykan ve ark. 1989). [89] Görüşmeci, görüşme süresince hastanın durumunu kapsamlı bir şekilde değerlendirerek belirtilerin varlığını ve şiddetini tespit etmelidir. Değerlendirme sırasında, hastanın son üç gün içerisindeki durumu temel alınmıştır. Bu değerlendirme, altı maddeden oluşmaktadır: ruhsal anksiyete (madde 2), düşmanlık (madde 10), şüphencilik

(madde 11), varsanlı davranış (madde 12), garip düşünce içeriği (madde 15) ve körleşmiş veya uygunsuz duygulanım (madde 16). Tüm görüşme süreci, 30 dakikadan uzun sürmemiştir.

ABI: Ayak bileği-brakiyal indeksi (ABI), en yüksek ayak bileği sistolik kan basıncının en yüksek brakiyal sistolik kan basıncına oranı olarak hesaplanmıştır. Ölçümler, hasta yatar pozisyonda iken gerçekleştirilmiş ve ayak bileği sistolik kan basıncı posterior tibial arterden el Doppleri kullanılarak kaydedilmiştir. Ayrıca, hastaya 10 dakikalık bir dinlenme süresi verildikten sonra, sistolik kan basıncı sfigmomanometre yardımıyla hem ayak bileği hem de brakiyal arterden ölçülmüştür. ABI değeri, en yüksek ayak bileği sistolik kan basıncının en yüksek brakiyal sistolik kan basıncına bölünmesiyle elde edilmiştir. Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında, ayak dorsalis pedis ve posterior tibialis arterleri için el Doppleri ile sistolik kan basıncı ölçümlerinin yapılmamış olması bulunmaktadır. Bununla birlikte, tüm ölçümler tek bir kişi tarafından gerçekleştirilmiş ve bu durum olası ölçüm farklılıklarını en aza indirmiştir. ABI değerlerinin klinik yorumlanması aşağıda sunulmuştur. (tablo- 1).

Tablo-1 Ayak bileği- brakiyal indeksi değerlendirme tablosu

Ayak bileği-brakiyal indeks	Değerlendirme
0,9-1,3	Normal
<0,9	İskemi
<0,6	Ciddi iskemi
>1,3	Damarda ciddi medial kalsifikasyon

Biyokimyasal parametreler: Biyokimya için her katılımcıdan turnike yöntemi uygulanarak antekubital venden 5 mililitre (ml) kan alındı. Beş ml kan antikoagülan içermeyen tüplere konuldu. Bu kan örnekleri santrifüj öncesi 20 dakika pıhtı oluşumu için bekletildi. Kan örnekleri 5000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Rutin biyokimya testleri Abbott arcitech cihazında 30 dakika fotometrik yöntemle değerlendirildi. Hemogram testi için ise antikoagülan içeren mor kapaklı tüplere antekubital venden 3 mililitre (ml) kan alındı. Hemogram tüplerine EDTA'lı tüp de denebilir. Kan örnekleri 5000 devirde 10 dakika

santrifüj edildi. Hemogram parametreleri cell-dyn ruby cihazında 10 dakika Elektronik empedans, lazer optik teknolojisi ve flow sitometri yöntemleri ile değerlendirildi.

CIMT: Radyoloji ana bilim dalı ultrasonografi ünitesinde samsung rs85 ultrasonografi cihazı ile 9 mhz lineer prob kullanılarak değerlendirmeler yapılmıştır. Hasta sırt üstü yatar pozisyona getirilerek boyunda ana karotid arter, internal ve eksternal karotid arterler b mod ultrasonografi ile tespit edilmiştir. B mod ultrasonografide ana karotid arterin bifurkasyonu düzeyinden 2 cm proksimalde yer alan distal ana karotid arter düzeyinde anterior kesimde yer alan arter duvarında intima-lümen bileşkesinde intima ekojenitesinden başlayarak media – adventisya bileşkesine kadar damar duvarına perpendiküler çizginin mm cinsinden ölçülmesi ile CIMT değeri bulunmuştur.

Vertebral debi ve ICA debi ölçümü: Hastaların B mod ultrasonografi ile ana karotid, internal ve eksternal karotid arterler ile her iki vertebral arterleri incelenmiştir. Doppler ultrasonografi ile akım yönleri değerlendirilmiş, spektral inceleme ile akım desenleri elde olunmuştur. Ardından her iki internal karotid arter servikal segment proksimalinde, internal karotid arter bulbusu distalinden damar çapları ölçülmüş ve aynı şekilde vertebral arter servikal segmentinde çap ölçümleri yapılarak cihaza entegre otomatik debi ölçümü programı ile her iki internal karotid ve her iki vertebral arter debileri hesaplanmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistik analizinde SPSS 24.0 paket programı kullanıldı. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerine ilişkin değerler ile ölçek puanları ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Verilerin analizinde kullanılacak istatistik yöntemleri belirlemek için, öncelikle sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Şizofreni, bipolar ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamaları One-Way ANOVA ile karşılaştırılmış, gruplar arası olası yaş farklılığını tespit etmek için Tamhane-2 post hoc yöntemi kullanılmıştır. Şizofreni, bipolar ve sağlıklı kontrol gruplarının klinik parametrelerini karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi kullanılmış, gruplar arası olası farklılıkları tespit etmek için post hoc Mann Whitney U testinden faydalanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin farklılık gösterip göstermediği Chi-Square ve Fischer's doğrulama testleri ile analiz edilmiştir. Katılımcıların klinik parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile araştırılmıştır. Tip-1 hata olasılığını minimum düzeye indirmek amacı ile Bonferroni düzeltme testi kullanılmıştır. Tüm istatistik hesaplamalarda anlamlılık düzeyi <.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu araştırmanın örneklemini Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri anabilim dalına bağlı ayaktan takip polikliniklerine başvuran 29 şizofreni ve 29 bipolar bozukluk tanısı ile takip edilen hasta ile herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 32 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur.

Sosyodemografik Özelliklerle İlgili Bulgular (Tablo-2)

Şizofreni hasta grubunu oluşturan katılımcıların yaş ortalaması 32,1 (SS=4,5), bipolar hasta grubunu oluşturan katılımcıların yaş ortalaması 31,2 (SS=5,7), sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların yaş ortalaması 27,9 (SS=6.4) idi. Post-hoc analiz bulgularına göre, gruplar içinde şizofreni ile bipolar ve bipolar ile kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile $p=0.905$, $p=0.109$). Ancak gruplar içinde şizofreni ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı. ($p=0.14$)

Çalışmanın şizofreni hasta grubunu oluşturan katılımcıların %62,1(n=18) erkek, %37,9'si (n=11) kadındı. Bipolar hasta grubunu oluşturan katılımcıların % 55,2 (n=16) erkek, % 44,8 (13) kadındı. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların %56,3'ü (n=18) erkek, %43,8'u(n=14) kadındı. Çalışmanın şizofreni, bipolar ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p=0,894$).

Çalışmanın şizofreni hasta grubunu oluşturan katılımcıları, bipolar hasta grubunu oluşturan katılımcıları ile sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların eğitim düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,024$). Gruplar arasında eğitim düzeyleri açısından saptanan bu farklılık, bipolar hasta grubu ve kontrol grubunda üniversite mezunlarının oranlarının şizofreni hasta grubundan daha yüksek olması ile ilişkili idi ($p<0.05$).

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların medeni durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.661$).

Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcılarda çalışma oranı %75,0 (n=24), şizofreni kontrol grubunu oluşturan katılımcılarda %34,5 (n=10), bipolar hasta grubunu oluşturan katılımcılarda çalışma oranı ise %34,5 (n=10) idi ve gruplar arasında çalışma oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermekteydi ($p<0.001$). Bu farklılık

kontrol grubunda çalışma oranının, şizofreni hasta grubu ve bipolar hasta grubundan daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu ($p<0.01$).

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların sigara kullanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,372$).

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların katılımcıların alkol veya başka bir madde kullanım oranları farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0,116$ ve $p=0.644$).

Tablo-2. Şizofreni ve bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken		Şizofreni grubu n:29	Bipolar grubu n:29	Kontrol grubu n:32	X ²	P
Cinsiyet	Kadın	11(%37,9)	13(%44,8)	14(%43,8)	0,330	0,894
	Erkek	18(%62,1)	16(%55,2)	18(%56,3)		
Eğitim durumu	İlkokul	0(%0,0)	3(%10,3)	3(%9,4)	13,701	0,024
	İlköğretim	10(%34,5)	8(%27,6)	4(%12,5)		
	Lise	16(%55,2)	8(%27,6)	14(%43,8)		
	Üniversite	3(%10,3)	10(%34,5)	11(%34,4)		
Medeni durum	Evli	6(%20,7)	8(%27,6)	11(%34,4)	2,562	0,661
	Bekar	21(%72,4)	20(%69,0)	18(%56,3)		
	Boşanmış/Dul	2(%6,9)	1(%3,4)	3(%9,4)		
Çalışma durumu	Çalışıyor	10(%34,5)	10(%34,5)	24(%75,0)	13,548	<0,001
	Çalışmıyor	19(%65,5)	19(%65,5)	8(%25,0)		
Sigara kullanımı	Var	17(%58,6)	14(%48,3)	13(%40,6)	1,978	0,372
	Yok	12(%41,4)	15(%51,7)	19(%59,4)		
Alkol kullanımı	Var	3(%10,3)	1(%3,4)	0(%0,0)	3,307	0,116

	Yok	26(%89,7)	28(%96,6)	32(%100,0)		
Madde kullanımı	Var	1(%3,4)	0(%0,0)	0(%0,0)	1,911	0,644
	Yok	28(%96,6)	29(%100,0)	32(%100,0)		

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması (Tablo-3)

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun lökosit, eritrosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, PLR ve MLR değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (sırası ile $p=0.118$, $p=0.929$, $p=0.057$, $p=0.298$, $p=0.267$, $p=0.769$, $p=0.238$, $p=0.705$, $p=0.155$).

Gruplar arasında platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.031$). Post-hoc analize göre, şizofreni hastalarının platelet değerleri bipolar hastalardan daha düşüktü ($p=0.012$). Yine post-hoc analiz bulgularına göre, şizofreni hastaların platelet değerleri sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü ($p=0.042$). Post-hoc analiz bulguları, bipolar hastaları ve kontrol grubunun platelet değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p=0.812$).

Gruplar arasında NLR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.017$). Post-hoc analize göre, şizofreni hastalarının NLR değerleri sağlıklı kontrollerden daha yüksekti ($p=0.009$). Yine post-hoc analiz bulgularına göre, bipolar hastaların NLR değerleri sağlıklı kontrollere göre yüksekti ($p=0.025$). Post-hoc analiz bulguları, şizofreni ve bipolar hastaların NLR değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p=0.692$).

Tablo-3. *Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun kan parametrelerinin karşılaştırılması*

	Şizofreni grubu (n=29) Median (%25-%75) Persentil	Bipolar grubu (n=29) Median (%25-%75) Persentil	Kontrol grubu (n=32) Median (%25-%75) Persentil	P
Wbc	7,1 (5,4-9,6)	8,1 (6,6-10,3)	6,9 (6,1-9,4)	0,118
Rbc	5,1(4,7-5,6)	5,1 (4,8-5,6)	5,2 (4,8 -5,7)	0,929
Plt	209,0 (186,8-263,1)	254,6 (216,6-278,1)	245,0 (212,0-299,1)	0,031
Neu	4,2 (3,2-5,7)	4,9 (3,7-6,1)	3,7 (2,8-5,6)	0,057
Lym	2,2 (1,6-2,8)	2,4 (1,7-3,2)	2,4 (1,9-3,2)	0,298
Mono	0,5 (0,4-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,267
Eos	0,1(0,1-0,2)	0,2 (0,07-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,769
Baso	0,05 (0,03-0,07)	0,05 (0,04-0,1)	0,05 (0,04-0,1)	0,238
NLR	2,0 (1,5-3,2)	1,8 (1,4-3,4)	1,5 (1,1-2,3)	0,017
PLR	112,2 (82,5-134,1)	108,1 (85,6-134,1)	104,2 (76,8-136,3)	0,705
MLR	0,23 (0,2-0,3)	0,24 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,155

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun kol sistolik basıncı, kol diastolik basıncı, ayak sistolik basıncı, ayak diastolik basıncı değerleri ve ABI değerlerinin karşılaştırılması (Tablo-4)

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun kol sistolik basıncı, kol diastolik basıncı, ayak sistolik basıncı, ayak diastolik basıncı değerleri ve ABI değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. (sırası ile $p=0.399$, $p=0.960$, $p=0.173$, $p=0.534$, $p=0.455$)

Tablo-4. Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun kol sistolik basıncı, kol diastolik basıncı, ayak sistolik basıncı, ayak diastolik basıncı değerleri ve ABI değerlerinin karşılaştırılması

	Şizofreni grubu (n=29) Median (%25-%75) Persentil	Bipolar grubu (n=29) Median (%25-%75) Persentil	Kontrol grubu (n=32) Median (%25-%75) Persentil	P
Kol sistolik basıncı	120,0 (110,0-120,0)	120,0 (110,0-120,0)	115,0 (110,0-120,0)	0,399
Kol diastolik basıncı	70,0 (60,0-70,0)	70,0 (60,0-70,0)	65,0 (60,0-80,0)	0,960
Ayak sistolik basıncı	120,0 (110,0-120,0)	110,0 (110,0-120,0)	115,0 (110,0-120,0)	0,173
Ayak diastolik basıncı	70,0 (60,0-80,0)	70,0 (60,0-80,0)	70,0 (60,0-80,0)	0,534
ABI	1,00 (0,96-1,03)	1,00 (0,91-1,00)	1,00 (0,91-1,08)	0,455

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ayak bileği-brakiyal indeksi değeri normal, iskemi, ciddi iskemi ve damarda ciddi medial kalsifikasyon olarak gruplandırıldığında karşılaştırılması (Tablo-5)

Ayak bileği-brakiyal indeksi değeri normal, iskemi, ciddi iskemi ve damarda ciddi medial kalsifikasyon olarak gruplandırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,708$)

Ayak bileği-brakiyal indeksi şizofreni hasta grubu için yaygınlık oranı $ABI \leq 0.90$ olanlar için %3,4 iken $ABI \geq 1.30$ olanlar için %0 idi. ABI değeri ≥ 1.30 olanlar için erkeklerde ve kadınlarda yaygınlık oranı %0 idi. ABI değeri $< 0,9$ olanlar için erkeklerde yaygınlık oranı %5,6, kadınlarda yaygınlık oranı %0 olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.711$).

Ayak bileği-brakiyal indeksi bipolar bozukluk hasta grubu için yaygınlık oranı $ABI \leq 0.90$ olanlar için %10,3 iken $ABI \geq 1.30$ olanlar için %0 idi. ABI değeri ≥ 1.30 olanlar için erkeklerde ve kadınlarda yaygınlık oranı %0 idi. ABI değeri $< 0,9$ olanlar için erkeklerde yaygınlık oranı %6,3, kadınlarda yaygınlık oranı %15,4 olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.544$).

Ayak bileği-brakiyal indeksi kontrol grubu için yaygınlık oranı $ABI \leq 0.90$ olanlar için %6,3 iken $ABI \geq 1.30$ olanlar için %3,1 idi. ABI değeri ≥ 1.30 olanlar için erkeklerde yaygınlık oranı %5,6 iken kadınlarda yaygınlık oranı %0 idi. ABI değeri $< 0,9$ olanlar için

erkeklerde yaygınlık oranı %5.6, kadınlarda yaygınlık oranı %7.1 olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.786).

Tablo-5. Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ayak bileği-brakiyal indeksi değeri normal, iskemi, ciddi iskemi ve damarda ciddi medial kalsifikasyon olarak gruplandırıldığında karşılaştırılması

Ayak bileği -brakiyal indeks		<0,9 %-	>0,9- ≤1,00 %-	>1.00-<1,30 %-	≥1,30 %-	p
şizofreni	Kadın	0(%0,0)	8(%72,7)	3(%27,3)	0(%0,0)	0,711
	Erkek	1(%5,6)	13(%72,2)	4(%22,2)	0(%0,0)	
bipolar	Kadın	2(%15,4)	10(%76,9)	1(%7,7)	0(%0,0)	0,544
	Erkek	1(%6,3)	12(%75,0)	3(%18,8)	0(%0,0)	
kontrol	Kadın	1(%7,1)	10(%71,4)	3(%21,4)	0(%0,0)	0,786
	Erkek	1(%5,6)	11(%61,1)	5(%27,8)	1(%5,6)	

Ayak bileği -brakiyal indeks					
	<0,9 %-	>0,9-<1,00 %-(küçük eşittir)	>1.00-<1,30 %-	>1,30 %-(büyük eşit işareti)	p
Şizofreni	1(%3,4)	21(%72,4)	7(%24,1)	0(%0,0)	0,708
Bipolar bozukluk	3(%10,3)	22(%75,9)	4(%13,8)	0(%0,0)	
Kontrol	2(%6,3)	21(%65,6)	8(%25,0)	1(%3,1)	

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ICA debi, vertebral arter debisi ve total arter debilerinin karşılaştırılması (Tablo-6)

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun sol ICA debisi , sol vertebral arter debisi, sağ ICA debisi, sağ vertebral arter debisi, total ICA debisi ve total vertebral arter debisi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. (sırası ile p=0,648, p=0,517, p=0,864, p=0,567, p=493, p=467, p=328)

Tablo-6. Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ICA debi, vertebral arter debisi ve total arter debilerinin karşılaştırılması

	Şizofreni grubu (n=29) Median (%25-%75) Persentil	Bipolar grubu (n=29) Median (%25-%75) Persentil	Kontrol grubu (n=32) Median (%25-%75) Persentil	P
Sol ICA Debi	365,0 (263,5-428,0)	371,0 (258,5-446,5)	360,0 (313,0-469,5)	0,648
Sol Vert Debi	86,0 (70,0-140,5)	117,0 (79,5-136,0)	109,0 (72,2-131,2)	0,517
Sağ ICA Debi	308,0 (226,5-382,0)	303,0 (222,0-387,5)	329,0 (260,5-365,7)	0,864
Sağ Vert Debi	86,0 (51,0-127,5)	87,0 (56,5-99,5)	92,5 (66,7-112,7)	0,567
Total ICA Debi	614,0 (514,5-880,0)	650,0 (520,0-823,5)	693,5 (607,0-825,2)	0,493
Total Vert Debi	190,0 (150,5-216,5)	193,0 (165,0-244,0)	209,0 (166,2-243,5)	0,467
Total Debi	803,0 (685,0-1054,5)	852,0 (742,0-1028,0)	905,5 (813,2-1016,0)	0,328

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun sol intima media kalınlığı ve sağ intima media kalınlığının karşılaştırılması (Tablo-7)

Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun sol intima media kalınlığı ve sağ intima media kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. (sırası ile $p=0,406$, $p=0,794$)

Tablo-7. Şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun sol intima media kalınlığı ve sağ intima media kalınlığının karşılaştırılması

	Şizofreni grubu (n=29) Median (%25-%75) Persentil	Bipolar grubu (n=29) Median (%25-%75) Persentil	Kontrol grubu (n=32) Median (%25-%75) Persentil	P

Sol İntima Media Kalınlığı	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,406
Sağ İntima Media Kalınlığı	0,5 (0,4-0,53)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,42-0,5)	0,794

Şizofreni hasta grubu ve bipolar hasta grubu hastalık süresinin karşılaştırılması

Şizofreni hasta grubunu oluşturan katılımcıların hastalık süresi ortalaması 10,31 (SS=4,44), bipolar hasta grubunu oluşturan katılımcıların hastalık süresi ortalaması 10,72 (SS=5,86) idi. Şizofreni hasta grubu ve bipolar hasta grubunun hastalık süresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0,133)

Şizofreni hasta grubu ve bipolar hasta grubu yatış sayısı ve BPRS puanlarının karşılaştırılması

Bipolar bozukluk hasta grubunun yatış sayısı (median:4, % 25-75 percentil: 2-6,5) şizofreni hasta grubunun yatış sayısından (median: 1, %25-75 percentil:0,5-3) daha fazlaydı.(p=0,002)

Şizofreni hasta grubunun BPRS skorları ile (median:9, %25-75 percentil: 1,5-15) bipolar bozukluk hasta grubunun BPRS skorları (median:4, %25-75 percentil: 0,5-9) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p= 0,186)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniğinden şizofreni veya bipolar bozukluk tanıları ile takip edilen hastaların karotis intima media kalınlığı ile ayak bileği-kol basıncı indeksinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada, şizofreni hastalarının, bipolar bozukluk hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun karotis intima media kalınlığı, ICA debi, vertebral arter debi, brakial arter sistolik ve diastolik arter basıncı, ayak bileği sistolik ve diastolik arter basıncı ve hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında ABI indeksi, karotis intima media kalınlığı, ICA debi ve

vertebral arter istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının NLR değerleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenlerinden biri olup, yaşam süresi ve kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir.[90,91] Bu hastalıklar, yüksek prevalansı ve ölüm oranlarıyla halk sağlığı üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır. [90,91] Şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında ise kardiyovasküler hastalıklar, mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olarak dikkat çekmektedir.[90,91] Bu grup hastalarda, biyolojik, psikolojik ve yaşam tarzına bağlı faktörler kardiyovasküler riskin artmasına katkıda bulunmaktadır. Bu çalışma, şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında kardiyovasküler hastalıkların oluşturduğu morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yönelik yaklaşımların geliştirilmesi açısından bir önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, şizofreni hastaları, bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontrol katılımcıları yer almıştır. Katılımcıların yaşları 18 ile 40 arasında değişmektedir. Mevcut herhangi bir komorbid psikiyatrik bozukluğu bulunan; mevcut veya yaşam boyu nörolojik ya da tıbbi sorunları olan; koroner arter hastalığı (KAH), diyabet, hipertansiyon, hipotiroidizm veya hipertiroidizm tanısı almış ya da antihipertansif, antidiyabetik veya antiobezite ilaçları kullanan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Bu çalışma, 2024-2025 yılları arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 29 şizofreni tanılı hasta, 29 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubu katılımcısı üzerinde gerçekleştirilmiştir. İncelenen veriler, çalışmada gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından belirgin bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Bu çalışmada, şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcıların eğitim düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Gruplar arasında gözlenen bu farklılık, bipolar hasta grubu ve kontrol grubunda üniversite mezunlarının oranlarının, şizofreni hasta grubuna kıyasla daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Şizofreni tanılı bireylerin, toplumun geneliyle karşılaştırıldığında, daha düşük bir eğitim düzeyine ve iş bulma imkanlarına sahip olduğu bilinmektedir.[92] Şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklar, bilişsel işlevlerdeki bozukluklar nedeniyle bireylerin eğitim düzeylerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Şizofreni hastalarında dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerdeki yaygın bilişsel bozukluklar, bireylerin eğitim hayatlarını sürdürmelerini zorlaştırmakta ve genellikle daha düşük bir eğitim düzeyi ile

sonuçlanmaktadır.[93] Buna karşılık, bipolar bozukluk hastalarında bilişsel bozukluklar daha heterojen bir yapı sergilemektedir. Bir grup hastada hiçbir bilişsel bozukluk gözlenmezken, bu hastaların eğitim düzeylerinin yüksek olması beklenmektedir. Diğer bir grup hastada ise sınırlı alanlarda bilişsel bozukluklar görülmekte ve bu durum, eğitim düzeylerinin ilk gruba göre daha düşük olmasına yol açmaktadır. [93] Üçüncü bir grupta ise şizofreniye benzer şekilde yaygın bilişsel bozukluklar görülmekte ve bu hastaların eğitim düzeylerinin, şizofreni hastalarına benzer şekilde, oldukça düşük olması beklenmektedir.[93] Bu bulgular, bipolar bozukluğun bilişsel etkilerinin alt gruplar arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada saptanan eğitim düzeyleri arasındaki anlamlı farklılığın, bipolar ve kontrol grubundaki katılımcıların eğitim düzeylerinin şizofreni grubuna kıyasla daha yüksek olmasından kaynaklandığı saptanmıştır. Bunun nedenleri arasında çalışmanın kesitsel bir araştırmaya sahip olması, katılımcıların yaşadığı bölgenin sosyokültürel yapısı ve sınırlı bir hasta sayısının incelenmesine bağlanabilir.[93]

Çalışmamızın bir diğer bulgusu, kontrol grubunda çalışma oranının, şizofreni hasta grubu ve bipolar hasta grubundan daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu. Şizofreni gibi ciddi ruhsal hastalıkları olan bireylerin iş hayatına katılım oranları, genel popülasyona göre oldukça düşüktür. Örneğin, Avustralya’da yapılan bir araştırmaya göre, ciddi ruhsal hastalıkları olan bireylerin yaklaşık %72’si işsizdir ve birincil gelir kaynağı olarak sosyal yardımlara bağımlıdır. Buna karşın, yalnızca %20’si rehabilitasyon programlarına düzenli olarak katılmaktadır. Çoğu şizofreni hastası, negatif belirtiler, bilişsel bozukluklar ve damgalanma gibi bireysel ve çevresel engeller nedeniyle iş hayatına katılımda daha geri planda kalmaktadır.[94,95] Bipolar bozukluk, bireylerin iş hayatına katılımını ve işlevselliğini ciddi şekilde olumsuz etkileyen bir ruhsal hastalıktır. Araştırmalar, bipolar bireylerin yalnızca %42’sinin sürekli bir işte çalışabildiğini ve %21’inin beklenen istihdam seviyelerinde görev alabildiğini göstermektedir. Hastalığın epizodik yapısı, stigma ve bilişsel işlev bozuklukları, bu durumun temel nedenlerindendir. Mani ve depresyon dönemleri iş sürekliliğini zorlaştırırken, ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz algılar istihdam fırsatlarını sınırlandırmakta, dikkat ve hafıza sorunları ise iş performansını olumsuz etkilemektedir.[96,97] Bu bulgularımızın literatürde daha önce bildirilmiş sonuçlara benzerlik gösterdiği söylenebilir.

Çalışmada şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun lökosit, eritrosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, PLR ve MLR değerleri karşılaştırılmış olup anlamlı fark bulunamamıştır. Gruplar arasında platelet değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Bu farklılık şizofreni hasta grubunun; bipolar bozukluk hasta grubu ve kontrol grubundan daha düşük olmasından kaynaklanıyordu. fakat bipolar hasta grubu ve kontrol grubunun platelet değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmada gruplar arasında NLR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılık, şizofreni ve bipolar hasta grubunun NLR değerleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmasından kaynaklanmaktaydı. Fakat şizofreni ve bipolar hastaların NLR değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir.

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara, doku hasarına ve strese karşı verdiği bir savunma yanıtıdır. Bu süreç, vücudun zararlı uyaranlara karşı kendini korumak ve hasarlı dokuyu onarmak için başlattığı kompleks bir biyolojik yanıttır. İnflamasyon, akut veya kronik olarak meydana gelebilir; akut inflamasyon kısa süreli ve genellikle koruyucu bir yanıt iken, kronik inflamasyon uzun süreli olup bağışıklık sisteminin sürekli aktif kaldığı ve doku hasarına neden olduğu bir durumdur. İnflamasyonun sistemik ve düşük dereceli formları, birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalığın etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. [98,99] Kronik inflamasyonun neden olduğu hastalıklar arasında Alzheimer, Parkinson, otizm, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar bulunmaktadır. Bu hastalıklar genellikle santral sinir sistemindeki nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkilidir.[98,99]

Şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda da inflamasyonun önemli bir etkisi olduğu öne sürülmektedir. Şizofreni etiyolojisinde, enfeksiyöz durumlar ve prenatal dönemde inflamatuvar modülatörlere maruz kalma gibi faktörlerin fetüsün nörogelişimsel süreçlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. İnflamasyon sırasında artış gösteren interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interferon-gamma (IFN- γ) gibi pro-inflamatuvar sitokinler, şizofreni hastalarında sıkça rapor edilmiştir. Aynı şekilde, bipolar bozuklukta TNF- α , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin manik ve depresif dönemlerde yükseldiği gösterilmiştir. Bu sitokinlerin, hastalığın klinik seyri ve dönemleriyle ilişkilendirildiği bulunmuştur. [98,99]

Nöroinflamasyonun etkilerini değerlendirmek için inflamasyon parametreleri sıklıkla kullanılmaktadır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi kan biyobelirteçleri, inflamasyonun varlığına dair bilgi sağlayan basit ve maliyet etkin yöntemlerdir. Örneğin, bipolar bozuklukta ve şizofrenide NLR'nin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında NLR, PLR inflamasyonla ilişkili olarak arttığı bildirilmiştir. Bu biyobelirteçler, inflamasyonun hastalık süreci üzerindeki etkilerini anlamak için değerli parametrelerdir. [98,99] Çalışmamızda da şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında nötrofil-lenfosit oranı sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, platelet-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-lenfosit oranı (MLR) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup bu bulgular literatürdeki verilerle kısmen uyumludur.

Bipolar bozuklukta ise inflamatuvar yanıtın hastalığın farklı dönemleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Manik ve depresif dönemlerde inflamasyon parametrelerinin yükseldiği gösterilmiş; ancak ötimik dönemde bu sonuçların tutarsız olduğu gözlenmiştir. Sistemik inflamasyonun santral inflamasyonla bağlantılı olduğu, kan-beyin bariyerindeki değişimlerin inflamatuvar mediyatörlerin sinir sistemine geçişine olanak sağladığı düşünülmektedir. [98,99] Ancak, çalışmamızda tüm hastalar remisyon döneminde olup nötrofil-lenfosit oranı sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak, inflamasyon, birçok nörolojik ve psikiyatrik bozukluğun etiyolojisinde merkezi bir role sahiptir. İnflamasyonu hedef alan biyobelirteçler ve tedavi yaklaşımları, bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeni olanaklar sunmaktadır.

Bu çalışmada inflamasyonun değerlendirilmesinde sıkça kullanılan TNF- α , interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-2 ve interferon-gamma gibi spesifik pro-inflamatuvar sitokin düzeylerine bakılmamış olup, bunun yerine daha erişilebilir ve rutin tetkikler olan lökosit, eritrosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil değerleri incelenmiştir. Çalışmada özellikle nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR) ve monosit-lenfosit oranı (MLR) gibi parametreler üzerine odaklanılmıştır. Bu seçim, spesifik sitokin ölçümlerinin yüksek maliyetli olması ve bu çalışmada bütçe kısıtlaması nedeniyle bu testlerin uygulanamaması ile ilişkilidir.

Çalışmamızda şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun sol intima media kalınlığı ve sağ intima media kalınlığı karşılaştırılmış olup anlamlı fark bulunmamıştır.

Karotis intima media kalınlığı aterosklerotik damar değişimlerinin erken dönem belirteci olarak son yıllarda yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Anksiyete, depresyon, şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarda hastalığın şiddeti ile karotis intima media kalınlık artışı arasında korelasyon olduğu farklı çalışmalar sonucunda gözlenmiştir.[100] Şizofreni hastalarında artan kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalite aterosklerotik değişikliklerin neticesinde meydana gelmektedir.[100] Subklinik aterosklerozun belirteci olan karotis intima media kalınlığının tespiti ile şizofreni hastalarında mortalite ve morbidite azaltılabilmektedir. Bayar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 51 şizofreni hastası ile 52 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada şizofreni grubunun karotis intima media kalınlıklarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kalın olduğu tespit edilmiştir.[101] Bizim çalışmamızda ise şizofreni grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında carotis intima media kalınlıklarında belirgin farklılık saptanmamıştır. Bu farklılık çalışmaya dahil edilen şizofreni hasta grubunun yaş ortalamasının daha genç olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmamıza katılan hastalarda diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar gibi ek tanımlı olan hastalarda dışlanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda şizofreni grubunda sigara içme sıklığı da daha az tespit edilmiş olup bu durum da farklılığa katkı sağlamıştır. Çalışmamızda hastalıkla geçirilen sürenin carotis intima media kalınlığına etkisi değerlendirilmemiş ancak bu durumun da sonuca etki edebileceği düşünülmektedir. Ek olarak hem bizim çalışmamızın hem de önceki çalışmaların kesitsel doğaya sahip olmaları, elde edilen bulguların farklılık göstermesine sebep olmuş olabilir.

Bilgilerimize göre, bipolar bozukluk hastalarında karotis intima media kalınlığını sağlıklı kontrollerle araştıran bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Çalışmamız bu yönü ile ilk araştırma olma özelliğini taşıyor olabilir. Majör depresyonda hastalık şiddeti ile erken aterosklerotik değişikliklerin meydana geldiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Depresyonun bipolar bozukluğun bir parçası olması nedeniyle bipolar bozuklukta da benzer değişikliklerin gelişmesi beklenmektedir. Çalışmamızda bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında CIMT değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum şizofreni grubunda olduğu gibi bipolar grubunun yaş ortalamasının genç olmasından

kaynaklanabilir. Ek olarak hem bizim çalışmamızın hem de önceki çalışmaların kesitsel doğaya sahip olmaları, elde edilen bulguların farklılık göstermesine sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızın diğer bulgusu şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun sol ICA debisi, sol vertebral arter debisi, sağ ICA debisi, sağ vertebral arter debisi, total ICA debisi ve total vertebral arte debisi karşılaştırılmış olup anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Şizofrenide intrakraniyal global serebral perfüzyon değişikliklerinin meydana geldiği ileri nörogörüntüleme teknikleri ile ortaya konmuştur. SPECT, perfüzyon MR teknikleri sayesinde perfüzyon değişiklikleri ortaya konmaktadır. Bu tetkiklerin yaygın olmaması ve maliyetli olmaları nedeniyle her hastada uygulanması mümkün değildir. [102]Bu durum farklı görüntüleme metotları ile perfüzyon değişikliğinin tespitinin mümkün olup olmadığına yönelik araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ultrasonografi kolay uygulanabilir, yaygın ve ucuz bir görüntüleme yöntemidir. intrakraniyal kan sunumu sağlayan büyük damar yapılarının boyun bölgesinde seyirli olması nedeniyle ultrasonografi ile kolaylıkla değerlendirilmesi mümkündür. Ayrıca doppler ultrasonografi ile akım dinamikleri ile ilgili bilgiler elde edilebilmektedir. Serebral kan akımı büyük oranda carotid sistemden gelen kan ile perfüze olmaktadır. Posterior dolaşım ise serebellum, beyin sapı ve posterior serebral alanın beslenmesini sağlamaktadır. Anterior ve posterior dolaşım arasında posterior kommunikan arter ile bağlantı kurularak ön ve arka dolaşımın birbirine destek sağladığı bilinmektedir. Sonuç olarak intrakraniyal perfüzyonu sağlayan yapılar her iki internal karotid arter ve vertebral arter olarak bilinmektedir. Doppler ultrasonografi ile bu arterlerin debileri toplamı yaklaşık olarak toplam intrakraniyal debiyi oluşturmakta ve serebral perfüzyonun indirekt göstergesi olmaktadır.[102,103]

Bilgilerimize göre şizofreni hastalarında serebral perfüzyon değişikliklerinin indirekt olarak değerlendirilebileceğini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda şizofreni ve bipolar bozukluk grupları ile kontrol grubu arasında sağ ve sol vertebral ve internal karotid arter debileri ile total intrakraniyal debi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamız intrakraniyal debi ölçümünde ultrasonografinin kullanıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen bu bulgunun çalışmanın doğası, çalışmanın örneklemini oluşturan katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri ile olası ilişkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Gelecekte daha geniş

örneklemelerde yapılacak araştırmalar şizofreni hastalarında serebral perfüzyonu yeniden yorumlamaya yardımcı olabilir.

Çalışmada şizofreni hasta grubu, bipolar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun kol sistolik basıncı, kol diastolik basıncı, ayak sistolik basıncı, ayak diastolik basıncı değerleri ve ABI değerleri karşılaştırılmış olup anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmada ayrıca ayak bileği-brakiyal indeksi değeri normal, iskemi, ciddi iskemi ve damarda ciddi medial kalsifikasyon olarak gruplandırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bu değerlere gruplar için ayrı ayrı spesifik olarak bakıldığında; ayak bileği-brakiyal indeksi şizofreni hasta grubu için yaygınlık oranı $ABI \leq 0.90$ olanlar için %3,4 iken $ABI \geq 1.30$ olanlar için %0 idi. ABI değeri ≥ 1.30 olanlar için erkeklerde ve kadınlarda yaygınlık oranı %0 idi. ABI değeri $< 0,9$ olanlar için erkeklerde yaygınlık oranı %5,6, kadınlarda yaygınlık oranı %0 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ayak bileği-brakiyal indeksi bipolar bozukluk hasta grubu için bakıldığında yaygınlık oranı $ABI \leq 0.90$ olanlar için %10,3 iken $ABI \geq 1.30$ olanlar için %0 idi. ABI değeri $< 0,9$ olanlar için erkeklerde yaygınlık oranı %6,3, kadınlarda yaygınlık oranı %15,4 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ayak bileği-brakiyal indeksi kontrol grubu için bakıldığında yaygınlık oranı $ABI \leq 0.90$ olanlar için %6,3 iken $ABI \geq 1.30$ olanlar için %3,1 idi. ABI değeri ≥ 1.30 olanlar için erkeklerde yaygınlık oranı %5,6 iken kadınlarda yaygınlık oranı %0 idi. ABI değeri $< 0,9$ olanlar için erkeklerde yaygınlık oranı %5,6, kadınlarda yaygınlık oranı %7,1 olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Ayak Bileği-Kol İndeksi (Ankle Brachial Index, ABI), ayak bileğindeki sistolik kan basıncının koldaki sistolik kan basıncına oranlanmasıyla hesaplanan noninvaziv bir testtir. Periferik arter hastalığı (PAH) tanısında temel bir yöntem olarak kullanılır ve aynı zamanda sistemik aterosklerozun bir göstergesi olarak kardiyovasküler risk değerlendirmesinde önemli bir rol oynar. Ölçüm, hasta sırtüstü yatar pozisyondayken uygun boyuttaki manşetlerin kollar ve ayak bileklerine yerleştirilmesiyle yapılır. Doppler ultrason veya osilometrik cihazlarla ayak bileği ve kol sistolik kan basıncı ölçölür ve oranlanarak ABI değeri hesaplanır. $ABI < 0.90$, PAH ve artmış kardiyovasküler olay riski (miyokard enfarktüsü, inme ve ölüm) ile ilişkilidir. Normal bir değer (1.00–1.40) sağlıklı arteriyel

yapıyı işaret ederken, >1.40 gibi yüksek değerler damar sertliğine işaret eder. ABI, erken tanı ve risk yönetiminde düşük maliyetli ve etkili bir yöntemdir. [104]

Ayak Bileği-Kol İndeksi (ABI) ölçümünde oluşabilecek hatalar, genellikle metodolojik farklılıklar ve standartlara uyulmamasından kaynaklanır. Yanlış manşet boyutu veya hatalı yerleşim, cihaz türleri (manuel Doppler veya otomatik osilometrik cihazlar), hasta pozisyonu (sırtüstü yerine oturur pozisyon) ve ölçüm öncesinde yetersiz dinlenme gibi faktörler ölçüm sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca, arteriyel sertlik (medial kalsinozis) gibi durumlar yanlış yüksek değerler oluşturabilir. Bu hataları minimize etmek için ölçüm protokolleri standartlaştırılmalı, sağlık çalışanları uygun cihaz kullanımı ve doğru yöntemler konusunda eğitilmeli, hastalar ölçüm öncesinde yeterince dinlenmiş olmalı ve manşetler anatomik olarak doğru yerleştirilmelidir. [105]

Ünsal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 116 şizofreni hastası ve 88 sağlıklı bireyin Ayak Bileği-Kol İndeksi (ABI) değerleri karşılaştırılmıştır. Şizofreni grubunda ABI medyan değeri 1.07 olarak bulunurken, kontrol grubunda 1.16 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmaya, mevcut koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon gibi tıbbi durumları olmayan ve 18-65 yaş aralığındaki bireyler dahil edilmiştir. Şizofreni grubunda ABI'nın daha düşük bulunması, bu bireylerin subklinik ateroskleroz açısından artmış risk taşıdığını göstermektedir. [106] Ancak bizim çalışmamızda, şizofreni hastaları ile bipolar hastaların Ayak Bileği-Kol İndeksi (ABI) değerleri karşılaştırılmış, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonucun, çalışmaya dahil edilen hastaların 18-40 yaş aralığında olması ve diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ile nörolojik hastalıklar gibi ek komorbiditelerin dışlanmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, çalışmanın kesitsel bir doğaya sahip olması ve hasta sayısının sınırlı olması da elde edilen sonuçlara etki eden diğer faktörler arasında değerlendirilmektedir. Osilometrik cihazların kullanımı, manşetin yanlış yerleştirilmesi, hastanın ölçüm öncesi yeterince dinlenmemesi gibi faktörler, ayak bileği-kol indeksi (ABI) ölçümlerinde hatalı sonuçlara neden olabilir. Ayrıca, hastanın sigara içme alışkanlığı, ölçüm öncesi fiziksel aktivite, vücut pozisyonu, kullanılan cihaz türü (manuel veya otomatik), manşet boyutunun uygunluğu ve ölçüm sırasındaki çevresel koşullar gibi birçok etken de ABI sonuçlarını etkileyebilir. Bu faktörler, özellikle ölçümün tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve ölçüm sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi için dikkatle değerlendirilmelidir.

Bipolar bozukluk ile ilgili literatürde Ayak Bileği-Kol İndeksi (ABI) üzerine yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Aynı şekilde, şizofreni ve bipolar bozukluk hastaları arasında ABI değerlerini karşılaştıran bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Bipolar bozuklukta da, şizofrenide olduğu gibi, kardiyovasküler hastalıklar mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biridir. Bu nedenle, bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalıkların erken dönemde tanı ve teşhisi ile önlenmesi için ABI ölçümü önem taşımaktadır.

Bizim çalışmamızda, şizofreni hastaları, bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarının ABI değerleri karşılaştırılmış, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durumun, çalışmaya dahil edilen hastaların 18-40 yaş aralığında olması, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik hastalıklar gibi ek komorbiditelerin dışlanması, çalışmanın kesitsel bir doğaya sahip olması ve hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle görece olarak örneklem sayısının az olması ve örneklemin sadece bir yerleşim merkezinde ikamet eden hastalardan oluşması bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Çalışmanın kesitsel doğası elde edilen bulgularda sebep-sonuç ilişkisi yorumlamaya izin vermemektedir. Son olarak antipsikotik ve duygudurum dengeleyici kullanan hastalarda bu psikotrop ilaç gruplarının olası metabolik etkileri dışlanamamıştır. Gelecekte daha geniş örneklemlerde yapılacak çok merkezli araştırmalar, takip çalışmaları ve psikotrop ilaçların olası metabolik etkilerini kontrol ederek yapılacak araştırmalar şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında karotis intima media kalınlığı ve ABI değerlerinin yeniden yorumlanmasına yardımcı olabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, şizofreni ve bipolar bozukluk tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında karotis intima-media kalınlığı ve ayak bileği-kol basınç indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde bu hasta gruplarında kardiyovasküler parametrelerde artış olduğunu gösteren bulgulara karşın, çalışmamızın sonuçlarının farklılık göstermesi, hasta grubumuzun 18-40 yaş arasındaki bireylerden oluşması ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıkları bulunan bireylerin dışlanmasından kaynaklanmış olabilir. Bu durum, subklinik kardiyovasküler değişikliklerin genç yaş gruplarında henüz belirgin hale gelmemiş olabileceğini ve bu tür değişikliklerin genellikle ileri yaşta veya eşlik eden komorbid durumlarla birlikte daha belirgin olabileceğini

düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmamızın hasta grubunda psikotrop ilaç kullanımı gibi değişkenlerin, kardiyovasküler parametreler üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir. Bu, farklı sonuçların elde edilmesinde bir diğer önemli faktör olabilir. Buna ek olarak, örneklem grubunun genç ve sağlıklı bireylerden oluşması, subklinik ateroskleroz gibi erken dönem değişikliklerin tespit edilmesini sınırlamış olabilir. Çalışmamız, bu hasta gruplarında kardiyovasküler parametrelerin heterojenliğini anlamak ve daha doğru genellemeler yapabilmek için daha geniş kapsamlı ve farklı yaş gruplarını içeren araştırmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak araştırmalarda, şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında psikotrop ilaç kullanımı ve yaşam tarzı faktörlerinin vasküler parametreler üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemek faydalı olacaktır. Bunun yanı sıra, ilk epizot hastalar, ilaç kullanmayan bireyler ve birinci derece akrabaları içeren geniş kapsamlı çalışmaların yapılması, bu bulguların genellenebilirliğini artırabilir ve literatürdeki farklılıkların nedenlerini açıklığa kavuşturabilir. Bu tür çalışmalar, erken tanı ve müdahale stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayarak, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi kronik hastalıklarda kardiyovasküler risklerin yönetiminde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanıyabilir.

7.KAYNAKÇA

- [1] C. Ünsal *et al.*, “Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 9, pp. 1531–1537, Oct. 2013, doi: 10.2147/NDT.S52030.
- [2] Ç. H. Yeloğlu, “ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK,” *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, pp. 41–41, Jun. 2017, doi: 10.17944/mkutfd.323344.
- [3] T. Kalelioğlu *et al.*, “Atherogenic index of plasma as a cardiovascular risk marker in manic, depressive, and euthymic stages of bipolar disorder,” *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, vol. 46, no. 1, pp. 32–38, Jan. 2018, doi: 10.5543/tkda.2017.23350.
- [4] T. H. Khan, F. A. Farooqui, and K. Niazi, “Critical Review of the Ankle Brachial Index,” 2008.
- [5] C. Ünsal *et al.*, “Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 9, pp. 1531–1537, Oct. 2013, doi: 10.2147/NDT.S52030.

- [6] I. R. Winship *et al.*, “An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia,” Jan. 01, 2019, *SAGE Publications Inc.* doi: 10.1177/0706743718773728.
- [7] R. I. G. Holt, “The prevention of diabetes and cardiovascular disease in people with schizophrenia,” *Acta Psychiatr Scand*, vol. 132, no. 2, pp. 86–96, Aug. 2015, doi: 10.1111/acps.12443.
- [8] A. Çataloluk and A. Buran, “Şizofreni Bozukluğunun Tarihi, Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Tedavisi (The History, Epidemiology, Etiology and Treatment of Schizophrenia Disorder),” *Türk Turizm Arastirmalari Dergisi*, Jul. 2023, doi: 10.26677/tr1010.2023.1256.
- [9] T. A. Ban, “Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia: A history of the diagnosis of schizophrenia,” Aug. 2004. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.05.021.
- [10] E. Kraepelin, A. Meyer, and B. J. Michael Tueth, “Medical Classics,” 1995.
- [11] R. Tandon, “The Nosology of Schizophrenia. Toward DSM-5 and ICD-11.,” Sep. 2012. doi: 10.1016/j.psc.2012.06.001.
- [12] A. Çataloluk and A. Buran, “Şizofreni Bozukluğunun Tarihi, Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Tedavisi (The History, Epidemiology, Etiology and Treatment of Schizophrenia Disorder),” *Türk Turizm Arastirmalari Dergisi*, Jul. 2023, doi: 10.26677/tr1010.2023.1256.
- [13] G. Karakuş, Y. Kocal, and D. Sert, “Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi,” *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, vol. 26, no. 2, pp. 251–251, Jun. 2017, doi: 10.17827/aktd.303574.
- [14] A. Çataloluk and A. Buran, “Şizofreni Bozukluğunun Tarihi, Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Tedavisi (The History, Epidemiology, Etiology and Treatment of Schizophrenia Disorder),” *Türk Turizm Arastirmalari Dergisi*, Jul. 2023, doi: 10.26677/tr1010.2023.1256.
- [15] R. L. Barkin and S. Barkin, “Introduction,” Jul. 2012. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.03.012.
- [16] “Psikiyatri Uygulamaları Dergisi®.” Accessed: Dec. 15, 2024. [Online]. Available: https://journals.lww.com/practicalpsychiatry/abstract/2003/11000/the_causes_of_schizophrenia__neurodevelopment_and.7.aspx
- [17] M. Hunter Peter Wr Woodruff, “History and aetiology History, aetiology, and symptomatology of schizophrenia daniel t-y tsoi,” 2008.
- [18] S. Jauhar, M. Johnstone, and P. J. McKenna, “Schizophrenia,” *The Lancet*, vol. 399, no. 10323, pp. 473–486, Jan. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X.
- [19] M. I. Lobato, P. Belmonte-De-Abreu, D. Knijnik, B. Teruchkin, E. Ghisolfi, and A. Henriques, “Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia,” 2001.

- [20] R. Tandon *et al.*, “Definition and description of schizophrenia in the DSM-5,” Oct. 2013. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028.
- [21] F. Biedermann and W. W. Fleischhacker, “Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11,” Aug. 01, 2016, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/S1092852916000316.
- [22] S. Yazar *et al.*, “61 ŞİZOFRENİ VE TEDAVİSİ,” 2018.
- [23] A. Çataloluk and A. Buran, “Şizofreni Bozukluğunun Tarihi, Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Tedavisi (The History, Epidemiology, Etiology and Treatment of Schizophrenia Disorder),” *Türk Turizm Arastirmalari Dergisi*, Jul. 2023, doi: 10.26677/tr1010.2023.1256.
- [24] G. Karakuş, Y. Kocal, and D. Sert, “Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi,” *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, vol. 26, no. 2, pp. 251–251, Jun. 2017, doi: 10.17827/aktd.303574.
- [25] R. L. Barkin and S. Barkin, “Introduction,” Jul. 2012. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.03.012.
- [26] U. McCormick, B. Murray, and B. Mcnew, “Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses,” Sep. 01, 2015, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1002/2327-6924.12275.
- [27] M. Alda and M. Manchia, “Personalized management of bipolar disorder,” Mar. 16, 2018, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.005.
- [28] P. J. Harrison, J. R. Geddes, and E. M. Tunbridge, “The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder,” Jan. 01, 2018, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.tins.2017.10.006.
- [29] I. Grande, M. Berk, B. Birmaher, and E. Vieta, “Bipolar disorder,” Apr. 09, 2016, *Lancet Publishing Group*. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- [30] P. J. Harrison, J. R. Geddes, and E. M. Tunbridge, “The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder,” Jan. 01, 2018, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.tins.2017.10.006.
- [31] L. Tondo, G. H. Vázquez, and R. J. Baldessarini, “Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Depression and Mania in Bipolar Disorder,” *Curr Neuropsychopharmacol*, vol. 15, pp. 353–358, 2017, doi: 10.2174/1570159X14666160606210.
- [32] J. Angst and R. Sellaro, “NATURAL HISTORY Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder,” 2000.
- [33] P. J. Harrison, J. R. Geddes, and E. M. Tunbridge, “The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder,” Jan. 01, 2018, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.tins.2017.10.006.
- [34] M. Alda and M. Manchia, “Personalized management of bipolar disorder,” Mar. 16, 2018, *Elsevier Ireland Ltd*. doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.005.

- [35] M. Bauer and A. Pfennig, "Epidemiology of bipolar disorders," 2005, *Blackwell Publishing Inc.* doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.463003.x.
- [36] A. J. Rush, "Toward an Understanding of Bipolar Disorder and Its Origin," 2003.
- [37] T. A. Rowland and S. Marwaha, "Epidemiology and risk factors for bipolar disorder," Sep. 01, 2018, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/2045125318769235.
- [38] U. McCormick, B. Murray, and B. Mcnew, "Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses," Sep. 01, 2015, *Blackwell Publishing Ltd.* doi: 10.1002/2327-6924.12275.
- [39] I. Grande, M. Berk, B. Birmaher, and E. Vieta, "Bipolar disorder," Apr. 09, 2016, *Lancet Publishing Group.* doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- [40] M. Alda and M. Manchia, "Personalized management of bipolar disorder," Mar. 16, 2018, *Elsevier Ireland Ltd.* doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.005.
- [41] T. A. Rowland and S. Marwaha, "Epidemiology and risk factors for bipolar disorder," Sep. 01, 2018, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/2045125318769235.
- [42] Ç. H. Yeloğlu, "ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK," *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, pp. 41–41, Jun. 2017, doi: 10.17944/mkutfd.323344.
- [43] T. A. Rowland and S. Marwaha, "Epidemiology and risk factors for bipolar disorder," Sep. 01, 2018, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/2045125318769235.
- [44] T. Safiye, M. Gutić, A. Milidrag, J. Dubljanin, and A. G. Cikotić, "Bipolar Disorder: Etiology, Clinical Picture, Prognosis, and Treatment." [Online]. Available: <http://meddocsonline.org/>
- [45] Ç. H. Yeloğlu, "ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK," *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, pp. 41–41, Jun. 2017, doi: 10.17944/mkutfd.323344.
- [46] Ç. H. Yeloğlu, "ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK," *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, pp. 41–41, Jun. 2017, doi: 10.17944/mkutfd.323344.
- [47] T. A. Rowland and S. Marwaha, "Epidemiology and risk factors for bipolar disorder," Sep. 01, 2018, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/2045125318769235.
- [48] E. Vieta *et al.*, "Bipolar disorders," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, Mar. 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.8.
- [49] U. McCormick, B. Murray, and B. Mcnew, "Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses," Sep. 01, 2015, *Blackwell Publishing Ltd.* doi: 10.1002/2327-6924.12275.

- [50] M. Bauer and A. Pfennig, "Epidemiology of bipolar disorders," 2005, *Blackwell Publishing Inc.* doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.463003.x.
- [51] I. Grande, M. Berk, B. Birmaher, and E. Vieta, "Bipolar disorder," Apr. 09, 2016, *Lancet Publishing Group.* doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- [52] G. Marzani, "Bipolar Disorders: Evaluation and Treatment," 2021. [Online]. Available: www.aafp.org/afp
- [53] U. McCormick, B. Murray, and B. Mcnew, "Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses," Sep. 01, 2015, *Blackwell Publishing Ltd.* doi: 10.1002/2327-6924.12275.
- [54] G. Marzani, "Bipolar Disorders: Evaluation and Treatment," 2021. [Online]. Available: www.aafp.org/afp
- [55] "dsm 5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı Ertuğrul... - Google Akademik." Accessed: Dec. 15, 2024. [Online]. Available: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=dsm+5+tan%C4%B1+%C3%B6l%C3%A7%C3%BCtleri+ba%C5%9Fvuru+el+kitab%C4%B1+Ertu%C4%9Fru+k%C3%B6r%C4%9Flu&btnG=
- [56] M. Bauer and A. Pfennig, "Epidemiology of bipolar disorders," 2005, *Blackwell Publishing Inc.* doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.463003.x.
- [57] U. McCormick, B. Murray, and B. Mcnew, "Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses," Sep. 01, 2015, *Blackwell Publishing Ltd.* doi: 10.1002/2327-6924.12275.
- [58] G. Marzani, "Bipolar Disorders: Evaluation and Treatment," 2021. [Online]. Available: www.aafp.org/afp
- [59] A. L. Price and G. R. Marzani-Nissen, "Bipolar Disorders: A Review," 2012. [Online]. Available: www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician483
- [60] I. Grande, M. Berk, B. Birmaher, and E. Vieta, "Bipolar disorder," Apr. 09, 2016, *Lancet Publishing Group.* doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- [61] P. J. Harrison, J. R. Geddes, and E. M. Tunbridge, "The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder," Jan. 01, 2018, *Elsevier Ltd.* doi: 10.1016/j.tins.2017.10.006.
- [62] I. Grande, M. Berk, B. Birmaher, and E. Vieta, "Bipolar disorder," Apr. 09, 2016, *Lancet Publishing Group.* doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- [63] I. Grande, M. Berk, B. Birmaher, and E. Vieta, "Bipolar disorder," Apr. 09, 2016, *Lancet Publishing Group.* doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- [64] A. L. Price and G. R. Marzani-Nissen, "Bipolar Disorders: A Review," 2012. [Online]. Available: www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician483

- [65] G. Marzani, “Bipolar Disorders: Evaluation and Treatment,” 2021. [Online]. Available: www.aafp.org/afp
- [66] F. H. Beşir *et al.*, “Normal values correlates’ of carotid intima- media thickness and affecting parameters in healthy adults,” *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, vol. 12, no. 5, pp. 427–433, 2012, doi: 10.5152/akd.2012.127.
- [67] M. Bauer, S. Caviezel, A. Teynor, R. Erbel, A. A. Mahabadi, and A. Schmidt-Trucksäss, “Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis,” Oct. 25, 2012, *SMW supporting association*. doi: 10.4414/smw.2012.13705.
- [68] B. Alan, S. Hattapoğlu, A. Dusak, and A. Aktan, “Relationship of intima-media thickness with Gensini score that determines the severity of coronary artery disease,” *Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi*, vol. 42, no. 4, Dec. 2015, doi: 10.5798/diclemedj.0921.2015.04.0616.
- [69] C. Ünsal *et al.*, “Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 9, pp. 1531–1537, Oct. 2013, doi: 10.2147/NDT.S52030.
- [70] Ö. Karabay *et al.*, “İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması,” *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 20, no. 3, pp. 450–457, 2012, doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2012.089.
- [71] B. M. Bridgwood, A. T. O. Nickinson, J. S. M. Houghton, C. J. Pepper, and R. D. Sayers, “Knowledge of peripheral artery disease: What do the public, healthcare practitioners, and trainees know?,” Jun. 01, 2020, *SAGE Publications Ltd*. doi: 10.1177/1358863X19893003.
- [72] G. R. Shamaki, F. Markson, D. Soji-Ayoade, C. C. Agwuegbo, M. O. Bamgbose, and B. M. Tamunoinemi, “Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review,” Nov. 01, 2022, *Elsevier Inc*. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101082.
- [73] A. M. Armas-Padrón, M. Sicilia-Sosvilla, S. Rodríguez-Bello, M. D. López-Carmona, P. Ruiz-Esteban, and D. Hernández, “Abnormal ankle-brachial index, cardiovascular risk factors and healthy lifestyle factors in hypertensive patients: prospective cohort study from a primary care urban population,” *BMC Primary Care*, vol. 23, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12875-022-01837-1.
- [74] C. Ünsal *et al.*, “Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 9, pp. 1531–1537, Oct. 2013, doi: 10.2147/NDT.S52030.
- [75] L. R. Jørgensen *et al.*, “Peripheral artery disease in patients with schizophrenia as compared to controls,” *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 23, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/s12872-023-03143-9.

- [76] F. Izci, B. Ayik, S. Izci, Ç. Cemaller, and M. Erdemli, “DETERMINING THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER,” *Psychiatr Danub*, vol. 35, no. 2, pp. 187–198, 2023, doi: 10.24869/psyd.2023.187.
- [77] R. E. Nielsen, J. Banner, and S. E. Jensen, “Cardiovascular disease in patients with severe mental illness,” Feb. 01, 2021, *Nature Research*. doi: 10.1038/s41569-020-00463-7.
- [78] V. S. Marshe *et al.*, “C-reactive protein and cardiovascular risk in bipolar disorder patients: A systematic review,” Oct. 03, 2017, *Elsevier Inc*. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.026.
- [79] A. M. Armas-Padrón, M. Sicilia-Sosvilla, S. Rodríguez-Bello, M. D. López-Carmona, P. Ruiz-Esteban, and D. Hernández, “Abnormal ankle-brachial index, cardiovascular risk factors and healthy lifestyle factors in hypertensive patients: prospective cohort study from a primary care urban population,” *BMC Primary Care*, vol. 23, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12875-022-01837-1.
- [80] G. R. Shamaki, F. Markson, D. Soji-Ayoade, C. C. Agwuegbo, M. O. Bamgbose, and B. M. Tamunoinemi, “Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review,” Nov. 01, 2022, *Elsevier Inc*. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101082.
- [81] Ö. Karabay *et al.*, “İskemik periferik arter hastalığı: Bir tarama çalışması,” *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 20, no. 3, pp. 450–457, 2012, doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2012.089.
- [82] T. K. Street, “Ankle-Brachial Index for the Assessment of Peripheral Arterial Disease in the Emergency Department,” *Adv Emerg Nurs J*, vol. 44, no. 1, pp. 34–40, Jan. 2022, doi: 10.1097/TME.0000000000000385.
- [83] C. Ünsal *et al.*, “Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 9, pp. 1531–1537, Oct. 2013, doi: 10.2147/NDT.S52030.
- [84] T. Erkmen, C. Sahin, and F. Aricioglu, “The Inflammatory Mechanisms in Schizophrenia,” *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*, p. 1, 2015, doi: 10.5455/musbed.20150604063023.
- [85] Y. H. Balcioğlu, H. Gökçay, Ü. H. Yeşilkaya, and M. N. Namli, “Blood Viscosity and Inflammation in First-Episode and Acute Exacerbations of Schizophrenia: A Case-Control Study with Healthy Controls,” *Noropsikiyatri Arsivi*, vol. 60, no. 3, pp. 265–270, Sep. 2023, doi: 10.29399/npa.28394.
- [86] S. Karabulut, I. Taşdemir, U. Akcan, C. I. Küçükali, E. Tüzün, and S. Çakır, “Inflammation and neurodegeneration in patients with early-stage and chronic bipolar disorder,” *Türk Psikiyatri Dergisi*, vol. 30, no. 2, 2019, doi: 10.5080/u18376.

- [87] O. Ekinçi and A. E. Ekinçi, "Inflammatory parameters and blood lipid values across the different mood states in patients with bipolar disorder," *Klinik Psikiyatri Dergisi*, vol. 23, no. 4, pp. 414–422, 2020, doi: 10.5505/kpd.2020.98216.
- [88] O. İmre, "Evaluation of Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width And Red Cell Distribution Width İn Bipolar Disorder," *Van Medical Journal*, vol. 30, no. 2, pp. 184–192, 2023, doi: 10.5505/vtd.2023.14227.
- [89] Þ. Mýsrly *et al.*, "Psikiyatri Servisinde Yatan Hastalar için Etkileşimsel Gözlem Ölçeði: Güvenirlilik, Geçerlik ve Faktör Yapısının İnceleyen Bir Çalışma."
- [90] C. Ünsal *et al.*, "Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia," *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 9, pp. 1531–1537, Oct. 2013, doi: 10.2147/NDT.S52030.
- [91] A. Cansız, B. Ince, K. Altınbaş, and E. Kurt, "Evaluation of mortality causes among patients with bipolar disorder in a specialized mood clinic," *Klinik Psikiyatri Dergisi*, vol. 21, no. 4, pp. 389–396, 2018, doi: 10.5505/kpd.2018.75547.
- [92] T. Taşkın Uyan, A. Köroğlu, and Ç. Hocaoglu, "Şizofreni: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi Yaklaşımlarında Güncel Durum Şizofreni: Güncel Durum," 2023.
- [93] Ç. EKER, "Evaluation and Treatment of Cognitive Dysfunctions in Schizophrenia and Bipolar Disorder," *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar*, vol. 16, no. 2, pp. 271–278, Jun. 2024, doi: 10.18863/pgy.1324883.
- [94] S. Priebe, R. Warner, T. Hubschmid, and I. Eclde, "Employment, Attitudes Toward Work, and Quality of Life Among People With Schizophrenia in Three Countries Downloaded from," 2016. [Online]. Available: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/>
- [95] K. Urlic and P. Lentin, "Exploration of the occupations of people with schizophrenia," *Aust Occup Ther J*, vol. 57, no. 5, pp. 310–317, Oct. 2010, doi: 10.1111/j.1440-1630.2010.00849.x.
- [96] E. E. Michalak, L. N. Yatham, V. Maxwell, S. Hale, and R. W. Lam, "The impact of bipolar disorder upon work functioning: a qualitative analysis," 2007.
- [97] B. B. Dean, D. Gerner, and R. H. Gerner, "A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in bipolar disorder," 2004. doi: 10.1185/030079903125002801.
- [98] A. İnaltekin and İ. Yağci, "Evaluation of Simple Markers of Inflammation and Systemic Immune Inflammation Index in Schizophrenia, Bipolar Disorder Patients and Healthy Controls," *Türk Psikiyatri Dergisi*, vol. 34, no. 1, pp. 11–15, 2023, doi: 10.5080/u26248.

- [99] T. Kalelioğlu, A. Genç, N. Karamustafalıoğlu, and M. Emül, “BIPOLAR DISORDER AND INFLAMMATION,” *Journal of Mood Disorders*, p. 1, 2017, doi: 10.5455/jmood.20170203100427.
- [100] Y. Kapıcı *et al.*, “Investigation of carotid intima-media thickness in patients with schizophrenia,” *BMC Psychiatry*, vol. 24, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s12888-024-05496-7.
- [101] Y. Kapıcı *et al.*, “Investigation of carotid intima-media thickness in patients with schizophrenia,” *BMC Psychiatry*, vol. 24, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s12888-024-05496-7.
- [102] P. Selvaggi *et al.*, “Reduced cortical cerebral blood flow in antipsychotic-free first-episode psychosis and relationship to treatment response,” *Psychol Med*, vol. 53, no. 11, pp. 5235–5245, Aug. 2023, doi: 10.1017/S0033291722002288.
- [103] Y. Alharbi and R. A. M. Al Saffar, “Anatomical study of variations in the configurations of the circle of Willis in relation to age, sex, and diameters of the components,” *Anat Cell Biol*, Dec. 2024, doi: 10.5115/acb.24.020.
- [104] V. Aboyans *et al.*, “AHA Scientific Statement Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia Aims and Scope,” 2012, doi: 10.1161/CIR.0b013e318276fbcf/-/DC1.
- [105] S. Casey, S. Lanting, C. Oldmeadow, and V. Chuter, “The reliability of the ankle brachial index: A systematic review,” Aug. 02, 2019, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s13047-019-0350-1.
- [106] C. Ünsal *et al.*, “Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia,” *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 9, pp. 1531–1537, Oct. 2013, doi: 10.2147/NDT.S52030.

SOSYODEMOGRAFİK FORM

Ad/Soyad:

Yaş:

Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek
Eğitim Durumu: 1. İlkokul 2. İlköğretim. 3. Lise. 4. Üniversite
Medeni Durum: 1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış/Dul
Çalışma Durumu: 1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor
Sigara Kullanımı: 1. Var 2. Yok
Alkol Kullanımı: 1. Var 2. Yok
Madde Kullanımı: 1. Var 2. Yok

Şizofreni veya Bipolar Hastalara Dair Bilgiler

Hastalık: 1. Şizofreni 2. Bipolar Bozukluk

Hastalık Süresi:Yıl

Yatış Sayısı:Kez

Halen Kullandığı İlaçlar:



T.C.
ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
19/12/2023	4	2023/4-7

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Atilla TEKİN ‘Şizofreni veya bipolar bozukluk tanılı hastalarda karotis media intima kalınlığı ve ayak bileği-kol basınç indeksinin sağlıklı kontrollilerle karşılaştırılması’proje için hazırlanmış olan ve 04/12/2023 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri’nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)
Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)
Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)
Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(İmza)
Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)
Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(İmza)
Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(İmza)
Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)
Doç.Dr. Bilal EGE
Üye

(İmza)
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ
Üye

(İmza)
Doç. Dr. Erman ALTUNIŞIK
Üye

(İmza)
Doç.Dr. Serdar OLT
Üye

(İmza)
Doç.Dr. Talip KARAÇOR
Üye