



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK TANISI ALAN HASTALARIN
UZUN SÜRELİ TAKİBİNDE ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMININ SIKLIĞI

Dr. Gülnihal DENİZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK TANISI ALAN HASTALARIN
UZUN SÜRELİ TAKİBİNDE ANTİPSİKOTİK İLAÇ KULLANIMININ SIKLIĞI

Dr. Gülnihal DENİZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selçuk KIRLI

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	25
Bulgular	27
Tartışma ve Sonuç	43
Kaynaklar	56
Ekler	74
Teşekkür	82
Özgeçmiş	83

ÖZET

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygu Durumu Polikliniği tarafından takip edilen Bipolar Bozukluk hastalarının tedavisinde, antipsikotik ilaç kullanımının sıklığının geriye dönük olarak belirlenmesi, günlük klinik uygulamadaki yerinin araştırılması ve bu çalışmadan elde edilen sonuçların yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutması amaçlanmıştır.

Çalışmanın amacı doğrultusunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Duygu Durumu Polikliniği tarafından takip edilen ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre "Bipolar Bozukluk" tanı kriterlerini karşılayan 151 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. İncelenen hasta dosyalarının içerdiği bilgiler, sosyo-demografik bilgileri de içeren bir forma kayıt edilmiştir.

Çalışmamızda, incelenen 151 dosyanın 86 (%57) tanesi kadın, 65 (%43) tanesi erkek hastaya aitti. Dosya taramasının yapıldığı tarihte hastaların ortalama yaşı $41,5 \pm 12,8$ idi. Hastaların tarafımızca takip süresi ortalama $2227,3 \pm 3687$ gündü. Hastaların ortalama %86,3 gibi büyük bir süreyi ötimik olarak geçirdikleri, tedaviye uyumsuz olmaları durumunda manik, tedavinin etkili olmaması durumunda depresif sürecin tetiklendiği belirlendi. Uzunlamasına değerlendirmede; hastaların %95,4'ünün antipsikotik ve duygu durumu düzenleyicisi, %3,3'ünün sadece duygu durumu düzenleyicisi, %1,3'ünün ise yalnızca antipsikotik tedavi kullanmış olduğu belirlendi. Çalışmamızın başlıca bulgusu; erken başlangıç (18 yaş ve altı), evlenmemiş, ilk hastalık dönemi mani olan, hastalığı mevsimsel özellik göstermeyen, psikotik belirtileri olan, hastaneye yatış öyküsü olan, mani ve hipomani dönemleri çoğunlukta olan hastaların daha fazla süre antipsikotik ilaç kullanımının olduğu yönündedir. Antidepresan ve duygu durumu düzenleyici ilaçların kullanımı ise; hastanın yaşı, evli olması, ilk hastalık döneminin depresyon ile başlaması, depresyon dönemlerinin çoğunlukta olması ve mevsimsel özellik göstermesi halinde fazla olarak saptandı.

Sonuç olarak, Bipolar Bozukluk uzun dönem tedavisinde antipsikotik ilaçların kullanımının sıklaştığı ve kullanım sürelerinin arttığı kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Bipolar Bozukluk, antipsikotik, duygu durumu düzenleyicisi, tedavi süreleri.

SUMMARY

Frequency of Antipsychotic Drug Using on Long-term Treatment of Bipolar Disorder

In the current study, it was aimed to determine the prevalence of using antipsychotic drug on bipolar disorder patients who are regularly followed up at Uludağ University Psychiatry Department and in this way analyse the clinical practice and new treatment strategies of antipsychotic drugs on bi-polar disorder.

For the purpose of the study 151 patients file with bipolar disorder diagnose according to DSM-IV-TR, was reviewed retrospectively. File information includes socio demographic information also recorded to a form.

In this study 86 (57%) of 151 files belonged to female, 65 (43%) of them belonged to male patients. The mean age of the patients was $41,5 \pm 12,8$ and the mean duration of follow-up time was $2227,3 \pm 3687$ days, at the time we examined the files. 86% of the follow up time was under euthymic episode. We observed that when the patients are incompatible to the treatment they were switched to manic, when the treatment was inadequate they were switched to depressive episode. As a result of longitudinal evaluation, 95,4% of the patients used antipsychotic and mood stabilizer, 3,3 % of them used only mood stabilizer, 1,3 % of them used only antipsychotic drug, during the follow up time. The main finding of our study is the patients with early onset (18 year old and younger), unmarried, first episode is mania, do not show seasonal features, have psychotic symptoms, have hospitalization history and have more manic or hypomania episode uses more antipsychotic drug. On the other hand patients with older age, married, first episode is depression, show seasonal feature and have more depressive episode uses more antidepressant and mood stabilizer drugs.

As a result, antipsychotic drugs are being used more frequent and longer time in the treatment of bipolar disorder.

Key words: Bipolar disorder, antipsychotic, mood stabilizer, duration of treatment.

GİRİŞ

Uzunlamasına değerlendirmede hem depresyon hem de manik ya da hipomanik dönemler yaşayan hastaların başta DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) ve ICD (International Classification of Diseases) olmak üzere günümüz sınıflandırmalarındaki tanısı bipolar bozukluktur. DSM-IV, mani ve depresyonların aynı bireyde bulunmasını bipolar I bozukluk; hipomani ve depresyonun birlikteliğini de bipolar II bozukluk olarak tanımlamaktadır (Ek-2).

Bipolar bozukluk (BB) kötü akademik başarı, insanlarla sorunlu iletişim, yüksek yasa dışı madde kullanım oranı ve yasal güçlükler gibi birçok soruna neden olan ve çok sayıda hastaneye yatış ile sonuçlanan, ciddi işlev kaybına yol açabilen kronik bir süreçtir (1, 2). Hastalığın ekonomik ve sosyal maliyetinin de çok yüksek olduğu bildirilmiştir. Yanlış tanı siktir ve doğru tanı konulana kadar yaklaşık 10 yıl geçtiği bildirilmektedir (3, 4).

Bipolar/Unipolar ayrımının arada kalan pek çok afektif durumu tanımsız bıraktığının fark edilmesiyle birlikte BB' nin, kaynağı Kraepelin'e dek uzanan, spektrum olarak değerlendirilmesi günümüzde yeniden gündeme gelmiştir (5, 6). Bipolar spektrum bozuklukları üzerine yapılan çalışmaların ışığında, Akiskal ve Pinto 1999 yılında bipolar spektrum bozukluklarını aşağıdaki gibi sınıflandırmışlardır (7):

Bipolar ½: Şizobipolar Bozukluk

Bipolar I: Manik-depresif hastalık

Bipolar I ½: Uzamış hipomanilerle birlikte depresyon

Bipolar II: Spontan hipomanik epizodlar ve depresyon

Bipolar II ½: Siklotimik mizaç zemininde depresyon

Bipolar III: Yineleyici depresyon ve antidepresan (AD) veya diğer tedavilerle ilişkili hipomani

Bipolar III ½: Psikostimulan ve/veya alkol kullanımı ile ilişkili duygu durumu dalgalanmaları

Bipolar IV: Hipertimik mizaç zemininde depresyon

BB'nin yaşam boyu sıklığı her iki cinsiyette yaklaşık eşittir ve çeşitli çalışmalarda %0,9'dan, %1,7'ye kadar değişen yaygınlık oranları tespit edilmiştir. BB spektrumunun yaşam boyu yaygınlığı %6 gibi yüksek bir orandadır (8). BB, tüm ruhsal hastalıklar içinde en yüksek özkıyım oranına sahiptir (9). BB' de genetik ve nörobiyolojik temellerin giderek daha iyi anlaşılmasına, ilaç sağaltımındaki gelişmelere rağmen yinleme oranları yüksektir (10). Uzun süreli izleme verilerine göre, tam iyileşme gösteren hastaların oranı yalnızca %24'tür (11). İyi ilaç uyumunda bile beş yıl içinde yinleme oranı ise %73'tür (12).

1. Bipolar Bozukluk (BB) Tanımı

BB ciddi, yineleyici dönemlerle seyreden ve sıklıkla süregelenleşen bir hastalıktır. Sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma, özkıyım riski, sık yinleme gibi nedenlerle kişi ve çevresindekilerin yaşamını olumsuz yönde etkileyerek yeti yitimine neden olur (13). Nadir görülen bir hastalık değildir. BB 2000 yılında, dünya çapında genç yetişkinlerde yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olan beşinci hastalık olarak tanımlanmıştır (14).

BB, (iki uçlu bozukluk ya da daha önceki ismi ile 'psikoz manyak depresif') belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) dönemlerle giden ve bu dönemler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygu durumu haline (ötistik) dönebildiği, kronik seyirli bir hastalığı tanımlar. Her iki dönemin ortak özelliği, kişinin duygu durumunda olağan gidişten farklı nitelikte ve süreklilik gösteren emosyonel bir yaşantı olmasıdır. Bu farklılık, depresif dönemde duygulanımda izlenen elem ve keder (disfori) yönünde artış ya da manik dönemde izlenen neşe (öfori) tarzında bir artıştır (15).

BB çok farklı klinik görünümle ortaya çıkabilir. Bu heterojenitenin sebebi patofizyolojik, genetik, biyolojik ve klinik bulguların geniş bir yelpazede yer almasıdır. En kolay ayırt edilen tipi BB tip I'dir. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM IV) tanı ölçütlerine göre (Ek-2); BB I arada normal duygu durumu dönemlerinin yaşandığı depresyon ve mani

ataklarının yinelemeleriyle seyreden bir hastalıktır (16). BB tip II ise depresyon ve duygu durumunda yükselmenin daha az yaşandığı hipomani dönemleriyle seyreder. DSM-IV'te BB'nin bir türü olarak hızlı döngülü BB de yer alır. Hızlı döngülü BB'de hastalar bir yıl içerisinde dört ya da daha çok duygu durumu dönemi yaşar. Duygu durumu dalgalanmalarının daha ılımlı yaşandığı tabloya ise siklotimi adı verilmektedir.

2. BB'nin Doğası ve Seyri

Tüm duygu durumu bozukluklarının %10-20'sini bipolar bozukluklar oluşturmaktadır (15). BB 20'li yaşlarda başlar, BB I ve BB II'nin başlangıç yaşları birbirine yakındır ancak BB II'nin biraz daha geç yaşlarda başladığı bildirilmektedir (17). İlk belirtiler hastaların %20-30'unda 21 yaşından önce, %10'unda ise 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (18). Olguların yaklaşık üçte birinde erken başlangıç (18 yaştan önce) görülmektedir (19). Yapılan pek çok çalışmada erken başlangıç, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (20, 21). Erken başlangıçlı BB'de psikotik belirtiler, eksen I ek tanıları, özkiyım girişimleri, hızlı döngülülük, tedaviye başlama süresinde gecikme, işlevsel iyileşmenin tam olmaması ve kalıntı belirtilerin varlığı daha sık görülmektedir (20-22). İlk belirtilerin 60 yaşından sonra gözlenmesi hastalığın nörolojik (travma, neoplazmlar, multiple skleroz, epilepsi), infeksiyöz ve inflamatuvar nedenler gibi diğer tıbbi durumlara bağlı ortaya çıkma olasılığını artırır.

Bipolar hastaların ilk afektif dönemleri %40-60 oranında depresif dönem şeklindedir. Bipolar hastaların %40'dan fazlası ilk olarak majör depresyon tanısı alır (23). İlk tanısı majör depresif bozukluk (MDB) olan hastaların %5-10 kadarı 6-10 yıl sonra manik bir dönem yaşarlar. Hastalığın yıkıcı etkileri her hastalık döneminde daha da belirginleşir ve hasta iş, aile ve sosyal yaşantısında ciddi sorunlarla karşı karşıya kalabilir (24). Yaşam boyu depresyonda geçirilen süre maniden 3 kat daha uzundur (25). Ayrıca iki uçlu hastaların, tek uçlu depresyona kıyasla daha fazla tamamlanmış özkiyım girişiminde bulunduğu bildirilmektedir (26). İki uçlu depresyonda atipik depresif belirtiler daha sık görülmekte ve tek uçlu depresyona göre hastalığın

erken başlaması, daha kısa ve ağır hastalık dönemleri, ani başlangıç ve bitiş, daha sık görülen mevsimsel özellikler, psikomotor yavaşlık, anergi ve vejetatif bulguların daha belirgin ve ağır olmasıyla ayrılabilir (27-29).

Yapılan çalışmalarda, mani için başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 24,4, kadınlarda ise 24,8 olarak bulunmuştur (30). Kadınlarda ve erkeklerde BB'nin yaşam boyu yaygınlığı benzerlik gösterse de, cinsiyetin hastalığın fenomenolojisi ve seyri üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (31-34). Depresyon dönemleri kadınlarda daha sık iken, manik dönem görülme sıklığı ise erkeklerden daha azdır. Yanı sıra, kadınlarda öforikten çok disforik maninin ve mikst durumların görülmesi daha olasıdır. Yine kadınlarda erkeklere göre bozukluğun 45-49 yaşları arasında başlaması da daha sık görülür (35, 36).

Psikiyatriste ilk başvurdukları dönemde bu hastaların %69'una tanı konamamaktadır (30). Ek tanılı durumların fazla olması tanı koymayı güçleştiren en önemli etkenlerden biridir ve belirtilerin başlangıcından tanı konana kadar ortalama yaklaşık olarak 10 yıllık bir süre geçmektedir (3, 4).

BB yineleme riski yüksek olan bir hastalıktır. Hastaların %40-50'si ilk manik dönemden sonraki 2 yıl içinde ikinci manik dönemi yaşar. Birçok hasta hem depresif hem manik dönem yaşarken, hastaların %10-20'si sadece manik dönem yaşar (17). Manik dönem; yükselmiş, öforik ya da taşkın duygu durumu, benlik değerinde yükselme, motor eksitasyon ve riskli davranışlarla karakterizedir. Hastada patolojik bir şekilde kendini iyi hissetme, neşe, keyif, mutluluk ve coşku hali vardır. Kendine güvendeki artış bazen psikotik düzeydedir. Sanrı ve varsanılar duygu durumuyla uygun olabileceği gibi uygunsuz da olabilir (37). Psikomotor aktivitede hızlanma nedeniyle hızlı konuşma, düşünce uçuşması, hareketlerde hızlanma, cinsel istekte artış ve uykusuzluk görülür. Bu dönemde dürtüsellik ve risk alma davranışları arttığından sıklıkla tabloya alkol ve madde kötüye kullanımı eşlik eder (38). Sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma ve genel popülasyona göre özkıyım nedeniyle ölüm oranı 3 kat daha yüksektir (39, 40).

Hipomani; kısa süren, hastanın yaşamında temel sarsıntılara yol açmayan, psikotik belirtilerin görülmediği, daha ılımlı ya da eşik altı mani durumudur. Kadınlarda daha fazladır. Hastalar neşeli, canlı, yaratıcı,

fazlasıyla iyimser, özgüvenli, dışadönük, konuşkan ve sosyaldirler (41). BB II'de en az bir ya da yineleyen hipomanik ve major depresif dönemler yaşanır.

DSM-IV TR karma dönem tanımında bir hafta süreyle hemen her gün manik dönem ve major depresif dönemin ölçütlerinin karşılanmasını şart koşar. Karma dönem diğer tüm manik nöbetlerin %16-37'sini oluşturmaktadır (42). Çalışmalarda bu duygu durumu halinin tüm dönemlerin %50'sinden fazlasını oluşturduğu belirtilmiştir (43). Karma durumların varlığı tedaviye cevapsızlık ve artmış özkıyım riskiyle ilişkilendirilmektedir (44, 45). Akiskal ve ark.'nın (46) yaptığı (French National Multisite Collaborative Study On The Clinical Epidemiology Of Mania; EPIMAN) Fransız ulusal mani klinik epidemiyolojisi çok merkezli ortak çalışmasına göre; manik tablo ile birlikte en az iki depresif belirtinin bulunması karma dönem tanısı için yeterlidir ve manik dönemin yaygın bir formunu temsil etmektedir. Yine bu çalışmada erkeklerde hipertimik kişilik özellikleri daha yaygın olduğundan saf mani tablosunun daha sık görüldüğü, kadınlarda ise depresif yapı daha yaygın olduğundan karma durumların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastalarda psikotik belirtiler, alkol ve madde kötüye kullanımının sık olduğu bildirilmiştir (47, 48). Yapılan bir çalışmada, yatarak tedavi gören 108 BB hastası kadınların %24,5'nin ilk döneminin karma, %65,3'nün depresif ve %8,2'sinin ise ilk döneminin manik olduğu bulunmuştur (49). İlk hastalık dönemi karma mani olan olgularda özkıyım girişimi ve süregelen seyir daha sık görülmektedir (50). Depresif dönemlerden önce hastaların %45'i manik dönem yaşar ve 1 / 4 hastada depresif dönemleri manik dönem izler. İlk dönemler çevresel koşullar tarafından tetiklenirken daha sonra otonomi gelişir (41).

BB'nin uzun dönemde seyri, önlem alınmadığı takdirde son derece yıkıcıdır. Geçirilen her duygu durumu dönemi yineleme riskini artırır ve seyri kötüleştirir (51, 52). İlk dönemden sonra hastaların %70-80'i ilk 5 yıl içinde en az bir yeni dönem geçirirler. Hastaneye yatırılan hastaların yarısı 5 yıl içinde yeniden hastaneye yatırılır (12). Ortalama manik dönem sayısı dokuz olmasına karşın hastalar 2-30 manik dönem yaşayabilir. Hastaların yaklaşık

%40'ı 10'dan fazla dönem geçirir. BB I hastalarının %7'si tam iyileşir, %45'i birden fazla dönem geçirir ve %40'ı süregenleşir (17).

Hastalığın seyrinin kötü olacağına ilişkin bazı öngörücüler ortaya atılmıştır. Hastalığın genç yaşta başlaması, erkek cinsiyet, ırk, kötü mesleki işlevsellik, düşük sosyoekonomik düzey, geçirilmiş dönem sayısının ve hastaneye yatış sayısının fazla olması, karma dönemler, manik dönemde var olan depresyon belirtileri, dönemler arası kalıntı belirtiler, duygu durumuyla uygunsuz psikotik belirtiler ve eşlik eden madde kullanım bozuklukları kötü gidişin sosyodemografik ve klinik karakteristik özellikleridir (53).

Bipolar hastaların %66'sına hayat boyu bir diğer eksen I bozukluğun eşlik etme ihtimali bulunmaktadır. Amerikan Ulusal Ek tanı Taraması çalışmasının sonuçlarına göre ise BB I hasta grubunun %95,5'ine eşlik eden en az bir komorbid psikiyatrik hastalık olduğu bulunmuştur. BB'de komorbid durumlar en sık olarak bir anksiyete (obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, sosyal fobi), alkol madde kullanımı ve davranış bozukluğu ile ilişkilidir (54).

Bipolar hastalardaki özkıyım oranı genel toplumdaki 30 kat daha fazla olup, hastaların %15-25'i özkıyım girişiminde bulunmakta ve bunların %15'i ise hayatlarını kaybetmektedir. Bipolar depresyondaki hastalarda özkıyım girişi ise bipolar manidekinden 35 kat daha fazladır (15, 55).

3. Tedavi Yaklaşımları

Saha çalışmalarında BB I hastaların %40 kadarının tedavi almadığı ve doktor gözetiminde olanların bile büyük kısmının uygunsuz tedavi aldığı tespit edilmiştir (17).

Ne yazık ki hem klasik hem de yeni gelişen psikofarmakolojik alternatifler BB tedavisinde en ideal seçeneği önermekten çok uzaktadır. Örneğin; akut manik evredeki hastaların %40'ına yakını valproat monoterapisine zayıf cevap vermiştir (56) ve birinci nesil AP'ler ekstrapiramidal semptomlar (EPS) ve tardif diskinezi riski ile ilişkilendirilir. Özellikle bipolar hastaların EPS'ye hassasiyeti daha fazladır (57, 58). Ayrıca,

BB tedavisinde bazı ajanların etkisi düşük ve tartışmalıdır (lamotrijin, karbamazepin ve okskarbazepinin bipolar depresyonda etkili olmasına rağmen (59) profilaktik tedavide (60, 61); lityumun karma manik dönemlerde (62) ve birinci kuşak antipsikotiklerin ise bipolar depresyon veya duygu durumu stabilizasyonunda (63, 64) tartışmalı ve düşük etki gösterdiği belirtilmiştir). Bu nedenle, BB'si olan hastaların genellikle başarısız bir şekilde tedavi edildikleri gerçeği şaşırtıcı değildir. Uzun süreli araştırmalar BB I tanısı olan hastaların 12 yıllık takibin %47,3'ünde semptomatik olduklarını göstermiştir (65).

3.1. Duygu durumu dengeleyicileri (DDD)

3.1.1. Lityum

Lityum 1800'lü yılların başında keşfedilmiş alkali bir iyondur. Tıpta ilk kez 1800'lü yılların ortalarında A. Lipowitz ve Alexander Ure tarafından in vitro olarak lityum çözeltilerinin ürik asit kristallerini çözme yeteneğinin keşfinden sonra, mesanenin ürik asit taşlarının tedavisi ve gut hastalarında ürik asit depositlerinin çökelti tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır (66, 67). Ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısından itibaren, ürik asit dengesindeki bozulmanın birçok hastalığın nedeni olabileceği görüşünün yaygınlaşmasına paralel olarak lityumun kullanım alanı hızla genişlemiştir. Romatizmal hastalıklar, dispepsi, hazımsızlık, böbrek taşları, mesanenin yangısı, hipertansiyon, astım, angina, baş ağrısı gibi pek çok durumda da kullanılmaya başlanmıştır.

Lityumun psikiyatri alanında kullanımı, depresyon ve maninin de ürik asit diyatezi içinde ele alınması ile birlikte olmuştur. İngiltere'de Alexander Haig ve Fransa'da Armand Trousseau depresif hastalarda lityumun etkili bir seçenek olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İzleyen dönemde, Amerikalı William A. Hammond lityumun manik hastalarda da etkili olduğunu gözlemlemiştir. Böylelikle lityum depresyonun hem akut hem de koruyucu tedavisi ve akut manik eksitasyonların kontrolü için kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, tedavi edici etkileri ile birlikte genel güçsüzlük hali, titreme, bulantı ve kusma, ishal lityuma bağlı toksik etkiler ve lityuma bağlı ölümler kısa sürede dikkati çekmiştir (68).

Lityum karbonat, BB'nin akut dönemlerinde ve koruyucu tedavide altın standart olarak kabul edilen bir ilaçtır (32). Genel olarak "klasik" BB'de lityuma yanıt %80 olarak kabul edilirken (69) daha yeni çalışmalarda lityuma yanıtızılığın %50 ve daha fazla olduğu iddia edilmektedir (70-72). Aynı zamanda karma dönem veya disforik manide (73), hızlı döngölülükte (74), eş tanı olarak madde bağımlılığının olduğu durumlarda (75, 76) lityuma yanıtın daha kötü olduğu bilinmektedir.

Lityum, akut doz aşımı ölümle sonuçlanabilecek ciddi yan etkilere sahip bir ilaçtır (77). Terapötik indeksinin dar olması sebebiyle, lityum kullanımında zehirlenme olasılığı anlamlı düzeydedir ve bu gastrointestinal, kardiyovasküler, renal, endokrin ve çoğunlukla da nörolojik belirtilere neden olur. Lityumun beyindeki dağılımı, kan beyin bariyerinin lityuma zayıf geçirgenliği nedeniyle yaklaşık 24 saatte gerçekleşir (78, 79).

Çözünürlüğü yüksek olan ve pek çok iyonun yerine geçip kimyasal süreçlere katılabilen bir alkali metaldir. Lityum en yaygın olarak karbonat tuzu şeklinde kullanılır. Ağız yoluyla alındığında gastrointestinal sistemden tama yakın oranda emilir. 2-4 saatte plazmada en yüksek düzeye ulaşır. Serumda proteinlere bağlanmaz, aktif metaboliti yoktur. Yarılanma süresi 18-24 saattir, kararlı-durum düzeyine 4-6 günde ulaşılır. Vücut sıvılarında ve dokularda heterojen olarak dağılır. Beyinde özellikle hipofizer dokuda birikir.

Büyük bölümü böbrekler yoluyla, çok azı da feçes, tükürük, sperm, anne sütü ve terle atılır. Böbrekten atılan lityumun büyük bir kısmı proksimal tübüllerden geri emilir. Alınan lityum ilk 12 saatte böbreklerden hızlı, sonraki 12 saatte yavaş olarak atılır, yaklaşık %90'ından fazlası 48 saatte atılmaktadır. Tek doz alındığında dahi 1-2 hafta boyunca idrardan atılır. Lityum klerensi kreatin klerensinin yaklaşık beşte biridir. Böbrek yetersizliği, yaşlılık ve lohusalıkta lityumun renal klerensi azalır, gebelikte artar. Tremor, bulantı, iştahsızlık, diyare, poliüri, polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, guatr, hipotiroidi ve kilo artışı en sık görülen yan etkilerdendir (80).

Lityum hücre zarı, ikincil haberciler, nörotransmitter sistem ve hücre çekirdeği üzerinde çeşitli mekanizmalarla değişikliklere yol açar ancak depresif ve manik dönemler üzerindeki olumlu etkisinin düzeneği henüz tam

olarak anlaşılamamıştır (81, 82). Antimanik etkisi antidepresan etkisinden daha fazladır. Antimanik etki yaklaşık 1-3 haftada ortaya çıkar. Akut dönemde yüksek doz lityum (kan düzeyinin ortalama 1,5 mEq/L olduğu) tedavisi ile daha kısa sürede daha iyi yanıtlar alınabileceğini gösteren çalışmalar vardır (81).

Yüksek doz ilaç kullanımıyla ortaya çıkan yan etkiler ve antimanik etkinin uzun sürede ortaya çıkması lityumun mani tedavisinde tek başına kullanımını engellemektedir. Bu dönemde lityum benzodiyazepinler ve AP ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Lityumun antidepresan etkisi antimanik etkisinden daha geç (3-6 hafta) ortaya çıkmaktadır. Antidepresan etkinin gözlenmesi için yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir (83). Kontrollü klinik çalışmalarda doğal izleme çalışmalarına göre daha düşük düzeyde koruyucu etkinlik saptanması, aralıksız lityum kullanımına rağmen bir grup hastada koruyucu etkinin zamanla azalması, tüm lityum kullanan olguların ancak üçte birinde tam koruma sağlanması lityuma olan inancı sarsmıştır (84-86). Markar ve Mander (84), iki yıllık izleme çalışmaları sonucunda lityum alan ve almayan hastaların hastaneye yatış oranları arasında fark olmadığını bildirmiştir. Büyük, açık doğal izleme çalışmalarından birinde bir yıllık gidişlerinin benzer olduğu, lityum kullanan hastalarda mani riskinin %40 olduğu, diğer çalışmada ise lityum kullananların ilk 32 haftada yeni bir hastalık dönemi geçirme oranlarının düşük olduğu, sonraki (33-96. hafta) dönemde ise aralarında belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir (87, 88).

Lityuma alternatif olan ilaçlarla ilgili fikir sahibi olmak için yine lityum yol gösterici olmuş ve bu çalışmalarda birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Plasebo kolu olmayan randomize çalışmalarda, lityum diğer ilaçlarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların birinde olanzapin manik ve karma dönemleri önlemede lityumdan üstün, depresif dönemleri önlemede ise lityuma eşit bulunmuştur (89). Hızlı döngülü hastaların koruyucu tedavisinde lityum valproat kadar etkili bulunmuştur (90). Bipolar depresyonları engellemede AD'lara eklendiğinde valproik asitten daha az etkili olduğu da gösterilmiştir (91).

Manik dönemde yapılan bire bir karşılaştırma çalışmalarında, lityum, divalproeğin (92), karbamazepinin (93, 94), risperidonun (95), olanzapinin (96), ketiyapinin (97) ve birinci kuşak antipsikotiklerin (98-103) etkililiğiyle karşılaştırılabilir durumda etkililik göstermiştir.

Ancak lityumun etkisinin yetersiz olduğu ile ilgili tartışmalar kombinasyon tedavilerini gündeme getirmiştir. Ancak kombinasyon tedavilerinin ve lityumun etkililik açısından karşılaştırıldığı çalışma sayısı son derece azdır. Solomon ve ark. (104) 12 hastada 1 yıl boyunca lityum monoterapisinin etkililiği ile lityum ve divalproeğin kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Küçük bir örnekleme yapılan bu çalışmada kombinasyon grubunda daha fazla yan etki bildirilmesine rağmen anlamlı derecede daha az sayıda alevlenme olduğu gözlenmiştir.

Lityumun klinik etkisini gösteren 1970'li yıllarda yapılmış klasik çalışmalarda, lityum plaseboya anlamlı derecede üstün bulunmuş ve lityum kullanan hastaların neredeyse tamamının lityumdan faydalandığı belirtilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise lityumun etkisi, ilk çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Bunda büyük olasılıkla, manik-depresif hastalık tanısından BB tanısına geçişte tanı ölçütlerinin değişmesi ve daha sistematik kontrollü çalışmaların yapılmış olması rol oynamıştır (105).

3.1.2. Valproat

Valproat; nörolojide jeneralize veya parsiyel epilepsinin tedavisinde, özellikle absans, miyoklonik, tonik-klonik, atonik ve mikst nöbetin görüldüğü durumlarda ve çocuklarda febril konvülsiyonların profilaktik tedavisinde kullanılan bir antiepileptiktir (106, 107). Epileptik nöbet tipinin belirlenemediği durumlarda ve migren profilaksisinde de tercih edilmektedir (106, 108).

Valproat yağ asidi ve karboksilik asitten oluşan bir antiepileptiktir. Amid ve ester türevleri de asıl molekül gibi antiepileptik aktiviteye sahiptir. Primer amidine "valpromid" denir ve valproik asitten iki kat daha potenttir. Valproat preparat olarak sodyum tuzu ya da asit olarak bulunur. Divalproeğin, valproik asitle ve sodyum valproatın belli oranda karışımından oluşmuştur (109).

Valproat gastrointestinal sistemden hızla emilir. İki saat içinde plazmada en yüksek düzeye ulaşır. Divalproeks sodyum ise barsaktan daha yavaş emilir ve ancak 3-8 saatte plazmada zirve seviyesine ulaşır. %90 oranında proteinlere bağlanır. Kalan %10'luk serbest kısmı kan konsantrasyonunda ölçülen kısımdır. Terapötik plazma aralığı 50-125 mikrogram/mililitre arasındadır. 14 günde kararlı-durum düzeye ulaşır. İlacın serbest kısmı kan-beyin bariyerini aşarak beyin omurilik sıvısına (BOS) geçer. Yarı ömrü yaklaşık 10-16 saattir. Karaciğer mikrozomal enzim sisteminin oksidasyonu ile yıkılır ve atılır (15).

Valproat tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkiler gastrointestinal sistem ile ilişkili olanlardır, bunlar arasında bulantı, kusma ve ishal yer alır. Diğer sık rastlanan yan etkiler sedasyon, ataksi, dizartri ve tremordur. Ayrıca saç dökülmesi, kilo alımı, karaciğer işlev testleri değişiklikleri, üreme işlevleri üzerine olumsuz etkiler, hiperammonemi ve iyi huylu trombositopeni de bildirilmiştir (110).

Valproatın antiepileptik ve duyu durumu dengeleyici etkilerinin düzeneği kesin olarak bilinmemektedir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını, T tipi kalsiyum kanallarını bloke eder. Beyinde inhibitör bir nörotransmitter olan GABA (Gama aminobutirik Asit)'nin etkisini artırır. GABA_A reseptörleri üzerinden beyinde GABA düzeylerini arttırarak ortaya çıkar (111).

Valproat, plasebo kontrollü randomize 2 çalışmada monoterapi olarak üstün etkililiğine dayanılarak akut bipolar maninin tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç idaresinin (Food Drug Association-FDA) onayını lityumdan sonra alan ikinci ilaçtır (92, 112). Valproat BB'de mani sıklığını azaltır. Etkili kan düzeyi sağlandıktan birkaç gün sonra antimanik etki ortaya çıkmaya başlar (112). Özellikle hızlı döngülü BB, karma mani, geç başlangıçlı mani ve organik hastalıkların eşlik ettiği manilerde ortalama %60 oranında etkilidir (113). BB depresif dönemlerdeki etkisi manik dönemlerdeki kadar yeterli değildir (114). Ancak BB l'in depresyon döneminde kullanıldığında depresyon ve anksiyete belirtilerini azalttığı ile ilgili randomize plasebo kontrollü çalışmalar vardır (115, 116).

Akut bipolar manide yapılan diğerk randomize, kontrollü çalışmalarda, divalproeks veya bağlantılı valproik asit formülasyonları etkililikte lityum (92, 117), haloperidol (118) ve olanzapin (119) ile karşılaştırılabilir durumdadır. Yeterli güçte olan bir aktif karşılaştırmalı çalışmada, manik belirtilerin ortalama azaltılmasında ve 3 haftalık çalışmanın sonunda düzelme görülen hastaların oranında olanzapin divalproeksten üstün bulunmuştur (120). Valproat ve birinci kuşak antipsikotik (BKA) kombinasyonunun, plasebo artı AP ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kombinasyon tedavisi verilen hastalara anlamlı derecede daha düşük antipsikotik dozlar gerektiği ve daha yüksek genel yanıt oranları görüldüğü bulunmuştur (121).

Bowden ve ark.'nın (122) 1 yıllık sürdürüm sağaltımından alınan plazma konsantrasyonu verilerinin analizi, en uygun tedavi edici aralığın çoğu hasta için 75-100 mg/L olduğunu öne sürmüştür (123). Ancak, tolere edilebilmekteki ve etkililikteki bireyler arası farklılıklar, subsendromal belirtileri düzelten, en az yan etkinin olduğu dozlara titrasyon yapmanın yararlı bir klinik yaklaşım olduğunu göstermektedir (124).

3.1.3. Karbamazepin

Karbamazepinin GABA taşınmasını arttırıcı, antiglutamaterjik etkilerinin olduğu düşünölmektedir (125). Birincil etki mekanizması, voltaj bağımlı sodyum kanallarının blokajıdır (126). L tipi kalsiyum kanallarının blokajı ikinci etki mekanizmasıdır (127). GABA_B reseptörleri ve glutamat salınımı üzerine olan etkileri de anksiyolitik özelliğine katkıda bulunuyor olabilir ancak GABA_Aerjik etkisi, güçlü görünmemektedir (128).

İlk kez 1957 yılında sentezlenmiş, 1960'lı yıllarda temporal lob epilepsisinde 1980'lerden sonra BB'de yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. İmipramine benzer bir moleküler yapıya sahiptir (129).

Karbamazepin barsaklardan yavaş emilir, 2-8 saat içinde plazmada en yüksek düzeye çıkar. Karaciğerde sitokrom P450 sistemi tarafından metabolitlerine dönüşür ve antikonvülzan etkisi ortaya çıkar. %70-80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. İlacın serbest kısmı kan-beyin bariyerini aşarak BOS'a geçer. Yarı ömrü yaklaşık 18-54 saattir. 10,11-epoksid metaboliti ana molekül kadar nörotoksiktir, glukoronidlere

dönüştürülür ve idrarla atılır. Karbamazepin de konjugasyon ve hidroksilasyon ile inaktive olur. Çoğunluğu böbrekten idrar yolu ile, %1'i safra ile atılır. Karbamazepinin başlıca yan etkileri; bulantı, kusma, mide hastalıkları, kabızlık, ishal, iştahsızlık, baş dönmesi, ataksi, sedasyon, aplastik anemi, agranülositoz, hepatit, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizdir (129).

Karbamazepinin etkisi tedaviye başlandıktan 2-3 hafta sonra gelişir ve %50-70 oranındadır. Lityuma cevap vermeyen, hızlı döngülü, disforik manili hastalarda ve ailesinde duygu durumu bozukluğu öyküsü olmayanlarda da kullanılır. Karbamazepinle yapılmış ilk çalışmalardan birinde karbamazepin kullanan BB hastalarına plasebo verildiğinde yinelemelerin ortaya çıktığı, 600-1600 mg/gün dozunda uygulanıp kan düzeyi terapötik aralığa ulaştığında da klinik düzelleme olduğu gözlenmiştir (129).

Karbamazepin ile yapılan yakın döneme ait iki plasebo kontrollü, paralel gruplu monoterapi çalışmasında, plasebo karşısında bu ilacın anlamlı etkililiği bulunmuştur (130, 131). Başka çalışmalarda, karbamazepin, lityum (93, 94) ve klorpromazin (132, 133) ile karşılaştırılabilir durumda bulunurken, valproat (134) kadar etkili bulunmamıştır.

Çapraz çalışmalar da karbamazepinin koruyucu tedavide lityumdan daha az etkili olduğunu göstermiştir (135,136). Manide kalınan sürenin oranı karbamazepin kullananlarda %25'ten %19'a, lityum kullananlarda %9'a düşmüştür. Depresyonda geçen sürenin oranı ise (tedavi öncesi:%32, karbamazepin kullananlarda:%26, lityum kullananlarda %31) değişmemiştir (136).

3.1.4. Lamotrijin

Voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke edici, kalsiyum ve potasyum kanallarını düzenleyici etkisi vardır (137). Lamotrijinin psikotropik özellikleri, glutamat, aspartat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin (kimyasal ileticilerin) salıverilmesini inhibe etmesi ve serotoninergic transmisyonun düzenlemesine bağlı olabilir (127). İdiopatik jeneralize nöbetler ve Lennox-Gastaut sendromundaki düşme ataklarında yararlıdır. Jeneralize absans olgularında önemli bir ilaçtır. 75-400 mg/gün dozunda kullanılır. En sık görülen yan etkisi;

baş dönmesi, ataksi, görme bozukluğu, bulantı, kusma ve olguların %6-10'unda deri döküntüleri şeklindedir (138).

1994 yılından beri antiepileptik olarak kullanılan bir feniltiazin türevidir. İlaç barsaklardan hızlı emilir, oral yolla alındıktan 2-4 saat sonra kanda en yüksek düzeye ulaşır. Plazma proteinlerine %55 oranında bağlanır. Glukronik konjugasyon yolu ile metabolize olur. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde klerensi azalır. Yarı ömrü ortalama 13 saattir, böbrek yoluyla atılır. Diğer ilaçların yarı ömrünü etkilemez. Valproik asitle kullanıldığında yarı ömrü uzar, karbamazepinle kullanıldığında yarı ömrü kısalır. Yan etkileri arasında baş dönmesi, bulantı, kusma, ataksi, somnolans, baş ağrısı, çift görme, bulanık görme, raş, Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekrolizis yer alır (139).

Lamotrijinin, manik belirtilerin azaltılmasında plasebodan üstün olmadığını gösteren iki çalışma (140, 141), lityumla benzer etki tespit eden bir çalışma vardır (142).

Calabrese ve ark.'nın (143) yaptığı bir çalışmada, bipolar I depresyonu olan 195 hasta 7 hafta süreyle 50 mg/gün lamotrijine, 200 mg/gün lamotrijine veya plaseboya randomize edilmiştir. İki lamotrijin grubunda, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, depresif belirtilerde anlamlı derecede daha fazla azalma olduğu ve duygu durumunda kayma oranlarının (%3-8) üç grup içinde anlamlı derecede farklı olmadığı tespit edilmiştir.

BB I ve BB II depresyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, plasebo karşısında lamotrijin için anlamlı derecede daha fazla etkililik bulunamamıştır. Ancak post hoc analizde lamotrijin BB I depresyonu olan hastalarda plasebodan üstün bulunmuştur (144).

3.2. Antipsikotikler (AP)

Ayaktan izlenen bipolar hastaların %70'ten fazlasında DDD'lerine ek ilaçlar kullanılmaktadır (12, 70, 136), bunların ise %50'den fazlasını AP'ler oluşturmaktadır. Uzunlamasına takip çalışmalarında BB tanılı hastaların %40-72'sinin AP ilaç ile sağaltıldıkları ve %90-100'ünde AP ilaç kullanımı öyküsünün bulunduğu belirtilmiştir (145-149).

3.2.1. Birinci kuşak antipsikotikler (BKA)

BKA'nın duyu durumu bozukluklarında klinik etkiyi yaratan özel etki mekanizmaları bilinmemektedir. Ancak, bu ilaçların tümü güçlü dopamin D2 reseptör antagonistidir ve bu özelliklerinin, psikoza hafifletme yeteneklerinin temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Genel olarak, bu ilaçların antipsikotik (ve muhtemel antimanik) etkilerinin, mezolimbik ve frontal kortikal alanlara projeksiyon yapmakta olan, ventral tegmentumdaki dopaminerjik nöronlardan doğan dopaminin etkisini engelleyerek oluşturduğuna inanılır. Tersine, substantia nigrada bulunan nöronlardan salınan, bazal gangliadaki postsinaptik dopamin D2 reseptörlerinin blokajı EPS oluşturur (150).

BKA'lara ilişkin araştırmalar oldukça azdır ve bu araştırmalar genellikle düşük kalitede araştırmalar olarak değerlendirilmektedir.

BKA içinde klorpromazin, kontrollü klinik çalışmalarda en geniş çaplı çalışılmış olanıdır (151). Aslında, Prien ve ark. (101), çok alanlı geniş çalışmalarında, klorpromazinin manide, özellikle aşırı ajite hastalarda, lityuma göre daha etkili olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların meta analizinde, Janicak ve ark. (152), BKA'larla karşılaştırıldığında, lityum için genel olarak üstün etkililik bulmuştur. Yine de, sınıf olarak BKA ilaçlar olası etkili antimanik ajanlardır ve aslında 50 yıldan uzun bir süre tüm dünyada bu amaçla kullanılmışlardır.

BB tanısına sahip beş hasta içeren, küçük bir vaka serisinde, flufenazin veya flupentiksol depo enjeksiyonları araştırmacılar tarafından hastalığın tekrarlamasını önleyici ilaçlar olarak görülmüştür (153). Aynı şekilde Lowe ve Batchelor (154) dördü hızlı döngülü olmak üzere sekiz hastalık bir vaka örneğinde; oral antipsikotiklere göre, depo haloperidol artı lityum kombinasyonunun hızlı döngülü manik relapslarda belirgin bir azalma sağladığını rapor etmişlerdir.

Ahlfors ve ark. (63) BB'nin idame tedavisinde flupentiksol tedavisinin potansiyel yararlarını, hastaları iki gruba ayırarak incelenmiştir. İlk grupta, hastalar lityum veya flupentiksol dekanolat idame tedavisi için randomize seçilmiştir. İkinci grup daha önce lityum tedavisi görmüş ancak yetersiz profiltik etki, ilaç uyumsuzluğu, ilaç yan etkisi oluşan ve tedaviyi bırakan

hastalardan seçilmiştir. Tedaviden önceki yıl boyunca gözlenen relaps oranlarıyla flupentiksol dekanolat tedavisinin uygulandığı ilk yılın sonunda, elde edilen relaps oranları karşılaştırılmıştır. Randomize grupta tedavi grupları küçük olmasına rağmen ne lityum (14 hasta) ne de flupentiksol (19 hasta) tedavisinin, hastalığın ortalama atak sıklığında ve ortalama atak süresinde belirgin bir azalmaya yol açmadığı saptanmıştır. İkinci grupta ise lityum sonrası flupentiksolle tedavi edilen 93 hastada depresif dönemlerin frekansında ve depresyonda geçirilen zamanda artış görülmesine rağmen, manik dönemlerin frekansında ve manide geçirilen zamanda belirgin azalma olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar depresyon belirtilerindeki artışın daha önce hastanın lityumla tedavi olması ve lityum tedavisinin kesilmesi nedeniyle, lityumun çekilme belirtilerinden kaynaklandığını öne sürmektedir.

Esparon ve ark. (64) BB olan hastalarda flupentiksol depo enjeksiyonların profilaktik etkisine ilişkin daha gelişmiş bir çalışma gerçekleştirmiştir. Ahlfors'un daha önceki araştırmasının aksine bu çalışma bir yıl plasebo ve bir yıl flupentiksol çapraz geçişi olmak üzere, 2 yıl süren bir çalışma olmuştur. 2 yıllık tedavi sürecinde toplam 11 hasta takip edilmiştir. Araştırma yapılmadan önceki hastane verileriyle karşılaştırıldığında, 2 yıllık araştırma dönemi sonunda hastanede geçirilen ortalama gün sayısında bir azalma görülmüştür. Ancak ilginç olarak plasebo tedavisi sırasındaki hastanede kalma süresi flupentiksol tedavisi aldığı zamana göre kıyaslandığında, plasebo aldığı dönemde hastanede kalma süresinin daha az olduğu saptanmıştır. Bu durum da flupentiksol tedavisine bağlı gelişen EPS semptomlarına bağlanmıştır.

Littlejohn ve ark. (155) BB'ye sahip 18 hastanın depo AP tedavisi aldıkları ve almadıkları dönemde hastanede kaldıkları ortalama süreyi gösteren çizelgeler oluşturmuştur. Her ne kadar örneklem sayısı az olsa da bu hastalar ortalama 8 yıl depo AP tedavisi altında ve 6 yıl depo AP tedavisi almadan takip edilmiştir, bu sürelerin uzunluğu da çalışmanın önemini arttırmaktadır. Sonuç olarak hastaların depo AP ilaç alıyorlarken hangi dönemde olduklarından bağımsız olarak (manik, depresif veya mikst) hastanede kalma sürelerinin belirgin azaldığı saptanmıştır.

Cookson ve Sachs (156) ile White ve ark.'nın (157) çalışmalarında da depo AP kullanımında, depresif dönem görülme oranında bir artış olmaksızın azalmış relaps oranları gözlenmiştir.

BKA'ların, BB'nin depresif dönemlerin tedavisindeki etkililiği hiçbir kontrollü çalışma ile desteklenmemiştir. Yine de, bu rol için, özellikle de bipolar depresyondaki psikotik belirtilerin tedavisinde, sıklıkla kullanılmışlardır (151). Ancak önceki çalışmalar, önemli sınırlamalara rağmen, BKA'ların, bipolar depresyonun tedavisi ve önlenmesinde etkisiz olduğunu ve potansiyel olarak BB'nin depresif gidişini kötüleştirebileceğini öne sürmektedir (63, 158). Bu nedenle, BKA'lar bipolar depresyonun sağaltımında sınırlı bir role sahiptir.

3.2.2. İkinci kuşak antipsikotikler (İKA)

Amerika Birleşik Devletleri'nde, aripiprazol ve olanzapin, hem BB I ile ilişkilendirilen akut mikst veya manik episodların tedavisi hem de bu hastalığın idame tedavisi için endikasyonu olan sayılı İKA'lardır (159, 160). Ketiyapinin de akut mikst veya manik episodların tedavisinde ve son yıllarda depresif atakların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Risperidon ve ziprasidon kullanımı da sadece akut manik veya mikst episodların tedavisi ile sınırlıdır.

3.2.2.1. Klozapin

Klozapinin; dopaminerjik, serotonerjik, alfa-adrenerjik, histaminerjik ve muskarinerjik reseptörler üzerine antagonistik etkisi vardır. Birçok reseptör sistemini etkilemekle birlikte klozapin düşük EPS oranları ve tardif diskineziye yol açmaması ile dikkat çekicidir. Ancak %1 agranülositoz, %2 konvülsiyon ve daha nadir miyokardit gibi yan etkileri dikkatli kullanımını zorunlu hale getirmektedir. Daha sık beklenmesi gereken yan etkileri ise kilo alımı ve metabolik etkileridir (161).

BB'nin uzun süreli tedavisinde klozapin kullanımını araştıran çok sayıda vaka çalışması mevcuttur. Bu araştırmaları değerlendiren Frye ve ark. (162) klozapinin depresif durumlardansa, manik depreşmeleri engellemede daha büyük bir etkisi olduğuna dair yorum yapmışlardır. Ancak bu araştırmaların uzun süreli izleme çalışması olmaması ve randomize seçilmiş kontrol grubu bulunmaması en büyük dezavantajlarıdır.

Suppes ve ark. (163) bir yıl boyunca klozapin eklenerek yapılan tedaviyle, 'alışıldık tedavi' örneklerini karşılaştırarak prospektif, randomize bir araştırma yürütmüşlerdir. Tedaviye dirençli olan veya ilacı tolere edemeyen; DDD veya bunların AP ile kombinasyonlarıyla tedavi edilen 38 hasta, ek olarak klozapin alıp almayacaklarına veya mevcut tedavi rejimine devam edip etmeyeceklerine göre randomize edilmiştir. Bir yıllık araştırma sonrasında, karşılaştırılan gruplar arasında BPRS'de (Brief Psychiatric Rating Scale) (164), Bech-Rafaelson Mani Ölçeği'nde (165) ve İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği'nde (166) belirgin farklılıklar görülmüştür. Klozapin grubunda, önceki tedavisine devam eden gruba göre daha fazla iyileşme olduğu tespit edilmiştir.

BPRS skorunda %30'luk bir iyileşme cevap olarak kabul edilmiştir. Klozapin grubunun %65'i 3 ay içinde ve %82'si ise 6 ay içinde tedaviye cevap vermiştir. Bu oranlar klozapin eklenmemiş grupta sırasıyla %48 ve %63'tür.

Geriye dönük ve ileriye dönük birçok çalışmada ve olgu sunumunda klozapinin psikotik bulgulu veya bulgusuz duygu durumu bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (163, 167-172). Mc Elroy ve ark. (172) klozapin alan 85 hastanın verilerini geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde, BB ve şizoaffektif bozukluğu olanların şizofrenik bozukluk tanılı hastalara göre tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini ve sağaltıma yanıt açısından her iki grupta bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Banov ve ark. (173) klozapin ile tedavi edilen 187 hastanın dosyalarını geriye dönük olarak taradıkları zaman klozapine en iyi yanıtı manik hastaların (BB veya şizoaffektif) verdiğini bulmuşlardır.

3.2.2.2. Risperidon

Risperidonun dopaminerjik, serotonerjik, alfa-adrenerjik ve histaminerjik reseptörler üzerine antagonistik etkisi vardır. Hızlı doz titrasyonu ya da yüksek dozlar EPS ile ilişkilendirilmektedir. Orta derecede kilo alma ve metabolik riskler taşır. Prolaktin artışı ve cinsel yan etkileri önemlidir (174).

Akut manide tek başına veya DDD'lerle birlikte kullanıldığında etkisi bulunmuştur. Manik belirtileri azaltma ve tolere edilebilme bakımından plasebodan üstün bulunmuştur. Nguyen ve Guithrie (175), gözden geçirme

makalelerinde tek başına risperidon tedavisinin manik belirtileri azalttığını vurgulamışlardır. Segal ve ark. (95) risperidonu BKA ve lityumla karşılaştırdıkları çalışmalarında, antimanik etki açısından fark bulamamışlardır. Bir diğer çalışmada ise psikotik bulgu gözetilmeden hızlı döngülü gruplarda da yararlı olduğu bulunmuştur (176).

Açık, karşılaştırmalı olmayan bir araştırmada, Ghaemi ve Sachs (177) semptomatik olan hastaların mevcut DDD tedavilerine risperidon eklenmiştir. Bu hastalardan 12'si araştırmaya dahil olmuş, ikisi zayıf etki göstermesinden ve ikisi de yan etkilerden dolayı olmak üzere 4'ü araştırmadan çıkmıştır, ancak araştırmaya devam eden 8 hastanın 18 aya kadar tedavileri devam etmiş. Hastalardan bir tanesi majör depresyon geliştirmiş olmasına karşın, hiçbir hastada maniye rastlanmamıştır. Hastalardan dördü risperidon ek tedavisine pozitif yanıt veriyor olarak rapor edilmiş. Diğer taraftan dört hasta ise ne iyileşme ne de kötüleşme göstermiştir. Araştırmacılar uzun süreli risperidon tedavisinin BB'si olan hastaya yararlı olacağını ancak kontrollü deneylerle bu sonucun kanıtlanması gerektiğini belirtmişlerdir.

Ghaemi ve ark. (178), 15'i risperidon, 14'ü olanzapin tedavisi altında olan olguların yer aldığı retrospektif bir derleme hazırlamışlardır. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) kullanılarak, her iki grupta da eşit olarak hafif derecede iyileşme görülmüştür. Risperidon tedavisindeki dört hastada CGI ölçeğinde 'orta derece' veya 'belirgin' iyileşme saptanırken, olanzapin alan hastaların hiç birinde bu derece iyileşme görülmemiştir. Ancak araştırmacılar bu sonuçları, iki ajan arasında etkililik bakımından çok az da olsa bir fark olduğu hipoteziyle tutarsız olarak yorumlamışlardır.

3.2.2.3. Ketiypin

Dibenzodiazepin grubundan olup reseptör bağlanma örüntüsü klozapine benzer. D2 reseptörüne bağlandıktan sonra hızlı çözülebilme özelliğinden dolayı 800 mg/gün dozunda bile reseptör işgali %50 düzeyinde kalır (179). Bu düşük EPS yan etkisini açıklayabilir. Sedasyona yol açar, klozapin ve olanzapin kadar olmasa da kilo alımı vardır. FDA ilaç geliştirme döneminde yapılan deneysel çalışmalarda katarakt oluşumunu dikkate

olarak aralıklı göz muayenesi önermektedir. Sık rastlanan yan etkiler somnolans, başağrısı ve ağız kuruluğu olarak bildirilmektedir.

Ketiyapin ile ilişkili olarak metadolojik sorunlar ve küçük gruplardan oluştuğundan pek dikkate alınmayan, açık etiketli çalışmalar bulunmaktadır (178).

Hardoy ve ark. (180), BB I tanısı alan, mevcut tedavilerine ketiyapin eklenmesi şeklinde güçlendirme tedavisi yapılan 21 ayaktan hastanın yer aldığı bir araştırma yayınlamışlardır. Hastalar periyodik olarak 26 ve 78 hafta arasında takip edilmiş, yıllık hastalık depresmeleri hesaplanmış ve bu veriler tedaviden önce ve sonra olmak üzere 12 ve 38 haftalık dönemler ile karşılaştırılmıştır. Ketiyapin eklenmesiyle hem manik hem de depresif depresme oranlarında belirgin bir azalma ve CGI ölçeğinde ılımlı bir iyileşme olduğu saptanmıştır.

Ketiyapinin 800 mg/gün'e kadar olan dozlarının akut mani tedavisinde plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, 21 gün sonunda ilaç yanıtları değerlendirildiğinde ketiyapin için %53,3, plasebo için %27,4 olarak saptanmıştır. Birincil etkililik ölçütü olarak kullanılan Young Mani Değerlendirme Ölçeği puanları incelendiğinde ise lityumun etkisinin ketiyapinden üstün olduğu saptanmıştır (181). Literatürde Ketiyapinin tek başına koruyucu etkisiyle ilgili henüz yayınlanmış plasebo kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak lityum ve valproik asite eklendiğinde olumlu etkisi olduğunu bildiren iki çalışma mevcuttur. Koruyucu tedavi sırasında ketiyapinin bir DDD'ye eklenmesinin, indeks hastalık dönemi ne olursa olsun mani ve depresyon yinelenmesini önlemede plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (182, 183).

Ketiyapin tek başına veya DDD'lerle birlikte BB'de kullanılmaktadır. Sachs ve ark. (184) DDD'lerle birlikte ketiyapin kullanımını DDD'lerle birlikte plasebo kullanımına göre çok daha etkili bulmuşlardır. Ketiyapinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada manik belirtilerde semptomatik iyileşme ilk haftadan itibaren başlamış ve 3 haftalık takipte giderek artarak sürmüştür (185). Belirtilerdeki bu düzelmelerin araştırmanın başındaki psikotik belirti düzeyinden bağımsız olduğu vurgulanmaktadır.

Ketiypinin bipolar depresyonda onayı BOLDER-I ve BOLDER-II olarak bilinen 2 randomize kontrollü çalışmaya dayanmaktadır. BOLDER-I ve BOLDER-II bugüne kadar BB I ve BB II depresyon hastaları ile yapılan en büyük plasebo kontrollü çalışmadır. Hem BOLDER-I hemde BOLDER-II, 8 haftalık, plasebo kontrollü, çift-kör çalışmalardır ve ketiypin her 2 çalışmada da 300 mg/gün veya 600mg/gün akşamları tek doz olarak verilmiştir. BOLDER-I (186) BB I ve II depresif atak tanı kriterlerini karşılayan 542 hasta ile yapılmıştır. Çalışmanın 1. haftası itibariyle ketiypin kullananların plasebodan ayrıldıkları tespit edilmiştir. Remisyon (%53) ketiypin 300 mg'da 29 günde, 600 mg'da 27 günde ve plasebo içinse 65 günde gerçekleşmiştir (187, 188). BOLDER-II ise BOLDER-I'in sonuçlarını yinelemiş ve ketiypinin BB depresyonda ciddi bir alternatif olduğunun altını çizmiştir (189). BB'de depresif belirtilerin tedavisinde ketiypinin iyi bir alternatif olduğunu iddia eden diğer bir çalışma ise STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for BD) çalışmasıdır (190).

3.2.2.4. Olanzapin

Thienobenzodiazepin türevidir. Oral alımdan 5-8 saat sonra kanda en yüksek düzeye ulaşır. Karaciğerden ilk geçişi sırasında %40 oranında metabolize olur, %93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğerde CYP1A2 ve CYP2D6 enzimleri ile metabolize olur. 10 N-Glukoronid metaboliti kan-beyin bariyerini geçemez.

Beyinde striatal bölgeden çok mezolimbik bölgeye etkilidir. Serotonin reseptörlerini (5HT-2A, 5HT-2C, 5HT-3, 5HT-6) güçlü oranda bloke eder. Daha düşük oranda dopamin 1 ve dopamin 2 reseptörlerinde blokaj yapar. Ayrıca adrenerjik alfa-1, histamin-1 ve muskarinik reseptörleri de bloke eder. Yarı ömrü erkekte 27-29 saat, kadında 39 saattir. Plazma kararlı konsantrasyonuna 5-7 günde ulaşılır. İntramüsküler formu ise hızla emilir, 15-45 dakika içinde kanda en yüksek düzeye ulaşır (191). Böbrek ve karaciğer yetmezliği durumlarında klerensi değişmez. Sigara kullananlarda klerensi %40 artar. Yan etkileri; sedasyon, uykuya eğilim, kilo artışı, tip II diyabete eğilim, antikolinergik yan etkiler, hipotansiyon ve hiperprolaktinemidir.

İKA'lar arasında BB'deki etkisi en çok araştırılmış olan ilaçtır. Tohen ve ark.'nın (192) yaptığı bir çalışmada psikotik özellikleri olan ve olmayan manik hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. 5-20 mg/gün dozunda kullanıldığında, bu hastaların %61'i tam düzelme göstermiştir.

BB'de uzun dönemdeki koruyucu etkisiyle ilgili yapılmış randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; 48 hafta sonra olanzapin kullanan grupta depresme oranı (%46,7) plasebo grubundan (%80,1) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Manik, karma ve depresif dönemleri önlemede de plasebodan üstün bulunmuştur (193).

Olanzapinin etkisinin diğer DDD'ler ile karşılaştırıldığı çalışmalar da vardır. Manik ve karma durumların önlenmesinde lityumdan üstün, depresif dönemlerin tedavisinde lityuma eşit bulunmuştur (194). Yapılan bir post-hoc analizde BB'nin erken dönemlerinden itibaren olanzapin kullanımının koruyucu tedavi olarak lityum kullanımından daha yararlı olduğu gösterilmiştir (195).

Valproik asitle karşılaştırıldığında manik dönemleri önlemede valproik asitle benzerlik gösterdiği saptanmıştır (196). Lityuma ya da valproata olanzapin eklenmesinin seyri olumlu etkilediği ve özkıyım riskini azalttığı belirtilmiştir (197-199). Özellikle son dönemde yapılan çalışmalarda daha çok manik dönemlerin baskın olduğu hastalarda daha yararlı olduğu bildirilmektedir (200, 201).

3.2.2.5. Aripiprazol

Farmakolojik örüntüsü nedeniyle dikkat çekici bir ilaçtır. D2 ve D3 reseptörlerine yüksek, D4 reseptörlerine orta derecede ilgisi vardır. Presinaptik dopamin otoresptörlerine ve postsinaptik D2 reseptörlerine kısmi agonist olarak etki eder. 5 HT1A ve 5HT2A reseptörlerine ilgisi yüksek, 5H1A reseptörlerine kısmi agonist, 5HT2A reseptörlerine antagonist etkisi bulunmaktadır. 5HT2B reseptörlerine ters agonist, 5HT2C, 5HT7, D3 ve D4 reseptörlerine kısmi agonist etki etmektedir. H1, muskarinik, kolinerjik ve adrenerjik reseptörlere etkisi düşüktür (7). Aripiprazolün bu özellikleri, EPS, kilo alımı, metabolik sorunlar ve hiperprolaktinemiye yol açma olasılığının

düşük olduğunu göstermektedir (202). Aripiprazol tedavisi sırasında en sık rastlanan EPS bulgusu akatizidir (%10).

Aripiprazolün akut manide etkisiyle ilgili altı randomize plasebo kontrollü çalışma vardır. Bunlardan ikisinde, 15-30 mg aripiprazolün manik ve karma dönemlerin tedavisinde plasebodan %10-20 oranında daha üstün olduğu saptanmıştır (203, 204). Meta-analitik çalışmalar da, aripiprazolün akut manide etkili olduğunu desteklemiştir (205). Keck ve ark.'nın (206, 207), yaptığı diğer çalışmalarda manik depresmeleri önleyici etkisinin olduğu ancak depresif dönemlerin depresmesini önlemede plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir.

Sachs ve ark. (208) mani dönemindeki hastalarla gerçekleştirdiği 3 haftalık, çift kör plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazolün 4. günden itibaren başlayan ve plasebodan üstün bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. İlk haftanın sonunda aripiprazole yanıt oranı %39 olarak bulunmuş ve somnolans en yaygın yan etki olarak bildirilmiştir.

Çok merkezli 26 haftalık bir çalışmada; manik veya mikst atakları olan BB I tanılı, aripiprazol tedavisi ile duygu durumları stabilize edilen hastaların, duygu durumu atağının depresmesini engellemede aripiprazolün güvenliği ve etkililiği araştırılmıştır. Aripiprazol, plaseboya göre manik dönemlerin tedavisinde ($p=0.01$) büyük bir etkililik göstermiş, depresif dönemlerde hiçbir fark gösterilememiştir (207).

3.2.2.6. Ziprasidon

Ziprasidon; dopaminerjik, serotonerjik, alfa-adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere antagonistik etkisi yanı sıra serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu da gerçekleştirir. EPS ve kilo alımı ile ilgili yan etkileri kabul edilebilir düzeylerde dir. Diğer yandan hastaların %10'unda QTc'de uzamaya yol açabileceğinden dikkatli olunmalıdır (209). Yine de ağır dereceli ventriküler taşikardi olguları bildirilmemiştir.

Akut manide ziprasidonla tedavinin 2. gününden itibaren semptomatik iyileşmenin başladığı 3. hafta sonuna kadar bunun giderek arttığı bildirilmiştir (210). Yine bu çalışmada, tedaviyi sürdürememe oranları plaseboya yakın bulunmuştur. Keck ve ark. (211) 65 bipolar hastadan oluşan

grupta yaptıkları bir diğer çalışmalarında (manik veya karma dönemde, psikotik özellik gözetmeden) ziprasidonla, belirtilerde hızlı bir azalma gözlemlenmişlerdir. Stahl ve ark. (212) disforik manisi olan hasta grubunda ziprasidon tedavisinin plaseboya karşı üstün olduğunu göstermişlerdir. En sık bildirilen yan etkiler somnolans, baş ağrısı ve insomni olmuştur.

BB'de lityum ve antikonvülzan ilaçlar (karbamazepin, lamotrijin, valproat) geleneksel tedavide, DDD olarak hastalık dönemlerinin tedavisi ve iyilik halinin sürdürülebilmesi amaçları ile kullanılmaktadır (213). Ancak son dönemlerde yapılan doğal izleme çalışmaları beklenenin aksine bu hastalıkta yüksek morbidite ve DDD ile düşük koruma oranları bildirmektedirler (214).

1994-1999 ile 2000-2004 dönemleri ilaç reçetelendirme eğilimlerini karşılaştıran bir çalışmada; 2000-2004 döneminde, 1994-1999 dönemine kıyasla lityum reçetelenmesinin azalırken, antikonvülzan reçetelenmesinin arttığı, İKA reçetelenmesinin ise neredeyse iki katına çıktığı ve BKA reçetelenmesinin azaldığı bildirilmiştir (215). Koruyucu tedavide geleneksel olarak lityum seçilirken, son yıllarda antikonvülzanlar lityuma alternatif olarak ilk adım tedavide giderek artan biçimde kullanılmaya başlanmıştır (216-221). DDD kombinasyonlarının veya DDD ile birlikte kullanılan AP'nin etkisinin tek ilaç kullanımından daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (216, 222). Son yıllarda klozapin dışındaki İKA'ler, maninin ek tedavisi için ilk sıra ajanlar olarak sıralanmaktadır (223-225). Ayrıca bazı AP'lerin BB'nin depresyon döneminde tek başına veya kombinasyon tedavisinde kullanımlarının yararlı olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (188, 189, 226).

Bu çalışmada, BB tedavisinde AP ilaç kullanımının sıklığının geriye dönük olarak belirlenmesi, günlük klinik uygulamadaki yerinin araştırılması ve bu çalışmadan elde edilen sonuçların yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın amacı doğrultusunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Duygu Durumu Polikliniği tarafından takip edilen ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre "Bipolar Bozukluk" tanı kriterlerini karşılayan 151 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alındı (09.06.2009 / 2009-11/53).

İncelenen hasta dosyalarının içerdiği bilgiler sosyo-demografik bilgileri de içeren bir forma kayıt edilmiştir (Ek-1). Bu form ile kişilerin, temel sosyo-demografik özellikleri ve hastalığı ile ilgili klinik bilgileri; hastalık başlangıç yaşı, hastalık başladıktan ne kadar süre sonra doktora başvurduğu, tarafımıza başvuru zamanı, ne kadar süredir takibimizde olduğu, hastaneye ilk yatış zamanı ve toplam yatış sayısı, kaç yıldır hekim takibi altında olduğu, ilk dönemi ve toplam geçirilen dönem sayısı, hastalık dönemini tetikleyen etkenler ve dönem süreleri, özkıyım girişimi, kullanmış olduğu tedaviler ve bu tedavilerin süresi ile EKT tedavisi alıp almadığı gibi bilgiler hastanın dosya kayıtlarından elde edilmiştir.

Bu bilgilere dayanarak toplam dönem sayıları, toplam hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, latans süresi gibi bilgiler tarafımızca takip edilmeden önceki hastalık sürecini de içeren, kayıt altına alınmış bilgilerden elde edilmiştir. Hastaların tedaviye uyum süresi, hasta bildirimleri veya doktor kanaatine dayanılarak kayıt edilmiş bilgiler temel alınarak, önerilen tedavinin hasta tarafından kaç gün kullanıldığı hesaplanarak bulunmuştur. Hastalık dönemini tetikleyen etkenlerin ne olduğu, yine hasta anamnezi ya da doktor kanaatine dayanılarak kayıt edilmiş bilgilerden elde edilmiştir. Hastalık tanısı, dönemleri ve ek tanı varlığı hastayı takip eden hekim tarafından klinik muayene ve takipler sırasında, DSM-IV TR tanı sistemi göz önünde bulundurularak belirlenmiştir (Ek-2).

Hastaların kullandığı ilaçlar için; olanzapinin 5 mg/g, ketiyapinin 200 mg/g, risperidonun 2 mg/g ve norodolün 5mg/g üzerindeki AP ilaç dozu, AD

ilaçlar içinse; prospektüs bilgilerinde önerilen etkili en az dozlar, etkili doz olarak kabul edildi. Kombinasyon tedavisi aynı türden iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanımı olarak kabul edildi. Etkili dozda kombine tedavi hastanın ilaçlarının tümünü etkili dozda kullanmış olması durumudur.

Çalışmamızdaki tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows 13.0 İngilizce paket programı yardımıyla yapılmıştır (227). Tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, standart sapma, frekans, minimum, maximum) hesaplandı. Ölçüm değişkenlerinin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle belirlendi. Bu teste göre grup karşılaştırmalarında Kruskal Willis veya Mann-Whitney U testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testiyle belirlendi. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ise Pearson Ki-kare ve Fisher kesin Ki-kare testi uygulandı. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı için $p < 0, 05$ düzeyi esas alınmıştır.

BULGULAR

1. Sosyodemografik Özellikleri

Çalışma için 1985-2010 tarihleri arasında UÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve BB tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. İncelenen toplam dosya sayısı 151 idi. Bu dosyalardan 86 (%57) tanesi kadın, 65 (%43) tanesi erkek hastaya aitti. Hastaların yaşı dosya incelemesinin yapıldığı tarihte 19-83 arasında ve ortalama 41,5±12,9 idi. Hastaların %68,9'u lise ve yüksek okul mezunuydu. %57,6'sı evli, %39,1'i çalışıyor ve maaş alıyordu. Yapılan en son kontrollere göre hastaların %94,7'sinin sağlık güvencesi vardı. Dosya taraması yapılan BB hastalarının sosyodemografik özellikleri Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1: Sosyodemografik özellikler.

		N	%
Yaş (19-83)	41,5±12,8(ort±SD)		
Cinsiyet	Kadın	86	57
	Erkek	65	43
Eğitim düzeyi	Okur- yazar değil	2	1,3
	Okur- yazar	1	0,7
	İlkokul	27	17,9
	Ortaokul	17	11,3
	Lise	50	33,1
	Yüksek okul	54	35,8
Medeni durum	Hiç evlenmemiş	47	31,1
	Evli	87	57,6
	Dul	2	1,3
	Boşanmış	15	9,9
Meslek	Çalışıyor-maaş alıyor	59	39,1
	Maaşsız çalışıyor	3	2
	İşi yok- çalışabilir	32	21,2
	İşi yok- çalışamaz	2	1,3
	Emekli	25	16,6
	Öğrenci	3	2
	Diğer	27	17,9
Sosyal güvence	Yok	8	5,3
	Var	142	94
	Yeşil kart	1	0,7

2. Hastalığın Başlangıç ve İlk Dönem Klinik Özellikleri

Hastalığın başlangıç yaşı her iki cinsiyette de yaklaşık 26 olarak tespit edildi. Erkek hastaların kadın hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde hastalık başladıktan daha uzun bir süre sonra doktora başvurdukları, toplam hastaneye yatış ve özkıyım girişimlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği belirlendi (Tablo-2).

Tablo-2: Hastalık başlangıç ve klinik özelliklerinin cinsiyetlere göre dağılımı.

	Kadın (ort±SD)	Erkek (ort±SD)	Toplam (ort±SD)
Hastalık başlangıç yaşı	26,3±9,5	26,2±8,7	26,3±9,1
Başlangıç ile ilk başvuru arasında geçen süre (gün)	200,8±18,3	511,5±50,5*	334,6±36
Başlangıç ile ilk hastaneye yatış arasında geçen süre (gün)	1282±62,9	1381,7±95,7	1324,9±78,4
Hastaneye toplam yatış	2,5±2,5	2,5±2,1	2,5±2,3
Toplam özkıyım girişi	0,26±0,7	0,25±0,8	0,25±0,8
Hastalık süresi (yıl olarak belirtilmiştir)	13,8±8,7	17,1±12,9	15,3±10,8

* p=0,015

3. Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri

Hastaların büyük çoğunluğunda (%92,1) ek tanının olmadığı, belirtilen ek tanılardan ise %2,6 ile en yüksek oranda alkol-madde kötüye kullanım bozukluğu olduğu saptandı. Hastaların %72,2'sinde ek medikal hastalık olmadığı, hipotiroidinin (%7,3) dosya kayıtlarında en çok tespit edilen hastalık olduğu görülmüştür (Tablo-3).

Tablo-3: Özgeçmiş özellikleri.

			N	%
Ek tanı	Yok		139	92,1
	Var		12	7,9
		Obsesif kompulsif bozukluk	1	0,7
		Sosyal fobi	1	0,7
		Alkol-madde kötüye kullanımı/bağımlılığı	4	2,6
		Yeme bozukluğu	1	0,7
		Diğer	5	3,3
Medikal-nörolojik hastalık	Yok		109	72,2
	Var		42	27,8
		Hipotiroidi	11	7,3
		Kanser	1	0,7
		Nörolojik hastalık	4	2,6
		HT	3	2
		HT+ DM	3	2
		Dermatolojik hastalık	2	1,3
	Belirsiz	18	11,9	

Hastaların %41,1'inin soygeçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı. Ancak %28,5 gibi yüksek bir kısmının yapılan dosya taramalarında ise soygeçmişinde bir özellik olup olmadığı belirlenemedi. BB'li hastaların soygeçmişinde %13,9 ile en yüksek oranda unipolar depresyon bulunduğu tespit edildi (Tablo-4).

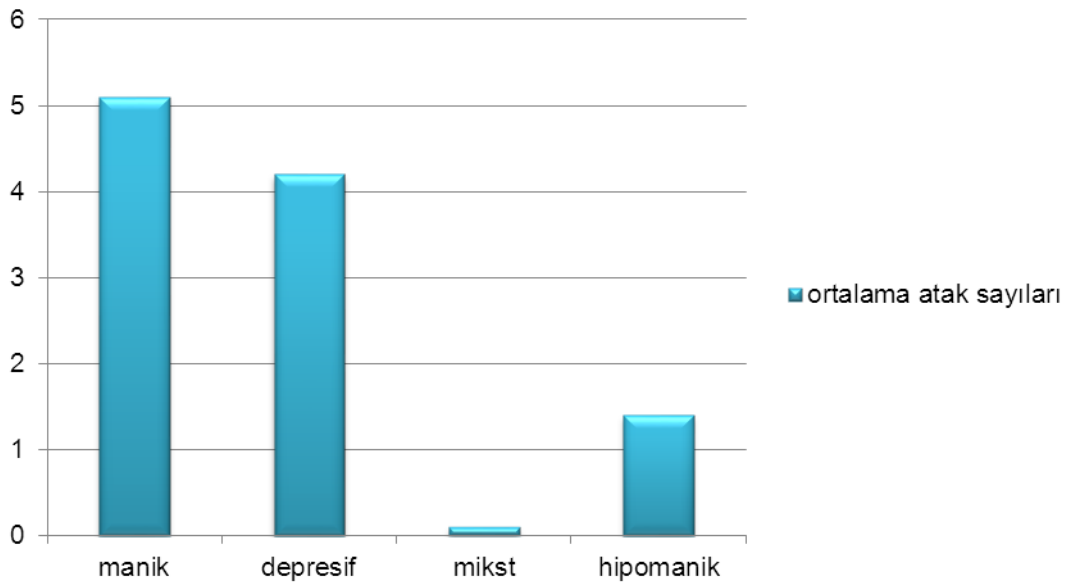
Tablo-4: Soygeçmiş özellikleri.

	N	%
Özellik yok	62	41,1
BB	15	9,9
Unipolar depresyon	21	13,9
Psikotik bozukluk	5	3,3
Alkol-madde kötüye kullanımı	2	1,3
Anksiyete bozukluğu	1	0,7
BB+unipolar depresyon	1	0,7
BB+psikotik bozukluk	1	0,7
Belirsiz	43	28,5

4. Hastalık Dönemleri

Hastaların %51,7'sinin (N=78) ilk hastalık dönemleri mani, %45,7'sinin (N=69) ilk hastalık dönemleri ise depresyon olarak tespit edildi. Geriye kalan %2,6 (N=4) hastanın ilk dönemlerinin ise mikst olduğu saptandı.

Ortalama mani sayısı $5,1\pm5,7$, depresyon sayısı $4,2\pm5,8$, mikst dönem sayısı $0,1\pm0,5$ ve hipomanik dönem sayısı da $1,4\pm4,1$ olarak tespit edildi (Şekil-1).



Şekil-1: Hastalık dönemleri.

5. Uludağ Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı Hasta Takip Verileri

5.1. Hastalık Özellikleri

BB'li hastaların tarafımızca takibi sırasında hızlı döngü, adli olay, özkiyım ve EKT tedavisi gerekliliğinin az olduğu görüldü. Hastalığın mevsimsel özellik gösterme oranının %43,7 olduğu tespit edildi (Tablo-5).

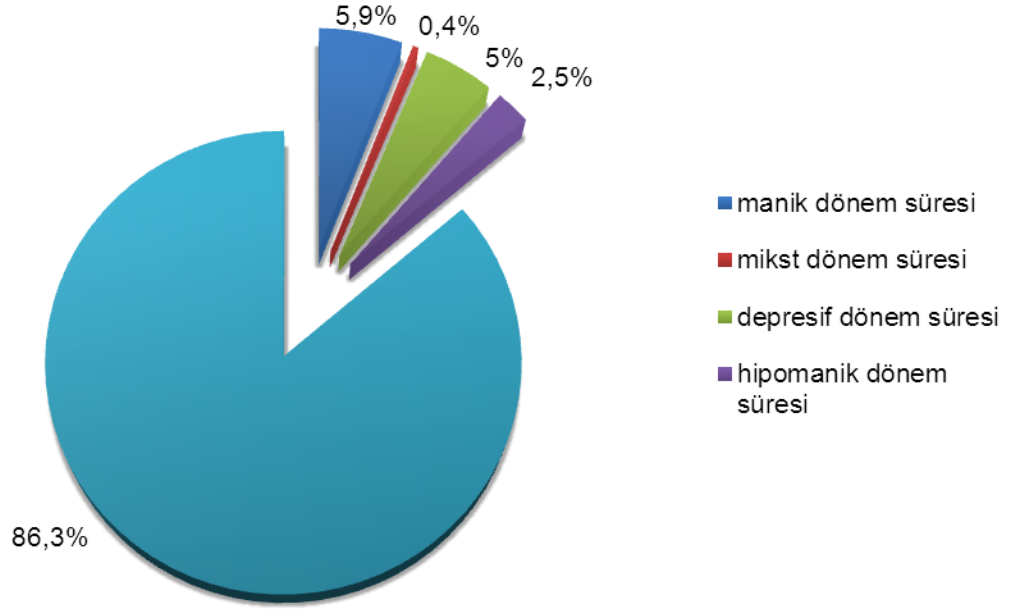
Tablo-5: UÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı takip verilerine göre hastalık özellikleri.

		N	%
Hızlı döngü	Yok	126	83,4
	Var	25	16,6
Mevsimsel özellik	Yok	85	56,3
	Var	66	43,7
Psikotik belirti	Yok	73	48,3
	Var	78	51,7
Tutuklanma-adli olay	Yok	144	95,4
	Var	7	4,6
Alkol-Madde kullanımı	Yok	142	94
	Kötüye kullanım	8	5,3
	Bağımlılık	1	0,7
İntihar	Yok	141	93,4
	Var	10	6,6
EKT	Yok	146	96,7
	Var	5	3,3

5.2. Hastalık Dönemlerinin Süreleri

Hastaların tarafımızca toplam takip süresi ortalama $2227,3 \pm 3687$ gün olarak tespit edildi. Hastaların toplam takip süresinin %86,3 gibi bir bölümünü ötimik olarak geçirdikleri, manik ve depresif dönemde geçirilen sürelerin ise birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir (Şekil-2).

UÜTF Duygu Durumu Polikliniği tarafından takip edilen hastaların takibimizde bulunduğu sürede ortalama bir hastalık döneminde geçirdikleri süreler hesaplanmıştır. Ortalama bir mani döneminde geçirilen süre $52,7 \pm 49,7$, bir mikst dönemde geçirilen süre $77,7 \pm 88,4$, bir depresif dönemde geçirilen süre $63,9 \pm 54$ ve bir hipomanik dönemde geçirilen süre ise $39,3 \pm 32,5$ gün olarak bulundu.



Şekil-2: Hastalık dönemlerinin oranları.

5.3. Hastalık Dönemlerinin Nedenleri

Hastaların dosya verilerinden anlaşıldığı üzere, tedaviye uyumsuzluk nedeniyle en fazla manik süreç, ilaç tedavisinin etkili olmaması nedeniyle de en fazla depresif sürecin tetiklendiği saptanmıştır. Diğer nedenler arasında ilaç kan seviyesinin terapatik aralıkta olmaması ve çevresel-stresör faktörler bulunmaktadır (Tablo-6).

Tablo-6: UÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı takip verilerine göre hastalık dönemi nedenleri.

		N	%
Manik	Tedaviye uyumsuzluk	58	49,2
	İlaç tedavisinin etkili olmaması	40	33,9
	Diğer	20	16,9
Depresif	Tedaviye uyumsuzluk	25	25,8
	İlaç tedavisinin etkili olmaması	52	53,6
	Diğer	20	20,6
Mikst	Tedaviye uyumsuzluk	5	38,5
	İlaç tedavisinin etkili olmaması	5	38,5
	Diğer	3	23,1
Hipomanik	Tedaviye uyumsuzluk	18	30
	İlaç tedavisinin etkili olmaması	30	50
	Diğer	12	20

6. Hastalık Özellikleri ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişkiler

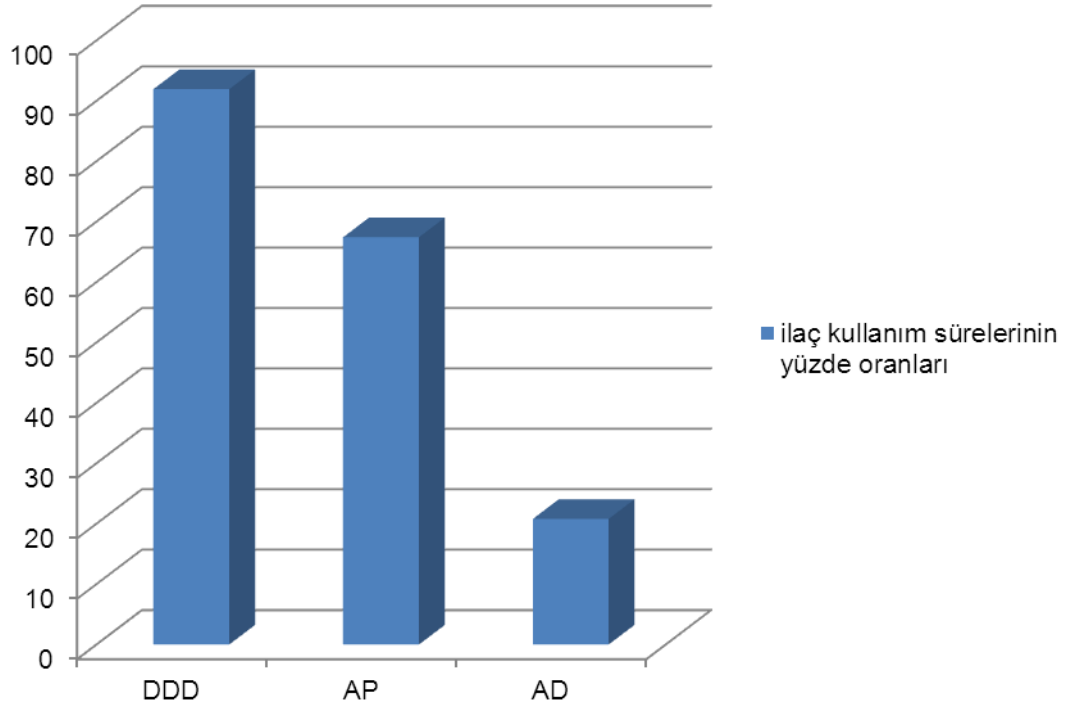
Hastaların %37,7'si tedaviye uyumlu hastalar olarak tespit edildi.

Hastaların 144 (%95,4)'ünün kombine olarak AP ve DDD, 5 (%3,3)'ünün sadece DDD ve 2 (%1,3) tanesinin de sadece AP tedavi kullandığı saptanmıştır. Sadece DDD tedavi verilen 5 hastanın tamamının tedavisinde ek olarak AD tedavi gerekliliği olmuş ve yalnız 1 tanesi için de ek hipnotik tedavisi verilmişti. Sadece AP tedavi verilen 2 hastaya ek olarak AD ve hipnotik ilaç kullanma gerekliliği olmadığı ve hastalık başlangıç yaşlarının 30 yaşın üzerinde, evli, ilk ve ortaokul mezunu olan hastalar olduğu tespit edildi. Sadece DDD ve sadece AP tedavi alan hastaların hepsinin tarafımızca takibi sırasında hastaneye yatışının olduğu saptandı.

Hastaların toplam 34'üne (%22,5) ek olarak hipnotik ilaç verilmiş, 70'inin (%46,4) tedavisine tarafımızca takip edildiği süre içerisinde hiç AD ilaç eklenmemiştir.

Toplam ilaç tedavisi kullanımlarının $2025,8 \pm 3607,7$ (ort \pm SD) gün olduğu, DDD kullanımının $1862,1 \pm 3504,4$ (ort \pm SD), AP ilaç kullanımının $1365,7 \pm 3426,1$ (ort \pm SD), AD ilaç kullanımının ise $421,2 \pm 871,4$ (ort \pm SD) gün

olduğu tespit edildi. Tedavilerin ortalama yüzde oranları Şekil-3'te gösterilmiştir.



Şekil-3: Takip boyunca ilaç kullanım sürelerinin yüzdeleri.

Cinsiyet, soygeçmişinde özellik olup-olmaması, özkıyım girişi, eğitim ve çalışma durumu ile verilen tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunamadı.

Cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, medeni durum, eğitim, çalışma durumu, özgeçmiş, soygeçmiş, hastaneye yatış, özkıyım girişi, hızlı döngü, mevsimsel özellik, ilk hastalık dönemi ve psikotik belirti varlığı ile AD tedavi gerekliliği arasında belirgin bir fark olmadığı görüldü.

6.1. Hastalık Başlangıç Yaşı ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki:

Hastalık başlangıç yaşları 18 yaş ve altı, 19-29 ve 30 yaş ve üzeri olarak gruplandırılmıştır. Tedavi süreleri ile yaş ilişkisinde fark sadece AP ilaç kullanma süresinde bulundu. 30 yaş ve üzerine göre 18 yaş ve altı olan grubun anlamlı olarak fazla süre AP ilaç kullanımı saptanmış ($p=0,01$) ve 18 ve altı yaş grubunda $1287,9 \pm 1252,2$ (ort \pm SD) gün, 30 yaş ve üzeri grupta ise

869,2±819,9 (ort ±SD) gün olarak bulunmuştur. Bu gruplar arasında tedaviye uyum süresi açısından ise herhangi bir fark saptanmadı.

6.2. Yaş İle Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Hastaların çalışmanın yapıldığı tarihteki yaşı ile DDD ($r=0,165$, $p=0,43$), yalnızca DDD ($r=0,172$, $p=0,35$), AD ($r=0,248$, $p=0,002$) ve etkili dozda AD ($r=0,227$, $p=0,005$) kullanım sürelerinin pozitif korelasyon gösterdiği (yaş arttıkça bu ilaçların kullanım sürelerinin de artış gösterdiği) tespit edildi.

6.3. Medeni Durum ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Evlenmemiş ve evli olan grup karşılaştırıldığı zaman; evlenmemiş hastaların kombine AP kullanım sürelerinin istatistiksel olarak fazla olduğu saptandı. Evli olan hastaların ise; etkili dozda kombine AP, DDD, AD, etkili dozda AD ve etkili dozda kombine AD tedavilerini istatistiksel olarak anlamlı süre daha fazla kullanmış oldukları görülmüştür. Evli olan hastaların tedavi uyumlarının evlenmemiş olan hastalara göre daha iyi olduğu saptandı. Evlenmemiş hasta grubunda dul-boşanmış hasta grubuna göre kombine AP ve etkili dozda kombine AP kullanma süreleri anlamlı olarak daha fazla bulundu. Evli ile dul-boşanmış olan grup arasında tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo-7).

Hastaların medeni durumlarını sosyodemografik ve hastalık özellikleri açısından incelediğimiz zaman cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık başlangıç yaşı ve psikotik belirti olup olmasına göre kendi içinde istatistiksel olarak farklılıklar olduğu görülmüştür.

Cinsiyete göre değerlendirildiği zaman her üç grupta da anlamlı farklılıklar ($p=0,001$) tespit edildi. En fazla erkek cinsiyet oranı evli olan hastalarda (%72,3), en fazla kadın cinsiyet oranı ise dul-boşanmış hastalardadır (%18,6). Evlenmemiş hastalarda yine kadın cinsiyet fazla orandaydı (%34,9).

Eğitim düzeyi ($p= 0,003$), hastalık başlangıç yaşı ($p= 0,0004$) ve psikotik belirti varlığı ($p=0,007$) açısından değerlendirildiğinde sadece evlenmemiş ve evli olan hastalar arasında istatistiksel olarak farklılık vardı. İlk ve ortaokul mezunu olanların %15,6'sı evlenmemiş, %75,6'sı da evli hastalar

olarak tespit edildi. 18 yaş ve altı başlangıç evlenmemişlerde %64,3, evlilerde %32,1, 30 yaş ve üzeri başlangıç ise evlenmemişlerde %19,2, evlilerde %67,3 olarak bulundu. Psikotik belirti gösteren hastaların %41'ini evlenmemiş, %48,7'sini evli hastalar oluşturmuştu.

Tablo-7: Verilen tedavi sürelerinin medeni durum ile ilişkisi.

	Evlenmemiş (ort±SD)	Evli (ort±SD)	Dul-boşanmış (ort±SD)	
AP ilaç kullanma süresi	1179,5±1279,8	1154,8±1213,2	2959,9±9715,3	
Etkili dozda AP ilaç kullanma süresi	1100±1356,6	794,4±878,1	2868,1±9721,6	
Kombine AP ilaç kullanma süresi	270,3±465,1	223,2±551	146,1±372,4	p ^a =0,008
Etkili dozda kombine AP ilaç kullanma süresi	146,7±224,8	149,9±409,7	114,5±304,7	p ^b =0,015
DDD ilaç kullanma süresi	1207±1270,8	1933,8±1801	3306,9±9463,2	p=0,024
Kombine DDD ilaç kullanma süresi	235,8±651,2	195,6±654	190,4±610,6	
Yalnızca DDD ilaç kullanma süresi	166,1±442,4	468,7±843,9	327,2±714	
Yalnızca kombine DDD ilaç kullanma süresi	33,3±189,4	41±203,2	61,6±252,4	
AD ilaç kullanma süresi	256,7±626,5	554,9±1027	192,7±301	p=0,038
Etkili dozda AD kullanma süresi	251,7±623,2	506,1±972,7	189,8±302,3	p=0,046
Kombine AD kullanma süresi	16,4±78,4	127,1±642,7	39,6±111,8	
Etkili dozda kombine AD kullanma süresi	12,6±74,6	121,6±640,5	39,6±111,8	p=0,028
Tedavi uyum süresi	1453,7±1516,3	2069,2±1969,9	3384,9±9571,8	p=0,037

* Tüm süreler gün olarak belirtilmiştir.

* p^a ve p^b evlenmemiş ile dul-boşanmış olan gruplar arasında da anlamlıdır.

6.4. İlk Hastalık Dönemi ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

İlk hastalık dönemi mani olan hastalarda AP, kombine AP, etkili dozda kombine AP, kombine DDD ve yalnızca DDD ilaç kullanım sürelerinin anlamlı olarak fazla olduğu saptandı. İlk hastalık dönemi depresif olan

hastalarda ise, etkili dozda AP ilaç ile tüm AD ilaç kullanımı sürelerinin daha fazla olduğu belirlendi. Tedavi uyumları açısından herhangi bir fark saptanmadı (Tablo-8).

Tablo-8: Tedavi sürelerinin ilk hastalık dönemi ile ilişkisi.

	Manik dönem (ort±SD)	Depresif dönem (ort±SD)	Toplam (ort±SD)	
AP ilaç kullanma süresi	1386,1±1430,9	1357,6±4851,3	1372,7±3470,1	p=0,012
Etkili dozda AP ilaç kullanma süresi	1111,5±1183,5	1150,8±4873	1129,9±3435	p=0,001
Kombine AP ilaç kullanma süresi	305±602,8	139,3±365,9	227,2±510,8	p=0,001
Etkili dozda kombine AP ilaç kullanma süresi	196,9±422,2	87,2±241,5	145,4±352,4	p=0,002
DDD ilaç kullanma süresi	1588,3±1564,2	2187,4±4900	1869,5±3544,5	
Kombine DDD ilaç kullanma süresi	327,8±833,1	83,6±309,2	213,2±652,3	p=0,037
Yalnızca DDD ilaç kullanma süresi	300,2±553,4	428,2±912	360,2±743,7	
Yalnızca kombine DDD ilaç kullanma süresi	72,7±275,2	7,4±58,5	42±206,4	p=0,017
AD ilaç kullanma süresi	199,5±532,2	640,6±1081,2	406,6±861,7	p=0,000
Etkili dozda AD kullanma süresi	187,5±497,1	588,5±1035,4	375,7±818,5	p=0,001
Kombine AD kullanma süresi	23,5±87,6	153,3±719,3	84,4±499,3	p=0,019
Etkili dozda kombine AD kullanma süresi	21,2±85,8	146,3±717,1	79,9±497,73	p=0,010
Tedavi uyum süresi	1727,9±1746,3	2354,5±4996,4	2022±3651,5	

* Tüm süreler gün olarak verilmiştir.

6.5. Ek Tanı ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Ek psikiyatrik tanısı olan hasta grubunda tüm AD ilaç kullanım süreleri, ek psikiyatrik hastalık olmayan grupta ise etkili dozda AP, kombine AP ve etkili dozda kombine AP ilaçların kullanım süreleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olarak tespit edildi (Tablo-9).

Tablo-9: Tedavi sürelerinin ek tanı ile ilişkisi.

	Ek tanı var (ort±SD)	Ek tanı yok (ort±SD)	Toplam (ort±SD)	
AP ilaç kullanma süresi	671,5±553,2	1425,7±3562,2	1365,7±3426,2	
Etkili dozda AP ilaç kullanma süresi	276,8±352,8	1196,1±3523,8	1123±3390,5	p= 0,008
Kombine AP ilaç kullanma süresi	69,7±232,3	243±521,7	229,2±506,5	p= 0,009
Etkili dozda kombine AP ilaç kullanma süresi	67,3±224,3	151,6±357,4	144,9±348,9	p= 0,043
DDD ilaç kullanma süresi	1484,7±1792	1894,8±3616,6	1862,2±3504,5	
Kombine DDD ilaç kullanma süresi	36,8±127,3	222,3±668,9	207,5±644,5	
Yalnızca DDD ilaç kullanma süresi	256±767,8	367,4±735,2	358,6±735,8	
Yalnızca kombine DDD ilaç kullanma süresi	0	44,5±212,1	40,9±203,8	
AD ilaç kullanma süresi	869,3±837,3	382,6±866,4	421,3±871,5	p= 0,004
Etkili dozda AD kullanma süresi	839,1±850,8	352,6±820,4	391,3±830,5	p= 0,005
Kombine AD kullanma süresi	160,6±363,5	76,1±502,8	82,8±492,7	p= 0,030
Etkili dozda kombine AD kullanma süresi	160,6±363,5	71,3±500,6	78,4±490,7	p= 0,023
Tedavi uyum süresi	1712,9±1923,5	2052,8±3720,7	2025,8±3607,7	

* Tüm süreler gün olarak verilmiştir.

6.6. Dönem Sayıları ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Manik dönem sayısı ile tüm AP ve DDD ilaçların kullanma süreleri; depresif dönem sayısı ile DDD, kombine DDD, AD ve etkili dozda AD ilaçların kullanım süreleri; hipomanik dönem sayısı ile de kombine AP, etkili dozda AP, DDD ve kombine DDD ilaçların kullanım süreleri pozitif korelasyon gösterdi. Mikst dönem sayısı ile ilaç kullanma süreleri arasında bir ilgi saptanamadı. Manik ve hipomanik dönem sayısı ile tedavi uyumlarının da artış gösterdiği saptandı (Tablo-10).

Tablo-10: Tedavi sürelerinin dönem sayısı ile ilişkisi.

	Manik dönem sayısı	Depresif dönem sayısı	Mikst dönem sayısı	Hipomanik dönem sayısı
AP ilaç kullanma süresi	r=0,212 p=0,009	r=0,74 p=0,366	r=-0,010 p=0,907	r=0,165 p=0,042
Etkili dozda AP ilaç kullanma süresi	r=0,201 p=0,014	r=0,047 p=0,569	r=-0,009 p=0,913	r=0,108 p=0,188
Kombine AP ilaç kullanma süresi	r=0,366 p=0,000	r=0,048 p=0,562	r=-0,006 p=0,943	r=0,455 p=0,000
Etkili dozda kombine AP ilaç kullanma süresi	r=0,300 p=0,000	r=-0,023 p=0,775	r=-0,066 p=0,421	r=0,222 p=0,006
DDD ilaç kullanma süresi	r=0,233 p=0,004	r=0,169 p=0,038	r=-0,042 p=0,612	r=0,211 p=0,009
Kombine DDD ilaç kullanma süresi	r=0,460 p=0,000	r=0,264 p=0,001	r=0,088 p=0,281	r=0,591 p=0,000
Yalnızca DDD ilaç kullanma süresi	r=0,192 p=0,018	r=0,106 p=0,195	r=-0,104 p=0,202	r=0,147 p=0,071
Yalnızca kombine DDD ilaç kullanma süresi	r=0,240 p=0,003	r=0,122 p=0,136	r=-0,042 p=0,611	r=0,145 p=0,076
AD ilaç kullanma süresi	r=0,076 p=0,356	r=0,071 p=0,000	r=0,028 p=0,735	r=0,029 p=0,725
Etkili dozda AD kullanma süresi	r=0,080 p=0,329	r=0,442 p=0,000	r=0,017 p=0,832	r=0,041 p=0,620
Kombine AD kullanma süresi	r=0,067 p=0,413	r=0,052 p=0,524	r=-0,018 p=0,824	r=-0,031 p=0,707
Etkili dozda kombine AD kullanma süresi	r=0,064 p=0,435	r=0,041 p=0,616	r=-0,016 p=0,848	r=-0,028 p=0,732
Tedavi uyum süresi	r=0,240 p=0,003	r=0,174 p=0,033	r=-0,034 p=0,681	r=0,224 p=0,006

* Koyu renkle belirtilmiş olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olanlardır.

6.7. Hızlı Döngü ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Hızlı döngü olduğu tespit edilen (N=25) ve hızlı döngülü olmayan (N=126) hastaların tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın sadece kombine DDD ilaç kullanma süresinde olduğu saptanmıştır. Hızlı döngülü olan hastaların olmayanlara göre daha fazla gün ($401 \pm 791,9$) ($p=0,01$) kombine DDD kullandıkları tespit edilmiştir. Tedavi uyumları açısından herhangi bir fark saptanmadı.

6.8. Mevsimsel Özellik ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Hastalığı mevsimsel özellik gösteren hastalarda AP ve DDD ilaç kullanma süresi, mevsimsel özellik göstermeyen hastalarda ise etkili dozda AP ilaç kullanma süresi anlamlı olarak daha fazla bulundu. Mevsimsel özellik gösteren hastaların tedavi uyumunun daha iyi olduğu tespit edildi (Tablo-11).

Tablo-11: Tedavi sürelerinin mevsimsel özellik ile ilişkisi.

	Var (ort±SD)	Yok (ort±SD)	Toplam (ort±SD)	
AP ilaç kullanma süresi	1370±1297,1	1362,4±4434	1365,7±3426,2	p=0,011
Etkili dozda AP ilaç kullanma süresi	1122,3±1248,9	1123,5±4395,5	1123±3390,4	p=0,017
Kombine AP ilaç kullanma süresi	273,4±629,7	194,9±385,4	229,2±506,5	
Etkili dozda kombine AP ilaç kullanma süresi	176,9±446,8	120±247,9	144,9±348,9	
DDD ilaç kullanma süresi	2051,7±1823	1715±4394,2	1862,2±3504,5	p=0,001
Kombine DDD ilaç kullanma süresi	323,7±873,3	117,4±364,3	207,5±644,5	
Yalnızca DDD ilaç kullanma süresi	321,7±531,2	387,1±864,1	358,6±735,8	
Yalnızca kombine DDD ilaç kullanma süresi	38,4±207	42,9±202,5	40,9±203,8	
AD ilaç kullanma süresi	539,6±1164,2	329,4±536,6	421,3±871,5	
Etkili dozda AD kullanma süresi	493,2±1114,8	312±505,2	391,2±830,4	
Kombine AD kullanma süresi	139,7±734,7	38,6±106,3	82,8±492,7	
Etkili dozda kombine AD kullanma süresi	133,8±732,3	35,5±104,1	78,4±490,7	
Tedavi uyum süresi	2139,4±1929,3	1937,6±4510,4	2025,8±3607,7	p=0,007

* Tüm süreler gün olarak verilmiştir.

6.9. Psikotik Belirti ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Psikotik belirtisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tüm AP ilaç kullanım süreleri daha fazla olarak çıkarken, psikotik belirti

olmayan hastalarda kombine AD ve etkili dozda kombine AD kullanım süreleri fazla olarak bulundu. DDD ilaçların kullanımı ve tedavi uyumu ile psikotik belirti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-12).

Tablo-12: Tedavi sürelerinin psikotik belirti ile ilişkisi.

	Var (ort±SD)	Yok (ort±SD)	Toplam (ort±SD)	
AP ilaç kullanma süresi	1826±4617,7	873,9±1084,9	1365,7±3426,2	p=0,002
Etkili dozda AP ilaç kullanma süresi	1585±4620,5	629,4±799,1	1123±3390,5	p=0,002
Kombine AP ilaç kullanma süresi	333,6±595,6	117,6±361,5	229,2±506,5	p=0,000
Etkili dozda kombine AP ilaç kullanma süresi	210,1±402,3	75,2±266,5	144,9±348,9	p=0,000
DDD ilaç kullanma süresi	2043±4571,9	1668,9±1777,4	1862,2±3504,5	
Kombine DDD ilaç kullanma süresi	281,4±799,6	128,6±411,6	207,5±644,5	
Yalnızca DDD ilaç kullanma süresi	291,6±667,4	430,1±801	358,6±735,8	
Yalnızca kombine DDD ilaç kullanma süresi	33,1±187,1	49,2±221,2	40,9±203,8	
AD ilaç kullanma süresi	295,2±598,2	556,1±1078,8	421,3±871,5	
Etkili dozda AD kullanma süresi	280,9±570,8	509,2±1030,1	391,3±830,5	
Kombine AD kullanma süresi	23,1±86,3	146,5±699,9	82,8±492,7	p=0,029
Etkili dozda kombine AD kullanma süresi	20,8±84,5	140±697,6	78,4±490,7	p=0,017
Tedavi uyum süresi	2171,6±4633,7	1870±2026,3	2025,8±3607,7	

* Tüm süreler gün olarak verilmiştir.

6.10. Hastaneye Yatış Durumu ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Hastaneye en fazla yatışı olan hasta 13 kez hastaneye yatmış olup hastaların ortalama yatış sayısı 2,4±2,3 olarak bulundu. Tarafımızca takip edildiği süre içinde hastaların ortalama hastaneye yatış süresi 40±55,7 gün

ve en uzun hastane yatışı olan hastanın toplam 352 gün yatışının olduğu tespit edildi. 151 hastanın 25 (%16,6) tanesi takibimiz sırasında hiç hastaneye yatmamış, 126 (%83,4) hasta ise yatırılarak tedavi edilmiştir.

Hastaneye yatışı olan grupta tüm AP kullanım süreleri ile DDD ilaç kullanma süreleri anlamlı olarak fazlayken, bu hastaların tedavi uyumlarının da yatışı olmayan gruba göre daha iyi olduğu tespit edildi (Tablo-13).

Tablo-13: Tedavi sürelerinin hastaneye yatış durumu ile ilişkisi.

	Var (ort±SD)	Yok (ort±SD)	Toplam (ort±SD)	
AP ilaç kullanma süresi	1525,3±3723,4	561,6±595,2	1365,7±3426,2	p=0,005
Etkili dozda AP ilaç kullanma süresi	1285,7±3690,2	303,1±286,6	1123±3390,5	p=0,001
Kombine AP ilaç kullanma süresi	264±545,6	53,7±120,4	229,2±506,5	p=0,005
Etkili dozda kombine AP ilaç kullanma süresi	164±375,7	48,7±118,8	144,9±348,9	p=0,037
DDD ilaç kullanma süresi	2031,4±3772,8	1009±1308,2	1862,2±3504,5	p=0,006
Kombine DDD ilaç kullanma süresi	243,6±669,8	25,8±66,8	207,5±644,5	
Yalnızca DDD ilaç kullanma süresi	355,7±693,7	372,8±936,8	358,6±735,8	
Yalnızca kombine DDD ilaç kullanma süresi*	48,5±222,4	2,9±14,4	40,9±203,8	
AD ilaç kullanma süresi	455,8±931,6	247,4±435,2	421,3±871,5	
Etkili dozda AD kullanma süresi	420,8±886,5	242,5±436	391,3±830,5	
Kombine AD kullanma süresi	95,8±537,9	17,3±70,2	82,8±492,7	
Etkili dozda kombine AD kullanma süresi	90,6±535,9	17,3±70,2	78,4±490,7	
Tedavi uyum süresi	2217,4±3882,4	1059,8±1294,7	2025,8±3607,7	p=0,004

* Tüm süreler gün olarak verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, 151 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tarafımızca takip süresi ortalama $2227,3 \pm 3687$ gündü. Erkek hastaların latans süresi kadın hastalardan daha uzun olarak ($511,4 \pm 50,5$ gün) saptandı. İncelenen dosya bilgilerine göre; hastaların %92,1'inde ek psikiyatrik hastalık yoktu. Ek medikal hastalık olarak en yüksek oranda (%7,3) hipotiroidi saptandı. %51,7'sinin ilk hastalık döneminin manik dönem olduğu, ortalama manik dönem sayısının 5,1, ortalama depresyon sayısının 4,2 olduğu görüldü. Hastaların ortalama %86,3 gibi büyük bir süreyi ötimik olarak geçirdikleri, tedaviye uyumsuz olmaları durumunda manik, tedavinin etkili olmaması durumunda depresif sürecin tetiklendiği belirlendi. Uzunlamasına değerlendirmede; hastaların %95,4'ünün AP+DDD, %3,3'ünün sadece DDD, %1,3'ünün ise yalnızca AP tedavi kullanmış olduğu belirlendi. Çalışmamızın başlıca bulgusu; erken başlangıç (18 yaş ve altı), evlenmemiş, ilk hastalık dönemi mani olan, hastalığı mevsimsel özellik göstermeyen, psikotik belirtileri olan, hastaneye yatış öyküsü olan, mani ve hipomani dönemleri çoğunlukta olan hastaların daha fazla süre AP ilaç kullanımının olduğu yönündedir. AD ve DDD ilaçların kullanımı ise; hastanın yaşı, evli olması, ilk hastalık döneminin depresyon ile başlaması, depresyon dönemlerinin çoğunlukta olması ve mevsimsel özellik göstermesi halinde fazla olarak saptandı.

BB tedavisi ile ilgili yerleşmiş klinik uygulama hastalık dönemleri sırasında DDD, AP ve AD kullanmak, remisyon dönemlerinde ise yalnızca DDD ile kalmaktır (228). Ancak özellikle son yıllarda, İKA'ların keşfiyle gerek antipsikotik, gerek antidepresan, gerekse de duygu durumu dengeleyici olarak AP kullanımı sıklaşmış ve kullanım süreleri artmıştır (215). Ancak şu an için günlük klinik pratikte bu durumun ne ölçüde yer işgal ettiği sık araştırılmış bir konu değildir.

Çalışmalar, BB'nin Kraepelin'in gözlemlediği kadar iyi gidişli bir hastalık olmadığını göstermektedir (229-231). BB'de farklı çalışmalar çeşitli

sosyodemografik ve klinik özelliklerin, hastalığın gidişini ve sonlanışını etkilediğini belirtmektedir (232). Tedavi değişkenlerinin de hastalığın gidiş ve sonlanışında önemli bir yeri vardır. BB tedavisi üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunluğu AP ilaçların kullanımı üzerinedir, bu çalışmalar çoğunlukla ilaç tedavilerinin karşılaştırılması şeklinde olan çalışmalardır. Araştırmalarımıza göre, ilaçların hastalık sürecinde kullanım sürelerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda, BB hastalarının tedavisinde AP ilaçların kullanımının çok sık olduğunu, hastalığın idame tedavisinde de çoğu zaman yer aldığını düşünerek; BB tanısı alan 151 hastanın dosyasını geriye dönük olarak inceledik.

Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya alınan hastalar sosyodemografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde; grubun daha çok erişkin (yaş ortalaması $41,5 \pm 12,8$), lise ve yüksekokul mezunu (%68,9), üçüncü basamak bir sağlık kuruluşuna kolay ulaşan ve düzenli poliklinik takiplerine uyumlu hastalardan oluştuğu gözlenmiştir (Tablo-1). Ancak literatürde de BB tanılı hastaların diğer psikiyatrik hastalık gruplarına kıyasla daha üst sosyo-ekonomik düzeyde olduğu yönünde veriler bulunmaktadır (37).

Geçirilen toplam dönem sayısı, hastane yatış sayısı ve uzunlamasına gidiş açısından da kadın ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hastalık belirtilerinin başlamasından sağlık kuruluşuna başvurduğu döneme kadar geçen latans süresi beklenenin aksine, kadınlarda ortalama $200,8 \pm 18$ gün, erkeklerde ortalama $511,4 \pm 50,5$ ($p=0,015$) gündü (Tablo-2). Literatürde kadınların BB tanısını geç aldıkları için sağaltıma da daha geç başladıkları belirtilmiştir. Özellikle Baldessarini ve ark.'nın (233) yaptıkları çalışmalarda saptanan latans süreleri oldukça uzundur ve kadınların latans süreleri erkeklere göre daha uzundur (erkeklerde ortalama $6,98 \pm 8,03$, kadınlarda $8,35 \pm 8,32$ yıl, $p=0,003$). Bu durum tabii ki bizim kültür ve toplum yapımızla da ilişkili olarak, kadının manik semptomlar göstermesi sonrasında doktora

başvurma girişimlerinin, erkek hastalara kıyasla daha acil bir durum olarak görülmesinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda hastaların %51,7'sinin ilk hastalık dönemleri manik dönemdi ve literatürde kadın hastaların ilk hastalık dönemlerinin daha çok depresyon ile başladığına dair verilere rağmen (15), kadın-erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak bu bulgunun, çalışmamızın geriye dönük bir yöntemle yapılmış olması, hastaların depresif dönemlerini manik dönemlere kıyasla anımsama ve doktora bildirme eksikliklerinden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Hastaların yarıdan fazlasında ilk hastalık döneminin depresyon olduğu şeklinde yayınlara rağmen (13), bizim çalışmamıza benzer şekilde, ilk hastalık dönemini %65,7 oranında mani olarak tespit eden bir çalışma da mevcuttur (234).

Boşanmış ve ayrı yaşayan kişilerde hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmektedir (15, 235). Bu durum, hastalığın kişinin işlevselliğini ve sosyal uyumunu bozması, dolayısıyla BB hastaların evlenmesi ya da evliliğini sürdürmesi ihtimalinin sağlıklı kişilere göre düşük olmasını yansıtıyor olabilir. Çalışmamızda %57,6 evli, %31,1 bekar ve %9,9 boşanmış olarak saptandı (Tablo-1). Boşanmışların düşük oranda saptanması, toplumumuzda boşanmaya ve boşanmış kişilere olan önyargıdan, kültürel yapı nedeniyle hasta bir kişiden boşanmanın iyi karşılanmamasından kaynaklanıyor olabilir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada saptanan %50 evli, %42 bekar ve %8 boşanmış (236) ile başka bir çalışma da ise %44 evli, %39 bekar oranı çalışmamıza benzerdir (237).

Kültürel özellikler nedeniyle farklılık ve literatürle uyumsuzluk gösteren bir diğer bulgu da, özkıyım oranlarıdır. İntiharın sosyal, kültürel, dini özelliklerden etkilenebildiği bilinmektedir (238, 239). Araştırmamızda özkıyım oranları %12,6 olarak bulundu (Tablo-5). Oysaki literatürde iki uçlu hastaların yaşamları boyunca ölümcül özkıyım riskinin %25-56 arasında değiştiği bildirilmiştir (240-242). İntihar oranlarındaki bu düşüklüğü, hastaların özelleşmiş bir merkezde takip ediliyor olması bir düzeyde açıklasa da, kuşkusuz diğer önemli neden de, literatürde vurgulandığı üzere, islam

ülkelerinde özkıyım girişim oranlarının daha düşük olması (243), sosyokültürel yapısı ve düşük bağımlılık oranları ile açıklanabilir (240).

Hastaların %58,9'unun ailesinde psikiyatrik hastalık hikayesi vardı ve %13,9 ile unipolar depresyon soygeçmişte en sık bulunan hastalıktı (Tablo-4). 2008 yılında yapılan bir çalışmada da benzer olarak %57,8 oranında ailede psikiyatrik hastalık tespit edilmiştir (244). Ailede unipolar bozukluk oranı ise %14,8 olarak belirtilmektedir (245). Ancak çalışmamızda hastaların %28,5 gibi yüksek bir kısmının yapılan dosya taramalarında ise soygeçmişinde bir özellik olup olmadığı belirlenemedi. Bu durum hasta aileleri hakkındaki bilginin, hastadan edinilmesine bağlı olabilir (Tablo-4).

Hastaların büyük çoğunluğunda (%92) ek tanının olmadığı, belirtilen ek tanılardan ise %2,6 ile en yüksek oranda alkol-madde kötüye kullanım bozukluğu olduğu bulundu (Tablo-3). Poliklinik vakaları üzerine yapılan üç çalışmanın sonuçlarına göre anlık (current) madde kullanım prevalansı %5 (38), hayat boyu madde kullanım prevalansı %14-%45 olarak tespit edilmiştir (38, 246, 247). 1994 yılında Sonne ve ark. (248) tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre madde kullanımına sebep olabilecek risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, eşlik eden diğer bir eksen-I hastalığının varlığı belirlenmiştir. Türkiye'de alkol kullanım sıklığı diğer ülkelere göre daha düşüktür (249). Bizim çalışmamızda alkol-madde kullanımının ve dolayısıyla ek tanının literatüre göre daha az çıkması, kültürel yapıdan, tarafımızca takibi olan BB hastalarının %57'sinin kadın cinsiyet ve görece yüksek eğitim düzeyine sahip olan hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca BB hastaları için SCID gibi yapılandırılmış bir görüşme uygulanmamış olması da, ek tanının beklenenden az bulunmasının nedeni olabilir.

Lityum tedavisinin subklinik ve klinik hipotiroidizme yol açabildiği bilinmektedir (250-254) Bipolar hastalarda da lityum tedavisinin günümüzde hala ilk seçenek tedavi olduğu göz önünde bulundurulursa, çalışmamızda da en yüksek oranda ek medikal hastalık hipotiroidi olarak saptanması şaşırtıcı bir sonuç olmamıştır (Tablo-3).

Ortalama mani sayısı $5,1\pm 5,7$, depresyon sayısı $4,2\pm 5,8$, mikst dönem sayısı $0,1\pm 0,5$ ve hipomanik dönem sayısı da $1,4\pm 4,1$ olarak tespit edildi (Şekil-1). Hastaların takibimiz süresince %86,26 gibi büyük bir süreyi ötimik olarak geçirdikleri, manik ve depresif dönemde geçirilen sürelerin ise birbirine yakın olduğu görüldü (Şekil-2). Ortalama bir manik dönemde geçirilen süre $52,7\pm 49,7$, mikst dönemde geçirilen süre $77,7\pm 88,3$, depresif dönemde geçirilen süre $63,9\pm 54$ ve hipomanik dönemde geçirilen süre ise $39,3\pm 32,4$ gün olarak bulundu. Hastalık dönemlerinin sıklığı (17) ve mikst dönem süresinin diğer dönemlere göre uzun sürmesi de literatürle uyumlu olan sonuçlardır (44, 45).

BB sağaltımında ilaç uyumunun bozuk olması önemli bir sorundur ve literatürde, hastaların ortalama %42'sinde tedaviye uyumsuzluk saptanmıştır (255, 256). Tarafımızca takip edilen hastaların bilgileri geriye dönük incelendiği zaman %62,3 gibi büyük bir oranda tedaviye uyumsuzluk tespit edildi. Hastaların dosya bilgilerinden edinilen bilgilere göre, tedaviye uyumsuzluk nedeniyle en fazla manik süreç; ilaç tedavisinin etkili olmaması nedeniyle ise en fazla depresif sürecin tetiklendiği belirlendi (Tablo-6).

Hastalık Özellikleri ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişkiler

Gitlin ve ark. (12) yaptıkları doğal izleme çalışmasında hastaların önemli bir kısmı yeterli dozda lityum, karbamazepin ve valproat kullanmakta iken 5 yıllık mani ya da depresyon riski %73 olarak bulunmuştur. Hastaların önemli bir kısmında eşikaltı belirtiler olduğu saptanmıştır. BB'de DDD ilaçların yeterli dozda kullanıldığı durumlarda da yineleme oranının yüksek olduğu iyi bilinmektedir (12, 257). DDD ilaçlarının yeterli dozda alınmasına rağmen kalıntı belirtilerin sürmesi hastalara ek psikotrop ilaç verilmesine neden olmaktadır. Hatta DDD kullanımına rağmen mizaç stabilizasyonu sağlanamıyor olması klinisyenleri farklı arayışlar içerisine itmektir ve klinisyenler AP ile mizaç stabilizasyonu sağlamak ya da ek AP kullanımı ile nüksü azaltmaya çalışmaktadır (184, 185, 208, 216, 222, 258). Nitekim 2001

yılında 100 hasta ile yapılan bir çalışmada da hastaların %51'inin DDD dışında başka psikotrop ilaçları kullandığı tespit edilmiştir (259).

Yaptığımız dosya taramalarının sonuçlarına göre; hastaların 144 (%95,4) tanesinin tedavisinde AP ve DDD, 5 (%3,3) tanesi sadece DDD, 2 (%1,3) tanesi de sadece AP tedavi kullanmıştı. Bu veriler, duygu durumu bozukluklarının tedavisinde, tedavi stratejilerini değerlendiren çalışmalara bakıldığı zaman beklenen sonuçlardır (259).

Çalışmamızda hastaların toplam 34'üne (%22,5) ek olarak hipnotik ilaç verilmiş, 70 (%46,4) tanesinin tedavisine tarafımızca takip edildiği süre içerisinde hiç AD ilaç eklenmemişti. Bipolar depresyondaki AD tedavi uygulamaları ise hala netleşmemiş bir konudur. Bu ajanlar mani, hipomani, karma durumlar ve hızlı döngü gösteren epizodlara neden olabileceklerinden kılavuzlarda bu ajanların dikkatli olarak kullanılması önerilmektedir ve literatürde AD kullanımının aleyhine veriler artmaktadır. Kısa ya da uzun süreli BB tedavisinde AD kullanımının etkisiz ya da oldukça kısıtlı etkisi olduğu, uzun dönemde etkisinin çok az olmasının yanı sıra, standart DDD ile birlikte kullanılsa bile mani döngüsüne neden olabileceği gösterilmiştir (260). Son yıllarda bipolar depresyon tedavisi için söz konusu riskleri azaltmak için bazı kurallar konulmuştur (261, 262). BB'de AD tedavinin uzun dönem etkisi tartışmalı bir konudur. Bu nedenle bipolar depresyonun tedavisinde, özellikle İKA kullanımının etkisi ile ilgili veri hızla birikmeye devam etmektedir.

Keck ve ark. (148) BB'si olan yetmiş yedi hasta ile yaptıkları altı aylık bir izlem çalışmasının sonucunda, AP ilaç ile idame tedavisinin, manik belirtilerin şiddeti ve erkek olma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ancak literatürde genel olarak BB'deki psikotropik reçeteleri ile yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumunun ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (263). Bizim çalışmamızda da cinsiyet, soygeçmişinde özellik olup-olmaması, özkıyım girişimi, eğitim ve çalışma durumu ile önerilen ilaçların tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

1. Hastalık Başlangıç Yaşı ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Erken başlangıçlı BB'de genetik faktörlerin daha büyük rol oynadığı gösterilmiştir. Psikotik özellikli ve karma dönemler, ek tanıli durumlar, yaşam boyu panik bozukluk sıklığı, alkol-madde kullanımı ve özkıyım davranışı daha fazla görülür (264, 265). Erken başlangıç daha ağır hastalık ve daha kötü prognoz gösterir ve bu durum bozukluğun kronik yapısı, DDD'e direnç, yüksek ek tanı ile ilişkilidir (266, 267).

Hastalık başlangıç yaşları 18 yaş ve altı, 19-29 yaş ve 30 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldığı zaman, 30 yaş ve üzerine göre 18 yaş ve altı olan grubun anlamlı olarak fazla süre AP ilaç kullanımı saptanmış ($p=0,01$) ve $1287,8\pm 1252,1$ (ort \pm SD) gün olarak bulunmuştur. Bu durum beklenildiği üzere, BB'ta erken başlangıcın kötü prognoz göstergesi olması nedeniyle açıklanabilir (20, 21). Nitekim BB'ta lityum ile koruma sağlanamaması ve AP kullanılması kötü hastalık gidişi ile bağlantılı bulunmuştur (214).

2. Yaş ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Literatürde genel olarak BB'deki psikotropik reçeteleri ile yaş arasında ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (263). Bunun aksine çalışmamızda, yaş ile DDD ($r=0,165$, $p=0,43$), yalnızca DDD ($r=0,172$, $p=0,35$), AD ($r=0,248$, $p=0,002$) ve etkili dozda AD ($r=0,227$, $p=0,005$) ilaç tedavilerinin kullanım sürelerinin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Ancak özellikle ergenlik döneminde başlayan psikiyatrik hastalıkların uzun vadede hastanın gelişimsel sürecinde işlevselliğin azalması, dolayısıyla toplumsal rolleri edinmesinin zorlaştığı ve bu nedenle hastaların sonraki yaşamlarında daha ciddi duygu durumu bozukluklarına yatkın hale gelebildikleri öne sürülmektedir (268, 269). Bizim çalışmamızda da hastanın yaşının artması, dolayısıyla hastalıkla geçen sürenin artması ile DDD ve AD ilaçların kullanım sürelerinde artış olması, hastalık sürecinde geçirilen ek psikiyatrik hastalıklara bağlı olabilir. Ancak yaptığımız dosya taraması sonucunda ek tanının düşük (%7,9) olarak tespit edilmesi araştırmanın geriye dönük bir yöntemle yapılması ve bilgilerin kayıt altına alınmasında ki eksiliklerden kaynaklanıyor olabilir.

3. Medeni Durum ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Çalışmamızda evli olan hastaların daha çok erkek cinsiyette, ilk ve ortaokul mezunu olan, erken başlangıçlı ve psikotik belirti göstermeyen hastalar olduğu; evlenmemiş hastaların ise daha çok kadın cinsiyette, lise ve yüksekokul mezunu, erken başlangıçlı ve psikotik belirti gösteren hastalar olduğu saptandı. Bu verilere göre evli hastaların iyi, evlenmemiş hastaların ise kötü prognostik özellikler gösterdiği söylenebilir (20, 21).

Literatürde genel olarak BB'deki psikotropik reçeteleri ile medeni durum arasında ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar bulunmasına rağmen (263) evli olmanın BB'de iyi prognoza işaret ettiği bilinmektedir (53). Diğer kötü prognoz göstergeleri olan hastalarda bile evli olmanın tedavi uyumunu arttıran bir faktör olması da hastalığın daha hafif seyretmesine neden olabilir. Nitekim çalışmamızda da evli olan hastalarda tedavi uyumu evlenmemiş hastalara göre daha iyi olarak tespit edildi. Bu bilgilere göre çalışmamızda saptanan; evlenmemiş hastaların kombine AP kullanım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı süre daha fazla kullanmış olması, hastalığın bu hastalarda kötü prognoz göstermesi nedeniyle, hastalığı kontrol altına almak amacıyla AP ilaçların kombine kullanımının artmasının nedeni olabilir. Evli olan hastaların ise etkili dozda kombine AP, DDD, AD, etkili dozda AD ve etkili dozda kombine AD tedavilerinin istatistiksel olarak anlamlı süre daha fazla kullanmış olması beklenen bir sonuç olmuştur (Tablo-7).

Evlenmemiş hastalarda prognozun kötü olması ya da tedavi uyumunun kötü olması hastalığın gidişatını ve tedavi seçimini etkileyen bir parametredir. Dul-boşanmış hastalarda ise evlenebilmiş olmalarından dolayı sosyal ve bilişsel yetilerinin daha iyi olması beklenebilir. Çalışmamızda da dul-boşanmış olan grup ile evlenmemiş hasta grubu karşılaştırıldığında; evlenmemiş olan hastalarda kombine AP kullanma süresi ve etkili dozda kombine AP kullanma süreleri anlamlı olarak daha fazla bulundu. Evli ile dul-boşanmış olan grup arasında tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo-7).

4. İlk Hastalık Dönemi ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

İlk hastalık dönemini depresyon olan hastalarda, AD tedavinin iyileşmeyi sağlayıcı tedavinin olduğunu beliten çalışmalar mevcuttur (270). Bizim çalışmamızda da; ilk hastalık dönemi mani olan hastalarda AP, kombine AP, etkili dozda kombine AP, kombine DDD ve yalnızca DDD ilaç kullanım sürelerinin anlamlı olarak fazla olduğu saptandı. İlk hastalık dönemi depresif olan hastalarda ise, etkili dozda AP ilaç ile tüm AD ilaç kullanımı sürelerinin daha fazla olduğu belirlendi (Tablo-8).

5. Ek Tanı ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

BB ve anksiyete bozukluğu arasındaki birlikteliğin oldukça yaygın olduğu ve genel topluma göre BB hastalarında daha yüksek oranda anksiyete bozukluğu bulunduğu bilinmektedir (271). BB tanısı alan hastalarda yaşam boyu anksiyete bozukluğu ek tanısı görülme sıklığının %24 ile %93 arasında değiştiği görülmektedir (272-274). Geniş ölçekli bir yurtdışı çalışmasında, Boylan ve ark. (268), 138 BB hastasından %55,8'inde en az bir anksiyete bozukluğu ek tanısı bulunduğunu, %31,8'inde ise birden fazla anksiyete bozukluğu bulunduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir klinik çalışmada ise, 70 BB-I tanısı konmuş düzelmeye dönemindeki hastada, yaşam boyu en az bir anksiyete bozukluğu ek tanı sıklığının %61,4, çoğul anksiyete bozukluğu sıklığının ise %38,6 olduğu bulunmuştur (275).

Anksiyete bozuklukları ayrı ayrı ele alındığında, BB'de en sık, hangi anksiyete bozukluğu ek tanısının bulunduğunu belirlemek güçtür. BB'ye eşlik eden anksiyete bozukluklarının yaygınlığı ile ilgili farklı sonuçlar ve farklı sıralamalar bildirilmiştir (276). Bu süreçte karşılaşılan en önemli sorunlardan biri, BB olgularının büyük bir bölümünün, aynı anda birden fazla anksiyete bozukluğu tanı ölçütünü karşılamasıdır (268).

BB ve anksiyete bozuklukları tanısı alan hastalarda yaşam boyu madde kullanım bozuklukları tanısı konma olasılığı oldukça yüksektir (277). Anksiyete bozukluğu ek tanısı almayan BB hastalarında bile yaşam boyu madde kullanım bozukluğu bulunma sıklığının sağlıklı kişilere oranla yüksek olduğu ve karma dönem, iyileşme süresinin uzaması, fiziksel hastalıklarda artış ve artmış özkıyım sıklığı ile ilişkili olduğu sıkça bildirilmiştir (278). Bir

anksiyete bozukluğu ek tanısı varlığında ise BB'de yaşam boyu alkol ve madde kullanım bozukluğu sıklığının iki katına kadar arttığı saptanmıştır (271, 279).

Çalışmamızda da ek tanı literatüre kıyasla oldukça düşük olarak saptanmasına karşın, en fazla oranda alkol-madde kullanımı (%2,6) tespit edilmiştir. Buna göre beklenildiği gibi; ek psikiyatrik tanı olan hasta grubunda tüm AD ilaç kullanım süreleri, ek psikiyatrik hastalık olmayan grupta ise etkili dozda AP, kombine AP ve etkili dozda kombine AP ilaçların kullanım süreleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olarak tespit edildi (Tablo-9).

6. Dönem Sayıları ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

O'Connell ve ark. (280) AP ilaç alan hastaların işlev düzeylerinin daha kötü olduğunu saptamışlar ve hastalara manik döneme girdikçe daha fazla AP ilaç eklendiğini vurgulamışlardır. Özer ve ark.'nın (259) yapmış oldukları çalışmada ise genel işlev düzeyindeki düşüklüğe ve yeti yitimindeki fazlalığa, AP ilaçların yan etkilerinin değil, değerlendirmenin yapıldığı dönemde hastalara AP ilaç verilmesine neden olan manik belirtilerin olduğu sonucuna varılmıştır.

Buna göre beklenildiği gibi, bizim çalışmamızda da manik dönem sayısı ile tüm AP ilaçlar ve DDD ilaçların kullanma süreleri; depresif dönem sayısı ile duygu durumu dengeleyicisi, kombine duygu durumu dengeleyicisi, AD ve etkili dozda AD ilaçların kullanım süreleri pozitif korelasyon gösterdi. Hipomanik dönem sayısı ile ise kombine AP, etkili dozda AP, duygu durumu dengeleyicisi ve kombine duygu durumu dengeleyicisi ilaçların kullanım süreleri pozitif korelasyon gösterdi. Mikst dönem sayısı ile ilaç kullanma süreleri arasında ise bir ilgi saptanamadı (Tablo-10).

7. Hızlı Döngü ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

BB'de hızlı döngünün kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir (20, 21).

Akut mani tedavisinde lityum monoterapisi uygulanan hastaların %70-80'i iyi yanıt verirken karma dönem, hızlı döngülü seyir, psikotik mani, madde kötüye kullanımı ile birliktelik ve serebral patolojilerin varlığında lityuma yanıt oranı düşer (281). Valproat; özellikle hızlı döngülü BB, karma

hastalık dönemleri, geç başlangıçlı mani ve organik hastalıkların eşlik ettiği manilerde ortalama %60 oranında etkilidir (113). Valproatin tek ya da lityumla kombine edildiğinde hızlı döngülü olgularda da etkili olduğunu bildirmiştir (282). Karbamazepin ise lityuma cevap vermeyen, hızlı döngülü, disforik manili hastalarda ve ailesinde duygu durumu bozukluğu öyküsü olmayanlarda da kullanılır (129). Buna göre, bizim çalışmamızda da hızlı döngü olan hastaların olmayanlara göre daha fazla gün ($401 \pm 791,8$) ($p=0,01$) kombine DDD kullanmış olmaları şaşırtıcı bir sonuç değildir.

8. Mevsimsel Özellik ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Mevsim değişikliklerinin kişinin ruhsal durumunu etkileme derecesinin normale göre daha fazla olması mevsimsellik olarak tanımlanır. Stresli olaylara disforik tepki gösteren yüksek nörotisite gösteren kişilerde kış aylarında daha fazla depresyon görüldüğü düşünülmektedir (283).

Çalışmamızda, hastalığı mevsimsel özellik gösteren hastalarda AP ve DDD ilaç kullanma süresi, mevsimsel özellik göstermeyen hastalarda ise etkili dozda AP ilaç kullanma süresi anlamlı olarak daha fazla bulundu. Mevsimsel özellik gösteren hastaların tedavi uyumunun daha iyi olduğu tespit edildi. Mevsimsel özellik gösteren hasta grubunda tedavi uyumunun iyi olması nörotisitenin yüksek olması nedeniyle olabilir. Mevsimsel özellik göstermeyen hastalarda ise tedavi uyumunun az olması nedeniyle hastalığı kontrol altına alabilmek için yüksek dozda AP ilaçlar tercih edilmiş olabilir (Tablo-11).

9. Psikotik Belirti ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Lityuma yanıtı olumsuz etkilediği düşünülen psikotik özelliklerin baskın olması, karma durumlar, hızlı döngülülikle ilgili veriler net değildir. Lityum klasik seyirli, duygu durumuyla uygunsuz psikotik belirtilerin ve ek tanılarının eşlik etmediği BB hastalarında ilk tercihtir ve BB tedavisinde "altın standard" olmaya devam etmektedir (284).

Çalışmamızda, psikotik belirtisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tüm AP ilaç kullanım süreleri psikotik belirtisi olmayan hastalardan fazla olarak çıkarken, psikotik belirtisi olmayan hastalarda kombine AD ve etkili dozda kombine AD kullanım süreleri psikotik belirtisi

olan hastalara göre fazla olarak bulundu. DDD ilaçların kullanımı ve tedavi uyumu ile psikotik belirti varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum psikotik belirti varlığının DDD ilaçların tercihinde etkisi olmadığını göstermektedir (Tablo-12).

10. Hastaneye Yatış Durumu ile Önerilen Tedaviler Arasındaki İlişki

Ağır ataklar yaşayan, sık hastaneye yatan ve kişilik bozukluğu ek tanısı olmayan hastalar ilaç tedavisine daha sıcak bakarken, genç erişkinler, mani/hipomani dönemini daha iyi olarak algılayan ve yan etkilere hassas olan hastaların ilaç tedavisi fikri konusunda daha dirençli olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da hastaneye yatışı olan grupta tedavi uyumlarının da yatışı olmayan gruba göre daha iyi olduğu tespit edildi.

Markar ve Mander (84), iki yıllık izlem çalışmaları sonucunda lityum alan ve almayan hastaların hastaneye yatış oranları arasında fark olmadığını bildirmiştir.

Gitlin ve ark.'nın (12) izleme çalışmasında fazla sayıda ve yüksek dozda ilaç kullanan hastalarda hastalık tekrarı görülmesinin daha hafif tedavi alanlara göre daha kısa sürede olduğu bildirilmektedir. Chicago İzlem Çalışmasında (285) sadece lityum kullanan hastaların genel işlev düzeylerinin diğer hastalara göre daha iyi olduğu ve daha az hastaneye yatırıldıkları, lityum yanında AP kullanan hastalarda hastalık sonuçlarının belirgin daha kötü olduğu bildirilmekte bu, BB'de lityum ile korumanın başarılı olduğu, iyi prognozlu bir alt grup olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da; daha önce hastaneye yatış sayısı ile DDD kullanımı ilişkili bulunmuştur ($\chi^2=0.37$, $p<0.01$) (286). Bizim çalışmamızda ise, hastaneye yatışı olan grupta tüm AP kullanım süreleri ile DDD ilaç kullanma sürelerinin anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi (Tablo-13).

Çalışmaya alınan hastalar sosyodemografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşuna kolay ulaşan ve düzenli poliklinik takiplerine uyumlu hastalardan oluştuğu gözlenmiştir (Tablo-1). Bu nedenle çalışma grubu toplumdaki tüm BB hasta popülasyonunu

yansıtmıyor olabilir. Çalışmanın geriye dönük bir yöntemle yapılmış olması da bu çalışmanın temel kısıtlılığıdır. Ancak, bu konu ile ilgili benzer bir çalışma olmaması ve sonuçlarının klinik uygulamada yol gösterici özellikte olması çalışmayı değerli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akiskal HS, Downs J, Jordan P et al. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. Mode of onset and prospective course. Arch Gen Psychiatry 1985; 42: 996-1003.
2. Strober M, Schmidt-lackner S, Freeman R et al. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year naturalistic, prospective follow up. J AM Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34: 724-73.
3. Luborsky L. Clinicians'judgements mental health. Arch Gen Psychiatry 1962; 7: 407-17.
4. Begeley CE, Annegers JF, Swann AC et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the United States: an estimate based on incidence and course of illness. PharmacoEcon 2001; 19: 483-95.
5. Akiskal HS, Hirschfeld MA, Yerevanian BI. The relationship of personality to affective disorders. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 801-10.
6. MacKinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. Bipolar Disord 2006; 8: 1-14.
7. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. Psychiatr Clin North Am 1999; 22: 517-34.
8. Goodwin FK, Jamison KR. Manic Depressive Illness 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2007. 175-6.
9. Baldessarini RJ, Tondo L. Lithium and suicidal risk. Bipolar Disord 2008; 10: 114-5.
10. Çakır S, Özerdem A. İki uçlu bozuklukta psikoterapötik ve psikososyal sağaltımlar: Sistematik Bir Gözden Geçirme. Türk Psikiyatri Dergisi 2010; 21: 143-54.
11. Angst J, Gamma A, Neuenschwander M et al. Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. Epidemiol Psichiatr Soc 2005; 14: 68-76.
12. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller T et al. Relapse and impairment in bipolar disorder. Am J Psychiatry 1995; 152: 1635-40.
13. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000; 48: 445-57.
14. World Health Organization. World health report. Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
15. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 1. baskı. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003. 467-83.
16. Köroğlu E (çeviri editörü). Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı, 4. baskı (DSM-IV- TR). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001.
17. Hagop S Akiskal. Mood Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007. 1284-98.

18. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 999-1001.
19. Suominen K, Mantere O, Valtonen H et al. Early age onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* 2007; 9: 698-705.
20. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55: 875-81.
21. Ernst CL, Goldberg JF. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 82: 21-7.
22. Jairam R, Srinath S, Grimaji SC, Seshadri SP. A prospective 45 year follow up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 386-4.
23. Chun BJ, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord* 2004; 6: 32-42.
24. Eroğlu MZ, Özpoyraz N. Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2: 206-36.
25. Thase ME, Sachs GS. Bipolar depression: pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 558-72.
26. Raja M, Azzoni A. Suicide attempts: differences between unipolar and bipolar patients and among groups with different lethality risk. *J Affect Disord* 2004; 82: 437-42.
27. Forty L, Smith D, Jones L et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 388-9.
28. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 225-31.
29. Goodwin GM, Anderson I, Arango C et al. ECNP consensus meeting, Bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 535-49.
30. Oral T. İki uçlu bozukluk. İstanbul: WPA Serisi CSA Medikal Yayın Ajansı; 2002. 441-503.
31. Liebenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 163-73.
32. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University; 1990.
33. Hendrick V, Altschuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 393-6.
34. Viguera AC, Tondo L, Baldessarini RJ. Sex differences in response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1509-11.
35. Bardenstein KK, McGlashan TH. Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders: a review. *Schizophr Res* 1990; 3: 159-72.
36. Leibenluft E: Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 163-73.

37. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri temel kitabı. 2. baskı. Ankara: MedicoGraphics Matbaası; 2007.
38. Winokur G, Turvey C, Akiskal HS et al. Alcoholism and drug abuse in three groups-bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord* 1998; 50: 81-9.
39. Schou M. The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior:a review for clinicians. *J Affect Disord* 1998; 50: 253-9.
40. Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 53-6.
41. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum bozuklukları. 1. baskı. İstanbul: CSA Medikal Yayın; 2001. 4: 1-71.
42. Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG. Clinical and Research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1633-44.
43. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Aprospective study of inter-episode consistency of manic and mixed subtypes of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001; 67: 181-5.
44. Secunda S, Katz MM, Swann A et al. Mania: diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. *J Affect Disord* 1985; 8: 113-21.
45. Keller MB, Lavori PW, Coryell W et al. Differential outcome of pure manic, mixed/ cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255: 3138-42.
46. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML et al. Gender, temperament and the clinical Picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998; 50: 175- 86.
47. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997; 43: 169-80.
48. Goldberg JF, Gamo JL, Leon AC, Kocsis JH, Poetera L. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1753-5.
49. Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R et al. The manic-depressive mixed state: Familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 234-9.
50. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigationof 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 13-8.
51. Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Mandelli L, Smeraldi E. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. *Psychiatry Res* 2000; 97: 217-27.
52. Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder I:case register study. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 23-8.

53. Keck PE, McElroy S, Strakowski M et al. 12-Month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 646-52.
54. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12 months prevalence of DSM-R psychiatric disorder in the United States: Results from the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 52: 8-19.
55. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, et al. Suicidality, panic disorder and psychosis in Bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry Res* 1997; 73: 47-56.
56. Swann A. Practical management of depressive and manic episodes. In: Garza-Trevino ES (ed). *Medical psychiatry: theory and practice*. Vol. 1. Teaneck (NJ): World Scientific; 1989.
57. Harma BJ, Nasrallah HA, Clancy J, et al. Psychiatric diagnosis and risk for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 40: 346-7.
58. Cavazzoni P, Berg PH, Kryhanovskaya LA et al. Comparison of treatment-emergent extrapyramidal symptoms in patients with bipolar mania or schizophrenia during olanzapine clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 107-23.
59. CenterWatch, Clinical Trials Listing Service™. Drugs approved by the FDA [online]. Available from URL: <http://www.centerwatch.com/patient/drugs/dru545.html>-Accessed 2006 May 1,8. Calabrese, Bowden 1999.
60. Dardennes R, Even C, Bange F, et al. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of Bipolar disorders: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 375-81.
61. Keck Jr PE, McElroy SL. Redefining mood stabilization. *J Affect Dis* 2003; 73: 163-9.
62. Swann AC, Secunda SK, Katz MM et al. Lithium treatment of mania: clinical characteristics, specificity of symptom change, and outcome. *Psychiatr Res* 1986; 118: 127-41.
63. Ahlfors UG, Baastrup PC, Dencker SJ et al. Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64: 226-37.
64. Esparon J, Kolloori J, Naylor GJ et al. Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 723-5.
65. Judd L, Akiskal H, Schletter P et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530-7.
66. El-Mallakh RS, Jefferson JW. Prethymoleptic use of lithium. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 129.
67. Jefferson JW, Greist JH. Lithium. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 2839-50.
68. Donat Eker Ö, Eker MÇ. Lityumun Metabolik Yan Etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2: 2651.

69. Prien RF, Gelenberg AJ. Alternatives to lithium for preventive treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 840-8.
70. Vestergaard P. Treatment and prevention of mania: A Scandinavian perspective. *Neuropsychopharmacology* 1992; 7: 249-59.
71. Goldberg JF, Horrow M, Sands JR. Lithium and the longitudinal course of bipolar illness. *Psychiatr Ann* 1996; 26: 651-8.
72. Post RM, Ketter TA, Denicoff KD et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology* 1996; 128: 115-29.
73. Himmelhoch JM, Garfinkel ME. Mixed mania: diagnosis and treatment. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 613-20.
74. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 229-33.
75. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brein BE. Outcome of bipolar disorder on long term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991;159: 123-9.
76. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT. Four-year follow-up of 24 first episode manic patients. *J Affect Disord* 1990; 19: 79-86.
77. A Ataoğlu. Lityuma bağlı nörotoksisite. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2006; 2: 52-9.
78. Nagappan R, Parkin WG, Holdsworth SR. Acute lithium intoxication. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 90-2.
79. Meltzer E, Steinlauf S. The clinical manifestations of lithium intoxication. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 265-7.
80. Schou M. Lithium treatment at 52. *J Affect Disord* 2001; 67: 21-32.
81. Jefferson JM, Greist JH. Lithium. In: Sadock BJ, Sadock V (eds): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Lippincott William Wilkins; 2000. 2377-90.
82. Rapoport SI, Basselin M, Kim HW, Rao JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev* 2009; 61: 185-209.
83. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: A 5 year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 30-5.
84. Markar HR, Mander AJ. Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 993-1000.
85. Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Late non-response to lithium prophylaxis in Bipolar patients: Prevalence and predictors. *J Affect Disord* 1996; 39: 39-42.
86. Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. *Bipolar Disord* 2003; 5: 180-8.
87. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: A naturalistic follow up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 665-71.
88. Coryell W, Winokur G, Solomon D et al. Lithium and recurrence in a long term follow up bipolar affective disorder. *Psychol Med* 1997; 27: 281-9.
89. Tohen M, Greil W, Calabrese JR et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12 month randomized

- double-blind controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2003; 162: 1281-90.
90. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling Bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2152-61.
 91. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1374-82.
 92. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al. Efficacy of divalproex versus lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271: 918.
 93. Lerer B, Moore N, Meyendorff E et al: Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 89-93.
 94. Small JG, Klapper MH, Milstein V et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 915-21.
 95. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized, controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 176-80.
 96. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 339-43.
 97. Paulsson B. Quetiapine monotherapy for the treatment of Bipolar mania. Paper presented at the Fifth International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, June 2003; 12-4.
 98. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disord* 1980; 2: 279-88.
 99. Johnson G, Gershon S, Burdock EI et al. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br J Psychiatry* 1976; 119: 267.
 100. Platman SR. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. *Am J Psychiatry* 1970; 127: 351-3.
 101. Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania: report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 146-53.
 102. Shopsin B, Gershon S, Thompson H et al. Psychoactive drugs in mania: a controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidole. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 34-42.
 103. Spring G, Schweid D, Gray C et al: A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Am J Psychiatry* 1970; 126: 1306-10.
 104. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with Bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 95-9.

105. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 59: 5-30.
106. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev Summer* 2003; 9: 199-216.
107. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 353-412.
108. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord* 2004; 6: 57-75.
109. Kırılı S (çeviri editörü). *Psikiyatrik Farmakoterapi Atlası*. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2000.
110. Bialer M, Yagen B. Valproic acid: second generation. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 130-7.
111. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53: 53-67.
112. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: A placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62-8.
113. Emrich HM, Wolf R. Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 691-701.
114. Calabrese JR, Woysville ML, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 280-3.
115. Davies LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: A placebo controlled study. *J Affect Disord* 2005; 85: 259-66.
116. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: A preliminary double-blind, randomized placebo controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1840-4.
117. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P et al. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 108-11.
118. Mc Elroy SL, Keck PE Jr, Stanton S et al. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 142-6.
119. Zajecka JM, Weisler R, Sachs GS et al. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1148-55.
120. Tohen M, Baker R/Y, Altshuler LL et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1011-7.
121. Muller-Oerlinghausen B, Retsow A, Henn FA et al. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 195-203.

122. Bowden CL, Calabrese Jr, Mc Elroy SL et al. Efficacy of divalproex versus lithium and placebo in maintenance treatment of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-9.
123. Keck PE Jr, Meinhold JM, Prihoda T et al: relation of serum valproate and lithium concentrations to efficacy and tolerability in maintenance therapy for bipolar disorder. Paper presented at the 41st annual meeting of the American Collage of Neuropsychopharmacology, Sanjuan, PR, December 8-12, 2002.
124. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
125. Singh V, Muzina DJ, Calabrese JR. Anticonvulsants in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28: 301-23.
126. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 263-72.
127. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15: 405-17.
128. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53: 53- 67.
129. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic depressive illness: A new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-90.
130. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA et al: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 478-84.
131. Weisler RH, Keck PE, Swann AC et al: Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 323-30.
132. Emrich HM, Okuma T, Muller M (Edited by): Carbamazepine versus chlorpromazine in mania: a double-blind trial, in anticonvulsants in Affective Disorders Amsterdam, the Netherlands, Excerpta Medica, 1984, pp. 177-87.
133. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, et al. Comparison of the antimanic efficacyof carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979; 66: 211-7.
134. Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorders. *Psychopharmacology* 2000; 150: 15-20.
135. Stromgren LS. The combination of lithium and carbamazepine in treatment and prevention of manic-depressive disorder: A review and a case report. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 261-5.
136. Denicoff KD, Smith Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 470-8.

137. Jefferson JW. Lamotrigine in psychiatry: pharmacology and therapeutics. *CNS Spectr* 2005; 10: 224-32.
138. Bora İ, Yeni S, Gürses (çeviri editörü). Epilepsinin medikal tedavisi. *Epilepsi*. 1. baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2008. 595-607.
139. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. Controlled trials in bipolar I depression: Focus on switch rates and efficacy. *Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 109-12.
140. Anand A, Gren D, Berman RM. Lamotrigine treatment of lithium failure in outpatient mania: a double-blind, placebo-controlled trial. Paper presented at the Third International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, PA, June 14, 1999.
141. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin mono therapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607-14.
142. Ichim L, Berk M, Brook S: Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 5-10.
143. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79-88.
144. Bowden CL. Novel treatments for bipolar disorder. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001; 10: 661-71.
145. Sernyak MJ, Woods SW. Chronic neuroleptic use in manic depressive illness. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 375-81.
146. Sernyak MJ, Godleski LS, Griffin RA, Mazure CM, Woods SW. Chronic neuroleptic exposure in bipolar outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 193-5.
147. Sachs GS. Use of clonazepam for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 31-4.
148. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, et al. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 147-51.
149. Verdoux H, Gonzales B, Takei N, Bourgeois M. A survey of prescribing practice of antipsychotic treatment for manic depressive outpatients. *J Affect Disord* 1996; 38: 81-7.
150. Oral T (çeviri editörü) *Duygudurum Bozuklukları* 1.baskı. İstanbul: Sigma yayınevi; 2007. 293.
151. Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 74-81.
152. Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma R et al. A comparison of thiothixene with clorpromazine in the treatment of mania. *Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 33-7.
153. Naylor G, Scott C. Depot antipsychotics for affective disorders. *Br J Psych* 1980; 136: 105.
154. Lowe M, Batchelor D. Depot neuroleptics and manic depressive psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1986; 1: 53-62.

155. Littlejohn R, Leslie F, Cookson J. Depot antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder *Br J Psych* 1994; 165: 827-9.
156. Cookson JC, Sachs GS. Lithium: clinical use in mania and prophylaxis of affective disorders. In: Buckley PF, Waddington JL (eds). *Schizophrenia and mood disorders: The new drug therapies in clinical practice*. Oxford: Butterworth Heineman; 2000. 155-78.
157. White E, Cheung P, Silverstone T. Depot antipsychotics in bipolar affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 119-22.
158. McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowski SM. Mania, psychosis and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 14-26.
159. Zyprexa (olanzapin) tablets and Zyprexa Zydis (olanzapin) orally disintegrating tablets (prescribing information). Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2004.
160. Abilify (aripiprazole) tablets and oral solution (prescribing information). Princeton (NJ): Bristol-Myers Squibb Company, 2005; Rockville (MD): Otsuka America Pharmaceutical Inc; 2005.
161. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B. Update on the Clinical Efficacy and Side-Effects of Clozapine. *Schizophr Bull* 1991; 17: 247-61.
162. Frye MA, Ketter TA, Altschuler LL et al. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998; 48: 91-104.
163. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1164-9.
164. Overall J E, Gorman DR. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 1988; 23: 97-9.
165. Bech P, Bolwig T G, Kramp P, Rafaelson OJ. The Bech-Rafaelson Mania Scale and the Hamilton depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 59: 420-30.
166. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, 1976: Publication ADM 76-388. US Department of Health, Education and Welfare, Washington, DC.
167. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 411-7.
168. Keck PE, Wilson DR, Strakowski SM et al. Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 466-70.
169. Gelenberg AJ, Hopkins HS. Antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 49-52.
170. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S et al. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 329-34.
171. Green AI, Tohen M, Patel JK et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 159: 982-6.

172. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 411-4.
173. Banov MD, Zarate CA, Scialabba D et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders. Presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 14, 1993; Honolulu, Hawaii.
174. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone - Clinical Safety and Efficacy in Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 213-8.
175. Nguyen LN, Guthrie SK. Risperidone Treatment of Bipolar Mania. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 674-82.
176. Guille C, Sachs GS, Ghaemi SN. A naturalistic comparison of clozapine, risperidone and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 638-42.
177. Ghaemi SN, Sachs GS. Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow-up. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:333-8.
178. Ghaemi S, Hsu D, Rosenquist K, Katzow J, Goodwin R. Long-term observational comparison of risperidone and olanzapine in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16: 69-73.
179. McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: An open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 252-60.
180. Hardoy M C, Garofalo A, Carpinello B, Calabrese J R, Carta M G. Combination quetiapine therapy in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 1: 7.
181. Bowden CL, Grunze H, Mullen J et al. A randomized double blind placebo controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 111-21.
182. Suppes T, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Lazarus A. Maintenance treatment in bipolar I disorder with quetiapine concomitant with lithium or divalproex: a placebo controlled randomized multicenter trial (trial 1447C00127). *Bipolar Disord* 2008; 10: 1-29.
183. Vieta E, Suppes T, Eggens I et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109: 251-63.
184. Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004; 6: 213-23.
185. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 599-606.
186. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-60.

187. Vieta E, Calabrese J, Goikolea J et al. for the BOLDER Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 413-25.
188. Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 29-37.
189. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebocontrolled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 600-9.
190. Ketter TA, Brooks JO 3rd, Hoblyn JC, et al. Long-term effectiveness of quetiapine in bipolar disorder in a clinical setting. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 921-9.
191. McElroy SL, Keck PE. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 3-11.
192. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841-9.
193. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 247-56.
194. Tohen M, Greil W, Calabrese JR et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12 month randomized, double blind controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281-90.
195. Ketter TA, Houston JP, Adams DH et al. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 95-101.
196. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: A 47 week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1263-71.
197. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 62-9.
198. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18 month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 337-45.
199. Houston JP, Ahl J, Meyers AL et al. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed episode patients in a placebo controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1246-52.

200. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 13-7.
201. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M et al. Predominant polarity in bipolar disorder: Diagnostic implications. *J Affect Disord* 2008; 107: 45-51
202. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Yasgur BS et al. Maintenance treatment in bipolar disorder: a focus on aripiprazol. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 7: 919-25.
203. Keck Jr. PE, Marcus R, Tourkodimitris S et al. A placebocontrolled double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1651-8.
204. Keck PE Jr, Orsulak P, Cutler A et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized placebo and lithium controlled study. *J Affect Disord* 2009; 112: 36-49.
205. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A 3rd, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2008; 107: 145-54.
206. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480-91.
207. Keck Jr. PE, Calabrese JR, McQuade RD, et al. A randomized double blind placebo controlled 26 week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 626-37.
208. Sachs G, Sanchez R, Marcus R et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3 week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 536-46.
209. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW et al. Ziprasidone (Cp-88,059) - A New Antipsychotic with Combined Dopamine and Serotonin Receptor Antagonist Activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 101-13.
210. Keck PE, Versiani M, Potkin S, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: A three-week, placebo controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 741-8.
211. Keck PE, Potkin SG, Rappard F, Loebel A, Batzar E. Efficacy and safety of ziprasidone in bipolar disorder: Short- & long-term data. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 110.
212. Stahl S, Lombardo I, Loebel A, Rappard F, Mandel F. Efficacy of ziprasidone in dysphoric mania: Pooled analysis of two doubleblind studies. *Bipolar Disord* 2006; 8: 36.
213. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9: 394-412.
214. Saka MC, Özer S, Uluşahin A. Bipolar bozukluk bir yıllık izlem çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12: 283-92.

215. Wolfsperger M, Greil W, Rössler W, et al. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric inpatients between 1994 and 2004. *J Affect Disord* 2007; 99: 9-17.
216. Blanco C, Laje G, Olfson M, et al. Trends in the Treatment of Bipolar Disorder by Outpatient Psychiatrists. *Am J Psychiatry* 2002;159:1005-10.
217. Türkçapar MH. Bipolar bozukluk manik atakta ilaç tedavisi. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2003; 11: 29-38.
218. Shulman KI, Rochon P, Sykora K, et al. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ* 2003; 326: 960-1.
219. Maj M. Lithium, the forgotten drug. In: Mcdonald C, Schulze K, Murray R, Tohen M (eds). *Bipolar Disorder: The upswing in research and treatment*. Boca Raton: Taylor and Francis Group; 2005. 175-9.
220. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebocontrolled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013-24.
221. Bozkurt A, Karlıdere T. Bipolar bozukluğun tedavi ilkeleri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2006; 2: 30-6.
222. Cookson J. Advantages and disadvantages of atypical antipsychotics or valproate in bipolar disorder. In: Mcdonald C, Schulze K, Murray R, Tohen M (eds). *Bipolar Disorder: The upswing in research and treatment*. Boca Raton: Taylor and Francis Group; 2005. 181-92.
223. Lisht RW. Limits of applicability and generalizability of drug trials in mania. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 66-8.
224. Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cheref S, et al. Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale* 2004; 30: 417-424.
225. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 509-16.
226. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression-lack of manic induction. *J Affect Disord* 2005; 87: 121-30.
227. SPSS Inc. *SPSS for Windows*. Version 13.0, Chicago Inc., 2003.
228. Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiat Clin North Am* 1996; 19: 215-36.
229. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al. Bipolar I: a five year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 238-45.
230. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, et al. Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1106-11.
231. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, et al. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 30-5.
232. Suppes T, Dennehy EB, Gibbons EW, et al. The longitudinal course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 23-30.

233. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5: 169-79.
234. Coşkun KŞ. Bipolar I bozukluğu olan hastalarda karma dönemlerin ve hızlı döngülü seyrin ortaya çıkışında afektif mizaç özelliklerinin rolü (Uzmanlık Tezi). İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
235. Köroğlu E. Duygudurum Bozuklukları: Ankara; Hekimler Yayın Birliği; 1996. 429-48.
236. Turhan N. Bipolar bozukluk: Kesitsel bir değerlendirme (Uzmanlık Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2007.
237. Özerdem A, Tunca Z, Kaya N. The relatively good prognosis of bipolar disorders in a Turkish bipolar clinic. *J Affect Disord* 2001; 64: 27-34.
238. Maharajh HD, Abdool PS. Cultural aspects of suicide. *Scientific World Journal* 2005; 5: 736-46.
239. Braun KL, Nichols R. Death and dying in four Asian American cultures: a descriptive study. *Death Stud* 1997; 21: 327-59.
240. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 47-51.
241. Slama F, Bellivier F, Henry C et al. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical sub-group. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1035-9.
242. Valtonen H, Suominen K, Mantere O et al. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1456-62.
243. Lester D. Suicide and islam. *Arch Suicide Res* 2006; 10: 77-97.
244. Gökbulut O. Bipolar hastalarda alkol-madde kullanımı ve anksiyete bozukluğu arasındaki ilişkinin saptanması (Uzmanlık tezi). İstanbul: T.C Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2008.
245. McInnis MG. Recent advances in the genetics of bipolar disorder. *Psychiatr Ann* 1997; 27: 482-8.
246. Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37: 43-9.
247. Suppes T, Leverich GS, Keck Jr. PE et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network: II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patient. *J Affect Disorder* 2001; 67: 45-59.
248. Brown SE, Suppes T, Adinoff B, Thomas NR. Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis. *J of Affec Dis* 2001; 65: 105-15.
249. Özpoyraz N, Tamam L, Şentürk A. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. *Galenos Aylık Tıp Dergisi* 1998; 1: 58-66.
250. Lee S, Chow CC, Wing YK et al. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord* 1992; 26: 173-8.

251. Deodhar SD, Singh B, Pathak CM et al. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients: a cross-sectional study. *Biol Trace Elem Res* 1999; 67: 151-63.
252. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 227-33.
253. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1909-14.
254. Johnston AM, Eagles JM. Lithium associated clinical hypothyroidism. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 336-9.
255. Perlick DA, Rosenheck RA, Clarkin JF et al. Impact of family burden and affective response on clinical outcome among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 1029-35.
256. Parikh SV, Kusumakar V, Haslam DR et al. Psychosocial interventions as an adjunct to pharmacotherapy in bipolar disorder. *Can J Psychiatry* 1997; 2: 74-8.
257. Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: Pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med* 1999; 29: 47-61.
258. Uzun Ö, Doruk A. Bipolar Bozuklukta Duygudurum Düzenleyiciler ve Atipik Antipsikotikler. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2006; 2: 37-45.
259. Özer KS, Uluşahin A, Kabakçı E. Bipolar Hastalarda Ataklar Arası Dönemde Tedavi ve Gidiş İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12: 111-20.
260. Ghaemi SN. Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disord* 2008; 10: 957-68.
261. Nolen WA, Bloemkolk D. Treatment of bipolar depression, a review of literature and a suggestion for an algorithm. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 11-2.
262. Compton MT, Nemeroff CM. The treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 57-67.
263. Levine J, Chengappa KR, Brar JS et al. Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 2000; 2: 120-30.
264. Schurhoff F, Bellivier F, Jouvent R et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000; 58: 215-221.
265. Yildiz A, Sach GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord* 2003; 74: 197-201.
266. Biederman J, Mick E, Faraone SV, et al. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2000; 48: 458-66.
267. Craney JL, Geller B. A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord* 2003; 5: 243-56.

268. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M et al. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1106-13.
269. Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC et al. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 101-11.
270. Nesrin Tomruk, Ömer Saatçioğlu, Rahşan Erim, Nihat Alpay. Bipolar I Bozukluk ve Antidepresana Bağlı Mani/ Hipomani Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması; *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 23: 85-91.
271. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR et al. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2005; 85: 301-15.
272. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F et al. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: Prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 331-5.
273. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997; 27: 1079-89.
274. Pini S, Cassano GG, Simonini E et al. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord* 1997; 42: 145-53.
275. Tamam L, Özpoyraz N. Comorbidity of anxiety disorder among patients with bipolar I disorder in remission. *Psychopathology* 2002; 35: 203-9.
276. Issler CK, Sant'anna MK, Kapczinski F, et al. Anxiety disorders comorbidity in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26: 31-6.
277. Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 5-7.
278. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67: 1-8.
279. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: Data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2222-9.
280. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L et al. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 123-9.
281. Schou M. Fourty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 9-13.
282. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431-43.
283. Osher Y, Yaroslavsky A, Belmaker RJ. Predominant polarity of Bipolar Patients in Israel. *Psychiatry Res* 2000; 1: 187-9.
284. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001; 41: 184-90.

- 285.** Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 379-84.
- 286.** Kahiloğulları AK, Örsel S, Hatıloğlu U ve ark. Duygudurum Bozukluğunda Beş Yıl içinde İlaç Reçeteleme Eğilimlerinde Değişme. *Klinik Psikiyatri* 2008; 11: 72-6.

EKLER

EK-1: Sosyodemografik Veri Formu

Adı ve Soyadı:

Dosya Numarası:

Cinsiyet: Erkek Kadın

Yaş (Yıl):

Eğitim Düzeyi: Okur yazar değil Okur yazar İlkokul mezunu
Ortaokul mezunu Lise mezunu Yüksek okul
mezunu

Medeni Durumu: Hiç evlenmemiş Evli Eşi ölmüş
Boşanmış

İşi: Çalışıyor, maaş alıyor Maaş almadan çalışıyor İşi yok, çalışabilir
İşi yok, çalışamaz Emekli Diğer:

Sosyal Güvencesi:

Hastalık Başlangıç Yaşı:

Hastalık Başladıktan Ne Kadar Süre Sonra Doktora Başvurmuş:

Hastalık Başladıktan Ne Kadar Süre Sonra Bize Başvurmuş:

İlk Hastaneye Yatışı Hastalık Başlangıcından Kaç Yıl Sonra Gerçekleşmiş:

Kaç Kez Hastaneye Yatırılmış:

Toplam Epizod Sayısı: Manik: Depresif: Mixt:

Hipomanik:

İlk Epizod: Manik Depresif Mixt Hipomanik

Hızlı Döngü: Var Yok Belirsiz

Birinci Derecede Akrabada Var Olanları İşaretleyiniz: Bipolar Bozukluk
Unipolar Depresyon
Psikotik Bozukluk
Özkıyım
Alkol-Madde Kötüye Kullanımı
Kişilik Bozukluğu
Anksiyete Bozukluğu
Belirsiz

Bipolar Bozukluk Dışında Ek Tanı Var mı?: Yok Var
Psikiyatrik Bozukluk:
Panik Bozukluk
Yaygın Anksiyete Bozukluğu
Obsesif Kompulsif Bozukluk
Sosyal Fobi
DEHAB
Alkol- Madde kötüye Kullanımı/Bağımlılığı
Yeme Bozukluğu
Diğer:

Medikal- Nörolojik Hastalık:

Belirsiz:

Tutuklanma/ Adli Olay Yaşamış mı?: Yok Var (Sayı.....)

Tedavi Hikayesi: Tipik Antipsikotik

Atipik Antipsikotik

Hem Tipik, Hem Atipik Antipsikotik

Benzodiazepin/ Hipnotik

Antidepresan

Lityum

Antikonvulzan

EKT Hikayesi Var mı?: Yok Var (Seans.....)

İntihar Girişimi Var mı?: Yok Var (Sayı....., dönem.....)

UÜTF PSİKIYATRİ POLİKLİNİĞİNE AİT TAKİP VERİSİ

UÜTF' ne Başvuru Yılı:

Takip Süresince Kaç Kez Hastaneye Yatmış:

Toplam Hastaneye Yatış Süresi:

Toplam Ne Kadar Süredir Takibimizde (gün):

Toplam Epizod Sayısı: *Manik Atak Sayısı:*

İlaç Tedavileri:	Atak Nedeni:	MS Kan Düzeyi Tutuyor mu?:
	İlaç uyumsuzluğu	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/>
	İlacın etkin olmaması	<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
	MS kan düzeyinin tutmaması	<input type="checkbox"/> Belirsiz <input type="checkbox"/>
	Diğer	<input type="checkbox"/>

Depresif Atak sayısı:

İlaç Tedavileri:	Atak Nedeni:	MS Kan Düzeyi Tutuyormu?:
	İlaç uyumsuzluğu	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/>
	İlacın etkin olmaması	<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
	MS kan düzeyinin tutmaması	<input type="checkbox"/> Belirsiz <input type="checkbox"/>
	Diğer	<input type="checkbox"/>

Mixt Atak Sayısı:

İlaç Tedavileri:	Atak Nedeni:	MS Kan Düzeyi Tutuyormu?:
	İlaç uyumsuzluğu	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/>
	İlacın etkin olmaması	<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
	MS kan düzeyinin tutmaması	<input type="checkbox"/> Belirsiz <input type="checkbox"/>
	Diğer	<input type="checkbox"/>

Hipomanik Atak Sayısı:

İlaç Tedavileri:

Atak Nedeni:

MS Kan Düzeyi Tutuyormu?:

İlaç uyumsuzluğu	<input type="checkbox"/>	Evet	<input type="checkbox"/>
İlacın etkin olmaması	<input type="checkbox"/>	Hayır	<input type="checkbox"/>
MS kan düzeyinin tutmaması	<input type="checkbox"/>	Belirsiz	<input type="checkbox"/>
Diğer	<input type="checkbox"/>		

Hızlı Döngü: Var Yok Belirsiz

Takip Süresince Kullandığı Psikiyatrik İlaçlarına Ek Olarak Düzenli Kullandığı

Bir İlaç Var mı?: Yok Var Belirtiniz.....

Takip Süresince Ataklar Sırasında Psikotik Belirtiler Oldu mu?: Hayır

Evet :

Manik Atak

Sırasında

Depresif Atak

Sırasında

Mixt Atak

Sırasında

Ataklar Mevsimsel Özellik Gösteriyor mu?: Evet

Hayır

Takip Sırasında: Özkıyım Girişimi Var mı?/ Kaç kez?:

Tutuklanma/ Adli Olay Var mı?/ Kaç Kez?:

Madde/ Alkol Kullanımı Var mı?: Kötüye Kullanım

Bağımlılık

Yok

Atakta Kalma Süresi: *Manik:*

Mixt:

Depresif:

Hipomanik:

Ötimik:

Yatış Sırasında EKT Uygulanmış mı?: Hayır Evet

(Seans.....)

- Tedavisi:**
- Tipik Antipsikotik
- Atipik Antipsikotik
- Hem Tipik, Hem Atipik Antipsikotik
- Benzodiazepin/ Hipnotik
- Antidepresan
- Lityum
- Antikonvulzan
- İlaç Uyum Problemi Var mı?:** Evet
- Hayır

İntihar Girişimi Var mı?: Yok Var (Sayı....., dönem.....)

TEDAVİ:

1. Toplam takip süresi:
2. Tüm takip boyunca antipsikotik kullanma süresi (gün):
3. Tüm takip boyunca antipsikotik dozunda antipsikotik kullanma süresi:
4. Tüm takip boyunca kombine antipsikotik kullanma süresi:
5. Tüm takip boyunca antipsikotik dozunda kombine antipsikotik kullanma süresi:
6. Tüm takip boyunca profilaksi kullanma süresi:
7. Tüm takip boyunca kombine profilaksi kullanma süresi:
8. İlaç uyumu (Tüm takip boyunca bipolar bozukluk için ilaç kullanma süresi):
9. Tüm takip boyunca yalnızca mizaç stabilizatörü kullanma süresi:
10. Tüm takip boyunca yalnızca kombine mizaç stabilizatörü kullanma süresi:
11. Antidepresan kullanma süresi:
12. Etkin dozda antidepresan kullanma süresi:
13. Kombine antidepresan kullanma süresi:
14. Etkin dozda kombine antidepresan kullanma süresi:
15. Yaş ile kullanılan ilaçlar arasında ilişki var mı:

Tedavi Şeması
Hastalık dönemleri

0.Gün

**Antidepresan
tedavi**

Mizaç stabilizatörü

Antipsikotik

Ek

EK-2: DSM-IV-R'ye göre Bipolar-I Bozukluk Tanı Ölçütleri

- A.** En az bir manik ya da karma bir dönem vardır.
- B.** Depresif dönem geçirilmiştir ya da ilerde ortaya çıkacağı varsayılmaktadır.
- C.** Duygudurum dönemleri şizoaffektif bozukluğa uymamaktadır.
- D.** Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.
- E.** Belirtiler bir maddenin ya da genel tıbbi bir hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

EK-3: DSM-IV-TR'ye göre Bipolar-II bozukluk Tanı ölçütleri

A. En az bir major depresif dönemin ya da geçirilmiş major depresif dönem öyküsünün varlığı

B. En az bir hipomanik dönemin ya da geçirilmiş hipomanik dönem öyküsünün varlığı

C. Manik ya da karma bir dönemin geçirilmemiş olması

D. A ve B ölçütlerindeki duygudurum belirtileri şizoaffektif bozukluğa uymaz.

E. Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, gorgü ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Doç. Dr. Aslı Sarandöl, Doç. Dr. Yusuf Sivrioğlu, Doç. Dr. Cengiz Akaya ve Yrd. Doç. Dr. S. Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresince eğitimime katkısı bulunan öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma, tezimin verilerini titizlikle değerlendiren Biyoistatistik Anabilim Dalı üyesi Araş. Gör. Şengül Cangür'e, Psikiyatri kliniğinin tüm hemşireleri ve personeline,

Desteklerini her zaman hissettiğim, tüm eğitim ve öğrenim hayatım süresince büyük fedakârlıklara katlanmak zorunda kalan annem, babam ve kardeşlerime,

Bana hayat enerjisi veren oğluma, desteği, sevgisi ve anlayışı için sevgili eşime saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

01.01.1980 Yozgat doğumluyum. İlköğrenimimi Ankara'da tamamladıktan sonra orta öğrenimime Trabzon'da devam ettim. Lise öğrenimimi Edirne Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1996 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2003 yılında mezun oldum. Ekim 2005'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.