

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANTİDEPRESAN KULLANIMINA BAĞLI
MANİK/HİPOMANİK KAYMA YAŞAYAN HASTALAR
İLE İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞU TANISI
OLAN HASTALARIN KLİNİK VE SOSYODEMOGRAFİK
VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Zafer SUBAŞI

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2017

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANTİDEPRESAN KULLANIMINA BAĞLI
MANİK/HİPOMANİK KAYMA YAŞAYAN HASTALAR
İLE İKİ UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞU TANISI
OLAN HASTALARIN KLİNİK VE SOSYODEMOGRAFİK
VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zafer SUBAŞI

**Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Çınar YENİLMEZ**

ESKİŞEHİR

2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

TC.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Zafer SUBAŞI'na ait “Antidepresan Kullanımına Bağlı Manik/Hipomanik Kayma Yaşayan Hastalar İle İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanısı Olan Hastaların Klinik Ve Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Çınar YENİLMEZ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Gökay AKSARAY Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez danışmanım olarak çalışmamın her aşamasında bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. Çınar YENİLMEZ'e; bilgi ve deneyimleri ile eğitim süresince bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Cem KAPTANOĞLU'na, Prof. Dr. Gökay AKSARAY'a, Doç. Dr. Altan EŞSİZOĞLU'na, Doç. Dr. Gülcan GÜLEÇ'e, Yrd. Doç. Dr. Ferdi KÖŞGER'e, Yrd. Doç. Dr. Ali Ercan ALTINÖZ'e; birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım vaka belirleme ve toplama sürecinde yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma; tezimin istatistiklerinin hazırlamasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. Hülya ÖZEN(YILMAZ)'e yardımları ve destekleri için içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Subaşı, Z. Antidepresan Kullanımına Bağlı Manik/Hipomanik Kayma Yaşayan Hastalar İle İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu Tanısı Olan Hastaların Klinik Ve Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Bu çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğinde takip edilen ötimik dönemdeki İkiuçlu Duygudurum Bozukluğu (İUDB) tanılı hastalar ile daha önce mani/ hipomani öyküsü olmayan ve antidepresan kullanımına bağlı manik/hipomanik kayma (h/MK) yaşayan hastaların klinik ve sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması, h/MK grubu hastalarının özelliklerinin belirlenmesi ile sınıflandırma sistemlerine katkıda bulunulması ve tedavi özellikleri konusunda farkındalığın artırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 01.03.2015 ile 30.08.2016 tarihleri arasında başvuran ötimik dönemde İUDB tanılı hastalar ile h/MK yaşayan 120 hasta alındı. Hastalar İUDB grubunu oluşturan 80 ve h/MK grubunu oluşturan 40 hasta olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınanlar ile DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) ile görüşmeler yapıldı. Sosyodemografik verilerin kaydedilmesi, klinik durumun saptanması ve işlevselliğin değerlendirilmesi amacıyla Sosyodemografik veri formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGDÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGİÖ) ve Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BB-İÖ) uygulandı. Çalışmamızda İUDB grubu ile h/MK grubu arasında sosyodemografik veriler açısından fark olmadığı, h/MK grubunun daha sık depresif atak yaşadığı, manik/hipomanik atak sıklığının her iki grup arasında eşit olduğu ve gruplar arasında işlevsellik açısından fark olmadığı saptandı. Depresif şikâyetlerle gelen ve özellikle ilk depresif dönemi olan hastaların öyküsü özellikle hipomanik dönemler açısından ayrıntılı değerlendirilmeli, Hastaların İUDB açısından risk grubunda olabileceğini gösteren klinik ve sosyodemografik özelliklerine dikkat edilmeli, tedavi planı bu bilgiler ışığında yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: depresyon ile başlangıç gösterme, antidepresana bağlı manik kayma, iki uçlu duygudurum bozukluğu, işlevsellik.

ABSTRACT

Subaşı, Z. Comparison of clinical and sociodemographic data of patients with manic/hypomanic switch associated with antidepressant use and patients with bipolar disorder, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Mental Health and Diseases Specialization Thesis, Eskişehir, 2017.

The present study aimed to compare the clinical and sociodemographic characteristics of the patients in the euthymic period with bipolar disorder (BD) who were follow up patients at Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Psychiatry Clinic, and the patients in the euthymic period with manic/hypomanic switch associated with antidepressant (h/MS) who had no previous medical history of mania/hypomania, to make contribution to classification systems by specifying the characteristics of h/MS group of patients, and to increase the awareness about treatment features. 120 patients in the euthymic period with BD diagnosis and experience h/MS that consulted between 01.03.2015 and 30.08.2016 were included. The patients were divided into two groups as 80 patients constituting BD group and the 40 patients constituting h/MS group. Participants were interviewed with a structured clinical interview (SCID-I) for DSM-IV. In order to record sociodemographic data, to determine the clinical condition and to evaluate the functionality; Sociodemographic Data Form, Young Mania Rating Scale (YMRS), the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Global Assessment of Functioning Scale (GAFS), and Bipolar Disorder Functioning Scale (BDFS) were applied. In the present study it was found that there was no difference between the BD group and h/MS group in terms of sociodemographic data, h/MS group experienced depressive episodes more often, the frequency of manic/hypomanic episodes was the same for both groups, and there was no difference in terms of functionality between the groups. Clinical history of patients with depressive complaints, especially those with the first depressive episode, should be evaluated in detail in terms of hypomanic episodes. Attention should be paid to clinical and sociodemographic features that indicate that patients may be at risk for BD. Treatment plan should be arranged in accordance with that information.

Key Words: depressive onset, manic switch associated with antidepressants, bipolar mood disorder, functionality.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İkiuçlu Duygudurum Bozukluğu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Güncel sınıflandırma	5
2.1.4. Epidemiyoloji	9
2.1.5. Etiyoloji	11
2.1.6. Klinik Gidiş ve Sonlanış	15
2.2. İkiuçlu ve Tekuçlu depresyon arasındaki farklar ile Manik kayma	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Örnekleme	19
3.2. Yöntem	20

	Sayfa
3.3. Veri Toplama Araçları	20
3.4. İstatistiksel analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50
EKLER	
EK 1: Sosyodemografik Veri Formu	
EK 2: Young Mani Derecelendirme Ölçeği	
EK 3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	
EK 4: İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği	
EK 5: Klinik Global İzlenim Ölçeği	
EK 6: Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği	
EK 7: Aydınlatılmış Onam Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AD	Antidepresan
AP	Antipsikotik
BB-İÖ	Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CGİÖ	Klinik Global İzlenim Ölçeği
DDB	Duygu Durum Bozuklukları
DDD	Duygu Durum Düzenleyicisi
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA	Gama-Amino Butirik Asit
h/MK	Antidepresana Bağlı Hipomanik ya da Manik Kayma
HDDÖ	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	Hipotalamo Pitüiter Adrenal Aks
HPT	Hipotalamo Pitüiter Tiroid Aks
HVA	Homovalinik Asit
İGDÖ	İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği
İUDB	İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu
İUİB	İki Uçlu ve İlişkili Bozukluklar
KBZ	Karbamazepin
Li	Lityum
MDB	Majör Depresif Bozukluk
OXC	Okskarbazepin
RDC	Research Diagnostic Criteria
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM

SNRI	Serotonin Noradrenalin Gerialım İnhibitörü
SSRI	Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörü
STEP-BD	Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder
T4	Tiroksin
TCA	Trisiklik Antidepresan
VPA	Valproik Asit
YMDÖ	Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Duygudurum Bozukluklarının DSM-IV-TR'ye Göre Yaşam Boyu Yaygınlığı	10
2.2. İkiuçlu ve Tekuçlu Depresyon Ayırıcı Özellikleri	18
4.1. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması	24
4.2. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun Aile Öyküsü, İlk Atak Özelliği, İlk Atak Yaşı ve Atak Sayıları Açısından Karşılaştırması	26
4.3. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun Depresif, Manik/Hipomanik ve Toplam Atak Frekanslarının Karşılaştırılması	27
4.4. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun İş Sahibi Olma ve Gelir Düzeyi Açısından Karşılaştırılması	28
4.5. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun İntihar Girişimi ve Sayısı Açısından Karşılaştırılması	29
4.6. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun Sigara ve Alkol/Madde Kullanımı Açısından Karşılaştırılması	30
4.7. h/MK Grubunda Manik Kaymaya Sebep Olan Antidepresanların Dağılımı	31
4.8. Grupların DDD Kullanımı Açısından Karşılaştırılması	32
4.9. Grupların AP ve AD Kullanımı Açısından Karşılaştırılması	33
4.10. Grupların İlaç Grupları Açısından Karşılaştırılması	34
4.11. Grupların İGDÖ, CGIÖ ve BB-İÖ Açısından Karşılaştırılması	35

1. GİRİŞ

İki uçlu duygudurum bozukluğu (İUDB) tekrarlayan depresif, manik, hipomanik ya da karma dönemleri olan ve bu dönemler arasında kişinin sağlıklı duyguduruma dönebildiği semptomsuz dönemler gösterdiği bir duygudurum bozukluğudur. İki uçlu duygudurum bozukluğu yaşam boyu görülme sıklığı, İUDB tip-1 için %1 iken, İUDB'nun tüm alt tiplerinin görülme sıklığı %5 gibi bir orana sahiptir (1).

İUDB Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM)-IV sınıflandırmasında duygudurum bozuklukları (DDB) başlığı altında tanımlanırken, DSM-V sınıflandırmasında İkiuçlu ve İlişkili Bozukluklar (İÜİB) başlığı altında tanımlanmıştır. Antidepresan kullanımına bağlı hipomanik/manik kayma (h/MK) DSM-IV sınıflamasında “Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu” başlığı altında sınıflandırılırken, DSM-V de İÜİB başlığı altında İUDB sınıflamasına dahil edilmiştir (2, 3).

DSM sınıflandırmasında h/MK ancak 2013 yılında yayımlanan DSM-V de İUDB olarak sınıflandırılrsa da Klerman 1981 (4) yılında, Akiskal ve ark. (5) ise 1999 yılında h/MK yaşayan hastaları “İUDB tip-3” olarak tanımlamışlardır. Bu bozuklukta bipolarite bulgularının daha yumuşak olduğu belirtilmektedir. Bu tip klinik durumlarda antidepresanların genetik yatkınlığı olan kişilerde gizli bipolariteyi açık hale getirdiği görüşü ileri sürülmektedir (6).

Baldessarini ve ark. (7) 2013 yılında yayınladıkları literatürde yayınlanmış vaka raporları ve vaka izlem çalışmalarını inceledikleri bir derleme çalışmalarında Major Depresif Bozukluk (MDB) tanısı aldıktan sonra antidepresan tedavi almaya başlayan hastalarda mani benzeri belirtiler görülme oranının %8.18 olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu derleme çalışmasına kaynak teşkil eden yapılan bazı izlem çalışmalarında bu oranın %39-40 gibi önemli oranlara ulaştığı da belirtilmiştir (8, 9).

İUDB'nda ilk atak sıklıkla depresyonla başlamaktadır (7, 10, 11). Sarısoy ve Pazvantoğlu (12)'nin İUDB tanılı depresyon dönemlerinde h/MK yaşayan ve yaşamayan hastalar arasındaki klinik ve sosyodemografik özellikleri karşılaştırdıkları çalışmalarında, h/MK gösteren grubun ilk atağının depresyon olma oranının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

İUDB tanısı ile takip edilen hastalarda ilk atak özelliğinin depresif olma oranının daha fazla olması nedeniyle bu hastalarda MDB tanısının çok sık konan yanlış bir tanı olduğu belirtilmektedir (11, 13, 14). Daha önce mani/ hipomani öyküsü olmayan ve h/MK yaşayan hastaların klinik özelliklerinin İUDB tanısı alan hastaların klinik özellikleri ile benzerlik gösterdiğini raporlayan ülkemizde yapılmış tez çalışmaları bulunmaktadır (15, 16). Tomruk ve ark. (17)'nin yaptıkları çalışmada da İUDB ile h/MK grubu arasında klinik olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada İUDB grubunun depresif dönemlerinin şiddeti h/MK grubunun depresif dönemlerinden daha şiddetli bulunmuştur. İUDB depresif dönemin doğru tanınması ve MDB'dan ayırt edilebilmesi doğru tedavi ve doğru yaklaşım için önemli yol gösterici olacaktır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğinde takip edilen ötimik dönemdeki İUDB hastalar ile daha önce mani/ hipomani öyküsü olmayan h/MK yaşayan ötimik dönemdeki hastaları klinik ve sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırmak, h/MK grubu hastalarının özelliklerini belirleyerek sınıflandırma sistemlerine katkıda bulunmak ve tedavi özellikleri konusunda farkındalığı arttırmaktır.

Hipotezler

- 1) İUDB tanısı olan hastalar ile h/MK yaşayan hastaların sosyodemografik özellikleri benzerlik göstermektedir.
- 2) h/MK grubunun depresif atak sayısı ve/veya frekansı İUDB hastalarına göre daha fazladır.
- 3) İUDB hastalarının manik/hipomanik atak sayısı ve/veya frekansı h/MK grubuna göre daha fazladır.
- 4) İUDB hastalarının ötimik dönemdeki işlevsellikleri h/MK grubuna göre daha iyidir.
- 5) h/MK grubunda halen antidepresan kullanım oranı İUDB grubuna göre daha fazladır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İkiçülu Duygudurum Bozukluğu

2.1.1. Tanım

İUDB belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan “manik” ve “depresif” ya da her ikisini de kapsayan “karma” (mikst) dönemlerin görüldüğü ve bu dönemler arasında kişinin oldukça sağlıklı duygudurum haline (ötömik) dönebildiği kronik bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (3, 18).

2.1.2. Tarihçe

M.Ö. yaklaşık 400 yıllarında Hipokrat ruhsal bozuklukları tanımlarken mani ve melankoli terimlerini kullanmıştır. M.S. 30 yıllarında Romalı hekim Celcus “De Medicina” adlı eserinde melankoliyi kara safra sebebiyle oluşan bir depresyon olarak tanımlamıştır. Yine Homeros’un İlyada’sındaki Aias (Ajax)’ın intiharı öyküsünde depresif bir tablo tanımlanmaktadır (19).

Kapadokyalı Aretaeus (MS. 150) günümüzde İUDB tip-1 olarak tanımlanan mani ve depresyon dönemlerinin tek bir hastada görülmesi durumunu günümüzdeki tanımına oldukça yakın bir şekilde tanımlanmıştır (20). Robert Burton’un 1621 yılında yazılan “Melankoli’nin Anatomisi” adlı eserinin depresyonla ilişkili yazılmış ilk İngilizce metin olduğu belirtilmektedir (19).

Jean-Philippe Esquirol 1840 yılında depresyon ve maninin kronik akıl hastalıklarında farklı olduğunu ortaya koyduğu ve onun öğrencileri olan Jules Baillarger ve Jean-Pierre Falret bu durumu “folie a double forme- çift biçimli delilik” ve “folie circulaire-döngüsel delilik” tanımlamaları ile açıkladıkları belirtilmektedir (18).

1882 yılında Karl Kahlbaum siklotimi terimini tanımlamıştır. 1899 yılında ise Kraepelin “manik depresif psikoz”u tanımlamıştır (19). Böylelikle hem hastalığın klinik görünümünü tanımlamış ve hem de duygudurum bozuklukları spektrumunun gelişiminin temellerini atmıştır. 1970 li yıllarda Amerikalı psikiyatrlar, St Louise’ de bir grup oluşturmuşlar ve DSM-III ’ün atası kabul edilen Araştırma Tanı Ölçütlerini (Research Diagnostic Criteria, RDC) geliştirirken kendilerine çıkış noktası olarak Kraepelin’i almışlardır (20). 1930’larda Bleuler “affektif bozukluklar” başlığı altında sadece depresif dönemle seyreden tabloya unipolar hastalık ve manik depresif

dönemlerle seyreden ya da sadece manik dönemlerle seyreden tabloya bipolar hastalık demiştir.

1959 yılında ise Avusturyalı bir bilim adamı olan Leonard İkiuçlu ve tekuçlu hastalık ayrımını yaparak sadece depresif ya da manik ataklarla seyreden tabloya tek uçlu hastalık, manik ve depresif ataklarla (daha sonra sadece manik ataklarda iki uçlu duruma dahil edilmiştir) seyreden tabloya da iki uçlu hastalık demiştir (18).

Klerman (4) 1981'de bipolar spektrum içerisinde altı grup tanımlamıştır.

Bipolar I : Mani ve depresyonun görüldüğü klinik gidiş. DSM'de İUDB tip 1 bozukluk sınıflandırmasına karşılık gelmektedir.

Bipolar II : Hipomani ve depresyonun görüldüğü klinik gidiş. DSM'de İUDB tip 2 bozukluk sınıflandırmasına karşılık gelmektedir.

Bipolar III : Antidepresanların neden olduğu mani yada hipomani. DSM-IV'de madde etkisine bağlı duygu durum bozukluğu sınıflandırmasına karşılık gelmekteyken DSM-V'de bu durum tedavinin fizyolojik etkileriyle açıklanamaması ve sendrom düzeyinde olması şartı ile mani yada hipomani sınıflandırmasına karşılık gelmektedir.

Bipolar IV : Siklotimik kişilik. DSM'de siklotimik bozukluk sınıflandırmasına karşılık gelmektedir

Bipolar V : Bipolar bozukluk aile öyküsü olan depresyon tabloları. DSM'de majör depresif bozukluk sınıflandırmasına karşılık gelmektedir.

Bipolar VI : Depresyon olmadan sadece mani görülen klinik gidiş. DSM'de İUDB tip 1 sınıflandırmasına karşılık gelmektedir .

Akiskal ve Pinto (5) 1999 yılında bipolar alt tiplerini aşağıdaki şekilde tanımlamışlardır.

Bipolar ½ : Şizobipolar bozukluk

Bipolar I : Manik- Depresif hastalık

Bipolar I ½ : Uzamış hipomani ve depresyon

Bipolar II : Spontan hipomanik dönemler ve depresyon

Bipolar II ½ : Siklotimiye eklenmiş depresyon

Bipolar III : Depresyon ve antidepresan ya da somatik sağaltımla ilişkili hipomani

Bipolar III ½ : Madde ve/ veya alkol kullanımıyla ilişkili duygudurum dalgalanmaları

Bipolar IV : Hipertimiye eklenen depresyon

2.1.3. Güncel Sınıflandırma (DSM)

MDB ile İUDB ilk kez 1980 yılında DSM-III de iki ayrı hastalık olarak değerlendirilmiş ve affektif bozukluklar adı altında ilk kez resmi sınıflandırma kapsamına alınmıştır. DSM III-R (1987) ile birlikte ise affektif bozukluklar tanımı yerine duygudurum bozuklukları tanımı getirilmiştir. 1994 yılında yayınlanan DSM-IV ile birlikte İUDB sınıflandırması; İUDB Tip-1, İUDB Tip-2, Siklotimik Bozukluk ve Başka Türü Adlandırılmayan İUDB şeklinde yeniden düzenlenmiş olup DSM-IV-TR (2000) ile birlikte bu sınıflandırmaya genel tıbbi duruma ve madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu alt tipleri eklenmiştir. 2013 yılında yayımlanan DSM-V ile birlikte daha önce duygudurum bozukluğu başlığı altında yer alan İUDB İUİB başlığı altında ele alınmıştır (2, 3, 18).

DSM-V'e Göre İkiüçlü ve İlişkili Bozukluk Tanı Ölçütleri (3)

İUDB tip 1 Bozukluğu: Bir ya da birden fazla manik ya da karışık atakla belirlidir, genellikle majör depresif ataklar eşlik eder.

İUDB tip 2 Bozukluğu: Bir ya da birden fazla majör depresif atak yanı sıra en az bir hipomanik atak olması ile belirlidir.

Siklotimik Bozukluk: En az 2 yıl süreyle bir manik atağın, tanı ölçütlerini karşılamayan hipomanik belirtilerin olduğu birçok dönemin ve bir majör depresif atağın tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu birçok dönemin olması ile belirlidir.

Maddenin/İlacın Yol Açtığı İkiüçlü ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğu madde entoksikasyonu ya da yoksunluğu sırasında veya ertesinde, ya da ilaç alımına bağlı olarak gelişmiştir.

Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı İkiüçlü ve İlişkili Bozukluk: Duygudurum bozukluğunun başka bir sağlık durumunun, doğrudan patofizyolojisi ile ilgili, bir sonucu olduğuna yönelik kanıtlar vardır.

Tanımlanmış Diğer Bir İkiüçlü ve İlişkili Bozukluk: Kısa süren hipomani ve major depresyon dönemleri, yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemleri ve major depresyon dönemleri, major depresyon öyküsü olmaksızın hipomani ve kısa süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır.

Tanımlanmamış İkiüçlü ve İlişkili Bozukluk: Tanımlanan bozukluklardan herhangi biri için tanı ölçütlerinin tam karşılanmadığı veya klinisyen tarafınca karşılanmamanın

özel nedeni belirlenmek istenmediğinde ya da daha özgül tanı koymak için yeterli zaman olmadığında kullanılır.

DSM-V'e Göre Manik Atak Tanı Ölçütleri (3)

A. En az bir hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün günün büyük bölümünde süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da iritabl, ayrı bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte olağan dışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum iritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur.

- 1) Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyozite.
- 2) Uyku gereksiniminde azalma.
- 3) Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
- 4) Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi.
- 5) Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir).
- 6) Amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon.
- 7) Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma.

C. Bu duygudurum bozukluğu, mesleki ya da toplumsal işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak, kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek kadar ağırdır ya da psikotik özellikler vardır.

D. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Not: Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir manik atak için, dolayısıyla İUDB tip 1 bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

DSM-V'e G6re Hipomanik Atak Tanı 6lç6tleri (3)

A. Kabarmış, taşkın ya da irritabl, olağandışı ve s6rekli bir duygudurumun varlığı ile, etkinlikte ve içsel g6te olağandışı ve s6rekli bir artışın olduğu ayrı bir d6nemin, en az 4 g6n, neredeyse her g6n g6n6n b6y6k b6l6m6nde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğu d6nemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden 66 ya da daha fazlası (duygudurum irritabl ise d6rd6) belirgin olarak bulunur:

- 1) Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyozite.
- 2) Uyku gereksiniminde azalma.
- 3) Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
- 4) Fikir uuşmaları ya da d6ř6ncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi.
- 5) Dikkat dağınlıklığı.
- 6) Amaca y6nelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon.
- 7) K6t6 sonuçlar doğurma olasılığı y6ksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma.

C. Bu d6nem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda oluğundan çok daha farklı bir şekilde işlevselliğinde belirgin bir değişiklik olduğu bir d6nem olarak g6r6l6r.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarının da g6zlenebilir.

E. Bu d6nem, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik 6zellikler varsa mani d6nemi olarak tanımlanır.

F. Bu belirtiler bir maddenin ya da genel bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi sırasında ortaya çıkan ve s6z konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin 6tesinde sendrom d6zeyinde s6ren tam bir hipomani d6nemi, bir hipomani d6nemi tanısı için yeterli kanıttır.

DSM-V'e G6re Yeğin (Maj6r) Depresyon D6nemi (3)

A. İki haftalık bir d6nem sırasında, daha 6nceki işlevsellik d6zeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin ya da daha fazlasının bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama (anhedoni) olması gerekir.

(1) Hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının g6zlemesi ile belirli, hemen her g6n, yaklaşık g6n boyu s6ren depresif duygudurum

(2) Hemen her g6n, yaklaşık g6n boyu s6ren, t6m etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin 6oğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk almıyor olma.

(3) Perhizde değil iken 6nemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (6rn. ayda, v6cut kilosunun %5"inden fazlası olmak 6zere) ya da hemen her g6n iştahın azalmış ya da artmış olması.

(4) Hemen her g6n, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması

(5) Hemen her g6n, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması

(6) Hemen her g6n, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

(7) Hemen her g6n, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan su6luluk duygularının (hezeyan d6zeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan 6t6r6 kendini kınama ya da su6luluk duyma olarak değil)

(8) Hemen her g6n, d6ř6nme ya da d6ř6ncelerini belli bir konu 6zerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık

(9) Yineleyen 6l6m d6ř6nceleri, 6zg6l bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme d6ř6nceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek 6zere 6zg6l bir tasarının olması

B. Bu belirtiler klinik a6ıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da 6nemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu belirtiler bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

DSM-V'e GÖRE İKİUÇLU VE İLİŞKİLİ BOZUKLUK BELİRLEYİCİLERİ

Klinik Ölçütü (3)

- 1) Bunaltılı sıkıntı
- 2) Karma özellik gösteren
- 3) Hızlı döngülü
- 4) Melankoli özellikleri gösteren
- 5) Atipik özellikler gösteren
- 6) Psikotik özellikler gösteren
- 7) Katatoni ile giden
- 8) Doğum zamanı başlayan
- 9) Mevsimsel örüntü gösteren

Gidiş Ölçütü

- 1) Tam olmayan yatışma gösteren
- 2) Tam yatışma gösteren

Ağırlık (şiddet) Ölçütü

- 1) Ağır olmayan
- 2) Orta derece
- 3) Ağır

2.1.4. Epidemiyolojisi

Yaygınlık

Tüm psikiyatrik bozukluklar içinde en çok görülen MDB iken duygudurum bozuklukları grubunun yaşam boyu yaygınlığı ortalama %20 olarak belirtilmektedir (18, 19). İUDB nun spektrum olarak yaşam boyu yaygınlığının %5 gibi bir orana sahip olduğu, İUDB tip 1 in yaşam boyu yaygınlığının %0-2,4 olduğu, İUDB tip 2 nin yaşam boyu yaygınlığının %0.3-4.8 olduğu bildirilmektedir (19, 21). Merikangas ve ark.(1)'nin yaşam boyu ve 12 aylık yaygınlık çalışmasında İUDB tip 1 in yaşam boyu yaygınlığının %1 ve 12 aylık yaygınlığının %0.6 olduğu, İUDB tip 2 nin yaşam boyu yaygınlığının %1.1 ve 12 aylık yaygınlığının %0.8 olduğu bildirilmiştir.

Tablo.2.1. Duygudurum Bozukluklarının DSM-IV-TR'ye Göre Yaşam Boyu Yaygınlığı (2).

Duygudurum Bozukluğu	Yaşam boyu yaygınlık
Major Depresif Bozukluk	Kadın;%10-25 Erkek;%5-12
Distimik Bozukluk	% 6
Bipolar I Bozukluk	% 0.4-1.6
Bipolar II Bozukluk	% 0.5
Siklotimik Bozukluk	% 0.8-1.0

Yaş

İUDB tanılı hastaların hastalık başlangıç yaşının MDB tanılı hastalara göre daha erken yaşlarda başladığı bildirilmektedir. İUDB için başlangıç yaşı 20-30 arası yaşlar gösterilirken MDB başlangıç yaşı 30-40 arası yaşlar gösterilmektedir.

Başlangıç yaşı ile ilgili bilgilerde farklılık olduğu görülmektedir. Bunun sebebi olarak ise hastaların genelde ilk hastaneye başvuru yaşının belirtilerin başlangıcından sonra olması gösterilmektedir (19, 22).

Cinsiyet

İUDB için kadın ve erkekte yaşam boyu yaygınlığın eşit olduğu bildirilmektedir (19, 22). Ülkemizde yapılan yaygınlık çalışmalarında da kadın erkek oranının eşit olduğu bildirilmiştir (23, 24).

Mani dönemlerinin erkeklerde, depresif dönemlerin ise kadınlarda daha fazla gözlemlendiği, kadınların daha fazla İUDB tip 2, karma dönem ve hızlı döngülü tanısı aldığı bildirilmektedir (19, 22). Kadınlarda erkeklere oranla hem depresyon hem de mani görülme yaşının daha geç yaşlar olduğu bildirilmektedir (22).

Medeni Durum

İUDB'nun boşanmış ve bekar kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmekte ancak bu durumun erken yaşta başlayan hastalık sebebiyle kişilerin evliliklerinin aile içi geçimsizliğe bağlı bitmesi ile de açıklanabileceği bildirilmektedir. Ülkemizdeki çalışmalarda ise yurt dışı çalışmalara göre evli olma oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmektedir (23).

Eğitim

İUDB Üniversite mezunu olmayanlarda olanlara göre daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Bu durumun hastalığın erken yaşta başlamasıyla açıklanabileceği belirtilmektedir (25). Bunun yanında yakın zamanda Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan yaygınlık çalışmasında DDB'lerinde eğitim düzeyine göre hastalık oranlarının anlamlı farklılık göstermediği raporlanmıştır (26).

2.1.5. Etiyoloji

İUDB'nda etiyoloji tam olarak aydınlatılamasada etiyolojik değerlendirmeler genetik etkenler, biyokimyasal etkenler, nöroendokrin etkenler, beyin devreleri ve psikodinamik etkenler başlıkları altında tartışılmakta ve İUDB etiyojisi ile ilgili açıklama cabaları sürdürölmektedir (18, 19, 27, 28).

Genetik Etkenler

Aile, ikiz ve evlat edinilenlerle ilgili çalışmalar diğer ruhsal bozukluklarda olduğu gibi İUDB'nda da önemli katkılar sunmaktadır.

İUDB tanısı olan kişilerin 1. Derece yakınlarında İUDB riski % 4,5 iken, MDB riski %14.8 ile bu orandan çok daha yüksektir (22). Genel popölasyondaki %1 lik duruma göre görölen bu artışın bozukluğun ailesel yatkınlığın rolünü gösterdiği belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda bu riskin %1.5-14.5 aralığında olduğu belirtilmektedir (29). Yine ebeveynlerin birinde DDB varsa çocuklarda hastalık görölme riskinin % 25-30 olduğu, her iki ebeveynde de varsa bu oranın kabaca iki katına çıktığı belirtilmektedir. Ailede DDB olan kişi sayısı arttıkça bu oran artmaktadır. (19, 29, 30).

İkiz çalışmaları İUDB ve diğer ruhsal rahatsızlıklarda genetik olanla çevresel olanı ayırt etmede önemli katkı sağladığı düşünölen yaklaşımlardır. Tüm DDB grubu birlikte ele alındığında monozigot ikizlerde hastalığın birliktelik gösterme oranının %70-90 iken İUDB'nda bu oranın %60-70 oranında, dizigot ikizlerde ise eş İUDB görölme oranının %20 olduğu belirtilmektedir (19, 29). Monozigot ikizinde İUDB olanlarda hastalık ortaya çıkma riskinin genel popölasyona göre ise yaklaşık 75 kat arttığı belirtilmektedir (22).

Evlat edinme çalışmaları ise çevresel etkenlere biyolojik etkenlerin ayrımını etkisini yapmada önemsenen bir başka alan olmuştur. Bu konudaki çalışmalarda biyolojik ailesinde hastalık olan kişilerde olmayanlara göre hastalığın daha fazla görülmesinin genetik etkiyi açıklayacağı öne sürülmektedir (29).

İUDB etiyojisinde rol alan genler üzerine yapılan bir çalışmada NRG1 (Neuregulin1) 8p12, DISC1 (Disrupted in schizophrenia) 1q42, BDNF (Brain derived neurotrophic factor) 11p13, COMT (Catechol-O-Metiltransferase) 22q11, G72 (D-Amino acid oxidase activator) 13q34 gen ve lokus bölgelerinin etiyojide rol oynadığı ileri sürülmektedir (31, 32).

Biyokimyasal Etkenler

DDB'nun etiyojisini açıklama çabaları son dönemlere kadar nörokimyasal açıdan monoamin teorileri üzerinden gitmekteydi. Günümüzde ise monoaminlerin kendilerinden çok reseptörlerine ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve bu reseptörlerin tetiklediği ikincil moleküler olaylara odaklanmaya başlamıştır (33-38).

Nöradrenerjik Sistem

İlk defa 1965'de öne sürülen "monoamin hipotezi" ile duygudurum bozukluklarının etiyojisinde monoaminler ilişkilendirilmeye başlanmış, manideki hiperaktivitenin noradrenalin fazlalığı ve depresyondaki motivasyon azalmasının da noradrenalin eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (39). Nöradrenerjik nöronların depresyon etiyojisindeki etkinliğinin üzerinde ilk önerilen teori sinaptik aralıktaki nörotransmitter miktarında azalma iken son yıllarda dikkatler nörotransmitter azalması sonucunda reseptörlerde oluşan down regülasyon ve bu reseptörlerin tetiklediği gen ekspresyonu ve büyüme faktörlerinin rol oynadığı moleküler olaylara kaymıştır. Manide ise monoaminlerin artışı ile oluştuğu ileri sürülmektedir (34). Nöradrenerjik etkinlikte artışın bir diğer kanıtı olarak ise bipolar bozuklukta noradrenalinin metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksi-feniletillenglikol'ün (MHPG) plazmada ve kortikal bölgelerde artış göstermesi gösterilmektedir (18, 19, 38, 40).

Serotonin Rolü

Günümüzde depresyon tedavisinde en çok kullanılmakta olan Selektif Serotonin Gerilim İnhibitör (SSRI)'lerinin depresyon tedavisindeki etkisi serotonin depresyonla en çok ilişki kurulan monoamin haline getirmiştir. Yine serotonin öncülü

L-triptofan yüksek dozlarda mani benzeri tablo oluşturmakta eksikliği ise depresif belirtiler ortaya çıkmasına neden olmaktadır (18, 19).

Dopaminin Rolü

Daha çok şizofreni etiyolojisi üzerindeki rolü üzerinde durulan dopamin monoamin nörotransmitter teorisinde depresyonda azaldığı manide ise arttığı düşünülen biyojenik aminlerden biridir (38). Bunu düşündüren durumlara dopamin miktarını azaltan rezepin gibi ilaçların depresif belirtilerle ilişkilendirilmesi örnek gösterilmektedir (19). Yine manide Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda dopamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeyinin artış gösterdiği belirtilmektedir (18).

Diğer Nörokimyasal Sistemlerin Rolü

Kolinerjik agonist ve antagonistlerin davranış ve duygudurum üzerine etkilerinin bipolar bozukluğun etiyolojisinde kolinerjik sistemin uzun süredir potansiyel ilgi odağı haline gelmesini sağladığı belirtilmektedir (38).

Postmortem ve klinik çalışmalar gama-aminobutirik asit (GABA)'in bipolar bozukluk üzerine olan rolü üzerine ışık tutmaktadır. GABA beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. Depresyondaki hastalarda plazma ve BOS'da GABA düzeylerinde azalma olduğu belirtilmektedir (38).

Beyindeki en yaygın eksitator nörotransmitter glutamattır. Postmortem çalışmalarda bipolar bozukluğu olanlarda glutamat seviyesinde artma olduğu, lityum tedavisi alanlarda GABA düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu bulguların bipolar bozuklukta GABA/glutamat dengesindeki bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (40).

İyon sistemleri içerisinde İUDB etiyolojisinde sodyum ve kalsiyum iyonları üzerinde durulmaktadır. Manik epizod sırasında sodyum iyonunun hücre içi düzeyinde artış olduğu kalsiyumun ise hücre içi yoğunluğunda artış olduğu belirtilmektedir. Sodyum kanalları üzerine etkili antikonvulzanların anti manik etki göstermesini bu kanalları inhibe etmesine bağlanmaktadır. Kalsiyum iyonu sinyal iletiminde ve nöronlardaki nörotransmitter salınımında önemli görevleri olan bir iyondur (18). Lityum ve karbamazepin gibi Duygudurum Düzenleyicisi (DDD) ilaçların İUDB'nda artmış hücre içi kalsiyumu normale getirdiği belirtilmektedir (41).

Nöroendokrin Etkenler

Endokrin disfonksiyon ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki son derece ilgi çeken alanlardan biridir. Bu alanda en çok üzerinde durulan bölgeler hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen (HPA) ve hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT) eksenidir. Tiroid hormonlarının duygudurum bozukluklarının yönetiminde antidepresan (AD) etkinliği güçlendirmede etkili olabileceği aynı zamanda maniyi presipite eden etki gösterebileceği belirtilmektedir (38). Ancak depresyon tedavisi gören normal tiroksin (T4) düzeyi ile yüksek tiroid hormon düzeyine sahip guruplar arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olmadığı bildirilmektedir (38).

Beyin Devreleri ve Nörogörüntüleme

Varsayımsal olarak depresyonun çeşitli beyin devrelerinde yetersiz bilgi işlemeyle ilgili olduğu maninin ise bu durumun tam tersi olduğu düşünülmektedir. Ancak klinik gidişatta hem mani belirtilerinin hem de depresyon belirtilerinin aynı dönemde gözükmediği de (karma dönem) düşünüldüğünde yetersiz ya da fazla bilgi işleme yerine bu durumun ayarsızlık şeklinde tanımlanmasının daha uygun olacağı önerilmektedir (34). Yapılan çalışmalar duygudurumun düzenlenmesinde prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus ve amigdalanın önemi olduğunu göstermektedir (19, 38).

Manide yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında orbitofrontal korteksin yetersiz aktivasyon gösterdiği yönünde bulgular olduğu bu durumun manideki dürtüsellik problemi ilişkili olabileceği ve bir yanıtın engellenmesi durumunda yeterli düzeyde etkinlik göstermediği belirtilmektedir (34). Manide işlevsel görüntülemelerde sağ ventroparietal frontal kortekste artış gözlemlendiği belirtilmektedir (18).

Psikodinamik Etkenler

Freud'yen bakış açısı ile depresif semptomlar libidonun engellenmesine bağlanır. Melankolik hastaların katı bir süperegoları olduğunu, bu nedenle sevdikleri kişilere yönelik saldırgan duygularından suçluluk hissettiklerini bildirmiş ve depresif hastalardaki belirgin kendini değersizleştirmenin bunun sonucunda ortaya çıktığını ileri sürmüştür (42).

Klein, çocuğun gelişim süreci içerisinde depresif pozisyon denen büyük bir ambivalans dönemi tanımlamış ve mani ile depresyonu bu dönemle ilişkilendirmiştir.

Klein'e göre depresif pozisyon, kişide sevgi nesnesinin kaybı ile ortaya çıkan ve agresyonun neden olduğu yoğun anksiyetedir. Klein, manik savunmanın aslında sevgi nesnesinin korunması ve yeniden inşası amacıyla kullanıldığını ve bunun "kötü nesne" nin kontrolü için gerekli olduğunu ileri sürmüştür. Klein, manik hastalardaki kendini üstün ve güçlü görme, gerçeği yadsıma, idealizasyon, karşısındaki kişileri aşağılama gibi belirtilerin aslında kişinin iyi nesneye ihtiyaç duymadan yaşayabileceği, başka bir deyişle sevilen nesnelere olan aşırı bağlılığın inkarı ile açıklanabileceğini ileri sürmüştür (43).

2.1.6. Klinik Gidiş ve Sonlanış

İUDB ataklar ve düzelmelerle seyreden yineleyici bir bozukluktur. Atak sıklığı hastalığın gidişi ile ilgili önemli veriler vermektedir. Ülkemizdeki atak sıklığının (frekans) 0.3 atak/yıl olduğu bildirilmektedir (25). Bu oran yabancı kaynaklarca belirtilen 0.23 ve 0.12 atak/yıl oranlarına yakın bir oran olsa da niceliksel olarak daha yüksek olduğu görülmektedir (22). Hastalığın başlangıcında atakların yaklaşık %50 'sinde stresli bir yaşam olayı olduğu bildirilmektedir (18, 22). Atakların dönem süreleriyle ilgili tam bir depresif dönemin 2 ila 5 ay arasında manik dönemlerin ise 2 ay sürdüğü belirtilmektedir (22). Ülkemizde bu sürelerin her iki klinik durumda da 1 ay ve altında olduğu bildirilmektedir (25).

İUDB gidişi ile ilgili önemli veriler veren bir diğer değerlendirme biçimi döngü uzunluğudur. Döngü uzunluğu bir dönemin başlangıcından bir diğer dönemin başlangıcına kadar geçen zaman olarak tanımlanmaktadır (27). Araştırmalar hastalığın seyri sırasında döngülerin gittikçe kısaldığını belirtilirken ülkemizde yapılan bir çalışmada 1 yılın sonunda bozukluğun yineleme oranının %31.2 olduğu bildirilmiştir (44). Kısa süreli izlem çalışmalarının bozukluğun gidişi ile ilgili dönem uzunluklarındaki değişkenlikten ötürü sıklıkla olumsuz sonuçlar bildirdikleri bu nedenle klinik gidiş değerlendirilmesinde uzun süreli izlem çalışmalarının güvenilirliği arttıran bir özellik olduğu belirtilmektedir. Sosyodemografik verilerin klinik gidiş üzerinde öngörücü etkileri olmadığı, klinik gidişi öngörme konusunda en sağlam göstergenin geçmiş dönem sayısı olduğu belirtilmektedir (22).

Geçmiş dönem sayısı yanında, bir kişilik bozukluğu ek tanısı olması, dönem içi bozulmaların fazla sayıda olması, madde kötüye kullanımı eş tanısı olması, duygudurumla uyumlu olmayan özelliklerin eşlik etmesi klinik gidişi olumsuz

etkileyen unsurlar olarak gösterilmektedir. Yine iki uçlu bozukluk hastalarının yaklaşık %25-50'sinin intihar girişiminde buldukları ve %15-19'unun da yaşamlarını yitirdikleri belirtilmektedir (22). Beyer ve Weisler (45) 2016 yılında yayımladıkları meta-analiz çalışmalarında İUDB hastalarında yaşam boyu intihar girişimi oranının %25-50 olduğunu, intiharı tamamlama oranının ise % 6-19 olduğunu raporlamışlardır. Tondo ve ark. (46) ise 2016 yılında yayımladıkları meta-analiz çalışmalarında İUDB hastalarında en az bir kez intihar girişiminde bulunma oranının %31.1 olduğunu, İUDB tip 1 ve tip 2 arasında fark olmadığını ancak kadınlarda (%33.7) erkeklere (%25.5) oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

2.2. İkiuçlu ve Tekuçlu Depresyon Arasındaki Farklar ile Manik Kayma

İUDB hastalarında ilk atak özelliğinin sıklıkla depresif dönem şeklinde olması tedavi şeklini ve doğru tanı alma süresini etkilemektedir (47). Ülkemizde yapılan çalışmalarda tanı alana dek geçen sürenin 2,2(\pm 4,7) ve 11,3(\pm 2,5) yıl arasında değiştiği bildirilirken yabancı kaynaklarda 5 ila 8 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir (48). İlk atak şekli hastaların uygun tedaviyi almasını diğer bir değişle ikiuçluluğu tanımayı geciktirmektedir. Özellikle İUDB tip 2 de tanı gecikmesinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. İUDB tanılı hastalarda en sık konan yanlış tanının MDB olduğunun bildiriliyor olması tekuçlu ve ikiuçlu depresyonun ayırıcı tanısını ya da depresif epizodla başlangıç gösteren İUDB'nu tanıyabilmeyi önemli kılmaktadır. Depresif şikâyetler ile başvuran hastaların öyküsünde manik ve/veya hipomanik özelliklerin olup olmadığı araştırılmalı ve ikiuçlu depresyonu düşündürecek klinik özelliklere ve sosyodemografik bilgilere dikkat edilmelidir. Özellikle hipomani öyküsünün dikkatli sorgulanmasına önem verilmesi önerilmektedir (10, 25, 49-51).

İlk atak şekli depresyon olan hastalar ile yapılan izlem çalışmaları tanısı İUDB olarak değiştirilen hastaların klinik farklılıklarını tanımada değerli veriler vermektedir (6, 7, 10, 11, 52-57). h/MK yaşayan hastalarla ilgili ülkemizde de yapılan birkaç çalışma bulunmaktadır (12, 15, 17)

İUDB tanılı hastaların depresif dönemlerinin MDB tanısı olan hastaların depresif dönemlerinden ayırıcı yönlerini değerlendirmek için 2008 yılında 443 İUDB tanılı ve 593 MDB tanılı hastada yapılan çalışmada, İUDB tanısını MDB tanısına göre en iyi öngören özelliklerin depresif dönemde psikotik özellik, hipersomni, diurnal duygudurum, daha fazla depresif epizod olması ve daha uzun süren depresif epizodlar

olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada lipido kaybı, enerji azalması ve kendini aşırı suçlayıcı dūřuncelerin ise MDB'da İUDB depresif dōneme gōre daha karakterize olduğu raporlanmıştır (58).

Yine MDB tanısı konan hastalarda hastalığın erken yaşta başlaması, psikotik ۆzellikli olması, atipik ۆzellikli olması, birinci derece akrabalarda mani ۆyküsü olması, postpartum başlaması, tedaviye dirençli olması, dōnemler arası ۆtimik sūrelerin kısa olması MDB'a gōre İUDB depresif dōnemde daha sık gōzūken ۆzellikler olduğu belirtilerek bu ۆzellikler İUDB için risk faktōrū olarak değerlendirilmiştir (49, 59).

Tedaviye dirençli depresyon ve İUDB arasındaki iliřkiye 61 tedaviye dirençli depresyon tanısı olan hasta ile yapılan en az 1 yıllık izlem çalıřması da dikkat çekmiřtir. Bu çalıřmada ilk deđerlendirmede hastaların %35'ine İUDB tanısı konulmuř, izlem sonunda ise hastaların toplam %59'unun İUDB tanısı olduđu dūřūnūlmūřtur (60).

44 İUDB tanısı olan hastada yapılan bir çalışmada depresyon dōneminde antidepresan tedavi altında iken h/MK yaşama oranının %27 olduğu ve hipertimik mizaçlı olmanın h/MK ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (61). Hastanede yatarak tedavi gōren ve yatış ۆncesi 3 ten az depresif epizod geçirmiş olan 283 MDB hastası ile yapılan bir retrospektif çalışmada antidepresan tedavi ile h/MK olan ve olmayan grup karşılaştırılmış, kayma oranı %13,1 (n=37) olarak raporlanırken, ailede İUDB ۆyküsü olması, erkek cinsiyet, depresif epizodun şiddetli olma ۆzelliđi gōstermesi ve hastanede daha uzun sūre yatış gōstermesi kayma grubunu ayırt edici ۆzellik olarak belirtilmiştir (55).

221 İUDB tanılı depresif dōnemdeki hasta ile yapılan kohort çalıřmada ilk 8 haftada h/MK oranının %24,4 olduđu raporlanmıř ve dūřūk yař, ۆykūde antidepresanla kayma sayısının daha fazla olması ile ۆykūde antidepresan tedavisine dūřūk yanıt oranının kayma grubunda kayma olmayan gruba gōre daha anlamlı olduđu raporlanmıřtır (56).

114.521 hastayı içeren çok geniş çaplı bir meta-analiz de h/MK oranı İUDB ve MDB'ta ayrı ayrı ve birlikte incelenmiştir. İUDB'nda antidepresan kullanımı sırasında h/MK oranı %15,3 olarak raporlanırken MDB'ta %5,97 olduğu raporlanmıştır. Antidepresan kullanımı yokken kayma oranının İUDB'nda %13,8 olarak raporlanırken MDB'ta %1,24 olarak raporlanmıştır. Tūm vaka gruplarında

antidepresan kullanımının h/MK oranını %7,46 dan %12,5'e yükselttiği ve MDB tanısı olan hastalarda daha yüksek artış oranı olduğu raporlanmıştır (62).

Akiskal ve ark. (53, 63, 64) Tarafından yürütülen Major Depresif Epizodu olan Hastalarda Boylamsal Fransa Çalışmasında (Longitudinal French Study on Patients with Major Depressive Episodes-EPIDEP) MDB tanısı olan 493 hasta değerlendirmeye alınmış ve birkaç fazdan oluşan çalışmanın farklı sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın bir aşaması olan İUDB tip 2 (spontan hipomani) ve h/MK görülen İUDB tip 3 karşılaştırılmasında; İUDB tip 3 grubunda ailede intihar öyküsünün, depresyonun daha fazla kronisite göstermesinin, psikotik özelliklerin daha fazla olmasının, ailede depresif mizaç puanlarının daha fazla olması ve intihar riski nedeniyle hastaneye yatış oranının daha yüksek olduğu raporlanmıştır (53). Akiskal'ın h/MK yaşayan hastaları İUDB tip 3 olarak tanımlaması yanında DSM-V te bu durum artık İUDB tanı kriterleri içine dahil edilmiştir ve bu sınıflandırmayı destekler nitelikte bulgular raporlayan çalışmalar raporlanmıştır (3, 11).

Tablo.2.2. İkiuçlu ve Tekuçlu Depresyon Ayırıcı Özellikleri (22).

	İki uçlu	Tek uçlu
Mani ya da Hipomani öyküsü	Var	Yok
Cinsiyete göre oran	Eşit	Kadın>Erkek
Başlama yaşı	Ergenler, 20-30'lu yaşlar	Daha geç yaşlar
Postpartum görülme	Daha sık	Daha az
Dönem başlangıcı	Ani	Daha yavaş
Dönem sayısı	Daha fazla	Daha az
Dönem süresi	3 ila 6 ay	3 ila 12 ay
Psikomotor aktivite	Retardasyon daha fazla	Ajitasyon daha fazla
Uyku	Çok uyuma daha fazla	Uyuyamama daha fazla
Aile öyküsü	İkiuçlu Tekuçlu	Düşük Yüksek

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

01.03.2015 tarihi ile 30.08.2016 tarihleri arasındaki 18 aylık sürede Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümü polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası, okur-yazar olan, remisyon döneminde IUDB hastaları ile daha önce mani/hipomani öyküsü olmayıp antidepresan tedavi sırasında manik/hipomanik kayma(h/MK) yaşayan remisyon döneminde olan ve çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onam veren hastalar çalışmaya alınmıştır. Örneklem toplama sürecinde 133 hasta değerlendirmeye alınmış olup 13 hastanın çalışmaya katılmayı reddetmesi sonrası örneklem toplama 120 hastanın çalışmaya alınması ile tamamlanmıştır. Çalışmaya alınan 120 hasta IUDB grubunu oluşturan 80 ve h/MK grubunu oluşturan 40 hasta olarak iki gruba ayrılmıştır.

Hastaların Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olmak
- Yazılı bilgilendirilmiş olur vermiş olmak
- Okur-yazar olmak
- Remisyonda olmak ve çalışma yapıldığı esnada Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)≤5, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)≤8 olması
- h/MK grubu için manik kayma yaşadığı dönemden önceki son bir ay içerisinde madde kullanmamış olmak.

Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri
- h/MK yaşayan hastaların daha öncesinde mani/hipomani öyküsü olması
- h/MK yaşayan hastaların mani/hipomani başlangıcından önceki son 1 ay içerisinde madde kullanmış olması
- Okuma yazma bilmiyor olması ve entelektüel kapasitesinin yetersiz olması
- Primer nörolojik bozukluk ve önemli bedensel hastalık olması
- Mental retardasyon bulunması
- Geçirilmiş kafa travması veya operasyonu bulunması
- Hamilelik

3.2. Yöntem

Çalışmaya alınanlar ile DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) ile görüşmeler yapılmıştır ve SCID-I ile yapılan görüşmelerde İUDB tanısı olan ve h/MK yaşayan hastalarının tanısı doğrulanmış ve çalışmaya katılanların tümünden yazılı bilgilendirilmiş olur alınmıştır. Sosyodemografik verilerin kaydedilmesi, klinik durumun saptanması ve işlevselliğin değerlendirilmesi amacıyla da Sosyodemografik veri formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGDÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGİÖ) ve Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BB-İÖ) uygulanmıştır.

Ötmi kriteri olarak ölçekler uygulandığı esnada Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinden 8 ve altı, Young Mani Derecelendirme Ölçeğinden de 5 ve altı puan alması şartı aranmıştır.

Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 13.02.2015 tarih ve 80558721/76 sayılı kararı ile etik kurul onayı ve çalışmaya dâhil edilen tüm kişilerden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmanın özellikleri dikkate alınarak bireylerin sosyodemografik ve klinik özellikleri hakkında bilgi edinmek amacıyla çalışmacı tarafından oluşturulmuş bir formdur. Formda bireyin yaşı, cinsiyeti, öğrenim durumu, öğrenim yılı, medeni durumu, mesleği, sosyoekonomik durumu, birinci dereceden akrabalarda İUDB, depresyon, psikoz, anksiyete bozukluğu öyküsü, ilk hastalık yaşı, ilk atağın özelliği, depresif atak sayısı ve özellikleri, manik/hipomanik atak sayısı ve özellikleri, toplam atak sayısı, hastanede yatış sayısı, toplam hastalık süresi, intihar öyküsü, sigara alkol kullanımı, halen kullandığı psikofarmakolojik tedaviler, ek medikal tedavi ve manik kayma yaşamışsa manik kaymaya sebep olan antidepresan gibi maddeler bulunmaktadır.

3.3.2. DSM-IV-TR Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)

First ve ark. (65) tarafından 1997 yılında geliştirilen, kişilerin şu anda ve yaşam boyu Eksen I psikiyatrik bozukluk tanılarını göz önüne alarak araştıran yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, psikotik belirtiler, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozuklukları ve diğer bozukluklar olmak üzere altı modülden oluşmaktadır. Tanısal değerlendirme standardizasyonu, tanılarının geçerliliğinin artırılması ve belirtilerin sistematik olarak taranması amacıyla geliştirilmiştir. SCID-I'in Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve ark. (66) tarafından 1999'da yapılmıştır.

3.3.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak 1978 yılında Young ve ark. (67) tarafından geliştirilen, görüşmeci tarafından uygulanan, her biri 5 şiddet derecesi ölçen ve toplam 11 maddeden oluşan bir ölçektir. 11 maddenin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipinde hesaplanır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, iç görü gibi manik semptomlar değerlendirilir. Ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve ark. (68) tarafından yapılmıştır.

3.3.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hamilton ve ark. (69) tarafından, depresyon tanısı almış kişilerde, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş görüşmeci tarafından uygulanan 17 itemli bir ölçektir. B.W. Williams (70) tarafından yapılandırılmıştır. 17 itemden dokuzu 0-4, sekizi ise 0-2 puan aralığında değerlendirilir. Toplam puan verilen puanların toplanması ile elde edilir. Değerlendirme kapsamında elde edilen en yüksek puan 52 dir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriak belirtiler, içgörü, iştah, kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi belirtiler değerlendirilir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (71) tarafından 1996 yılında yapılmıştır.

3.3.5. Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği (BB-İÖ)

Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği (BB-İÖ) Türkiye Psikiyatri Derneği Duygudurum bozuklukları Bilimsel Çalışma Birimi tarafından hazırlanmıştır. Ölçek 11 alt ölçekte (Duygusal işlevsellik, Zihinsel işlevsellik, Cinsel işlevsellik, Damgalanma hissi, İş, İçe kapanıklık, Ev içi İlişkiler, Arkadaşlarıyla ilişkiler, Toplumsal etkinliklere katılım, Günlük etkinlikler ve Hobiler, İnisiyatif alma ve Potansiyelini kullanabilme) toplam 52 maddeden oluşmaktadır. Duygusal işlevsellik, Zihinsel işlevsellik, Cinsel işlevsellik, Damgalanma hissi ve İş alanına “evet-kısmen-hayır” cevaplarından biri, İçe kapanıklık, Ev içi İlişkiler ve Arkadaşlarıyla ilişkiler alanına “çok az-orta-yeterince fazla” cevaplarından biri, Toplumsal etkinliklere katılım, Günlük etkinlikler ve Hobiler ile İnisiyatif alma ve Potansiyelini kullanabilme alanına “nadiren-bazen-sıklıkla” cevaplarından biri verilir (72).

3.3.6. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGİÖ)

Hastalık şiddeti, Düzeltme ve Yan etki Şiddeti alanlarından oluşur. Hastalık şiddeti alanı yedi maddelik değerlendirme skalasından oluşur. “1– Normal, hasta değil” ile “7– Çok ağır hasta” arasında değerlendirme yapılabilir (73).

3.3.7. İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGDÖ):

Tek bir ölçü kullanarak, genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izlemeye yardımcı bir ölçektir. İGD ölçeğiyle sadece psikolojik, sosyal ve mesleki işlevsellik derecelendirilirken, fiziksel veya çevresel kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmaları ayrı ayrı değerlendirilememektedir. Ölçekle yapılan değerlendirme, o sıradaki veya geçmişteki bir dönem için klinisyen tarafından 1-100 arasında bir puan verilerek kişinin işlevselliğinin derecelendirilmesi ile yapılır (2, 74).

3.4 İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS 21.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlere ait belirteçlerin istatistikleri median (Q1-Q3) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Numerik değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Veriler normal dağılıma uymadığı için vaka gruplarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık ise Ki-Kare analiz ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya alınan vaka grupları İUDB tanısı olan 80 (%66,7) ve h/MK olan 40 (%33,3) hastadan oluşmaktaydı.

Çalışmaya katılan tüm örneklem değerlendirildiğinde çalışmaya katılanların %62,5'i (n=75) kadınlardan, %37,5'i (n=45) erkeklerden oluşmaktaydı. Tüm örneklemin yaş ortalaması ise 41.67 ± 12.45 idi. Tüm örneklemin %55,8'i (n=67) evli, %28,3'i (n=34) bekar ve %15,8'i (n=19) ise boşanmış/dul kişilerden oluşmaktaydı. Tüm örneklemin eğitim düzeyine bakıldığında üniversite ve üzeri eğitime sahip olanlar %40,8'i (n=49), lise mezunu olanlar %28,3'ü (n=34), ortaokul ve altı eğitim düzeyine sahip olanlar ise (okur-yazar olmama çalışma dışlama kriteri) %30,8'i (n=37) oluşturmaktaydı. Tüm örneklemin iş sahibi olma ve olmama oranı ise %50,0 (n=60) ile eşit orandaydı.

Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda kadın hastaların oranı %60 (n=48) iken erkek hastaların oranı %40 (n=32) idi. h/MK grubunda kadın hastaların oranı %67,5 (n=27) iken erkek hastaların oranı %32,5 (n=13) idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($\chi^2=0.360$ ve $p=0.549$).

Yaş açısından gruplar karşılaştırıldığında İUDB grubundaki hastaların yaşları h/MK grubundaki hastaların yaşlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla [47,5(34-52)] ve [37(26,5-43,5)]; $z=-2.924$ ve $p=0.003$).

Medeni durum açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda evli, bekar ve boşanmış hastaların oranı sırasıyla %63,7 (n=51), %21,3 (n=17) ve %15,0 (n=12) idi. h/MK grubunda ise sırasıyla %40 (n=16), %42,5 (n=17) ve %17,5 (n=7) idi. İUDB grubunda evli hastaların oranı h/MK grubundan daha yüksek, h/MK grubunda ise bekar hastaların oranı İUDB grubundan daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=7.049$ ve $p=0.029$).

Öğrenim durumu ve eğitim süresi açısından karşılaştırıldığında h/MK grubunda üniversite mezunlarının oranı ve eğitim süresi İUDB grubundan yüksek olsa da (sırasıyla %47,5(n=19) ve %37,5(n=30); [12,5(8-16)] ve [11(8-15)] gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (sırasıyla $\chi^2=1.330$ ve $p=0.514$; $z=-1.829$ ve $p=0.067$). Sonuçlar Tablo 4.1. de gösterilmiştir.

Tablo.4.1. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması.

		İUDB° (n=80) n(%)	h/MK× (n=40) n(%)	x²	p
<i>Cinsiyet</i>					
	Erkek	32(%40,0)	13(%32,5)	0.360	0.549
	Kadın	48(%60,0)	27(%67,5)		
<i>Medeni Durum</i>					
	Bekar	17(%21,3)	17(%42,5)	7.049	0.029*
	Evli	51(%63,7)	16(%40,0)		
	Boşanmış/dul	12(%15,0)	7(%17,5)		
<i>Öğrenim Durumu</i>					
	İlköğretim≤	27(%33,8)	10(%25,0)	1.330	0.514
	Lise	23(%28,7)	11(%27,5)		
	Üniversite≥	30(%37,5)	19(%47,5)		
<i>Ortanca (%25-%75)</i>					
		Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)	z	p
<i>Yaş</i>					
		47,5 (34-52)	37 (26,5-43,5)	-2.924	0.003**
<i>Eğitim Süresi (Yıl)</i>					
		11 (8-15)	12,5 (8-16)	-1.829	0.067

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

İUDB°: İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu h/MK ×: Manik/hipomanik Kayma

4.2. Aile de Ruhsal Hastalık Öyküsü, İlk Atak Özelliği, İlk Atak Yaşı, Atak Sayıları, Hastanede Yatış Sayısı ve Toplam Hastalık Süresi

Aile'de ruhsal hastalık öyküsü açısından gruplar karşılaştırıldığında İUDB grubunda aile öyküsüne sahip olma oranı %33,8 (n=27) iken, h/MK grubunda aile öyküsüne sahip olma oranı %40,0 (n=16) idi. Aile öyküsüne sahip olma oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (x²=0.222 ve p=0.638).

Aile öyküsü olanlarda DDB öyküsü olup olmaması açısından gruplar karşılaştırıldığında İUDB grubunda aile öyküsünde DDB olma oranı %32,5 (n=26) iken, h/MK grubunda aile öyküsünde DDB olma oranı %27,5 (n=11) idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.727). İUDB grubunda ailede DDB dışı ruhsal hastalık öyküsü olan 1 kişi vardı ve tanısı anksiyete bozukluğu idi. h/MK grubunda ise ailede DDB dışı ruhsal hastalık öyküsü olan beş kişi vardı ve bunların 3'ü anksiyete bozukluğu, 1'i psikoz, 1'i de şizoaffektif bozukluk tanısıydı.

İlk atak özelliği açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda mani/hipomani ile başlangıç oranı %68,4 (n=54) iken depresyonla başlama oranı %31,6 (n=25) idi. h/MK grubunda ise mani/hipomani ile başlangıç oranı %16,2 (n=6) iken depresyonla başlama oranı %83,8 (n=31) idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=25.384$ ve **p<0.001**). h/MK grubunda mani/hipomani ile başlangıç olması incelendiğinde antidepresan kullanımının Obsesif Kompulsif Bozukluk, Panik bozukluk, Uyku bozukluğu ve Fibromiyalji gibi tanılar sebebiyle kullanılması sırasında yaşanan mani/hipomani öyküleri olduğu tespiti yapıldı

İlk atak yaşı ve toplam hastalık süresi açısından gruplar karşılaştırıldığında İUDB ve h/MK grupları arasında ilk atak yaşı açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla [25(20-31)] ve [24(19,3-38,7)]; $z=-0.078$ ve $p=0.938$), ancak İUDB grubu h/MK grubuna göre daha fazla toplam hastalık süresine sahipti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla [16(10-24)] ve [7,5(3-14,75)]; $z=-4.319$ ve **p<0.001**).

Hastanede yatış sayısı açısından karşılaştırıldığında İUDB grubundaki hastaların yatış sayısı h/MK grubuna göre daha fazlaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla [2(1-3)] ve [1(0-2)]; $z=-3.381$ ve **p=0.001**).

Atak sayısı açısından gruplar karşılaştırıldığında depresif atak sayısı açısından İUDB grubu ile h/MK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla [3(1-5)] ve [2(1-4)]; $z=-0.458$ ve $p=0.647$). Manik/Hipomanik atak sayısı ve toplam atak sayısı açısından gruplar karşılaştırıldığında İUDB grubunun h/MK grubuna göre daha fazla manik/hipomanik atak sayısı ve toplam atak sayısı vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla [3(2-5)] ve [1(1-3)]; $z=-3.897$ ve **p<0.001**; [6(3-9,75)] ve [4(2-6)]; $z=-2.347$ ve **p=0.019**). Sonuçlar Tablo 4.2. de gösterilmiştir.

Tablo.4.2. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun Aile Öyküsü, İlk Atak Özelliği, İlk Atak Yaşı ve Atak Sayıları Açısından Karşılaştırması.

		İUDB° (n=80) n(%)	h/MK× (n=40) n(%)	χ^2	p
Aile'de ruhsal hastalık öyküsü					
	Var	27(%33,8)	16(%40,0)	0.222	0.638
	Yok	53(%66,3)	24(%60,0)		
Aile'de DDB öyküsü					
	DDB var	26(%32,5)	11(%27,5)	0.122	0.727
	DDB yok	54(%67,5)	29(%72,5)		
İlk atak özelliği ×					
	Mani/Hipomani	54(%68,4)	6(%16,2)	25.384	p<0.001
	Depresyon	25(%31,6)	31(%83,8)		
		Ortanca (%25- %75)	Ortanca (%25- %75)	z	p
İlk atak yaşı		25 (20-31)	24 (19,3- 38,7)	-0.078	0.938
Depresif atak sayısı		3 (1-5)	2 (1-4)	-0.458	0.647
Manik/hipomanik atak sayısı		3 (2-5)	1 (1-3)	-3.897	p<0.001
Toplam atak sayısı		6 (3-9,75)	4 (2-6)	-2.347	0.019*
Hastanede yatış sayısı		2 (1-3)	1 (0-2)	-3.381	0.001**
Toplam hastalık süresi		16 (10-24)	7,5 (3-14,75)	-4.319	p<0.001

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

İUDB° : İki Uçlu Duygudurum bozukluğu

h/MK ×: Manik/hipomanik Kayma

×= İlk atak özelliğini hatırlamayan hastalar bulunmaktadır.

4.3. Atak Frekansları

Gruplar arasındaki atak sayılarının karşılaştırılmasında elde edilen değerler üzerinde toplam hastalık süresinin etkisi nedeniyle literatürde atak sayısının toplam hastalık süresine bölünmesi ile elde edilen atak frekansının atak sıklığı açısından daha anlamlı olduğu belirtilmektedir (22, 25). Bu nedenle gruplar atak frekansları açısından da karşılaştırılmıştır.

Atak frekansları açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda depresif atak ve toplam atak frekansı h/MK grubuna göre daha düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla [0,15(0,03-0,34)] ve [0,33(0,15-0,66)]; $z=-3.479$ ve $p=0.001$; [0,44(0,23-0,81)] ve [0,54(0,36-1,25)]; $z=-2.239$ ve $p=0.025$).

Manik/Hipomanik atak frekansı açısından karşılaştırıldığında ise İUDB grubu ile h/MK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla [0,24(0,11-0,42)] ve [0,25(0,15-0,50)]; $z=-0.758$ ve $p=0.449$). Sonuçlar Tablo 4.3. de gösterilmiştir.

Tablo.4.3. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun Depresif, Manik/hipomanik ve Toplam Atak Frekanslarının Karşılaştırılması.

	İUDB° (n=80)	h/MK× (n=40)	z	p
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)		
<i>Depresif atak frekansı</i>	0,15 (0,03-0,34)	0,33 (0,15-0,66)	-3.479	0.001**
<i>Manik/hipomanik atak frekansı</i>	0,24 (0,11-0,42)	0,25 (0,15-0,50)	-0.758	0.449
<i>Toplam atak frekansı</i>	0,44 (0,23-0,81)	0,54 (0,36-1,25)	-2.239	0.025*

* $p<0.05$ ** $p<0.01$ *** $p<0.001$

İUDB°: İki Uçlu Duygudurum bozukluğu

h/MK ×: Manik/hipomanik Kayma

4.4. İş Sahibi Olma, Meslek Grubu ve Gelir Düzeyi

Gruplar meslek grupları ve iş sahibi olma açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da iş sahibi olma oranı %50 idi, meslek grupları açısından h/MK grubunda en yüksek oran memurlar iken %30(n=12) İUDB grubunda en yüksek oranı ev kadınları %33,8(n=27) oluşturmaktaydı. İUDB grubu ile h/MK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu, ancak gelir düzeyi açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunun gelir düzeyi h/MK grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $\chi^2=12.731$ ve $p=0.154$; $\chi^2=0.000$ ve $p=1.000$; $z=-2.831$ ve $p=0.005$). Sonuçlar Tablo 4.4. te gösterilmiştir.

Tablo.4.4. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun İş Sahibi Olma ve Gelir Düzeyi Açısından Karşılaştırılması.

	İUDB° (n=80) n(%)	h/MK× (n=40) n(%)	χ^2	p
Meslek				
Çalışmıyor	9(%11,3)	9(%22,5)	12.731	0.154
Öğrenci	4(%5,0)	3(%7,5)		
Memur	12(%15,0)	12(%30,0)		
İşçi	8(%10,0)	5(%12,5)		
Ev kadını	27(%33,8)	8(%20,0)		
Serbest	6(%7,5)	2(%5,0)		
Emekli memur	5(%6,3)	0(%0,0)		
Emekli işçi	7(%8,8)	1(%2,5)		
Emekli serbest	1(%1,3)	0(%0,0)		
Diğer	1(%1,3)	0(%0,0)		
İş sahibi olma				
Çalışıyor	40(%50,0)	20(%50,0)	0,000	1.000
Çalışmıyor/Emekli	40(%50,0)	20(%50,0)		
Gelir düzeyi				
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)	z	p
	2000 (1500-3000)	3000 (2062-5375)	-2.831	0.005**

* $p<0.05$ ** $p<0.01$ *** $p<0.001$

İUDB° : İki Uçlu Duygudurum bozukluğu

h/MK ×: Manik/hipomanik Kayma

4.5. İntihar Girişimi, İntihar Sayısı ve İntihar Şekli

Gruplar intihar girişimi açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda intihar girişimi oranı %27,5(n=22) iken, h/MK grubunda %32,5(n=13) idi. İntihar girişimi sayısı açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda iki ve üzeri intihar girişimi sayısı oranı %11,25 (n=9) iken h/MK grubunda %15 (n=6) idi. Gruplar intihar şekli açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda girişimlerin %77,3 (n=17) 'ünü şiddet içermeyen girişimler oluştururken h/MK grubunda girişimlerin %69,2 (n=9)'sini şiddet içermeyen girişimler oluşturuyordu. Ateşli silahla, asıyla, yüksekten atlama ile ve araba egzozu ile intihar girişimi şiddetli girişim grubuna dahil edilirken, aşırı ilaç alımı ve yüzeysel kesi ile intihar girişimi şiddet içermeyen gruba dahil edildi. İUDB grubunda 1 h/MK grubunda 2 hastanın girişimi şiddet içeren intihar girişimi iken İUDB grubunda 4 hasta h/MK grubunda ise 2 hasta girişim şekli konusunda bilgi vermek istemedi. Gruplar arasındaki her üç karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Sonuçlar Tablo 4.5. te gösterilmiştir.

Tablo.4.5. İUDB Grubu ile h/MK Grubunun İntihar Girişimi ve Sayısı Açısından Karşılaştırılması.

		İUDB° (n=80)	h/MK* (n=40)	χ^2	p
		n(%)	n(%)		
<i>İntihar girişimi</i>					
Var		22(%27,5)	13(%32,5)	0,126	0,723
Yok		58(%72,5)	27(%67,5)		
<i>İntihar sayısı</i>					
Yok		61(%76,25)	28(%70)	0,565	0,754
1		10(%12,5)	6(%15)		
2≥		9(%11,25)	6(%15)		

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

İUDB°: İki Uçlu Duygudurum bozukluğu

h/MK *: Manik/hipomanik Kayma

4.6. Sigara ve Alkol/Madde Kullanımı

Sigara ve Alkol/Madde kullanımı İUDB grubunda sırasıyla %53,8(n=43) ve %8,8(n=7) iken, h/MK grubunda sırasıyla %45(n=18) ve %22,5(n=9) idi. Sigara kullanımı İUDB grubunda daha fazla iken Alkol/Madde kullanımı h/MK grubunda daha fazlaydı. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $x^2=0,504$ ve $p=0,478$; $x^2=3.254$ ve $p=0.071$). Sonuçlar Tablo 4.6. da gösterilmiştir.

Tablo.4.6. İUDB Grubu ile H/MK Grubunun Sigara ve Alkol/Madde Kullanımı Açısından Karşılaştırılması.

		İUDB° (n=80) n(%)	h/MK× (n=40) n(%)	x^2	p
<i>Sigara içme</i>	Evet	43(%53,8)	18(%45,0)	0,504	0,478
	Hayır	37(%46,2)	22(%55,0)		
<i>Alkol/Madde kullanımı</i>	Evet	7(%8,8)	9(%22,5)	3.254	0.071
	Hayır	73(%91,2)	31(%77,5)		

* $p<0.05$ ** $p<0.01$ *** $p<0.001$

İUDB°: İki Uçlu Duygudurum bozukluğu

h/MK ×: Manik/hipomanik Kayma

4.7. h/MK Grubunda Manik Kayma Sırasında Kullanılan Antidepresanlar

Manik kayma yaşayan hastalardan alınan öykü ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi sonucunda 40 hastanın 39'unda manik kayma sırasında kullanılan ilaç veya ilaçlar tespit edilirken bir kişi de Antidepresan kullanımı olduğu halde etken madde öğrenilemedi. Oransal olarak Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü(SSRI) kullanım oranı %62,5(n=25) ile daha yüksekti ve SSRI'ları Serotonin Noradrenalin Gerilim İnhibitör'leri(SNRI) %25(n=10) ile takip ediyordu. Dört hastada Trisiklik Antidepresan(TCA) kullanımı, üç hastada Mirtazapin kullanımı ve bir hastada da Bupropion kullanımı vardı. SSRI'lar içerisinde en yüksek oran Sertralin'e ait iken SNRI'lar içerisinde Venlafaksin en yüksek orandaydı. Tüm etken maddeler

sıralandığında en yüksek oran %22,5(n=9) ile Sertralin'e ait iken onu %17,5(n=7) ile Venlafaksin takip ediyordu. Sonuçlar Tablo 4.7. de gösterilmiştir.

Tablo.4.7. h/MK Grubunda Manik Kaymaya Sebep Olan Antidepresanların Dağılımı.

Antidepresan	n(%)	Toplam(%)
SSRI		25(%62,5)
Sertralin	9(%22,5)	
Fluoksetin	5(%12,5)	
Paroksetin	4(%10,0)	
Essitalopram	3(%7,5)	
Sitalopram	3(%7,5)	
Fluvoksamin	1(%2,5)	
SNRI		10(%25,0)
Venlafaksin	7(%17,5)	
Duloksetin	3(%7,5)	
TCA		4(%10,0)
Amitriptilin	2(%5,0)	
Klomipramin	2(%5,0)	
MİRTAZAPİN	3(%7,5)	3(%7,5)
BUPROPİON	1(%2,5)	1(%2,5)

4.8. Halen Kullanılmakta Olan Tedavi

Duygudurum dengeleyicisi (DDD) kullanımını açısından gruplar karşılaştırıldığında İUDB grubunda DDD kullanım oranı %96,3(n=77) iken, h/MK grubunda DDD kullanım oranı %82,5(n=33) idi. İUDB grubunda tekli DDD kullanım oranı %75 iken h/MK grubunda %55'ti. h/MK grubunda DDD kullanım oranı daha az ancak çoklu DDD kullanım oranı daha yüksekti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=8.057$ ve **p=0.018**). Aradaki farkın hangi değişkenden kaynaklandığını anlamak için "İki oran için t testi" yapıldı. Hem tekli kullanım ($z=-2.170$ ve **p=0.030**) hemde DDD kullanmama ($z=-2.49$ ve **p=0.010**) açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı.

Kullanılan DDD'ler etken madde açısından karşılaştırıldığında tekli Valproik asit(VPA) kullanımını ve tekli Lityum(Li) kullanımını İUDB grubunda (sırasıyla %40 ve

%33,8) h/MK grubuna (sırasıyla %25 ve %17,5) göre daha yüksekti. Çoklu DDD kullanımını açısından incelendiğinde İUDB grubunda en fazla görülen kombinasyon “Li+Lamotrijin” kombinasyonu (%8,8, toplam çoklu %21,3) iken, h/MK grubunda en fazla görülen kombinasyon “VPA+Lamotrijin” kombinasyonuydu (%12,5, toplam çoklu %27,5). Kombine DDD kullanımını açısından en sık kombine edilen her iki grupta da Lamotrijindi. Etken madde açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=23.527$ ve $p=0.004$). Sonuçlar Tablo 4.8. de gösterilmiştir.

Tablo.4.8. Grupların DDD Kullanımı Açısından Karşılaştırılması.

		İUDB° (n=80)	h/MK× (n=40)	χ^2	p
		n(%)	n(%)		
DDD					
kullanımı	Tekli	60(%75,0)	22(%55,0)	8.057	0.018*
	Çoklu	17(%21,3)	11(%27,5)		
	Yok	3(%3,8)	7(%17,5)		
DDD					
etken madde	VPA	32(%40,0)	10(%25,0)	23.527	0.004**
	Li	27(%33,8)	7(%17,5)		
	Li+Lamotrijin	7(%8,8)	3(%7,5)		
	VPA+Lamotrijin	6(%7,5)	5(%12,5)		
	Li+KBZ	2(%2,5)	1(%2,5)		
	VPA+Li+Lamotrijin	2(%2,5)	0		
	Lamotrijin	1(%1,3)	2(%5,0)		
	KBZ	0	2(%5,0)		
	OXC	0	1(%2,5)		
	KBZ+Lamotrijin	0	1(%2,5)		
	OXC+Lamotrijin	0	1(%2,5)		
	Yok	3(%3,8)	7(%17,5)		

*p<0.05 **p<0.01

İUDB°: İki Uçlu Duygudurum bozukluğu

h/MK ×: Manik/hipomanik Kayma

DDD: Duygudurum Düzenleyici,

VPA: Valproik Asit, Li: Lityum, KBZ: Karbamazepin, OXC: Okskarbazepin

Antipsikotik (AP) kullanımı açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda AP kullanım oranı %83,7 (n=67) iken, h/MK grubunda AP kullanım oranı %70 (n=28)' idi. İUDB grubunda h/MK grubuna göre AP kullanım oranı daha fazla orandaydı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2=2.280$ ve $p=0.131$). İUDB grubunda yalnız Atipik AP kullanma oranı %82,5(n=66) iken yalnız Tipik AP kullanım oranı %1,3(n=1) idi ve Atipik+Tipik AP kullanımı yoktu. h/MK grubunda yalnız Atipik AP kullanma oranı %65(n=26) iken yalnız Tipik AP kullanım oranı %2,5(n=1) idi ve Atipik+Tipik AP kullanım oranı %2,5 (n=1)'du ($\chi^2=5.735$ ve $p=0.105$). Antidepresan (AD) kullanımı açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda kullanım oranı %6,3(n=5) iken, h/MK grubunda kullanım oranı %20(n=8) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.031$). Sonuçlar Tablo 4.9. da gösterilmiştir.

Tablo.4.9. Grupların AP ve AD Kullanımı Açısından Karşılaştırılması.

		İUDB° (n=80)	h/MK× (n=40)	χ^2	p
		n(%)	n(%)		
<i>AP</i> <i>kullanımı</i>	Var	67(%83,7)	28(%70,0)	2.280	0.131
	Yok	13(%16,3)	12(%30,0)		
<i>AD</i> <i>kullanımı</i>	Var	5(%6,3)	8(%20,0)		0.031*
	Yok	75(%93,7)	32(%80,0)		

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

İUDB°: İki Uçlu Duygudurum bozukluğu,

h/MK ×: Manik/hipomanik Kayma

AP: Antipsikotik,

AD: Antidepresan

Gruplar kullanılan ilaç grupları açısından karşılaştırıldığında hem İUDB grubunda hem de h/MK grubunda en sık kullanılan tedavi şekli “DDD+AP” kombinasyonu (sırasıyla %77,5(n=62) ve %50(n=20)) iken, bunu yalnız DDD kullanımını takip ediyordu (sırasıyla %12,5(n=10) ve %20(n=8)). Her iki grupta da birer hasta tedavi almıyordu. Grupların ilaç grupları açısından karşılaştırmasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2=12.526$ ve $p=0.061$). Sonuçlar Tablo 4.10. da gösterilmiştir.

Tablo.4.10. Grupların İlaç Grupları Açısından Karşılaştırılması.

	İUDB° (n=80)	h/MK× (n=40)		
	n(%)	n(%)	χ^2	p
<i>DDD+AP</i>	62(%77,5)	20(%50,0)	12.526	0.061
<i>DDD</i>	10(%12,5)	8(%20,0)		
<i>AP</i>	2(%2,5)	3(%7,5)		
<i>DDD+AP+AD</i>	2(%2,5)	3(%7,5)		
<i>AP+AD</i>	1(%1,3)	3(%7,5)		
<i>AD</i>	1(%1,3)	2(%5,0)		
<i>DDD+AD</i>	1(%1,3)	0		
<i>Tedavi almıyor</i>	1(%1,3)	1(%2,5)		

* $p<0.05$,

İUDB°: İki Uçlu Duygudurum bozukluğu,

h/MK ×: Manik/hipomanik Kayma

DDD: Duygudurum Düzenleyici,

AP: Antipsikotik,

AD: Antidepresan

4.9. İşlevsellik

Gruplar İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGDÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGİÖ) ve Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BB-İÖ) kullanılarak işlevsellik açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında işlevsellik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Sonuçlar Tablo 4.11. de gösterilmiştir.

Tablo.4.11. Grupların İGDÖ, CGIÖ ve BB-İÖ Açısından Karşılaştırılması.

	İUDB° (n=80)	h/MK× (n=40)		
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)	z	p
İGDÖ	80 (75-85)	80 (70-90)	-1.339	0.181
CGIÖ	2 (1-2)	1,5 (1-2)	-0.230	0.818
BB-İÖ				
Duygusal İşlevsellik	7(6-7)	7(6-7)	-0,675	0.500
Zihinsel İşlevsellik	8(8-9)	8(8-9)	-1.254	0.210
Cinsel İşlevsellik	9(6-9)	8(6-8,5)	-1.090	0.276
Damgalanma Hissi	7(5-9)	8(6-9)	-0.821	0.412
İçe Kapanıklık	6(5-7)	6(5-8)	-0.238	0.812
Ev İçi İlişkiler	13(12-15)	12(9-14)	-1.753	0.080
Arkadaşlık	11(9-12)	10(9-12)	-0.233	0.816
Toplumsal Etkinlik	11,5(9-13,7)	14(10-17)	-1.423	0.155
Günlük Etkinlik	12(10-15)	13(11-16)	-0.875	0.381
Potansiyelini Kullanabilme	5(4-6,25)	5(4-6,25)	-0.461	0.645
İş	9,5(8-10)	9(8-10)	-0.060	0.953

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

İUDB°: İki Uçlu Duygudurum bozukluğu

h/MK ×: Manik/hipomanik Kayma

İGDÖ: İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği

CGIÖ: Klinik Global İzlenim Ölçeği

BB-İÖ: Bipolar Bozukluk işlevsellik Ölçeği

5. TARTIŞMA

Çalışmaya daha önce mani/hipomani öyküsü yokken Antidepresan tedavisi altında mani/hipomani yaşayan (h/MK) 40 hasta ile İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu (İUDB) tanısı olan 80 hasta alınmıştır. İUDB tanısı konulduktan sonra depresif dönemde Antidepresan tedavi altında manik kayma yaşayan hastalar İUDB grubu içinde değerlendirilmiştir. Bu iki klinik durumun Sosyodemografik ve klinik özellikleri ile ötimik dönemdeki işlevsellikleri karşılaştırılmış ve artık DSM-V ile de aynı klinik başlık altına alınan bu iki klinik durumun karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin güç analizi t testi ile yapıldı. Gruplar arasında toplam hastalık süresi açısından güç analizi sonucunun %99, hastanede yatış sayısı açısından %77 ve manik atak sayısı açısından içe %78 olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda İUDB grubunda kadın hastaların oranı %60 (n=48) iken erkek hastaların oranı %40 (n=32) idi. h/MK grubunda kadın hastaların oranı %67,5 (n=27) iken erkek hastaların oranı %32,5 (n=13) idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Temel psikiyatri kitaplarında İUDB cinsiyet oranlarının eşit olduğu bildirilirken (19, 22) ülkemizde yapılan bizim çalışmamıza benzer çalışmalarda da kadın cinsiyeti oranının her iki grupta da yüksek olduğu bildirilmiştir (16, 17). İUDB'nun kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu bildiren prevelans çalışmaları olsa da bildirilen oranlar (BP-I'de erkek=%0.8, kadın=%1.1; BP-II'de erkek=%0.9, kadın=%1.3) birbirine çok yakındır (1). Ülkemizde geniş hasta popülasyonu ile yapılan bir çalışmada İUDB tanısı olan hastalarda kadın erkek oranının bir birine yakın olduğu bildirilmektedir (23). Literatürde h/MK yaşayan hastalarda erkek oranının daha yüksek olduğunu raporlayan çalışmalar da bulunmaktadır (55). Londra'da unipolar depresyon tanısı ile tedavi altına alınan 21.012 hastadan oluşan geniş çaplı bir çalışmada ortalama mani/bipolar tanı değişim oranı % 1.09/ yıl olarak raporlanırken tanı değişimi yaşayan grupta sayıca kadın hastalar daha fazla olsa da değişim oranı açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık bulunmadığı raporlanmıştır (75). Yine depresyon tanısı ile antidepresan tedavisi alan 2459 hasta ile yapılan bir çalışmada tanısı MDB'dan İUDB'na değişen kadın sayısının erkek sayısından çok olduğu belirtilse de cinsiyetler arasında oran açısından anlamlı farklılık bulunmadığı raporlanmıştır (76).

Çalışmamızda kadın cinsiyet oranı h/MK grubunda daha fazla olsa da bu kadın hastalarda h/MK riskinin daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanmamaktadır. MDB tanısı ile tedavi altına alınan hastalarda kadın hasta oranının daha fazla olmasından dolayı (75, 76) risk eşit olsa da h/MK yaşayan hastalar içinde kadın hasta sayısı ve oranı daha yüksek olacaktır.

Çalışmamızda gruplar yaş, ilk atak yaşı ve toplam hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında İUDB grubundaki hastaların yaşları h/MK grubundaki hastaların yaşlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. İlk atak yaşı açısından İUDB grubundaki hastaların başlangıç yaşı h/MK grubuna göre daha yüksek olsa da gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu iki bulgunun doğal sonucu olarak İUDB grubunda toplam hastalık süresi MK grubuna göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Ülkemizde yapılan ve bizim çalışmamıza benzer olarak h/MK ile İUDB grubunu karşılaştıran iki çalışmada gruplar arasında yaş açısından fark bulunmadığı raporlanmıştır (16, 17). Bağcı(16) tarafından 2013 yılında yapılan tez çalışmasında İUDB grubunun ilk hastalık başlangıç yaşının h/MK grubuna göre daha düşük olduğu ve toplam hastalık süresinin daha yüksek olduğu raporlanırken bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Depresyon tanısı ile tedavi altına alınan 203 hasta ile yapılan bir izlem çalışmasında takip sonucu hastaların 103'ünün MDB, 92'sinin İUDB tip 2 ve 8'inin İUDB tip 1 tanısı olduğu raporlanırken MDB tanısı konulan hasta grubunun ilk hastalık başlangıç yaşının daha geç olduğu raporlanmıştır (6). Aynı çalışmada gruplarda h/MK oranı incelenmiş İUDB tip 2 ve tip 1 de oranın MDB grubuna göre daha yüksek olduğu, h/MK yaşayan hastaların ilk atak yaşının MDB tanılı grupta daha yüksek olduğu ancak h/MK yaşayan MDB tanılı grubun ilk atak yaşının İUDB tip 2 grubunun ilk atak yaşına yakın olduğu belirtilmiştir (6).

Yaş ve h/MK arasındaki ilişki ya da erken yaşta başlayan depresyonun h/MK için risk faktörü olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir (56, 62, 77). Yaş ve manik değişim arasındaki ilişkiyi inceleyen 4786 hastadan oluşan bir çalışmada en yüksek manik değişim oranı 15-19 yaş aralığında görülse de Antidepresan kullanımı halinde en yüksek riskin 10-14 yaş aralığında olduğu raporlanmaktadır (77). Akiskal ve ark.(53) tarafından yapılan bipolar spektrum çalışmasında h/MK yaşayan hastaların ilk atak yaşının İUDB tip 2 tanısı olan hastalardan daha geç olduğu raporlanmıştır

(sırasıyla 34.3 ve 27.6). Akiskal ve ark.(78) tarafından yayımlanan MDB tanısı olan ile İUDB tip 2 tanısı olan hastaların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada MDB tanısı olan hastaların ilk atak yaşının İUDB tip 2 hasta grubuna göre daha geç olduğu raporlanmıştır (sırasıyla 31.8 ve 22.8). Sarısoy ve ark.(12) tarafından 2013 yılında yayımlanan İUDB tanılı hastalarda h/MK öyküsü olan ve olmayan grupların karşılaştırıldığı çalışmada h/MK grubunda daha erken ilk atak yaşı ve ilk atak özelliğinin daha fazla depresif özellikli olmasının önemli farklılık olduğu raporlanmıştır.

Çalışmamızda gruplar İlk atak özelliği açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda mani/hipomani ile başlangıç oranı %68,4 iken depresyonla başlama oranı %31,6 idi. h/MK grubunda ise mani/hipomani ile başlangıç oranı %16,2 iken depresyonla başlama oranı %83,8 idi. h/MK grubunda mani/hipomani ile başlangıç olması incelendiğinde Antidepresan kullanımının OKB, Panik bozukluk ve Fibromiyalji gibi tanılar sebebiyle kullanılması sırasında yaşanan mani öyküleri olduğu tespiti yapıldı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bağcı(16) tarafından yayımlanan tez çalışmasında İUDB grubunda ilk atakta depresyon oranının %48.1 olduğu bildirilirken h/MK grubunda bu oranın %80.48 olduğu belirtilmektedir. Turhan(24) tarafından 2007 yılında yapılan tez çalışmasında İUDB tanısı olan 50 hastanın %26'sında ilk atak özelliği olarak depresif özellik saptandığı raporlanırken, 2012 yılında Uslu(79) tarafından yayımlanan 44 İUDB tanısı olan hasta grubundan oluşan tez çalışmasında ise %70.4 oranında ilk atak özelliği olarak depresif özellik saptadıkları raporlanmıştır. Karababa ve ark.(80) tarafından 2012 yılında yayımlanan çalışmasında İUDB tip 1 tanısı olan 179 hastanın ilk atak özelliği olarak %39.1 oranında depresif özellik tespit ettikleri raporlanmıştır. İbiloğlu ve ark.(81) tarafından 2011 yılında yayımlanan çalışmada ilk atak özelliği olarak İUDB tip 1'de %54, İUDB tip 2'de ise %72 oranında depresif özellik tespit edildiği raporlanmıştır. Güncel derleme yayınlarında İUDB tip 1 tanısı olan hastaların en az yarısı ve İUDB tip 2 tanısı olan hastaların çoğunun başlangıçta depresif bir dönem sırasında ortaya çıktığı belirtilmektedir (21). Valenti ve ark.(82) 2015 yılında yayımladıkları çalışmalarında İUDB tanılı hastalarda ilk epizodun depresif olma oranının %60.9 olduğunu raporlamışlardır. Maj ve ark.(83) tarafından 2002 yılında yayımlanan İUDB tanılı hastalarla yapılan 10 yıllık takip çalışmasında h/MK yaşayan

hasta grubunda %51.5 oranında ilk atak özelliğinin depresif olduğu raporlanmıştır. Literatürde başlangıç özelliği açısından oranlar tartışmalı olsa da özellikle depresif özelliklerle başlangıç görülmesinin İUDB tanılı hastaların yanlış MDB olarak değerlendirilmesine yol açtığı ve efektif olmayan bir şekilde tedavi edilmesiyle sonuçlandığı belirtilmektedir (84, 85). Bu durumun İUDB'ta ilk hastalık başlangıcı ile İUDB tanısı konulması arasında 5,7 yıldan 10 yıla kadar zaman geçmesine katkı sağlayan durumlardan biri olduğu bildirilmektedir (51, 86).

Çalışmamızda gruplar hastanede yatış sayısı ve atak sayıları açısından karşılaştırıldıklarında; hastanede yatış sayısı açısından karşılaştırıldığında İUDB grubundaki hastaların yatış sayısı h/MK grubuna göre daha fazlaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Atak sayısı açısından gruplar karşılaştırıldığında depresif atak sayısı açısından İUDB grubu ile h/MK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Manik/Hipomanik atak sayısı ve toplam atak sayısı açısından gruplar karşılaştırıldığında İUDB grubunun MK grubuna göre daha fazla manik/hipomanik atak sayısı ve toplam atak sayısı vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Gruplar arasındaki atak sayılarının karşılaştırılmasında elde edilen değerler üzerinde toplam hastalık süresinin etkisi nedeniyle literatürde atak sayısının toplam hastalık süresine bölünmesi ile elde edilen atak frekansının atak sıklığı açısından daha anlamlı olduğu belirtilmektedir (22, 25). Bu nedenle gruplar atak frekansları açısından da karşılaştırılmıştır. Atak frekansları açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda depresif atak ve toplam atak frekansı h/MK grubuna göre daha düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. manik/hipomanik atak frekansı açısından karşılaştırıldığında ise İUDB grubu ile h/MK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Diğer bir ifade ile sayı açısından İUDB grubunda h/MK grubuna göre mani/hipomani sayısı ve toplam atak sayısı daha fazlayken, frekans değerlendirmesinde h/MK grubunda İUDB grubuna göre daha fazla depresif ve toplam atak frekansı vardı.

Bağcı(16) tarafından yayımlanan tez çalışmasında bizim bulgumuzla uyumlu olarak İUDB grubunun h/MK grubuna göre daha fazla sayıda hastaneye yatış olduğu raporlanmıştır. Aynı tez çalışmasında yine bizim bulgumuzla uyum olarak h/MK grubunda daha fazla depresif atak sıklığı (frekansı) olduğu ve manik/hipomanik atak

sıklığının gruplar arasında benzer olduğu raporlanmıştır. Valenti ve ark. (56) 2012 yılında yayımladığı İUDB depresyon tedavisi sırasında h/MK yaşayan ve yaşamayan grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında h/MK yaşayan grupta hastaneye yatış sayısının, toplam atak sayısının ve depresif atak sayısının daha fazla olduğu raporlanırken, manik atak sayısının benzer olduğu bildirilmiştir. Çalışmada toplam hastalık süresi gruplar arasında farklı olmadığı için atak sayısının atak sıklığı ile korele olduğu yorumu yapılabilir. Sarısoy ve ark. tarafından 2013 yılında yayımlanan İUDB tanılı hastalarda h/MK öyküsü olan ve olmayan grupların karşılaştırıldığı çalışmada hastaneye yatış ve atak sayıları açısından fark bulmadıklarını raporlamışlardır (12). Akiskal ve ark.(53) tarafından yayımlanan çalışmada h/MK yaşayan hastaların İUDB tip 2 tanısı olan hastalara göre daha fazla sayıda hastanede yatışı olduğu ve daha fazla sayıda depresif atak sayısı olduğu raporlanmıştır. Gorwood ve ark.(87) tarafından 2016 yılında yayımlanan 1242 İUDB tanılı hasta ile yapılan çalışmada hastalar Antidepresan kullanımı ile h/MK yaşayan ve yaşamayan olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmada h/MK oranı %4,8 olarak raporlanırken h/MK yaşayan grubun h/MK yaşamayan gruba göre manik, depresif ve toplam epizod frekansının daha fazla olduğu raporlanmıştır. Çalışma verileri incelendiğinde her iki grupta da depresif epizod frekansının manik epizod frekansına göre daha yüksek olduğu, Kayma grubunda bu farkın daha yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgu hipotezlerimizden biri olan depresif atak sıklığının h/MK grubunda daha fazla olması ile uyumluluk gösteriyordu.

Çalışmamızda gruplar ailede ruhsal rahatsızlık öyküsü açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda aile öyküsüne sahip olma oranı %33,8 iken, h/MK grubunda aile öyküsüne sahip olma oranı %40,0 idi. Aile öyküsü sahip olma oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Gruplar DDB öyküsü olup olmaması açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda ailede DDB öyküsüne sahip olma oranı %32,5 iken, h/MK grubunda ailede DDB öyküsüne sahip olma oranı %27,5 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ülkemizde yapılan ve çalışmamıza benzer olarak İUDB grubu ile h/MK grubunun karşılaştırıldığı iki çalışmada bizim bulgumuza benzer olarak birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü açısından gruplar arasında fark olmadığı raporlanmıştır (16, 17). Tomruk ve ark. (17) yayımladığı çalışmada bizim

çalışmamızdan farklı olarak h/MK grubunda DDB oranı İUDB grubundan daha yüksek olduğunun tespit edildiği bildirilmiştir. Akkaya ve ark. (23) 2012 yılında yayımladıkları epidemiyoloji çalışmalarında İUDB tip 1 tanısı olan hastaların birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü oranının %50.8 olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmada sadece İUDB tip 1 hastalarının alınmış olması aile öyküsü oranının İUDB tip 1 tanılı hastalarda toplam İUDB oranına göre daha yüksek olması sebebiyle çalışmamıza göre daha yüksek olmasının açıklaması olabilir. Turhan(24) tarafından yayımlanan tez çalışmasında İUDB tanısı olan hastalarda aile öyküsü oranının %68 olduğu, birinci derece akrabalarda öykü oranının %54 olduğu ve %48 oranında DDB öyküsü bulunduğu raporlanmıştır. Maj ve ark.(83) tarafından 2002 yılında yayımlanan İUDB tanısı olan hastalarla yapılan 10 yıllık takip çalışmasında h/MK öyküsü olan grupta h/MK öyküsü olmayan gruba göre daha fazla oranda İUDB aile öyküsü olduğu (sırasıyla %23.7 ve %19.6) ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır. Akiskal ve ark. (53) tarafından yürütülen Fransa EPIDEP çalışmasında İUDB tip 2 tanısı olan hastalarda ailesinde DDB öyküsü oranının %56.4 olduğu, İUDB tip 3 (h/MK) grubunda ise ailesinde DDB öyküsü oranının %58.9 olduğu raporlanmıştır. Wada ve ark. (55) ise MDB tanısı ile takip altına alınan h/MK yaşayan ve yaşamayan hastaları inceledikleri çalışmalarında h/MK grubunda hem İUDB hem de MDB aile öyküsüne sahip olma oranının h/MK grubuna göre daha yüksek olduğunu ancak farkın anlamlı olmadığını raporlamışlardır. Çalışmada İUDB aile öyküsüne sahip olmanın h/MK'yı predikte eden faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir. Niitsu ve ark.(88) 2015 yılında yayımladıkları 1368 h/MK öyküsü olmayan ve 352 h/MK öyküsü olan affektif bozukluk tanısı olan hastalar ile yaptıkları çalışmada İUDB aile öyküsüne sahip olma oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını raporlamışlardır. Valenti ve ark.(56) da İUDB tanılı hastalarda İUDB aile öyküsüne sahip olma oranının %37.3 olduğunu ve h/MK yaşayan ve yaşamayan grup arasında farklılık olmadığını raporlamıştır.

Çalışmamızda gruplar medeni durum açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunda evli, bekar ve boşanmış hastaların oranı sırasıyla %63,7, %21,3 ve %15,0 idi. h/MK grubunda ise sırasıyla %40, %42,5 ve %17,5 idi. İUDB grubunda evli hastaların oranı h/MK grubundan daha yüksek, h/MK grubunda ise bekar hastaların oranı İUDB grubundan daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda h/MK grubunun yaş ortalamasının İUDB grubundan daha düşük olmasının h/MK grubunda bekar hastaların daha yüksek oranda olmasının etkenlerinden biri olabileceği düşünüldü. Tomruk ve ark.(17) çalışmasında h/MK grubu ile İUDB grubu arasında medeni durum açısından fark olmadığı raporlanırken h/MK grubunun %65'inin evli, %18'inin bekar, İUDB grubunun %45'inin evli, %43'ünün bekar olduğu raporlanmıştır. Bağcı(16) da çalışmasında h/MK ile İUDB grubu arasında medeni durum açısından fark olmadığını raporlanmıştır. Truman(54) tarafından 2007 yılında yayımlanan ve Bipolar Bozukluk için Sistemik Tedavi Geliştirme Programı (STEP-BD) çalışmasında antidepresan kullanım öyküsü olan 338 hastanın verilerini incelediği çalışmasında h/MK öyküsü olan ve olmayan hasta grupları arasında medeni durum açısından fark olmadığı raporlanmıştır. Uslu(79) tarafından yapılan tez çalışmasında İUDB tanısı olan hastalarda evli oranının %50 olduğu, bekar oranının %36.4 olduğu raporlanmıştır. Çalışmalarda medeni durum ile ilgili sonuçlar incelendiğinde çoğu çalışmada evli oranı bekar oranından daha yüksek olsa da oransal olarak birçok farklılık içermektedir. Bu farklılıkta çalışma grubundaki hastaların yaş, eğitim, cinsiyet, sosyokültürel özellikleri gibi birçok etkenin rol oynayabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda gruplar öğrenim durumu ve eğitim süresi açısından karşılaştırıldığında h/MK grubunda üniversite ve üzeri eğitime sahip olma oranı ve eğitim süresi İUDB grubundan yüksek olsa da (sırasıyla %47,5 ve %37,5) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Gruplar meslek grupları ve iş sahibi olma açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da iş sahibi olma oranı %50 idi, meslek grupları açısından h/MK grubunda en yüksek oran memurlar iken (%30) İUDB grubunda en yüksek oranı ev kadınları (%33,8) oluşturmaktaydı. İUDB grubu ile h/MK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu, ancak gelir düzeyi açısından karşılaştırıldığında İUDB grubunun gelir düzeyi h/MK grubuna göre daha düşüktü. Bu fark incelendiğinde İUDB grubunda emekli hastaların oranının h/MK grubundan daha yüksek olmasının gelir düzeyinin daha düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Bağcı(16) da çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde h/MK ile İUDB grubu arasında eğitim açısından fark olmadığını, ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak İUDB grubunda çalışma oranının h/MK grubundan daha az olduğunu (sırasıyla

%31.5 ve %43.9) raporlamıştır. Akkaya ve ark.(23) tarafından Türkiye'nin 7 coğrafi bölgesini kapsayan 584 İUDB tanılı hasta ile yapılan çalışmada iş sahibi olma oranının %31.7 olduğu raporlanmıştır. Valenti ve ark.(82) çalışmasında İUDB tanısı olan hastalarda iş sahibi olma oranını %47.1 olarak raporlanmıştır (82). Yine Valenti ve ark.(56) tarafından yapılan bir başka çalışmada İUDB tanılı hastalar h/MK yaşama öyküsü olan ve olmayan olarak ikiye ayrılırken gruplar arasında eğitim ve iş sahibi olma açısından anlamlı farklılık olmadığını raporlanmıştır. İş sahibi olma ve eğitim düzeyi oransal olarak incelendiğinde çalışmalar arasında farklılık görülmektedir. Ancak h/MK yaşayan ve yaşamayan hastaların karşılaştırılması incelendiğinde bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda gruplar intihar girişimi açısından intihar girişimi oranı, iki ve üzeri intihar girişimi sayısı ve şiddet içeren içermeyen intihar girişimi olarak üç alt başlıkta karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki her üç karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Şiddet içermeye ölçütü olarak Hirvikoski ve ark.(89)'nın intihar girişimleri ile ilgili yaptıkları çalışmada belirledikleri kriterler kullanıldı. İUDB tanısı alıp depresif dönemde antidepresan alan ya da MDB tanısı ile antidepresan tedavi ile izlem altına alınan h/MK görülen ve görülmeyen hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda gruplar arasında suicidal davranış açısından istatistiksel fark olmadığı bildirilirken (53, 56, 87, 90, 91) İUDB hastaların intihar öyküsü oranının çalışmalarda 1/5 ile 1/3 arasında değişen oranlarda olduğu raporlanmıştır (24, 82, 92, 93). Literatürde h/MK yaşayan ve yaşamayan affektif bozukluk tanısı olan hastalarla yapılan bir çalışmada h/MK yaşayan hastalarda intihar oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildiren farklı sonuçlarda bildirilmiştir (88).

Çalışmamızda gruplar sigara ve alkol/madde kullanımı açısından karşılaştırıldığında sigara kullanımı İUDB grubunda daha fazla iken alkol/madde kullanımı MK grubunda daha fazlaydı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara ve alkol/madde kullanımı İUDB grubunda sırasıyla %53,8 ve %8,8 iken, MK grubunda sırasıyla %45 ve %22,5 idi.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda İUDB tanısı olan hastalarda tespit edilen sigara ve alkol/madde kullanım oranları bizim bulgularımızla uyumluluk göstermektedir (23, 24, 79, 81). Yurtdışı kaynaklı çalışmalarda İUDB tanılı hastalarda alkol ya da madde kötüye kullanım oranı belirgin olarak ülkemizde bildirilen

oranlardan daha yüksek olduğu gör÷lmektedir (1, 53, 56, 82, 93, 94). h/MK olan ve olmayan hasta gruplarının karşılaştırılmasında ise gruplar arasında fark olmadığı raporlanmaktadır (56, 88). Bunun yanında madde kötüye kullanımı/bağımlılığı ek tanısı bulunmasının Antidepresan tedavisi alımı sırasında h/MK riskini artıran bir etken olduğu raporlanmaktadır (95).

Çalışmamızda h/MK yaşayan hastalarda manik kaymaya sebep olan antidepresanlar oransal olarak incelendiğinde %62,5 ile en yüksek oran SSRI'lara aitken onu %25 ile SNRI'lar takip ediyordu. TCA kullanımını %10, Mirtazapin kullanımını %7,5 Bupropion kullanımını %2,5 idi. SSRI lar içerisinde en yüksek oran Sertralin'e ait iken SNRI'lar içerisinde Venlafaksin en yüksek orandaydı. Tüm etken maddeler sıralandığında en yüksek oran %22,5 ile Sertralin'e ait iken onu %17,5 ile Venlafaksin takip ediyordu.

Literatürde çalışmamıza benzer şekilde h/MK yaşayan hastalarda oransal olarak en fazla kullanılan antidepresanın SSRI'lar olduğunu raporlanmaktadır (16, 62, 77, 90) 37 h/MK yaşayan hastadan oluşan bir çalışmada ise amoksapin en yüksek oranda bildirilmiştir (55) ancak bu oranlar h/MK risk oranını gösteren bir veri değildir. Etken maddelerin h/MK riski değerlendirildiğinde çalışmalarda Trisiklik Antidepresanların daha yüksek risk oranına sahip olduğu bildirilmektedir (62). Truman ve ark. (54) tarafından 2007 yılında yayımlanan STEP-BD alışmasında TCA'lar daha yüksek oranda olmak üzere TCA, SSRI ve bupropion'un h/MK riskini arttırdığı raporlanmıştır. Martin ve ark. (77) tarafından 2004 yılında yayımlanan geniş bir meta-analiz çalışmasında h/MK oranının antidepresan kullanmayanlarda 2.5/yıl, TCA kullananlarda 9.3/yıl, SSRI kullananlarda ise 7.5/yıl olduğu raporlanmıştır. Peet (96) tarafından yayımlanan bir çalışmada MDB tanısı olan hastalarda TCA, SSRI ve plasebo arasında manik kayma açısından anlamlı fark olmadığı, İUDB depresyon tanısı olan hastalarda ise TCA kullananlarda (%11.2) anlamlı olarak SSRI (%3.7) ve plaseboya (%4.2) göre daha çok h/MK gör÷ldüğünü raporlamıştır. alışmalar bu bulguya uygun olarak İUDB tanılı hastalarda MDB tanılı hastalara göre h/MK gör÷lme oranının daha yüksek olduğunu raporlamaktadır (6, 97). 2015 yılında Patel ve ark. (75) tarafından yayımlanan MDB tanılı hastalarda antidepresan tedavinin mani gör÷lme riskini arttırıp arttırmadığını araştırdıkları çalışmalarında SSRI grubu ile venlafaksin'in anlamlı risk artışı oluşturduğunu raporlamışlardır.

h/MK yaşıyan hastalarda, etken maddeye göre veya MDB ile İUDB tanılı hastalar arasındaki kayma oranları sık araştırılan konularken yaygın inanıştan farklı olarak antidepresanların h/MK oranını arttırmadığı belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Angst (98) tarafından 1985 yılında yayımlanan ve 1920 ile 1982 yılları arasında MDB tanısı ile tedavi gören 908 hastayı kapsayan yayınında tedavi görürken h/MK yaşıyan kişi sayısı yıllar içerisinde artsa da oransal olarak bir artış olmadığını raporlamış ve h/MK'nın değişen tedavi şekilleri ile ilişkili olmadığını öne sürmüştür. 2004, 2011 ve 2013 yıllarında yayımlanan üç farklı meta-analiz çalışmasında antidepresanların h/MK oranını istatistiksel olarak arttırmadığı ve ilaç grupları arasında da anlamlı farklılık tespit edilmediği raporlanmıştır (99-101). Tada ve ark.(102) tarafından 2015 yılında yayımlanan STEP-BD çalışmasının analizinde İUDB depresif dönemde plasebo, düşük ve yüksek doz AD'ların DDD'lere eklemenin tedavi ve h/MK oranına etkisi incelenirken, h/MK oranı açısından her üç grup arasında fark tespit edilmediği, iyileşme açısından ise bazı hastalarda yüksek doz AD kullanımının h/MK riskini arttırmadan düşük doz AD kullanımına göre daha faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmada AD olarak Paroksetin ve bupropion kullanıldığı ve yüksek doz olarak Paroksetin median değerinin 30mg/gün, bupropion median değerinin 300mg/gün olduğu raporlanmıştır. Baldessarini ve ark.(7) tarafından 2013 yılında yayımlanan meta-analizde ise MDB tanılı antidepresan kullanılan hastalarda kullanılmayan hastalara göre h/MK görülme riskinin anlamlı olarak yüksek olduğunu raporlarken, 1990 yılından beri yaygın olarak kullanılan yeni nesil antidepresanlar ile risk artışı olmadığı belirtilmiştir. Uluslararası bipolar bozukluk topluğu (ISBD) tarafından 2013 yılında yayımlanan İUDB'nda AD kullanım raporunda h/MK riskinin İUDB tip 1'de İUDB tip 2'ye göre daha yüksek olduğu, tri ve tetrasiklik (ve bazı SNRI'ların) antidepresanlarda modern antidepresanlara göre riskin daha büyük olduğu raporlanmıştır. Raporda kanıt düzeyi A(mükemmel) ile D(fakir) arasında sınıflandırılırken, antidepresanlar ve h/MK ilişkisinin kanıt düzeyinin C olduğu belirtilmiştir (103). Yine Salvatore ve ark.(104) tarafından 2010 yılında yayımlanan meta-analiz de TCA'ların diğer grup antidepresanlara göre h/MK ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu raporlanmış ve İUDB depresif dönemde TCA'ların birinci tercih olarak kullanılmaması önerilmiştir. 2013 yılında yayımlanan bir meta-analiz çalışmasında ise AD'ların tedaviye yanıt oranı ve remisyona ulaşma

süresi açısından plasebo, DDD ve AP'lere oranla daha iyi olduğunu destekleyecek yeterli kanıt olmadığı görüşünü belirtmiştir (99). Bazı çalışmalarda İUDB depresif dönemde ikinci kuşak AP kullanımının depresif semptomların tedavisinde etkili olduğu, bu tedaviye ikinci kuşak AD eklemenin tedaviyi daha güçlü kılacağı belirtilirken çalışmalarda özellikle olanzapin+fluoksetin kombinasyonu üzerinde durulmuştur (99, 105, 106). Serretti ve ark. (91) ise İUDB depresif dönemde DDD kullanan hastaların h/MK oranının belirgin olarak DDD kullanmayan hastalara göre daha düşük olduğunu ve DDD'lerin İUDB hastaları için depresif dönemde h/MK için güçlü koruyucu olduğu görüşünü öne sürmüşlerdir. İUDB hastalarında depresif dönemde DDD olarak Antikonvulzan kullanımının h/MK oranı açısından fark oluşturmadığını ancak lityum kullanımının h/MK oranını azalttığını raporlayan çalışmalarda bulunmaktadır (61, 107). Ghaemi ve ark.(108) 2003 yılındaki yayımlarında İUDB depresif dönemde AD kullanımı özellikle şiddetli vakalarda önerdiklerini, hafif ve orta şiddetli vakalarda rutin kullanımını önermediklerini, iyileşmeden sonra AD'nın kesilmesini önerdiklerini ancak AD'kesilmesi sonrası depresif dönem yaşayan ve bu durumun sık tekrarladığı hastalarda devam edebileceğini belirtmişlerdir. Yine Ghaemi ve ark. tarafından 2008 yılında yayımlanan ve İUDB tanısı olan hastalarda uzun süre (6 ay ve üzeri) antidepresan kullanımının risklerini araştırdıkları meta-analizlerinde İUDB tanılı hastalarda yalnız DDD ye göre DDD tedavisine bir AD eklemenin yeni depresyon riskini %27 azalttığını ancak yeni mani riskini %72 arttırdığını raporlamışlardır (14). Bowden ve ark.(109) tarafından 2004 yılında yayımlanan ve İUDB depresif dönemde tedavi altına alınan yaklaşık 1800 hastadan oluşan toplamda sekiz plasebo kontrollü çalışmanın verilerini derledikleri yayınlarında 827 lamatrijin kullanan hastada plaseboya göre İUDB tedavisinde etkili olduğu, %0.1 oranında döküntü geliştiği, plaseboya göre en yaygın yan etkinin baş ağrısı olduğu ve kilo artışı ile cinsel yan etki yaşama gibi ilaç yan etkisinde plaseboya göre farklılık göstermediği raporlanmıştır. Connolly ve Thase(21) tarafından 2011 yılında yayımlanan ve kanıta dayalı kılavuzların gözden geçirilmesinde İUDB depresif epizod tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olarak ketiapin, olanzapin-fluoksetin kombinasyonu ve Lamotrijin gösterilmiştir.

Çalışmamızda gruplar çalışmaya alındıkları sırada halen kullandıkları tedavi açısından karşılaştırıldıklarında; İUDB grubunda Duygudurum dengeleyicisi (DDD)

kullanım oranı %96,3 iken, h/MK grubunda DDD kullanım oranı %82,5 idi. h/MK grubunda DDD kullanım oranı ve tekli DDD kullanım oranı daha az ancak çoklu DDD kullanım oranı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aradaki farkın hangi değişkenden kaynaklandığını anlamak için “İki oran için t testi” yapıldı. Hem tekli kullanım hem de DDD kullanmama açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı. İUDB grubunda Antipsikotik(AP) kullanım oranı toplam %83.8 iken, bunun %82.5’i Atipik AP’lerden oluşuyordu. h/MK grubunda AP kullanım oranı toplam %70 iken, bunun %65’ini Atipik AP’ler oluşturuyordu. İUDB grubunda AP kullanım oranı h/MK grubuna göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. h/MK grubunda Antidepresan (AD) kullanım oranı(%20) İUDB grubuna göre(%6.3) anlamlı olarak daha yüksekti.

Gruplar kullanılan ilaç grupları açısından karşılaştırıldığında hem İUDB grubunda hem de h/MK grubunda en sık kullanılan tedavi şekli “DDD+AP” kombinasyonu (sırasıyla %77,5 ve %50) iken, bunu yalnız DDD kullanımı takip ediyordu (sırasıyla %12,5 ve %20) ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi kılavuzlarında öncelikli hedefin DDD monoterapisi ya da eğer atak döneminde AP kullanımı varsa ötimik dönemde bu AP’in kesilmesi iken çalışmamızda en sık tedavi şeklinin DDD+AP olmasının AP’lerin uyku düzenlemesi gibi alanlarda kullanımının sık olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda AP dozu olmadığı için ileride yapılacak çalışmalarda AP dozunun bu konuda önemli bilgiler verebileceği düşünüldü.

Tedavi şekli açısından bulgularımız 2013 yılında Bağcı (16) tarafından yayımlanan tez çalışmasındaki veriler ile uyumluluk gösteriyordu. Bağcı da çalışmasında İUDB grubunda DDD kullanım oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, AP kullanım oranının İUDB daha yüksek olduğunu fakat anlamlı olmadığını ve her iki grupta benzer şekilde en sık görülen tedavi şeklinin DDD+AP şeklinde olduğunu raporlamıştır. Çukurova bölgesinde 38 ötimik İUDB hastasından oluşan 2007 yılında yayımlanan bir tez çalışmasında bizim bulgularımıza benzer oranda İUDB grubunda %76’e yakın tekli DDD kullanımı olduğu raporlanırken AP kullanım oranının %55,2 olduğu raporlanmıştır (24) ki bu oran bizim çalışmamızda ki İUDB grubunun %83.8 olan AP kullanım oranının çok altındadır. İstanbul’da 2010 yılında yayımlanan ve 92 ötimik İUDB hastası ile yapılan bir başka tez çalışmasında

toplam DDD kullanım oranının %95,7 olduğu ve %70 yakın değerlerde tekli DDD kullanımını olduğu raporlanmıştır (110) ki bu oran bizim çalışma grubumuzda ki İUDB grubunun DDD kullanım oranlarına yakındır.

Çalışmamızda gruplar İGDÖ, CGIÖ ve BB-İÖ kullanılarak işlevsellik açısından karşılaştırıldı. İşlevsellik açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. İUDB hastalarında işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerine yapılan klinik çalışmalar yaşam kalitesi ve işlevsellik üzerine daha çok depresif belirtilerin etkili olduğunu raporlamaktadır (99, 111). İUDB tanılı hastalarda işlevselliği etkileyen en önemli unsurun tedavi almak olduğu belirtilirken, hastaların depresif semptomlarında düzelmenin işlevsellikte daha büyük düzelme ile ilişkili olduğu raporlanmaktadır (112). h/MK grubunda depresif atak frekansı daha yüksek olsa da h/MK grubu hastaların yaş değerlerinin ve toplam hastalık süresinin İUDB grubundan daha düşük olması işlevsellik açısından fark görülmemesini etkileyen bir faktör olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta görüşmelerinde klinik özelliklerle ilgili bilgiler geriye dönük olarak sorgulandığından dolayı bilgilerin güvenirliği kısıtlılık oluşturmaktadır.

Bir niversite hastanesi olmamız nedeniyle tarafımıza başvuran hastaların özellikle sosyal güvenlik sisteminden dolayı dar gelirli aileleri içermiyor oluşu sonuçların genel poplasyona uyarlanamamasına neden olmaktadır.

Literatürde h/MK için antidepresan başlangıcı ya da doz artırımından sonraki 8-12 haftanın anlamlı kabul edilmesi önerilirken çalışmamızda geriye dönük alınan öyküde h/MK ile antidepresan başlangıcı arasındaki süre net alınamamasından dolayı bu lt uygulanamaması bir kısıtlılık oluşturmaktadır

AP dozlarının çalışmada bulunmaması kısıtlılık oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızın sonuçları ilk hipotezimiz olan “İUDB tanısı olan hastalar ile h/MK yaşayan hastaların sosyodemografik özellikleri benzerlik göstermektedir” hipotezimiz ile uyumluluk göstermektedir.
2. İkinci hipotezimiz olan “h/MK grubunun depresif atak sayısı ve/veya frekansı İUDB hastalarına göre daha fazladır” ile sonuçlarımız kısmen uyumluydu. Depresif atak sayısı açısından fark yokken frekansı daha fazlaydı. Ancak frekans hesaplamasının daha doğru bir değerlendirme olması sebebiyle hipotezimizle uyumlu sonuç elde ettiğimizi söyleyebiliriz.
3. Üçüncü hipotezimiz olan “İUDB hastalarının manik/hipomanik atak sayısı ve/veya frekansı h/MK grubuna göre daha fazladır” ile sonuçlarımız kısmen uyumluydu. Atak sayısının fazla olması hipotez ile uyumlu iken frekans açısından fark yoktu.
4. Dördüncü hipotezimiz olan “İUDB hastalarının ötimik dönemdeki işlevsellikleri h/MK grubuna göre daha iyidir” ile sonuçlarımız uyumlu değildi. İşlevsellik üzerine depresif atakların daha fazla etkisi olduğu ve h/MK grubunda depresif atak frekansının daha yüksek olacağı varsayımı ile yola çıkılsa da çalışmamızda ki vaka gruplarından h/MK grubunun yaş ortalaması ve toplam hastalık süresinin daha düşük olması işlevsellik açısından karşılaştırmayı etkileyen bir faktör olabilir.
5. Beşinci hipotezimiz olan “h/MK grubunda halen antidepresan kullanım oranı İUDB grubuna göre daha fazladır” ile sonuçlarımız uyumluydu.
6. Literatürde h/MK ve antidepresan ilişkisi konusunda henüz bir uzlaşma olmadığı görülse de depresif şikâyetlerle gelen ve özellikle ilk depresif dönemi olan hastaların öyküsü özellikle hipomanik dönemler açısından ayrıntılı değerlendirilmeli ve hastanın İkiüçluluk açısından risk grubunda olabileceğini gösteren klinik ve sosyodemografik özellikleri ile tedavi öykülerine dikkat edilmelidir.
7. İlaç seçimi ve tedavi süresi bu değerlendirme ışığında planlanmalıdır
8. Hasta yakınları riskli grupta h/MK konusunda bilgilendirilmeli ve aileye mani/hipomani özellikleri konusunda bilgi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-552.
2. Birliği AP. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş (DSM-IV-TR). Köroğlu E, editor. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2000.
3. Birliği AP. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5™). Köroğlu E, editor. Ankara: Hekimler Yayın birliği; 2013.
4. Klerman GL. The spectrum of mania. *Compr Psychiatry*. 1981;22(1):11-20.
5. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(3):517-534.
6. Benazzi F. Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord*. 1997;46(1):73-77.
7. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, Vazquez GH, Marangoni C, Serra G, Tondo L. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. 2013;148(1):129-135.
8. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(8):1265-1270.
9. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord*. 2005;84(2-3):149-157.
10. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):445-457.

11. Chun BJ, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord*. 2004;6(1):32-42.
12. Sarısoy G, Pazvantoğlu O. Sociodemographic and clinical features of antidepressant-induced hypomanic and manic switches in patients with bipolar disorder. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2013;26(2):122-130.
13. Manning JS, Ahmed S, McGuire HC, Hay DP. Mood Disorders in Family Practice: Beyond Unipolarity to Bipolarity. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002;4(4):142-150.
14. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(5):347-356.
15. Orhon Z. İlk epizodu depresyon olan bipolar bozukluk tanılı hastaların, antidepressan sağaltım altında manik/hipomanik kayma geliştiren ve geliştirmeyen major depresyon tanılı hastalarla klinik özellikler ve ailede psikiyatrik hastalık yüküklüğü açısından karşılaştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 2007.
16. Bağcı B. Antidepressan sağaltımı altında manik kayma geliştiren hastaların manik kayma sonrası klinik gidiş, yaşam kalitesi ile nörobilişsel işlevler açısından iki uçlu duygudurum bozukluğu ve major depresif bozukluk, yineleyici tip tanılı hastalarla karşılaştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 2013.
17. Tomruk N, Saatçioğlu Ö, Erım R. Bipolar I bozukluk ve antidepressana bağlı mani/hipomani klinik özelliklerinin karşılaştırılması. *Düşünen Adam- The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2010;23:85-91.
18. Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Rotatıp Kitapevi; 2013:327-329.
19. Sadock BJ, Sadock VA, P. R. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. Eleventh ed. Bozkurt A, editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2016.

20. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):3-19.
21. Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13(4).
22. MaJ M, Akiskal HS, Lopez J, Sartorius N. İki Uçlu Bozukluk. Oral T, editor. İstanbul: Medikal Yayın Ajansı; 2003.
23. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafaloğlu N, Yaşan A, Tomruk N, Kurt E. Türkiye’de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. *Klinik Psikiyatri Bülteni.* 2012;22:31-42.
24. Turhan N. Bipolar Bozukluk: Kesitsel Bir Değerlendirme. Çukurava Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 2007.
25. Gültekin BK, Kesebir S, Tamam L. Türkiye’de Bipolar Bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2014;6(2):199-209.
26. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):593-602.
27. Köroğlu E, Güleç C, Olcay Y. Psikiyatri Temel Kitabı İkinci baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007. 265-278 p.
28. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015.
29. Arisoy Ö, Oral ET. Bipolar Bozuklukla İlgili Genek Araştırmalar: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2009;20(3):282-293.
30. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, Targum SD, Nurnberger JI, Jr., Goldin LR, Bunney WE, Jr. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39(10):1157-1167.

31. Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(6):660-668.
32. Sözügüzel MD. Sizofreni ve Bipolar Hastalıklarında Rol Oynayan Genlerin Belirlenmesi. Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, 2008.
33. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. Üçüncü ed. Uzbay İT, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2012.
34. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. Dördüncü ed. Alkın T, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015.
35. Muneer A. The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach. *Chonnam Med J.* 2016;52(1):18-37.
36. Andreazza AC, Young LT. The neurobiology of bipolar disorder: identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(7):1039-1052.
37. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Frontiers in psychiatry.* 2014;5:98.
38. Newberg AR, Catapano LA, Zarate CA, Manji HK. Neurobiology of bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(1):93-110.
39. Temur Y. İkiuçlu Duygudurum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bilişsel Fonksiyonlar. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, 2010.
40. Işık E, Işık Taner Y, Işık U. Biyolojik Psikiyatri. İstanbul: Sigma Publishing; 2012. 137-144.
41. Dubovsky SL, Daurignac E, Leonard KE, Serotte JC. Levetiracetam, Calcium Antagonism, and Bipolar Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(4):422-427.
42. Freud S. Mourning and melancholia. The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud. London: SJ; 1963. 237-260.
43. Klein M. A contribution to the psychogenesis of manic-depressive states. *The International Journal of Psycho-Analysis.* 1935;16:145-174.

44. Saka MC, Özer S, Uluşahin A. Bipolar Bozukluk Bir Yıllık İzlem Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;12(4):283-292.
45. Beyer JL, Weisler RH. Suicide Behaviors in Bipolar Disorder: A Review and Update for the Clinician. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(1):111-123.
46. Tondo L, Pompili M, Forte A, Baldessarini RJ. Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(3):174-186.
47. Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, Nolen WA, Vieta E, Wittchen HU. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(7):535-549.
48. Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, Filia S, Filia K, Tahtalian S, Biffin F, Kelin K, Smith M, Montgomery W, Kulkarni J. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):181-186.
49. Dilbaz N. İki uçlu depresyonda doğru tanı koymak: Tek uçlu ve iki uçlu depresyon ayrımı. *Journal of Mood Disorders*. 2013;3(5):45-47.
50. Özer S. Bipolar ve Unipolar Bozukluğun Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*. 2013;6(2):41-51.
51. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):161-174.
52. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(2):114-123.

53. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, Chatenet-Duchene L, Lancrenon S. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord.* 2003;73(1-2):65-74.
54. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB, Thase ME, Sachs GS. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry.* 2007;68(10):1472-1479.
55. Wada K, Sasaki T, Jitsuiki H, Yoshimura Y, Erabi H, Hada Y, Yamashita M. Manic/hypomanic switch during acute antidepressant treatment for unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(5):512-515.
56. Valenti M, Pacchiarotti I, Bonnin CM, Rosa AR, Popovic D, Nivoli AM, Goikolea JM, Murru A, Undurraga J, Colom F, Vieta E. Risk factors for antidepressant-related switch to mania. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(2):e271-276.
57. Inoue T, Inagaki Y, Kimura T, Shirakawa O. Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *J Affect Disord.* 2015;174:535-541.
58. Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Cooper C, Fraser C, Gordon-Smith K, Hyde S, Farmer A, McGuffin P, Craddock N. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry.* 2008;192(5):388-389.
59. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2005;84(2-3):117-125.
60. Sharma V, Khan M, Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord.* 2005;84(2-3):251-257.

61. Henry C, Sorbara F, Lacoste J, Gindre C, Leboyer M. Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(4):249-255.
62. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(6):404-414.
63. Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, Hantouche E. Validating the soft bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: the prominence of BP-II 1/2. *J Affect Disord*. 2006;96(3):207-213.
64. Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, Hantouche EG, Fraud JP, Gury C, Allilaire JF. Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. *J Affect Disord*. 2006;96(3):197-205.
65. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version: American Psychiatric Pub; 1997.
66. Çorapçıoğlu A, Aydemir O, Yıldız M, Esen A, Koroglu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, Klinik versiyon. Ankara Hekimler Yayın Birliği. 1999.
67. Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(5):429-435.
68. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;13(2):107-114.
69. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
70. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(8):742-747.

71. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, Işcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-259.
72. Aydemir Ö, Eren İ, Savaş H, Oğuzhanoglu NK, Koçall N, Özgüven HD, Akkaya C, Baştzerzi AD, Karlıdağ R, Yenilmez Ç. Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeğinin Geliştirilmesi, Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2007;18:344-352.
73. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28.
74. Patterson DA, Lee MS. Field trial of the Global Assessment of Functioning Scale--Modified. *Am J Psychiatry*. 1995;152(9):1386-1388.
75. Patel R, Reiss P, Shetty H, Broadbent M, Stewart R, McGuire P, Taylor M. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008341.
76. Li CT, Bai YM, Huang YL, Chen YS, Chen TJ, Cheng JY, Su TP. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry*. 2012;200(1):45-51.
77. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(8):773-780.
78. Akiskal HS, Benazzi F. Continuous distribution of atypical depressive symptoms between major depressive and bipolar II disorders: dose-response relationship with bipolar family history. *Psychopathology*. 2008;41(1):39-42.
79. Uslu E. Genetik Etiyolojilerinde Farklılık Olduğu Öne Sürülen Bipolar Alt Tiplerinin Nörobilişsel İşlevler Ve Mizaç Özellikleri Bakımından İncelenmesi: Kontrollü Bir Çalışma. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2012.

80. Karababa İF, Çiçek E, Çiçek İE, Kayhan F, Aşkın R. Bipolar–I bozukluğu olan hastalarda klinik özellikler ile hastalığın seyri arasındaki ilişki. Selçuk Tıp Derg. 2012;28(1):9-12.
81. İbiloğlu AO, Çayköylü A. Bipolar-I, bipolar-II ve majör depresif bozuklukta ayrışan sosyodemografik, klinik ve mizaç özellikleri. Turk Psikiyatri Derg. 2011;22:159-165.
82. Valenti M, Pacchiarotti I, Undurraga J, Bonnin CM, Popovic D, Goikolea JM, Torrent C, Hidalgo-Mazzei D, Colom F, Vieta E. Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2015;17(5):549-559.
83. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The prognostic significance of “switching” in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. Am J Psychiatry. 2002;159(10):1711-1717.
84. Perlis RH. Misdiagnosis of bipolar disorder. Am J Manag Care. 2005;11(9 Suppl):S271-274.
85. Singh T, Rajput M. Misdiagnosis of bipolar disorder. Psychiatry (Edgmont). 2006;3(10):57-63.
86. Morselli PL, Elgie R, Europe G. GAMIAN-Europe/BEAM survey I--global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. Bipolar Disord. 2003;5(4):265-278.
87. Gorwood P, Richard-Devantoy S, Sentissi O, Le Strat Y, Olié JP. The number of past manic episodes is the best predictor of antidepressant-emergent manic switch in a cohort of bipolar depressed patients. Psychiatry Res. 2016;240:288-294.
88. Niitsu T, Fabbri C, Serretti A. Predictors of switch from depression to mania in bipolar disorder. J Psychiatr Res. 2015;66-67:45-53.
89. Hirvikoski T, Jokinen J. Personality traits in attempted and completed suicide. Eur Psychiatry. 2012;27(7):536-541.

90. Mundo E, Cattaneo E, Russo M, Altamura AC. Clinical variables related to antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006;92(2-3):227-230.
91. Serretti A, Artioli P, Zanardi R, Rossini D. Clinical features of antidepressant associated manic and hypomanic switches in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(5):751-757.
92. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: Risks and management. *CNS Spectr.* 2006;11(6):465-471.
93. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Hantouche E, Hameg A, Lancrenon S, Akiskal HS. Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: findings from a French National Cohort. *Compr Psychiatry.* 2009;50(2):115-120.
94. Brown ES. Bipolar disorder and substance abuse. *Psychiatr Clin North Am.* 2005;28(2):415-425.
95. Goldberg JF, Whiteside JE. The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(9):791-795.
96. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry.* 1994;164(4):549-550.
97. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(10):1589-1601.
98. Angst J. Switch from depression to mania--a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology.* 1985;18(2-3):140-154.
99. Zhang Y, Yang H, Yang S, Liang W, Dai P, Wang C, Zhang Y. Antidepressants for bipolar disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Neural Regen Res.* 2013;8(31):2962-74.

100. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1537-1547.
101. Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(2):156-167.
102. Tada M, Uchida H, Mizushima J, Suzuki T, Mimura M, Nio S. Antidepressant dose and treatment response in bipolar depression: Reanalysis of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) data. *J Psychiatr Res*. 2015;68:151-156.
103. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, Post RM, Berk M, Goodwin GM, Sachs GS, Tondo L, Findling RL, Youngstrom EA, Tohen M, Undurraga J, Gonzalez-Pinto A, Goldberg JF, Yildiz A, Altshuler LL, Calabrese JR, Mitchell PB, Thase ME, Koukopoulos A, Colom F, Frye MA, Malhi GS, Fountoulakis KN, Vazquez G, Perlis RH, Ketter TA, Cassidy F, Akiskal H, Azorin JM, Valenti M, Mazzei DH, Lafer B, Kato T, Mazzarini L, Martinez-Aran A, Parker G, Souery D, Ozerdem A, McElroy SL, Girardi P, Bauer M, Yatham LN, Zarate CA, Nierenberg AA, Birmaher B, Kanba S, El-Mallakh RS, Serretti A, Rihmer Z, Young AH, Kotzalidis GD, MacQueen GM, Bowden CL, Ghaemi SN, Lopez-Jaramillo C, Rybakowski J, Ha K, Perugi G, Kasper S, Amsterdam JD, Hirschfeld RM, Kapczinski F, Vieta E. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1249-1262.
104. Salvadore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA, Jr. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(11):1488-1501.
105. Citrome L. Olanzapine-fluoxetine combination for the treatment of bipolar depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(17):2751-2758.

106. Tamayo JM, Sutton VK, Mattei MA, Diaz B, Jamal HH, Vieta E, Zarate CA, Jr., Fumero I, Tohen M. Effectiveness and safety of the combination of fluoxetine and olanzapine in outpatients with bipolar depression: an open-label, randomized, flexible-dose study in Puerto Rico. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(4):358-361.
107. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord.* 2003;5(6):407-420.
108. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord.* 2003;5(6):421-433.
109. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf.* 2004;27(3):173-184.
110. Alpman H, N. Bipolar I Bozukluğu Olan Hastalarda Karma Dönemin ve Hızlı Döngülülüğün Bakıcı Yüküne ve Yaşam Kalitesine Etkisi, Uzmanlık Tezi. Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2010.
111. Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME, Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder I. Comparisons of perceived quality of life across clinical states in bipolar disorder: data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) participants. *Compr Psychiatry.* 2006;47(3):161-168.
112. Deckersbach T, Nierenberg AA, McInnis MG, Salcedo S, Bernstein EE, Kemp DE, Shelton RC, McElroy SL, Sylvia LG, Kocsis JH, Bobo WV, Friedman ES, Singh V, Tohen M, Bowden CL, Ketter TA, Calabrese JR, Thase ME, Reilly-Harrington NA, Rabideau DJ, Kinrys G, Kamali M. Baseline disability and poor functioning in bipolar disorder predict worse outcomes: results from the Bipolar CHOICE study. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(1):100-108.

