

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

HIZLI DÖNGÜLÜ BİPOLAR BOZUKLUĞUN

BELİRLEYİCİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

103225

103225

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşegül Yıldız, İzmir, 2001

Tez danışmanı: Prof. Dr. Zeliha Tunca

Çok sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zeliha Tunca'ya, bana olan inancı, her zaman güvenini duyduğum desteği ve beni uzun bir süre eğitimim için yurt dışına göndererek göstermiş olduğu fedakarlık nedeniyle sonsuz teşekkür ederim. Şunu eklemek istiyorum ki, bu destek ve fedakarlık olmadan, bu çalışmanın gerçekleşmesi mümkün olmayacaktı. Kendisine tegimin hazırlanması aşamasında vaktini hiç esirgmeden göstermiş olduğu değerli katkılarından dolayı ayrıca çok teşekkür etmek istiyorum.

Fellow'ü olmaktan her zaman gurur duyacağım, kendisinden çok şey, ama öncelikle dürüst bir bilim adamı olmayı öğrendiğim sevgili mentorum Prof. Dr. Gary S. Sachs'a binlerce teşekkür borçluyum.

Psikiyatri eğitimim boyunca her başım sıkıştığında zamanını ve sabrını hiç esirgemeyen, bilimsel, demokratik, ve dürüst yaklaşımıyla kendisini her zaman örnek aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Tunç Alkın'a binlerce teşekkür ederim.

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana ızık tutan, sabırla öğreten, iyi bir donanımla eğitimimi bitirmemi sağlayan büyük fedakarlıklarla uzun bir süre yurt dışında kalmama destek olan, ve tezimin oluşumunda emeklerini esirgemeyen tüm Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hüseyin Fidaner'e sonsuz teşekkür ederim.

Tüm asistan arkadaşlarıma katkı ve desteklerinden dolayı teşekkür etmek isterim.

Uzmanlık eğitimi rotasyonları sürecimde birlikte çalışarak psikiyatriye bilimsel bakış açımında değişiklikler oluşturan Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Psikiyatrisi ve Nöroloji Anabilim Dallarına teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca aralarında olmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri camiasına sağladıkları sevgi, saygı dolu, bilimsel ve demokratik atmosfer için sonsuz teşekkür ediyorum.

Tüm psikiyatri kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Bize duydukları güvenle mesleğimize daha da büyük bir sevgiyle sarılmamıza katkı sağlayan psikiyatri kliniği hastalarına teşekkür ediyorum.

Tezimin istatistik analizlerini danıştığım sevgili Doç. Dr. Gül Ergör'e çok teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER	<u>Sayfa No</u>
<i>Giriş ve Amaç</i>	2
<i>Genel Bilgiler</i>	8
<i>Manik episod tanı ölçütleri</i>	10
<i>Hipomanik episod tanı ölçütleri</i>	11
<i>Major depresif episod tanı ölçütleri</i>	12
<i>Karma episod tanı ölçütleri</i>	13
<i>Bipolar bozukluğun doğal seyri</i>	13
<i>Episod sayısı ve süresi</i>	14
<i>Hızlı döngülü bipolar bozukluk</i>	15
<i>Gereç ve Yöntem</i>	19
<i>Affektif bozukluklar değerlendirme formu</i>	20
<i>Klinik izlem formu</i>	24
<i>Bulgular</i>	26
<i>Tartışma</i>	42
<i>Sonuç</i>	54
<i>Özet</i>	55
<i>Kaynaklar</i>	57
<i>Ekler</i>	

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1919 yılında Kreapelin tarafından şizofreni ya da o zamanki adıyla “dementia preacox” tan ayrı bir hastalık olarak tanınan manik-depresif hastalık hakkında tanım, tedavi, sınıflandırma alanlarında önemli bilimsel ilerlemeler kaydedilmiş olmakla beraber, halen milyonlarca insanın yaşamını etkileyen bu ilginç hastalık hakkında bilmediklerimiz bildiklerimizden çok daha fazladır (1).

Bipolar duygudurum bozukluğu ya da diğer adıyla manik-depresif hastalık sıklıkla iş kaybı, evlilik sorunları, madde kullanımı, intihar girişimi, ve/veya şiddet içeren eylemler gibi ciddi yaşamsal sorunlara neden olan ve genel toplumu % 1- % 3 gibi yüksek bir oranda etkileyen bir beyin hastalığıdır (1-4).

Bu hastalıktan etkilenen bireylerin kendi yaşamlarında, hastalık nedeniyle yaşadıkları yıkıma ilaveten iş kaybı, tedavi maliyetleri, erken ölüm nedeniyle topluma getirdikleri parasal yük küçümsenemeyecek boyutlardadır (5-7).

Yukarıda sayılan nedenlerle, farmakolojik sağaltımı mümkün olan bu hastalığın etiyolojisine, patofizyolojisine, özelliklerinin

belirlenmesine, önlenmesi ve sağaltımı için etkin ve güvenilir ilaçların bulunmasına, var olanların etki mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik bilimsel araştırmalar büyük önem taşımaktadır.

Bir hastalığın ortaya çıkma sebebini, oluşum mekanizmasını, ve o hastalığa yönelik etkin tıbbi tedavi yaklaşımını bulmanın ilk ve vazgeçilmez aşaması o hastalığı ve eşlik eden, onu diğerlerinden ayıran özellikleri iyi tanımlamaktır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda bipolar bozukluğu, şizofrenik bozukluktan, ve unipolar depresif duygudurum bozukluğundan ayıran özellikler belirlenmiştir (1). Ayrıca bipolar bozukluk kendi içinde de bipolar-I, bipolar-II, ve bipolar-BTA (başka türlü adlandırılmayan) bozukluk olmak üzere üç gruba ayrılmış ve bu alt tiplerin özellikleri de ortaya konmuştur (1). Ancak bipolar bozukluk için şimdilik uzunlamasına gidiş belirleyici olarak tanımlanan bir grup vardır ki; hızlı döngülü bipolar bozukluk, henüz yalnızca tanımı yapılabilmektedir. Fakat belirleyici özellikleri, ve hatta bir gidiş belirleyici mi yoksa ayrı bir alt grup mu, ya da ayrı bir hastalık grubu mu olduğu henüz açıklık kazanmamıştır (1). Bu konunun açıklık kazanması uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi için önemlidir. Eğer, hızlı döngülülük ve normal döngülülük tamamen ayrı

patofizyolojik mekanizmalarla oluşuyorsa, tedavilerinin de birbirlerinden farklı olması büyük bir olasılıktır.

Bu araştırmada hızlı döngülü bipolar bozukluğa ait belirleyici klinik özellikler olup olmadığının, varsa bu klinik özelliklerin neler olduğunun belirlenmesi hedef alınmıştır. Hızlı döngülülük kavramı ilk kez 1974 yılında, Dunner ve Fieve (8) tarafından ortaya atıldığından beri, birkaç araştırmacı hızlı döngülülükle ilişkili olabilecek bazı olası klinik etkenleri incelemişlerdir. Bu olası etkenler arasında hızlı döngülü bipolar bozukluğu olan hastalarda, kadın-erkek oranı; bu hastalarda bipolar bozukluk alt tiplerinin dağılımı; bipolar bozukluğun başlangıç yaşı; hastalık süresi; ve de hızlı döngülülüğün tüm bipolar bozukluk hastaları arasında görülme sıklığı sayılabilir. Ancak gerek bu alanlarda yapılan çalışmaların azlığı, gerekse farklı araştırmacılar tarafından bildirilen bulguların çelişkili olması nedeniyle, yukarıda sayılan bu etkenlerle ilgili net bir çıkarım sağlanamamıştır. Örneğin, hızlı döngülü gidiş ile ilişkili bu etkenlerden en çok araştırılmış ve nispeten tutarlı bulguların bildirildiği hızlı döngülülük ve cinsiyet ilişkisi konusunda bile, varolan bulgular çelişkilidir. Literatürde hızlı döngülü bipolar bozukluk hastaları arasında, kadın erkek oranının yaklaşık 3:1 olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (9, 10), hızlı döngülü gidiş gösteren

hastaların % 62,8'inin erkek olduğunu bildiren çalışmalar (11) bulunmaktadır. Diğer taraftan, hızlı döngülü hastaları hızlı döngülü olmayan hastalarla, bipolar alt tiplerinin dağılımı, başlangıç yaşı, hastalık süreleri açılarından karşılaştıran çalışmalar hem sayıca az, hem de sonuçları açısından tutarsızdırlar. Bazı yazarlar, hızlı döngülü grupta bipolar-II alt tipinin daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir (12, 13), ancak bu bulgu diğer araştırmacılar tarafından desteklenmemiştir (11, 14). Literatürde en az üç çalışmada hızlı döngülü olan ve hızlı döngülü olmayan bipolar bozukluk hastaları arasında hastalığın başlangıç yaşı açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir (11, 12, 14). Ancak bu bulguların güvenilirliği, gerek hasta sayılarının az olması, gerekse de çalışma desenleri ile ilgili kısıtlılıklar nedeniyle tartışmalıdır.

Hastalık süresini inceleyen iki çalışmada ise hastalık sürelerinin hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarında, hızlı döngülü olmayan hastalara göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (11, 15); bu da hızlı döngülü bipolar bozukluğun, hastalığın daha şiddetli bir tipi olduğunu düşündürmektedir.

Hızlı döngülü bipolar bozukluğun tüm bipolar hastalar arasında ne sıklıkta görüldüğüne ilişkin bulgular, farklı merkezlerde % 9,5 ile

% 31,2 arasında bulunmuştur (12, 16, 17). Tondo ve Baldessarini (1998), tarafından son yıllarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında, hızlı döngülülük oranı tüm bipolarlar arasında % 24,2 olarak bildirilmiştir (10).

Literatürdeki bulgular arasındaki tutarsızlık birkaç etkenden kaynaklanıyor olabilir; bunlardan ilki, hızlı döngülü gidişin doğal şeklinin gelip geçici olmasıyla ilişkili olarak, hangi hastaların bu gruba dahil edileceğinin belirlenmesinin güçlüğüdür. Literatürdeki çalışmaların bazılarında yapıldığı gibi, hızlı döngülü grup, çalışmanın yapıldığı zaman dilimi içerisinde hızlı döngü sergileyen hastalardan oluşabileceği gibi; sürekli hızlı döngülü bir gidiş izleyen hastalardan; ya da hastalıkları boyunca herhangi bir zaman hızlı döngülü bir gidiş göstermiş hastalardan oluşturulabilir. Çelişkili bulgularla ilişkili olabilecek bir diğer etken de, hastalığın başlangıç yaşına yönelik çalışmalarda, başlangıç yaşı olarak belirlenen hastalık döneminin çeşitli çalışmalarda farklılık göstermesidir. Örneğin, bazı çalışmalarda başlangıç yaşı olarak, ilk psikiyatri polikliniği başvurusu, bazılarında bir psikiyatri kliniğine ilk yatış, bazılarında ise hızlı döngülü gidişin ilk başladığı yaş alınmıştır.

Bu çalışmada, literatürdeki çelişkili bulgulara yol açan olası etkenler hesaba katılarak, hızlı döngülü bipolar bozukluk öyküsü pozitif olan hasta grubu, başlangıç yaşı; hastalık süresi; kadın-erkek oranı; tüm bipolar hastalar içinde ve bipolar alttipleri arasındaki görülme sıklıkları açılarından, yaşamlarının hiç bir döneminde hızlı döngülü bir gidiş göstermemiş olan bipolar hastalar ile aşağıda özetlenen araştırma soruları ışığında karşılaştırıldılar.

1. Hızlı döngülü grup ile hızlı döngülü olmayan grup arasında bipolar bozukluğun ilk başlangıç yaşı açısından bir fark bulunmakta mıdır?
2. Cinsiyet faktörü hızlı döngülü olan ve olmayan bipolar hastaların ilk hastalanma yaşlarını etkilemekte midir?
3. Hızlı döngülü bipolar hastalar ile hızlı döngülü olmayan bipolar hastalar arasında hastalık süreleri açısından bir fark var mıdır?
4. Kadın bipolar hastalar ile erkek bipolar hastalar arasında hızlı döngülüğün görülme sıklığı açısından bir fark var mıdır?
5. Bipolar-I ve -II bozukluk arasında hızlı döngülü gidişin görülme sıklığı açısından bir fark var mıdır?
6. Tüm bipolar hastalar arasında hızlı döngülüğün görülme sıklığı nedir?

GENEL BİLGİLER

... Notwithstanding manifold external differences certain common fundamental features yet occur in all the morbid states mentioned. Along with changing symptoms, which may appear temporarily or may be completely absent, we meet in all forms of manic-depressive insanity a quite definite, narrow group of disorders, though certainly of very varied character and composition. Without any one of them being absolutely characteristic of the malady, still in association they impress a uniform stamp on all the multiform clinical states.

Emil Kraepelin, 1921

... Türlü türlü dış farklılıklara rağmen, sözü geçen hastalık durumlarının hepsinde, belli başlı genel temel özellikler ortaktır. Her ne kadar karakter ve bileşenlerinin oldukça büyük bir çeşitlilik gösterdiği kesin ise de, bulgulardaki değişkenlik kısa sürelerle olaya eşlik etsin, etmesin, aslında manik-depresif deliliğin bütün çeşitleri, oldukça kesin tanımlanabilen bir bozukluk grubunda birleşirler. Ortaya çıkış biçimlerindeki bu çeşitlilikten herhangi biri hastalık için mutlak karakteristik olmamakla birlikte, bulgular biraraya getirildiklerinde, bu çok çeşitli klinik durumların aslında tek bir kökten çıkmış oldukları izlenimi alınır.

çeviren, Ayşegül Yıldız

Bipolar bozukluk ilk kez 1919 yılında Emil Kraepelin tarafından manik-depresif delilik olarak şizofreniden ayrı bir psikiyatrik hastalık olarak tanımlanmıştır (18). Daha sonra, 1957 de Karl Leonhard, bipolar bozukluğun ve unipolar depresyonun ayrı birer hastalık oldukları

görüşünü ortaya atmıştır (19). Bu görüş genetik ve biyokimyasal çalışmalarla da desteklenmiş, ancak, major depresif bozukluğun ve bipolar bozukluğun ayrı iki hastalık olduğu ilk kez 1980’de DSM-III ile resmi sınıflandırma sistemi kapsamına alınmıştır (1). 1976 yılında Dunner ve arkadaşlarının önerisiyle bu ayırımı ek olarak bipolar bozukluk kendi içinde de alt tiplere ayrılmış, bipolar-I, bipolar-II tanımlamaları yapılmıştır (20). Bu tanımlama halen yürürlükte olan DSM-IV’ün de kapsamı dahilindedir (21).

Bipolar bozukluğu diğer ruhsal hastalıklardan ayıran en belirleyici özellik bir mani, hipomani, veya karma episod öyküsü bulunmasıdır. DSM-IV’e göre, hastanın hayatında bir kez bile olsa bir manik ya da karma episod öyküsü varsa, major depresif episod öyküsü olsun olmasın, bipolar-I bozukluk tanısı konulur (1, 21). Bununla beraber, hastanın yalnızca hipomanik episod öyküsü varsa ve henüz bir major depresif episod geçirmemişse tanı bipolar bozukluk-BTA; eğer major depresif episod öyküsü de pozitif ise tanı bipolar-II bozukluk olarak konulur (1, 21). Aşağıda DSM-IV’e göre manik, hipomanik, karma, ve depresif episodların tanı ölçütleri verilmiştir.

Manik episod tanı ölçütleri* **

A	En az 1 hafta boyunca (hastaneye yatış gerektiriyorsa herhangi bir süre) açıkça yükselmiş veya huzursuz duygu durumu
B	Bu süre boyunca aşağıdakilerden en az üçü; etkinlikte artma veya psikomotor ajitasyon, konuşma miktarında artma, veya basınçlı konuşma, fikir uçuşması veya düşüncelerin birbirini kovalaması, benlik saygısında belirgin artma veya grandiyöziye, uyku gereksiniminde azalma, dikkatin kolay dağılması zevk veren riskli etkinliklere katılma (sonuçlarını hesaba katmaksızın)
C	İş ve sosyal yaşamda belirgin bozulma

Hipomanik episod tanı ölçütleri* **

A	En az 4 gün boyunca normal duygudurumundan açıkça farklı yükselmiş veya huzursuz duygu durumu
B	Bu süre boyunca aşağıdakilerden en az üçü; aktivitede artma veya psikomotor ajitasyon, konuşma miktarında artma, veya basınçlı konuşma, fikir uçuşması veya düşüncelerin birbirini kovalaması, benlik saygısında belirgin artma veya grandiyöze, uyku gereksiniminde azalma, dikkatin kolay dağılması zevk veren riskli etkinliklere katılma (sonuçlarını hesaba katmaksızın)
C	İşlevsellikte belirgin değişme (kişinin semptomatik olmadığı dönemden açıkça farklı).
D	Duygudurumdaki ve işlevsellikteki değişim başkalarınca da gözlenebilir düzeydedir.
E	Episod iş ve sosyal yaşamda belirgin bozulma oluşturacak kadar şiddetli değildir.

Major depresif episod tanı ölçütleri* **

A	<p>En az 2 hafta boyunca en az biri çökkün duygudurumu veya zevk alamama-ilgi kaybı olmak üzere aşağıdaki semptomlardan en az beşi (hemen hergün günün çoğunda) ;</p> <p>çökkün duygudurum (çocuklarda huzursuzluk olabilir), hemen tüm etkinliklere yönelik ilgi ve zevk kaybı, kilo kaybı veya artışı (normal ağırlıktan \pm % 5), uyku bozukluğu, artma veya azalma, psikomotor ajitasyon veya retardasyon, enerji kaybı veya bitkin hissetme, aşırı-uygunsuz suçluluk veya günahkarlık duyguları, düşünme-konsantrasyon güçlüğü veya kararsızlık, tekrarlayıcı ölüm düşünceleri, intihar düşünceleri ya da planı</p>
B	<p>Bu bulguların karma episod ölçütlerini karşılamıyor olması</p>
C	<p>İş, sosyal yaşam veya diğer fonksyonlarda belirgin sıkıntı veya bozulma.</p>

Karma episod tanı ölçütleri* **

A	En az 1 hafta boyunca hem manik episod hem de major depresif episod (süre dışında) kriterlerinin aynı anda karşılanıyor olması.
B	Bozukluk sosyal aktivitelerde, ilişkilerde, veya iş yaşamında belirgin bozulmaya neden olur veya hastaneye yatış gerektirir.

*Manik-hipomanik ve karma episodlar bir antidepresan ilacın doğrudan etkileri sonucu ortaya çıkmış değildir.

** Yukarıda sayılan episodların hiçbiri bir maddenin ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Bipolar bozukluğun doğal gidişi:

Mani ergenlik döneminden önce oldukça ender olup, 9 yaşın altında görülmez. Bu, bipolar bozukluğun ortaya çıkmasında beyin gelişimi ile hormonlar arasında bir etkileşimin rol oynadığını düşündürür (1). Bipolar bozuklukta hastaneye yatışın tepe noktasına ulaştığı yaş, onlu yaşların sonları; ortanca yaş, yirmili yaşların ortaları; ve ortalama yaş ise yaklaşık 26 dır. Bununla beraber, sıklıkla hastaneye

yatış öncesinde ayaktan tedavi ile sağaltılan ancak, iş ve sosyal yaşamda bir miktar bozulmaya neden olabilecek kadar şiddetli affektif episodların yaşanmış olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda 45-50 yaşlarında ikinci ve ilkinden daha düşük bir tepe değeri olup, ilk manik episodların yaşamın orta ve geç dönemlerinde de görülebildiği bildirilmiştir (1). Bununla beraber, 60 yaşın üstünde başlayan olgularda organik bir beyin hastalığı olasılığı daha yüksektir (1).

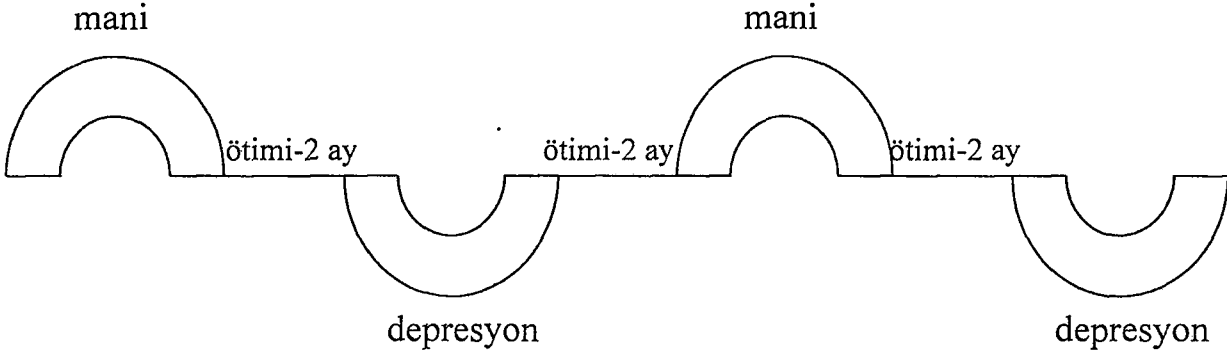
Episod sayısı ve süresi:

Bipolar bozukluk hastalarının büyük çoğunluğu birden çok episod geçirirler; bu da bipolar bozukluğun tekrarlayıcı bir hastalık olduğu görüşünü destekler. Farmakolojik tedavi öncesi çağlarda manik episodlar en az 3, en çok 12 ay olmak üzere ortalama 6 ay sürerdi. Ancak etkin farmakolojik tedavinin bulunmasıyla bu süre kısalmıştır. Genellikle, bir kişinin yaşadığı episod süresi hastalık gidişi boyunca aşağı yukarı sabit kalma eğilimi gösterir, ancak sonraki episodlarda episodun başlangıcı, önceki episodlara göre daha hızlı olabilir. Episodlar arası süre ilk beş episod boyunca azalma eğilimi gösterir. Örneğin Kreapelin'in hasta serilerinde ilk episod ile ikinci episod arasındaki ortalama süre 5 yıl, beşinci ve altıncı episodlar arasındaki ortalama süre ise 2 yıldır. Bununla beraber, bir hastanın yaşamındaki

episodlar arası süre bir episoddan diğere büyük değişkenlik gösterir, ve sıklıkla hastanın hayatının belli bir döneminde (örneğin, çocuklarla ilişkili sorunların yoğun olduğu bir dönem, ya da ilişkilerin bittiği bir dönem) toplanma eğilimindedir (1). Ancak, hastalığın doğal gidişine psikotrop ilaçların örneğin antidepresan ilaçların yapmış olabileceği etki de göz ardı edilmemelidir (1).

Hızlı döngülü bipolar bozukluk:

Hızlı döngülülük kavramı ilk kez Dünner ve Feive tarafından lityuma yanıtı düşük bir grup bipolar hastayı tanımlamak için ortaya atılmış olup (8), orjinal tanımını günümüzde de korumaktadır. Bu tanıma göre hızlı döngülü bipolar bozukluk yılda en az dört ayrı episod yaşayan hastalar için kullanılır. Buradaki dört ayrı episoddan kastedilen ya en az sekiz haftalık tam iyilik dönemleri ile birbirinden ayrılan dört ayrı episod, ya da arada iyilik dönemi olmaksızın iki farklı uçtan episodun birbirlerini izleyerek yaşandığı iki tam döngüdür (22);



veya;



Manik, hipomanik ve karma episodlar aynı uçta kabul edilir. Hızlı döngülülük kavramı bipolar-I veya bipolar-II bozukluğuna uygulanabilir (21).

DSM-IV hızlı döngülülüğü, bipolar bozulunun ayrı bir alt tipi olarak değil bir gidiş belirleyici olarak belirtmektedir (21). Bununla beraber, hızlı döngülü bir gidiş sergileyen hastaların demografik ve

klirik özellikleri henüz tam olarak belirlenemediğinden, bu tanımın bazı ortak klinik özellikleri paylaşan özel bir hasta grubunu belirleyip belirleyemediğı henüz açıklık kazanmış değildir. Hastalıklarının gidiş boyunca bir süre hızlı döngülü bir gidiş sergileyen bipolar hastaların büyük oğunluğı, aynı zamanda hızlı döngülü olmayan dönemler de yaşarlar. Hızlı döngülü olmayan dönemler, hızlı döngülü dönemlerden daha önce veya daha sonra olabilir. Sebat eden bir hızlı döngülülük sergileyen hastalar nadir olup, bu tip hastalar eşlik eden madde kullanım bozukluğı, kafa travması, multiple scleroz, beyin elektroosu (EEG) bozuklukları, mental-motor gerilik, veya farmakolojik ilaç kullanımı açısından değerlendirilmelidirler.

Hızlı döngülülüğün niçin bazı hastalarda gözlenip, bazılarında ise hiçbir zaman gözlenmediğı bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda sıklıkla üç risk etkeni üzerinde durulmuştur. Bunlar, kadın cinsiyet, tiroid bezi işlev bozukluğı, ve antidepresan ilaç kullanımınıdır (9, 23). Bugüne değin, kadın cinsiyet ile hızlı döngüsel gidiş arasında bir bağlantı olabileceğinin düşünülmesinin tek nedeni, hızlı döngülü bipolar bozukluğın kadınlarda daha sık görülmesidir (9, 23). Gerçekten de hızlı döngülü bipolar bozukluk olguları arasında cinsiyet dağılımını inceleyen çalışmaların çoğunda kadınlar lehinde bir fazlalık olduğı

bildirilmiştir (9, 10, 23). Hem hızlı döngülülülüğün, hem de hipotiroidinin kadınlarda sık olması, tiroid bezi işlev bozukluğu, özellikle de hipotiroidi ile hızlı döngüsel gidiş arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştü, ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Ancak bulgular çelişkili olup, tiroid hormonları ile hızlı döngülülük arasında bir bağlantı olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır (9, 23). Hızlı döngülü gidişte rol oynadığı düşünülen üçüncü risk faktörü ise antidepresan ilaçlardır. Antidepresan ilaçlar ile manik kayma, ve döngü sıklığında artma arasında bir ilişki olup olmadığı da araştırmalarda incelenmiş, ancak bazı gruplarca antidepresan ilaçların döngü sıklığında artmaya ve/veya manik kaymaya yol açtığı bildirilirken, bulgular diğer araştırmacılar tarafından desteklenmemiştir (12, 15, 17, 24-27).

Bipolar hastaları hızlı döngülü ve normal döngülü olarak ayırmanın temel sebebi aslında, bu hastaların farmakolojik tedaviye verdikleri yanıtın farklı olduğuna ilişkin bulguların bulunmasıdır. Hızlı döngüsel bir gidiş göstermeyen hastaların, lityumun profilaktik etkisinden yararlanma şansı, hızlı döngülü gidiş izleyen hastalardan daha yüksektir. Öte yandan, hızlı döngülü gidiş gösteren hastaların antiepileptik ilaçlara yanıt verdiklerine ilişkin bulgular vardır (28, 29).

GEREÇ VE YÖNTEM

Harvard Üniversitesi, Massachusetts Genel Hastanesi, Bipolar Kliniğinde 1990-1999 yılları arasında değerlendirilen tüm hastaların dosyaları incelendi. Çalışmaya yalnızca hasta dosyalarındaki bilgilerde bipolar bozukluk tanı ölçütlerini karşılayan episodlar açıkça belirlenmiş olan; ilk affektif episodun yaşı; yine bu episodun ilgili ölçütleri karşıladığı açıkça belgelendirilmiş olan; şimdi ya da hastalığın gidişi boyunca herhangi bir dönemde hızlı döngülülük ölçütlerinin karşılanıp karşılanmadığı şüphe bırakmayacak bir biçimde saptanabilen hastalar alındı. Bipolar bozukluk BTA tanısı olan, ya da hastalıklarının seyri boyunca hızlı döngülü bir gidiş gösterip göstermedikleri şüpheli olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

İlk affektif episod yaşının, bipolar bozukluk alt tipinin, yaşam boyu hızlı döngülü bir gidiş göstermiş olup olmadığının belirlenmesi için, Harvard Üniversitesi, Massachusetts Genel Hastanesi, Bipolar Kliniğinde değerlendirilen her hasta için doldurulmaları zorunlu olan Affektif Bozukluklar Değerlendirme Formları, ve Klinik İzlem (monitorizasyon) Formları (30) incelendi (Bakınız Ekler).

Affektif Bozukluklar Değerlendirme Formu 11 modülden oluşur:

1- Şimdiki duygudurumu (Current mood state);

Bu modülün amacı hastanın değerlendirme sırasında bir depresif, manik, hipomanik, veya karma episod içinde olup olmadığını belirlemektir. Kendi içinde 3 ayrı bölümden oluşur.

Birinci bölüm, şimdiki hastalığın kısa bir öyküsüne ayrılmış bir bölüm ile beraber, SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I Diagnosis) (31) mani ve depresyon modüllerinin bu forma uyarlanmış biçimlerini içerir.

İkinci bölüm, anormal duygudurumunun sıklığı ve şiddeti hakkında bilgi almaya yönelik olup, son 14 gün boyunca ve son yıl boyunca örneğin, depresyonda geçen günlerin yüzdelerini ve bunların şiddetini sorgular. Bu bölümde ayrıca anormal duygudurumuna eşlik eden diğer bulgular örneğin, sanrı-varsanı-panik ataklar ve diğerleri (vd.), ve bunların şiddeti sorgulanır.

Üçüncü bölümde ise, hastanın şimdiki durumu ve hastalığın genel gidişi hakkında ek bilgiler alınmaya çalışılır; şimdiki episodun ne zaman başladığı, son episodla bu episod arasındaki iyilik döneminin

ne kadar sürdüğü, son iki yıl içinde duygudurumunun normal kaldığı en uzun dönemin ne kadar sürdüğü gibi.

2- Yaşam boyu duygudurum bozukluğu tanısı (Lifetime mood disorder diagnosis);

Bu bölümde bipolar bozukluğu tanı ölçütlerinin karşılanıp karşılanmadığı, karşılanıyorsa hangi tip bipolar bozukluğun olduğu belirlenmeye çalışılmıştır.

İlk bölümde hastanın yaşamı boyunca yaşadığı en şiddetli yükselmiş duygudurum dönemini belirlemesi istenir, daha sonra SCID mani modülü soruları biraz değiştirilmiş bir formatta sorularak, hastanın bu dönemde manik veya hipomanik episod ölçütlerini karşılayıp karşılamadığı belirlenmeye çalışılır.

Diğer bölümlerde ise benzer biçimde, geçmiş major depresyon episod, distimi, siklotimi, ve subsendromal duygudurum yükselmesi dönemleri olup olmadığı belirlenmeye çalışılır.

Bu bölümde ayrıca SCID duygudurum episod modüllerine göre episod ölçütlerini karşılayan ilk affektif episodun kaç yaşında yaşandığı, ve değerlendirme sırasında ve geçmiş öyküde hızlı döngülülük ölçütlerinin karşılanıp karşılanmadığı da belirlenir.

3- Diğer geçmiş psikiyatrik öykü (Other past psychiatric history);

Bu bölüm başlıca üç kısımdan oluşur. Birinci kısımda Eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar örneğin; panik bozukluk, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları vd. bulunup bulunmadığına yönelik SCID temel soruları sorulur.

İkinci kısımda herbir durum için alınan ruhsal tedavi ve yaklaşık yaş belirlenmeye çalışılır.

Üçüncü bölümde belirlenebilen episodlar ve uygulanan tedaviler kronolojik bir sıraya konularak bilgiler kaydedilir.

4- Psikoaktif madde kullanımı (Psychoactive substance use);

Bu modülde herbir psikoaktif madde için son iki aydaki kullanım düzeyi, en son kullanıldığı yaş, bağımlılık veya kötüye kullanım ölçütlerini karşılayıp karşılamadıkları belirlenir.

5- Genel tıbbi öykü (Medical history);

Eşlik eden kalp, akciğer veya başka sistem hastalıkları, fizik muayene bulguları, mensturasyon öyküsü ve benzeri bilgilerin kaydedildiği bir modüldür.

6- Tedavi öyküsü (Treatment history);

Psikotrop ilaç kullanımı, ilaca verilen yanıt, yan etkiler ve hastanın ilaca uyumu hakkında bilgileri içerir.

7- Ruhsal durum muayenesi (Mental status);

Bu modülde bilinç, bilişsel işlevler, algı, sanrı ve varsanılara ilişkin şimdiki ve geçmişteki durumun değerlendirilmesi hedeflenir.

8- Sosyal öykü (Social history);

Hastanın nerede kimlerle yaşadığı, iş, eğitim durumu, sosyal destek sistemleri belirlenir.

9- Aile öyküsü (Family history);

Ailede bipolar bozukluk ve diğer ruhsal bozukluk öyküsü bulunan akrabaların belirlenmeye çalışıldığı bir modüldür.

10- Değerlendirme (Assessment);

Bu bölümde psikiyatrist, yukarıdaki tüm bilgilerin ışığında, hastayı beş eksen üzerinde değerlendirir, uygun tanıyı koyar, ve duygudurum bozukluğunun şimdiki episod ve yaşam boyu öyküye yönelik uygun DSM-IV kodlamasını yapar.

Eksen-V teki GAF (Global assessment of functioning) skoru saptanması, içinde bulunulan ay, son bir yıl içindeki en iyi ve en kötü geçen aylardaki durumlar için üç ayrı zaman için yapılır.

11- Öneriler ve tedavi planı (Recommendations and plan);

Tedavi, izlem, ve ek laboratuvar incelemelere yönelik planın yazıldığı bölümdür.

Klinik izlem formu ise 8 bölümden oluşur:

Birinci bölümde, SCID şimdiki mani ve depresyon modülleri kullanılarak, şimdiki episod için tarama soruları ve son haftaya yönelik duygudurumu bulgularının belirlenmesine yönelik sorular bulunur.

İkinci bölümde, anormal duygudurumunun sıklığı ve şiddetine yönelik sorular bulunur.

Üçüncü bölümde, strese neden olabilecek yaşam olayları, tıbbi sorunlar, eşlik eden psikiyatrik durumlar sorgulanır.

Dördüncü bölümde, psikotik özellikler, ve ruhsal durum sorgulanır.

Beşinci bölümde, şimdiki tedaviye yönelik, ilaç serum düzeyleri, yan etkiler, ve hasta uyumu belirlenir.

Altıncı bölümde, son labaratuvar bulgularının kaydedilebileceği bir alan ayrılmıştır.

Yedinci bölümde, şimdiki klinik durum belirlenir. Örneğin bir depresif episod söz konusuysa, bu episodun hala devam edip etmediği, iyileşmekte mi, iyileşmiş mi olduğu kaydedilir.

Sekizinci ve son bölümde ise, değerlendiricinin önemli bulduğu ek bilgiler, ve tedavi planı kaydedilir.

Bu iki formdan elde edilen bilgiler doğrultusunda alınma ölçütlerimizi karşılayan olgular çalışmaya alındı.

Literatürde var olan bulguların çelişkili olmalarında rol oynadıkları düşünülen iki etken göz önüne alınarak bu çalışmada;

1- Hızlı döngülü grup, çalışma sırasında hızlı döngülü bir gidiş gösteren, veya geçmişte hızlı döngülü bipolar bozukluk tanısı almış olan hastalardan; hızlı döngülü olmayan grup ise, hastalıklarının gidişi boyunca hiçbir zaman hızlı döngülü bipolar bozukluk tanı ölçütlerini karşılamamış olan, ve çalışma sırasında da böyle bir hızlı döngülü gidiş sergilemeyen hastalardan oluşturuldu.

2- Başlangıç yaşı olarak, bipolar bozukluğun hem manik hem de depresif episodlarla giden bir hastalık olması ve hızlı döngülü gidişin gelip geçici doğası nedeniyle, SCID tanı ölçütlerini karşılayan ilk affektif episodun başlangıç yaşı ölçütü alındı.

Harvard Üniversitesi, Massachussets Genel Hastanesi etik kurulundan çalışma için onay alındı.

İstatistik analizler için öncelikle SPSS 9.0 versiyonunun veri tabanı oluşturma formatı kullanılarak hastalarla ilgili bilgilerin sayısal veriler halinde kaydedildiği bir veri tabanı oluşturuldu. Daha sonra veriler yine aynı program ile, gerektiği şekilde Student t testi ve Ki-kare testleri kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Analiz için yeterince güvenilir veri toplam 223 bipolar hasta için elde edildi.

Çalışma grubunun % 59,2'sini kadın bipolar hastalar (N= 132) oluşturuyordu.

223 hastanın % 88,3'ünün tanısı bipolar-I (N= 197), % 11,7'sinin ise bipolar-II bozukluktu.

Toplam 223 bipolar hastanın, 89'unun (% 39,9) hastalıklarının gidişi boyunca bir dönem hızlı döngülü bipolar bozukluk tanısı aldıkları saptandı.

Hızlı döngülü bipolar bozukluk öyküsü pozitif olan bu 89 hastanın, % 94'ünde tanı bipolar-I bozukluktu.

Hastalıkları boyunca bir süre, hızlı döngülü bir gidiş göstermiş olan hastaların (N= 89) şimdiki ortalama yaşları; ortalama \pm standart sapma (mean \pm standard deviation, SD), $39,31 \pm 12,27$; hastalıkları süresince hiçbir zaman hızlı döngülü bir gidiş izlememiş bipolar hastaların (N= 134) şimdiki ortalama yaşları ise $42,06 \pm 13,99$ idi ($t= 1,506$; $df= 221$; $p= 0,134$), bakınız Tablo-I.

Tablo-I: Bipolar-I ve -II bozukluk tanısı almış hastaların her iki cinsiyet için birlikte ve/veya kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı bulguları.

	N	Şimdiki yaş Ortalama ± SD (yıl)	Hastalık süresi Ortalama ± SD (yıl)	Başlangıç yaşı Ortalama ± SD (yıl)
Bipolar-I ve -II bozukluk	223			
Hızlı döngülü – toplam	89	39,31 ± 12,27	20,16 ± 11,09	19,16 ± 9,71
Hızlı döngülü olmayan – toplam	134	42,06 ± 13,99	19,93 ± 13,40	22,13 ± 9,28
P değeri		P= 0,134	P= 0,896	P= 0,023
Hızlı döngülü- kadın	60		19,9 ± 10,91	19,53 ± 9,75
Hızlı döngülü olmayan- kadın	72		20,71 ± 13,06	22,31 ± 8,66
P değeri			P= 0,704	P= 0,086
Hızlı döngülü- erkek	29		20,69 ± 11,63	18,38 ± 9,76
Hızlı döngülü olmayan – erkek	62		19,03 ± 13,84	21,92 ± 10,03
P değeri			P= 0,578	P= 0,117

Bu analiz yalnızca bipolar-I bozukluk tanısı almış hastalar (N= 197) üzerinde yapıldığında ise; hızlı döngülü gruptaki hastaların (N= 84) şimdiki yaş ortalamaları; $38,77 \pm 11,41$; hızlı döngülü olmayan gruptaki hastaların (N= 113) şimdiki yaş ortalamaları $41,98 \pm 14,45$ olarak bulundu ($t= 1,682$; $df= 195$; $p= 0,094$), bakınız Tablo-II.

Tablo-II: Bipolar-I bozukluk tanısı almış hastaların her iki cinsiyet için birlikte ve/veya kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı bulguları.

	<i>N</i>	<i>Şimdiki yaş</i> <i>Ortalama ± SD (yıl)</i>	<i>Başlangıç yaşı</i> <i>Ortalama ± SD (yıl)</i>
<i>Bipolar-I bozukluk</i>	197		
<i>Hızlı döngülü - toplam</i>	84	38,77 ± 11,41	18,87 ± 8,68
<i>Hızlı döngülü olmayan - toplam</i>	113	41,98 ± 14,45	21,84 ± 9,33
<i>P değeri</i>		P= 0,094	P= 0,024
<i>Hızlı döngülü-kadın</i>	55		19,13 ± 8,14
<i>Hızlı döngülü olmayan - kadın</i>	58		22,52 ± 9,05
<i>P değeri</i>			P= 0.039
<i>Hızlı döngülü-erkek</i>	29		18,38 ± 9,76
<i>Hızlı döngülü olmayan - erkek</i>	55		21,13 ± 9,65
<i>P değeri</i>			P= 0,220

Hastalıklarının gidişi boyunca herhangi bir zamanda hızlı döngülü bipolar bozukluk ölçütlerini karşılamış hastalarda ilk affektif episodun başlangıç yaş ortalaması $19,16 \pm 9,71$; hastalıkları süresince hiçbir zaman hızlı döngülü bir gidiş göstermemiş hastalarda ise ilk affektif episodun başlangıç yaş ortalaması $22,13 \pm 9,28$ bulundu. Bu fark bağımsız örneklem Student t testi ile yapılan analiz ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t= 2,296$; $df= 221$; $p= 0,023$). Hızlı döngülü olan ve olmayan hasta grupları kendi içlerinde, hastaların cinsiyetlerine göre ayrılarak ileri analiz yapıldı. Bu analiz sonucunda, hızlı döngülü olan ve olmayan gruplar arasında bulunan, başlangıç yaşları arasındaki fark istatistiksel anlamlılığını kaybetti; ancak kadınlarda elde edilen p değeri istatistiksel anlamlılık için bir eğilim göstermekteydi. Şöyle ki; kadın bipolar hastalarda, hızlı döngülü olan grupta ilk affektif episodun başlangıç yaş ortalaması $19,53 \pm 9,75$; hızlı döngülü olmayan grupta ise $22,31 \pm 8,66$ idi ($t= 1,730$; $df= 130$; $p= 0,086$). Diğer taraftan, erkek bipolar hastalarda, hızlı döngülü olan grupta ilk affektif episodun başlangıç yaş ortalaması $18,38 \pm 9,76$; hızlı döngülü olmayan grupta ise $21,92 \pm 10,03$ idi ($t= 1,582$; $df= 89$; $p= 0,117$), bakınız Tablo-I.

Aynı analiz yalnızca bipolar-I bozukluk tanısı almış hastalarda yapıldığında (N= 197); hızlı döngülü gidiş pozitif gruptaki başlangıç yaş ortalaması, $18,87 \pm 8,68$; hızlı döngülü gidiş negatif gruptaki başlangıç yaşı ortalaması $21,84 \pm 9,33$ 'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($t= 2,276$; $df= 195$; $p= 0,024$).

Bu analiz, kadın ve erkek bipolar-I hastalar için ayrı ayrı yapıldığında ise, kadın bipolar-I hastalarda hızlı döngülü grup ile hızlı döngülü olmayan grup arasında, hastalığın başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken; erkek bipolar-I hastalar için böyle bir fark bulunamadı. Hızlı döngülü bipolar-I kadınlarda hastalığın başlangıç yaş ortalaması, $19,13 \pm 8,14$; hızlı döngülü olmayan bipolar-I kadınlarda ise $22,52 \pm 9,05$ idi ($t= 2,089$; $df= 111$; $P= 0,039$). Diğer taraftan, hızlı döngülü bipolar-I erkeklerin başlangıç yaş ortalaması $18,38 \pm 9,76$; hızlı döngülü olmayan bipolar-I erkeklerin ise $21,13 \pm 9,65$ idi ($t= 1,236$; $df= 82$; $p= 0,22$), bakınız Tablo-II.

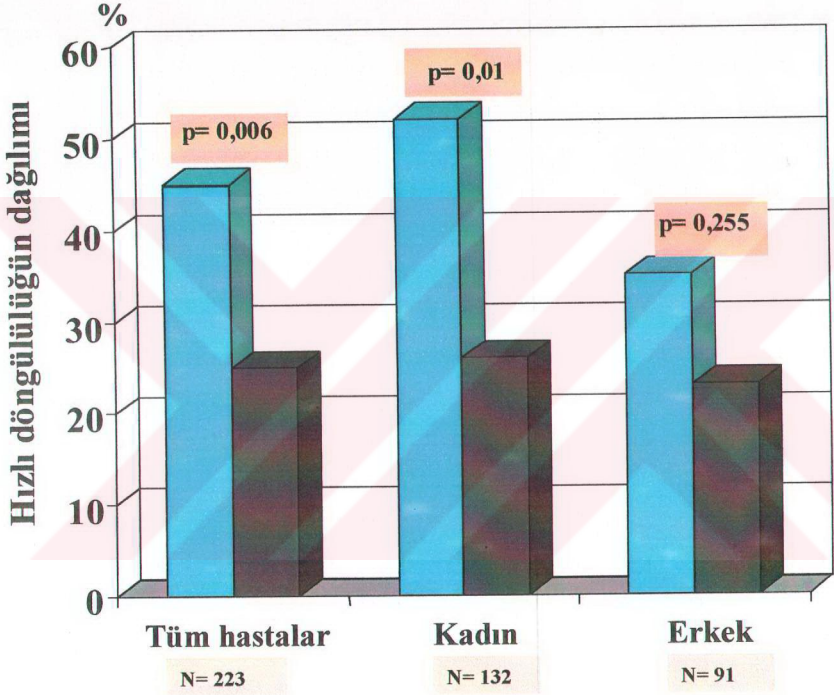
Bipolar-I ve -II bozukluk tanısı almış hastaların verileri birlikte değerlendirildiğinde, cinsiyetlere göre gruplar ayrıldığında elde edilen sonuçlar, bipolar-I bozukluk tanısı almış hastaların verileri tek olarak analiz edildiğinde elde edilen sonuçlardan biraz farklılık gösterdiği için, örneklem kendi içinde erken ve geç başlangıç yaşı gruplarına ayrılarak daha ileri istatistiksel analiz yapıldı. Daha önce Fujiwara ve arkadaşları (1998), tarafından uygulanan ölçüt kullanılarak (27), hastalardan ilk affektif episodun başlangıç yaşı 25 ve altında olanlar, erken başlangıçlı gruba; ilk affektif episodun başlangıç yaşı 26 ve üstünde olanlar, geç başlangıçlı gruba alınarak örneklem iki gruba ayrıldı.

Tüm bipolar hastalar arasında (N= 223), erken başlangıç grubunda 163 hasta vardı; ve bunların % 45'inde, hastalıkların gidişi boyunca herhangi bir zamanda hızlı döngülü bipolar bozukluk ölçütleri karşılanmaktaydı. Diğer taraftan geç başlangıç grubunda ise 60 hasta vardı; ve bunların ancak % 25'inde, hastalıklarının gidişi boyunca herhangi bir zamanda hızlı döngülü bipolar bozukluk ölçütleri karşılanmaktaydı ($\chi^2= 7,610$; $df= 1$; $p= 0,006$). Yani hastalıkları boyunca bir süre hızlı döngülü bir gidiş gösteren bipolar hastalar, hiçbir zaman böyle bir gidiş göstermeyen bipolar hastalardan daha erken yaşta hastalanıyorlardı.

Aynı analiz kadın ve erkek bipolarlar için ayrı ayrı yapıldığında, Ki-kare testi, hızlı döngülü olan ve olmayan bipolar kadınların, ilk hastalanma yaşlarını anlamlı derecede farklı bulurken; hızlı döngülü olan ve olmayan bipolar erkeklerin, ilk hastalanma yaşları arasında böyle bir fark bulamadı. Kadın bipolarların (N= 132), 98'i, erken başlangıç grubunda olup, bunların % 52'sinde hızlı döngülülük pozitif iken; geç başlangıç grubundaki 34 kadın hastanın ancak % 26'sında hızlı döngülü gidiş pozitif bulunmuştu; ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2= 6,657$; $df= 1$; $p= 0,01$).

Erkek bipolar hastaların analizinde ise; erken başlangıç grubunda bulunan 65 hastanın % 35'inde hızlı döngülü gidiş pozitif; geç başlangıç grubunda bulunan 26 hastanın % 23'ünde hızlı döngülü gidiş pozitif bulunmuştu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2= 1,296$; $df= 1$; $p= 0,255$), bakınız Şekil-I.

Şekil-1: Bipolar-I ve -II hastalarının tüm olarak ve cinsiyetlere göre ayrılmış olarak, erken ve geç başlangıç gruplarında hızlı döngülülük oranları.



- Erken başlangıçlılarda hızlı döngülülük oranı
- Geç başlangıçlılarda hızlı döngülülük oranı

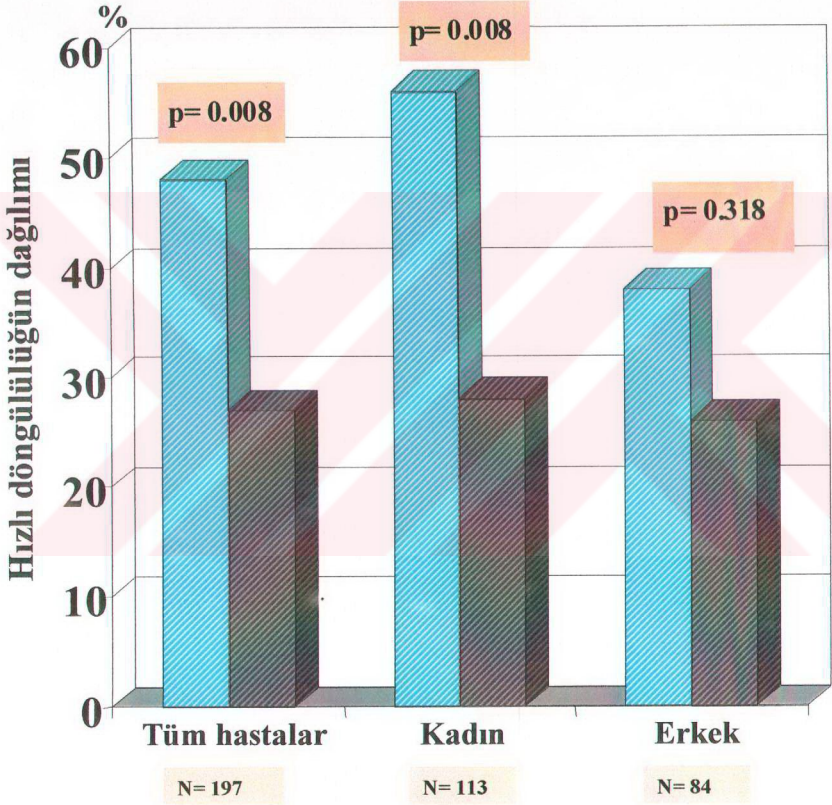
Aynı analiz yalnızca bipolar-I tanısı olan hastalarda yapıldığında, tüm gruba benzer sonuçlar elde edildi. Toplam 197 bipolar-I tanısı almış hastada erken başlangıçlı olanlarda hızlı döngü görülme oranı % 48 iken; geç başlangıçlı olanlarda hızlı döngü görülme oranı yalnızca % 27 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2= 7,135$; $df= 1$; $p= 0,008$).

Bipolar-I tanılı hastalarda aynı analiz kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı yapıldığında ise, yine tüm gruptaki bulgulara benzer şekilde hızlı döngülü olan ve olmayan bipolar-I kadınların, ilk hastalanma yaşları anlamlı derecede farklı bulunurken; hızlı döngülü olan ve olmayan bipolar-I erkeklerin, ilk hastalanma yaşları arasında böyle bir fark bulunamadı.

Bipolar-I kadınlarda erken başlangıç grubunda hızlı döngü görülme oranı % 56 iken; geç başlangıçlı olanlarda hızlı döngü görülme oranı yalnızca % 28 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2= 6,943$; $df= 1$; $p= 0,008$).

Bipolar-I erkeklerde ise, erken başlangıç grubunda hızlı döngü görülme oranı % 38; geç başlangıçlı olanlarda hızlı döngü görülme oranı da, % 26 olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2= 0,997$; $df= 1$; $p= 0,318$), bakınız Şekil-II.

Şekil-II: Bipolar-I hastalarının tüm olarak ve cinsiyetlere göre ayrılmış olarak, erken ve geç başlangıç gruplarında hızlı döngülülük oranları.



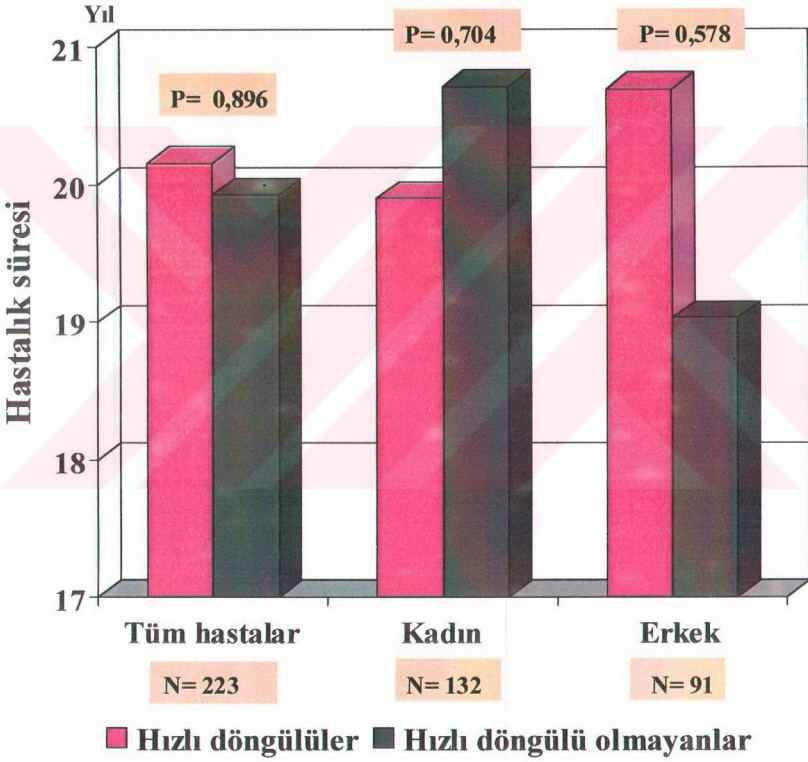
- Erken başlangıçlılarda hızlı döngülülük oranı
- Geç başlangıçlılarda hızlı döngülülük oranı

Hızlı döngülü olan ve olmayan bipolar bozukluk hastalarını hastalık süresi açısından karşılaştırdığımızda ise ne genel olarak (N= 223), ne de cinsiyete göre ayırarak yaptığımız analizlerde anlamlı bir fark bulamadık. Hızlı döngülü grubun ortalama hastalık süresi $20,16 \pm 11,09$; hızlı döngülü olmayan grubun hastalık süresi ise $19,93 \pm 13,40$ idi ($t= 0,131$; $df= 221$; $p= 0,896$), (bakınız Şekil-III, ve Tablo-I).

Hızlı döngülü kadın bipolar hastaların ortalama hastalık süreleri, $19,90 \pm 10,91$; hızlı döngülü olmayan kadın bipolar hastaların ortalama hastalık süreleri $20,71 \pm 13,06$ bulundu ($t= 0,381$; $df= 130$; $p= 0,704$).

Hızlı döngülü erkek bipolar hastaların ortalama hastalık süreleri, $20,69 \pm 11,63$; hızlı döngülü olmayan erkek bipolar hastaların ortalama hastalık süreleri $19,03 \pm 13,84$ bulundu ($t= 0,559$; $df= 89$; $p= 0,578$), (bakınız Şekil-III, ve Tablo-I).

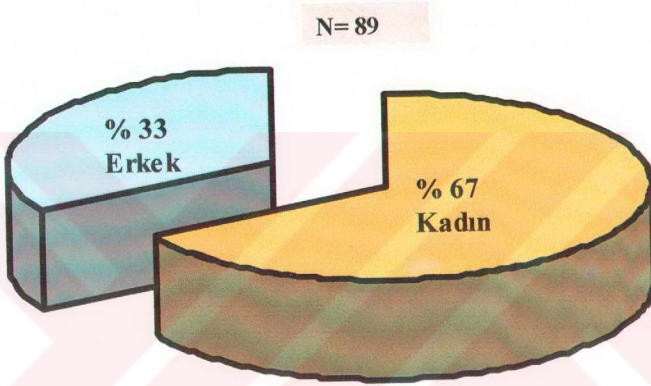
Şekil-III: Bipolar-I ve -II bozukluk tanısı almış olan hasta örnekleminde hızlı döngülü olan ve hızlı döngülü olmayan gruplardaki hastalık süreleri.



Hızlı döngülü gidişin, cinsiyete göre dağılımını incelediğimizde, daha önce yapılan çalışmaların çoğu ile uyumlu olarak, hızlı döngülü gidişin bipolar kadınlarda, bipolar erkeklerden daha yaygın olduğunu bulduk. 89 hızlı döngülü gidiş pozitif bipolar hastanın % 67'si kadın iken, % 33'ü erkek olup, bu da 2:1 gibi bir oran ortaya çıkarıyordu; ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2= 4,146$; $df= 1$; $p= 0,042$), bakınız Şekil-II. Bir diğer anlatımla, bipolar kadınların % 45'i hızlı döngülü bir gidiş gösterirken, bipolar erkekler için bu oran % 32 idi, bakınız Şekil-IV, V.

Yalnızca bipolar-I tanısı almış hastalar üzerinde aynı inceleme yapıldığında da benzer sonuçlar elde edildi. Bu grupta hızlı döngülülerin % 65'i kadın, % 35'i erkek ve oran yine yaklaşık 2:1 olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2= 3,944$; $df= 1$; $p= 0,047$). Bu grupta da kadın ve erkek bipolar hastalarda hızlı döngülülük oranları sırasıyla % 49, ve % 35 idi. Bipolar-II tanısı almış hastalar arasında ise hızlı döngülü gidiş gösteren beş hastanın beşi de kadındı.

Şekil-IV: Hızlı döngülü bipolar hastalar arasında cinsiyet dağılımı.



■ Kadın

■ Erkek

Şekil-V: Bipolar kadın ve erkeklerde hızlı döngülülüğün dağılım yüzdeleri.



Kadınlar, N=132

Erkekler, N=91

TARTIŞMA

Bu çalışmada hızlı döngülü bipolar bozukluğun, tüm bipolar hastalar arasında görülme sıklığı % 39,9 olarak bulundu. Ancak hemen belirtmek gerekir ki; bu oran, önceki çalışmalarda bildirilen oranlardan daha yüksek olup (10, 32), büyük olasılıkla bizim çalışma koşullarımızla ilişkili birkaç etkene bağlıdır. Birincisi, DSM-IV'te hızlı döngülü gidiş, yalnızca bipolar-I ve -II hastaları için bir gidiş belirleyici olarak kabul edildiğinden, bu çalışmaya yalnızca bipolar-I ve -II hastalar alınmış, bipolar-BTA tanısı alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. İkincisi, hızlı döngülü gidişin gelip geçici doğası nedeniyle, hızlı döngülü grup, hali hazırda ve/veya , hastalıklarının gidişatı boyunca herhangi bir zaman hızlı döngülü bir gidiş göstermiş olan bipolar hastalardan oluşturulmuştur. Son olarak, bu çalışmanın yapıldığı merkezin, bipolar bozukluk üzerine uzmanlaşmış bir klinik olmasıyla ilişkili olarak, bu tür zor hastaların daha sık gönderildikleri, ya da başvurdukları bir birim olmasıdır ki, bunun da örnekleme etkilemesi kaçınılmazdır. Dolayısıyla, hızlı döngülüğün, tüm bipolar hastalar arasında görülme sıklığının, bizim bulduğumuz bu değerden biraz daha düşük olma eğiliminde olması olasıdır.

Literatürde, hızlı döngülü gidişin bipolar-II bozuklukta daha sık görüldüğüne ilişkin bulgular bulunmakla birlikte (12, 13), bu görüş, diğer çalışmalarda desteklenmemiştir (11, 14). Bizim çalışma örneklemimizdeki hızlı döngülü hastaların ise % 94'ünde, tanının bipolar-I bozukluk olduğu görülmüştür. Ancak, bu oranın böylesine büyük olmasında, bu çalışmanın yapıldığı merkezin, bipolar bozukluk üzerine uzmanlaşmış bir klinik olmasının, ve dolayısıyla daha güç vakaların ağırlıklı olarak görülmesinin rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, hızlı döngülü bir gidiş gösteren ve göstermeyen bipolar hastaların, hastalık süreleri arasında bir fark bulunamamıştır. Yani, bu bulguya dayanarak söylenebilir ki, daha uzun süre hasta olmak, hızlı döngülü gidiş için bir yatkınlık oluşturmaz.

İlginç bir biçimde, hızlı döngülülük ve erken başlangıç yaşı arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu da, hastalıklarının gidişi boyunca herhangi bir zaman, hızlı döngülü bir gidiş yaşayan bipolar hastaların, hiçbir zaman hızlı döngülü olmayan bipolar hastalardan daha genç yaşta hastalığa yakalandıkları anlamına gelir. Bildiğimiz kadarıyla, böyle bir ilişki, tek bir yazı dışında, daha önce yayınlanan makalelerin hiçbirinde bildirilmemiştir. Suppes ve arkadaşlarının (2000), bir gözden geçirme yazısında (33), kendi gruplarınca sürdürülen Stanley Vakfı Bipolar Ağ

çalışmasının ilk elde edilen bulgularında da, hızlı döngülülük ve başlangıç yaşı arasında bizim bulduğumuza paralel bir ilişki saptandığından bahsedilmektedir. Hızlı döngülü bipolar bozukluk, erken yaşta hastalanmaya neden olan, bipolar bozukluğun daha şiddetli bir şekli olabilir. Bu görüşe uygun olarak, Avasthi ve arkadaşları (1999), hızlı döngülü grupta hastaneye yatış sıklığının, hızlı döngülü olmayan gruptan iki kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (11). Yine aynı grup, hızlı döngülü grupta, hasta başına düşen ortalama episod sayısının, hızlı döngülü olmayan gruptan daha fazla olduğunu saptamışlardır (11).

Bu çalışmadaki önemli bir bulgu, hızlı döngülülük ve başlangıç yaşı arasındaki ilişkide, ilk kez gösterilmiş olan, kadın-erkek farkıdır. Hasta grubunu cinsiyetlerine göre ayırarak yaptığımız analizlerde, hızlı döngülü gruptaki bipolar-I kadınların başlangıç yaşları, hızlı döngülü olmayan gruptaki bipolar-I kadınların başlangıç yaşlarından anlamlı derecede daha düşükken; bipolar-I erkekler kendi içlerinde incelendiklerinde hızlı döngülülük ve başlangıç yaşı arasında böyle bir fark bulunamamıştır. Tüm bipolar hastalarda aynı analiz tekrarlandığında, bu bulgu istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış olmakla beraber, kadın bipolar hastalarda istatistiksel anlamlılığa doğru bir

eğilim izlenirken, erkek bipolar hastalarda izlenmemiştir. Hasta gruplarını erken ve geç başlangıç yaşlarına göre ayırarak yapılan ileri analizlerle, kadın cinsiyeti ile hızlı döngülülük ve erken başlangıç yaşı arasındaki ilişkinin özgülülüğü kesinleştirilmiştir; zira, erkek cinsiyette erken yaşta hastalanma ve hızlı döngülülük arasında böyle bir ilişki bulunmamıştır. Hızlı döngülü olgularda, hastalığın başlangıç yaşı ile kadın cinsiyet arasında böyle bir ilişki bulunması, kadın cinsiyetin, hızlı döngüsel gidişte bir risk faktörü olarak düşünülmesine yeni bir boyut kazandıracaktır. Bu bulgu, literatürde ilk kez açıkça gösterilmiş olmakla beraber, Fujiwara ve arkadaşları (1998), toplam 35 hızlı döngülü bipolar hastayı, bu çalışmada yapıldığı gibi erken ve geç başlangıç yaş gruplarına ayırmışlar, ve istatistiksel anlamlılığın sayısal değerlerine ulaşamamakla birlikte, erken başlangıç grubunda kadın bipolar hastaların, geç başlangıç grubunda ise erkek bipolar hastaların daha fazla sayıda olduğunu bildirmişlerdir (27); bu bulgu, bizim bulgularımızı desteklemektedir. Yine bulgularımızı destekleyen bir başka çalışmada ise, Altshuler ve arkadaşları (1995), antidepresan tedaviyle indüklenen episod sıklığında artmanın, ilk tedavinin genç yaşta olması, ve kadın cinsiyet ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (26). Ayrıca literatürde, normal bir gidiş izleyen bir bipolar kadın

hastada, estrogen tedavisi sonucu hızlı döngülü bir gidişe geçildiği bildirilmiştir (34).

Kadın cinsiyete özgü bir başka bulgu ise, bizim çalışmamızda, ve bizden önceki çalışmalarda gösterilen, kadın bipolar hastalarda hızlı döngülü gidiş görülme oranının, erkek bipolar hastalardan belirgin ölçüde daha fazla olmasıdır (9, 10, 16).

Bütün bu bulgular bir araya getirildiğinde, erkek bipolar hastalarla karşılaştırıldığında, kadın bipolar hastalarda, hızlı döngülü bir gidiş izlemeye, yapısal bir yatkınlık olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu yatkınlık, seks (gonadal) steroidlerinin beyin gelişimi ve/veya işlevi üzerindeki etkilerini yansıtır olabilir.

Üreme hormonlarının insan beyni üzerinde meydana getirdikleri etki iki türdür: organizasyon ile ilişkili etkiler, aktivasyon (uyarılma) ile ilişkili etkiler (9, 35). Organizasyon ile ilişkili etkiler, prenatal dönemde gelişmekte olan beynin yüksek düzeylerde seks steroidine maruz kalmasıyla ilişkilidir (9, 35-37). Aktivasyon ile ilişkili etkiler ise, seks hormonlarının merkezi ve periferik sinir sistemi dokularının işlevi üzerinde oluşturdukları etkidir, ve bu etki diğerine oranla çok daha kısa sürede ortaya çıkar (9). Gonadal steroidlerin organizasyonla ilişkili etkileri, bipolar kadınların hızlı döngülü gidişe yatkınlık göstermelerine

neden olabilir, ve hızlı döngülü bipolar kadınların, hızlı döngülü olmayanlardan daha erken hastalanmalarını açıklayabilir.

Gonadal steroidler ayrıca, aktivite düzeyleri ve sirkadian ritimler-biyolojik saatler üzerine olan etkileriyle, duygudurum döngüsünün altında yatan patofizyolojik mekanizmalara dolaylı bir katkı da sağlayabilirler (38-40). Bu etki hem organizasyon, hem de aktivasyonla ilgili olabilir (39-43). Hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarında, hipomanik episoda girilirken, geceki melatonin salgısının, normalden daha erken başladığı gösterilmiştir. Depresyon fazına girilirken de, bunun tersi olur, yani melatonin salgısı normalden daha geç başlar (44). Dişi sıçanlarda estrogen siklusu boyunca, geceki melatonin salgısının ve aktivite düzeyinin, benzer biçimde faz kayması gösterdiği ve bunun da açıkça gonadal steroidlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (45-47). O halde, eğer, gonadal steroidler, insanlarda böyle faz kaymalarına sebep olabiliyorlarsa, ve bu kaymalar da duygudurum döngüsünde rol oynayabiliyorlarsa, o zaman hormonal sikluslar bipolar kadınların hızlı bir duygudurum döngüsü yaşamaya yatkın olmalarıyla da ilişkili olabilir (9). Estrojenin gelişmekte olan dişi fetusta oluşturduğu organizasyona ilişkin etkiler de, hızlı döngüsel gidişe yatkınlığı olan bipolar kadınların, bu tür bir yatkınlığı olmayan kadınlardan daha önce

hastalanmalarında rol oynuyor olabilir. Bu etkilerin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulabilmiş değildir; ancak nörotransmitterler, sirkadian ritimler, cinsiyet, bipolar bozukluğun başlangıç yaşı, ve ilaçlar (antidepresanlar) (48, 49), gibi çeşitli etkenler birbirleriyle etkileşerek, hızlı döngüsel bir gidişe yol açabilir veya böyle bir yatkınlık oluşturabilirler.

Bu bulguların bir başka önemi de, farmakolojik tedaviye verilecek olan yanıtla olası ilişkisidir. Dunner ve Fieve, hızlı döngülülük kavramını ilk ortaya attıklarında, bu hastaların lityum tedavisine yanıtlarının görece kötü olduğundan yola çıkmışlardı (8). Daha sonra, Fujiwara ve arkadaşları, hızlı döngülü hastaları erken ve geç başlangıç gruplarına (≤ 25 / ≥ 26) ayırmışlar, ve erken başlangıç grubunda karbamezapine yanıtın, geç başlangıç grubunda ise lityuma yanıtın daha iyi olduğunu bildirmişlerdi (27). Bizim grubumuz ise, özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere hızlı döngülülük ve erken başlangıç yaşı arasında bir ilişki buldu. Tüm bu literatür bulguları bir araya getirildiğinde, hızlı döngülü gidişe dış etkenlerden çok, içsel biyolojik yatkınlıkların neden olduğu hızlı döngülü bipolar hastalar, ki bunlara gerçek hızlı döngülüler denilebilir; “daha erken yaşta hasta olanlardır, ve lityum tedavisine yanıtları düşüktür” şeklinde bir yorum

Öte yandan, görece geç yaşta hastalanan ve daha sonra da hızlı döngülü bir gidiş gösteren bipolar hastalarda ise, hızlı döngülü gidiş, olasılıkla daha çok dış etkenlerle ilgili olabilir; ve bu hastaların lityuma yanıtlarının görece korunduğu söylenebilir. Bu varsayımın, geçerli olup olmadığının, gelecekte yapılacak kontrollü çalışmalarla araştırılması gerekir.

Hızlı döngülü bipolar bozukluğun klinik özellikleri hakkında ülkemizde de iki çalışma yapılmıştır. Bunlardan ilki, Ege Üniversitesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı Affektif Hastalıklar Biriminde, toplam 49 hızlı döngülü, 60 hızlı döngülü olmayan bipolar hasta üzerinde yapılmış retrospektif bir çalışmadır (50). Bu çalışmada, hızlı döngülü hastaların sosyodemografik ve klinik görünümüne ait veriler, hızlı döngülü olmayan hastalar ile karşılaştırılmış, iki grup arasında cinsiyet dağılımı, hastalık alt tipi, toplam hastalık süreleri, ilk affektif episodun başlangıç yaşları açısından fark bulunamamıştır. Hastalık sürelerinin gruplar arasında farklılık göstermemesi, ancak hızlı döngülü gruptaki hastaların daha kötü bir gidiş göstermesi ve dolayısıyla hızlı döngülü olduğun hastalığın daha şiddetli bir tipi olabileceğinin düşünülmesi, bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Aynı çalışmada hızlı döngülü hastaların lityuma yanıtlarının (% 57 kötü yanıt), hızlı döngülü

olmayan hastalardan (% 7 kötü yanıt) daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hızlı döngülü hastalar erken ve geç başlangıç gruplarına ayrılmış, ancak bu alt gruplar bizim çalışmamızdan farklı olarak, hızlı döngüsel gidişin başlangıcı esas alınarak oluşturulmuştur. Hastalıklarının başlangıcında hızlı döngülü bir gidiş izleyen hastalar erken başlangıçlı, başlangıçta normal döngülü olup, sonradan hızlı döngülü gidiş sergileyen hastalar ise geç başlangıçlı olarak tanımlanmıştır. Yazarlar bu iki grubu şimdiki yaş, cinsiyet dağılımları ve antidepresan kullanımına ikincil manik kayma oranları açısından karşılaştırmışlar, ancak erken başlangıçlı hızlı döngülülerin, bu çalışmanın yapıldığı sırada daha genç olmaları dışında anlamlı bir fark elde edememişlerdir (50).

Hızlı döngülü bipolar bozukluk hakkında ülkemizde yapılan ikinci çalışma ise Atatürk Üniversitesi Psikiyatri Ana Bilim Dalında, 24'ü hızlı döngülü olan toplam 108 bipolar hasta üzerinde yapılmış yine retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada da hızlı döngülülikle, toplam hastaneye yatış sayısı, ortalama yatış süresi, psikotik nöbet varlığı, toplam atak sayısı gibi, bazı faktörler arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuş, ancak hızlı döngülü olan ve olmayan hastalar arasında hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyet, aile öyküsü, ilk nöbetin tipi ve

bipolar bozukluğun türü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (51). Bu çalışmadaki bulgular da genel olarak hızlı döngülü bipolar bozukluğun hastalığın daha şiddetli bir biçimi olabileceğini düşündürmekte, ve bu açıdan bakıldığında bizim bulgularımızı desteklemektedir. Bununla beraber, bu çalışmada başlangıç yaşı ve cinsiyet dağılımında bizim elde ettiğimiz anlamlı farklar elde edilememiştir.

Bu iki çalışmada elde edilen bulguların bazı yönlerden, bizim bulgularımızdan, ve literatürdeki bulgulardan farklılık göstermesi, çalışma desenindeki, ve yöntemdeki farklılıklardan, örneklem büyüklüğünün görece küçük olmasından ve hatta düşük bir olasılık ta olsa, hastalığın fenotipik özelliklerinin coğrafi farklılıklar göstermesinden kaynaklanmış olabilir.

Bu durum hızlı döngülü bipolar bozukluğu inceleyen çalışmalarda, daha önce sözünü ettiğimiz gibi, başlangıç yaşının ve hızlı döngülü grubun nasıl belirlendiğinin, çalışma değişkenlerine ilişkin verilerin güvenilirliğinin büyük önem taşıdığını bir kez daha göstermektedir. Hızlı döngülü gidiş, bipolar bozukluğu olan hastalar için geçerli olduğuna göre, başlangıç yaşı olarak hızlı döngülüğün başladığı yaşı değil, bipolar bozukluğun başladığı yaşı ölçüt olarak

alınması bize göre, daha doğru bir yaklaşımdır. Benzer şekilde, hızlı döngülülük, bipolar bozukluğun gidişi içinde herhangi bir zamanda ortaya çıkıp, yine herhangi bir zamanda kaybolabileceğinden, hızlı döngülü grubun, hastalıklarının gidişi süresince herhangi bir dönemde hızlı döngülülük ölçütlerini karşılamış hastalardan oluşturulması daha uygundur.

Çalışmamızın bir kısıtlılığı, retrospektif desenidir. Ancak başlangıç yaşı/hastalık süresi ve hızlı döngülü gidiş arasındaki ilişkiyi incelemek için ideal bir çalışma deseni oluşturmak oldukça güçtür. Retrospektif çalışmalar genel olarak daha az güvenilir olmakla beraber, böyle bir konuda yapılacak prospektif çalışmaların, hastanın hızlı döngülü gidiş gösterdiği belli bir zaman dilimini içine almama olasılıkları çok yüksek olan, kısıtlı bir izlem süreleri vardır; bu da örnekleme yanıltıcı bir eğilim oluşturmak gibi bir dezavantaja yol açar. Yani çalışma süresi boyunca hızlı döngülü bir gidiş göstermeyen bir hasta, hızlı döngülü olmayan grupta değerlendirilebilir, ve çalışma süresi bittikten sonra hızlı döngülü bir gidiş gösterebilir. Prospektif çalışmalardaki süre kısaltıkça, böyle bir hatanın yaşanma olasılığı da o denli artar. Üstelik, prospektif çalışmaların pek çoğunda da, başlangıç yaşı gibi bazı veriler, geriye dönük bilgi alınarak toplanır. Bu yüzden,

hızlı döngülü gidiş gibi, uzun bir izlem süresi gerektiren araştırmalarda, özellikle bütün tanuların yapılandırılmış görüşmelere dayanarak konulduğu, güvenilir izleme kayıtlarının tutulduğu, uzmanlaşmış merkezlerde yapılan naturalistik çalışmalar oldukça önemlidir.

Sonuç olarak literatürdeki bulgular ve bu çalışmada elde edilen bulgular birlikte değerlendirildiğinde, hızlı döngülü bipolar hastaların ayrı bir hastalık grubunu değeril, bipolar bozukluğun daha şiddetli bir alt tipini yansıtıyor olabilecekleri sonucu çıkarılabilir. Bu hastalar görece daha genç yaşta hastlanmakta, ve kadın cinsiyete özgü bir duyarlılık taşımaktadırlar.

SONUÇ

Bu çalışmada, hızlı döngülü bipolar bozuklukla erken başlangıç yaşı arasında bir ilişki olduğu saptandı. Hızlı döngülü gidiş izleyen bipolar hastalar, bipolar bozukluğun daha şiddetli bir alttipini temsil ediyor olabilirler.

Hastaların cinsiyetlere göre ayrılmaları, kadınlarda erken başlangıç yaşı ve hızlı döngülülük arasında bir ilişki ortaya çıkarırken, erkeklerde böyle bir ilişki saptanmadı. Ayrıca, hızlı döngülü gidiş, kadın bipolar hastalarda erkeklerden çok daha sık görülüyordu. Bu bulgular ışığında; cinsiyet, başlangıç yaşı farkları gibi biyolojik etkenlerin, hızlı döngülülüğün altında yatan fizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceği sonucu çıkarıldı.

Hızlı döngülü gidiş ve erken başlangıç yaşı arasındaki bu ilişkinin, klinik uygulamaya bir yansıması, tedaviye verilecek yanıtı öngörmek şeklinde olabilir. Literatürde, erken başlangıçlı hızlı döngülü hastaların duygudurum düzenleyici ilaçlara verdikleri yanıtı, geç başlangıçlı hızlı döngülü hastalarla karşılaştıran kontrollü klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

ÖZET

Bu çalışmada hızlı döngülü bipolar bozukluğun belirleyici özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hasta örneklemini, Harvard Üniversitesi, Massachusetts Genel Hastanesi, Bipolar Programında 1990-1999 yılları arasında değerlendirilen hastalardan oluşturulmuştur.

% 39,9'unda hızlı döngülü bir gidiş olduğu belirlenen toplam 223 bipolar hasta (% 59,2'si kadın) için yeterli veri toplanmıştır. Hızlı döngülü grup ile hızlı döngülü olmayan grup ilk affektif episodun başlangıç yaşı açısından karşılaştırıldıklarında, hızlı döngüsel gidiş gösteren hastaların, normal döngülü bipolar hastalardan daha erken yaşta hastalandıkları gösterilmiştir. Hastalar cinsiyetlerine göre ayrılarak analiz tekrarlandığında, hızlı döngülü kadın bipolar hastalarda ilk episodun başlangıç yaşı, hızlı döngülü olmayan kadın bipolar hastalardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak erkek bipolar hastalar arasında böyle bir fark bulunmamıştır. Hasta grubu erken ve geç başlangıçlı iki gruba ayrılarak yapılan ileri analizlerde, genel grupta ve kadın bipolar hastalarda hızlı döngülülük ve erken başlangıç yaşı

arasında bir ilişki olduğu, ancak erkek bipolar hastalarda böyle bir ilişki bulunmadığı desteklenmiştir.

Bu bulgular ışığında hızlı döngülü bipolar bozukluğun erken yaşlarda hastalanmayla belirli, hastalığın daha şiddetli bir tipi olabileceği düşünüldü. Kadın bipolar hastaların, hızlı döngülü bir gidiş izlemeye yatkınlık sağlayan yapısal bir eğilimleri olduğu ve bu riskin, erken başlangıçlı olgularda daha da arttığı gözlemlendi. Cinsiyet, ve başlangıç yaşı ile ilişkili biyolojik etkenlerin, hızlı döngülü gidişin altında yatan patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceği sonucu çıkarıldı. Bu bulguların tedaviye verilecek yanıtla ilişkili, klinik yansımaları olabileceği tartışıldı.

KAYNAKLAR

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York, NY: Oxford University Press 1990
2. Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 2): 53-56
3. Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (suppl 30): 19-24
4. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry; Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry. Williams & Wilkins 1998
5. Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 405-418
6. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiology* 1995; 30: 213-219
7. Manji HK, Bebchuk JM, Moore GJ, Glitz D, Hasanat KA, Chen G. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood stabilizing agents: Therapeutic implications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 2): 27-39

8. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 229-233
9. Leibenluft, E., 1996. Women with bipolar illness: Clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 153, 163-173
10. Tondo L, Baldessarini RJ. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1434-1436
11. Avasthi A, Sharma A, Malhotra S, Gupta N, Kulhara P, Malhotra S. Rapid cycling affective disorder: a descriptive study from North India. *J Affect Disord* 1999; 54: 67-73
12. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder; demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 126-131
13. Kukopulos A, Reginaldi D. Recurrences of manic-depressive episodes during lithium treatment, in *Handbook of Lithium Therapy*, ed. by Johnson FN. Lancaster England, MTP Press 1980
14. Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1015-1019

15. Kukopulos A, Caliri B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginaldi D, Tondo L. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. *Compr Psychiatry* 1983; 24: 249-258
16. Persad E, Oluboka OJ, Sharma V, Mazmanian D, Kueneman K. The phenomenon of rapid cycling in bipolar mood disorders: a review. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 23-27
17. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: Contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 179-184
18. Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Translated by Barclay RM, Edited by Robertson GM. Edinburgh: E& S Livingstone, 1921. Reprinted New York, Arno Press 1976
19. Leonhard K. The classification of endogenous psychoses. *Aufteilung der Endogenen Psychosen*. 1st ed. Berlin, Akademie-Verlag 1957. Translated by Berman R, Edited by Robins E. New York, Irvington Publishers, Inc 1979
20. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 905-908

21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC, American Psychiatric Association 1994
22. Dunner DL. Bipolar disorders in DSM-IV: impact of inclusion of rapid cycling as a course modifier. *Neuropsychopharmacol* 1998; 19: 189-193
23. Akdeniz F. Hızlı döngülü bipolar bozukluk. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları* 1997
24. Tondo L, Laddomada P, Serra G, Minnai G, Kukopulos A. Rapid cyclers and antidepressants. *Int Pharmacopsychiatry* 1981; 16: 119-123
25. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai T, Tay LK, Younkin SR, Bynum D, Lavori P, Price RA. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 506-515
26. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130-1138

27. Fujiwara Y, Honda T, Tanaka Y, Aoki S, Kuroda S. Comparison of early- and late-onset rapid cycling affective disorders: clinical course and response to pharmacotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 282-288
28. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woysville MJ. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993; 38 (suppl 2): 57-61
29. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 435-440
30. Guille C, Shriver A, Demopulos C, Sachs G. A clinical monitoring format for mood disorders. 39th NCDEU Annual Meeting, abstract book 1999: 109
31. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV Axis-I disorders. New York, Biometric Research Department 1995
32. Alarcon RD. Rapid cycling affective disorders: a clinical review. *Compreh Psychiatry* 1985; 26: 522-540
33. Suppes T, Dennehy EB, Gibbons EW. The longitudinal course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 9): 23-30

34. Oppenheim G. A case of rapid mood cycling with estrogen: implications for therapy. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 34-35
35. Buchanan CM, Becker JB, Eccles JS. Are adolescents the victims of raging hormones?: evidence for activational effects of hormones on moods and behavior at adolescence. *Psychol Bull* 1992; 111: 62-107
36. Resnick SM, Gottesman II, McGue M. Sensation seeking in opposite sex-twins: an effect of prenatal hormones? *Behav Genet* 1993; 23: 323-329
37. Pillard RC, Rosen LR, Meyer-Bahlburg H, Nat R, Wejnrich JD, Feldman JF, Gruen R, Ehrhardt AA. Psychopathology and social functioning in men prenatally exposed to diethylstilbestrol. *Psychosom Med* 1993; 55: 485-491
38. Leibenluft E. Do gonadal steroids regulate circadian rhythms in humans? *J Affect Disorders* 1993; 29: 175-181
39. Bauer MS, Crits-Christoph P, Ball WA, Dewees E, McAllister T, Alahi P, Cacciola J, Whybrow PC. Independent assessment of manic and depressive symptoms by self-rating: scale characteristics and implications for the study of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 807-812

40. Wehr T. Effects of wakefulness and sleep on depression and mania, in sleep and biological rhythms: basic mechanisms and applications to psychiatry. Edited by Montplaisir J, Godbout R. New York, Oxford University Press 1990: 42-86
41. Beatty WW. Gonadal hormones and sex differences in nonreproductive behaviors, in sexual differentiation. Edited by Gerall A, Moltz H, Ward I. New York, Plenum 1992: 85-128
42. Bancroft J. Reproductive hormones, in biological risk factors for psychosocial disorders. Edited by Rutter M, Casear P. New York, Cambridge University Press 1991: 260-310
43. Gwinner E. Effects of season and external testosterone on the freerunning circadian activity rhythm of European starlings (*Sturnus vulgaris*). *J Comp Physiol* 1975; 103: 315-328
44. Leibenluft E, Schwartz PJ, Turner EH, Rosenthal NE, Wehr TA. State-dependent changes in pineal and thyroid axis function in patients with rapid-cycling bipolar disorder, in Proceedings of the 32nd Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Nashville, Tenn, CAN 1993: 184

- 45.Zucker I, Fitzgerald KM, Morin LP. Sex differentiation of the circadian system in the golden hamster. *Am J Physiol* 1980; 238: R97-R101
- 46.Morin LP, Fitzgerald KM, Zucker I. Estradiol shortens the period of hamster circadian rhythms. *Science* 1977; 196: 305-306
- 47.Gerall AA, Napoli AM, Cooper UC. Daily and hourly estrous running in intact, spayed, and estrone implanted rats. *Physiol Behav* 1973; 10: 225-229
- 48.Kupfer DJ, Carpenter LL, Frank E. Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 804-808
- 49.Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403-1411
- 50.Akdeniz F. Bipolar bozukluğun gidiş belirleyicisi olarak hızlı döngülülük. Uzmanlık tezi, İzmir 1996
- 51.Coşkun İ, Çayköylü A, Anaç Ş, Sevimli F, Kırpınar İ. Bipolar bozuklukta “Hızlı Döngülülük” belirleyicisi. 6. Anadolu Psikiyatri Günleri Kongresi, Erzurum 1997

EKLER

Örneklemin dağılım özellikleri¹

İstatistik analizlerin yapıldığı Ki-kare tabloları¹

Affektif Bozukluklar Değerlendirme Formu*

Klinik İzlem Formu*

*Bu formların kullanım hakkı Harvard Üniversitesi, Massachusetts Genel

Hastanesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalına ve Prof. Dr. Gary S. Sachs'a ait

olup hiçbir amaçla izinsiz çoğaltılamaz ve kullanılamazlar.¹

¹ Teknik kısıtlılıklardan kaynaklanan nedenlerle, eklerin bazı bölümleri İngilizce olmuş, ve fotokopi ile elde edilen çoğaltmaların yazım kalitesi düşük olmuştur, özür dileriz.

ÖRNEKLEMİN DAĞILIM ÖZELLİKLERİ

BAŞLANGIÇ YAŞI Gövde-Yaprak Grafiği
HIZLI DÖNGÜ= HAYIR

Sıklık	Gövde &	Yaprak
5.00	0 .	66779
22.00	1 .	0000000222223333333344
37.00	1 .	555566666666667777788888999999999999
22.00	2 .	0000000001111122333344
17.00	2 .	55566666777778899
15.00	3 .	000000001233344
10.00	3 .	555577799
3.00	4 .	002
1.00	4 .	5
2.00	Extremeler	(>=48)

Gövde genişliği: 10
Her Yaprak: 1 olgu

BAŞLANGIÇ YAŞI Gövde-Yaprak Grafiği
HIZLI DÖNGÜ= EVET

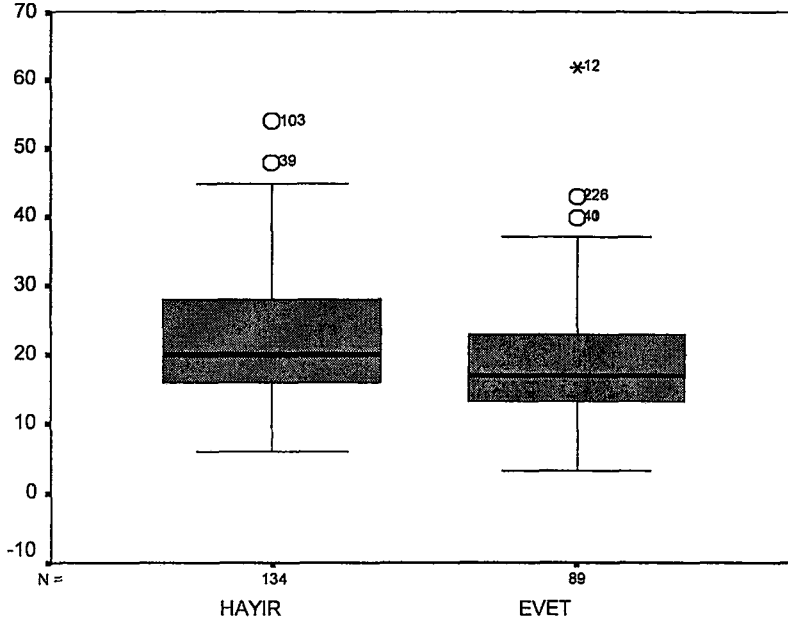
Sıklık	Gövde &	Yaprak
2.00	0 .	34
6.00	0 .	557788
22.00	1 .	000022222233333344444
29.00	1 .	55555666677777788888899999
10.00	2 .	0112333344
8.00	2 .	5555889
4.00	3 .	0034
4.00	3 .	5677
4.00	Extremeler	(>=40)

Gövde genişliği: 10
Her Yaprak: 1 olgu

Tanım

H.DÖNG		Istatis	Std.
BŞ.YAŞI	HAYIR	Ort.	22.1
		95% Lower	20.5
		Interval for Upper	23.7
		5% Trimmed	21.7
		Medi	20.0
		Varian	86.2
		Std.	9.2
		Minim	6
		Maxim	5
		Ran	4
		Interquartile	12.2
		Skewn	.74
		Kurto	.39
			.20
			.41
			1.0
		Ort.	19.1
		95% Lower	17.1
		Interval for Upper	21.2
		5% Trimmed	18.5
		Medi	17.0
		Varian	94.3
		Std.	9.7
		Minim	3
		Maxim	6
		Ran	5
		Interquartile	10.5
		Skewn	1.45
		Kurto	3.58
			.25
			.50

B
A
Ş
L
A
N
G
I
Ç
Y
A
Ş
I



H.DÖNGÜ

cinsiyeye

	Sıklık	Yüzde	Geç Yüzde	Kümülatif Yüzde
erke	91	40.8	40.8	40.8
kadın	132	59.2	59.2	100.0
Total	223	100.0	100.0	

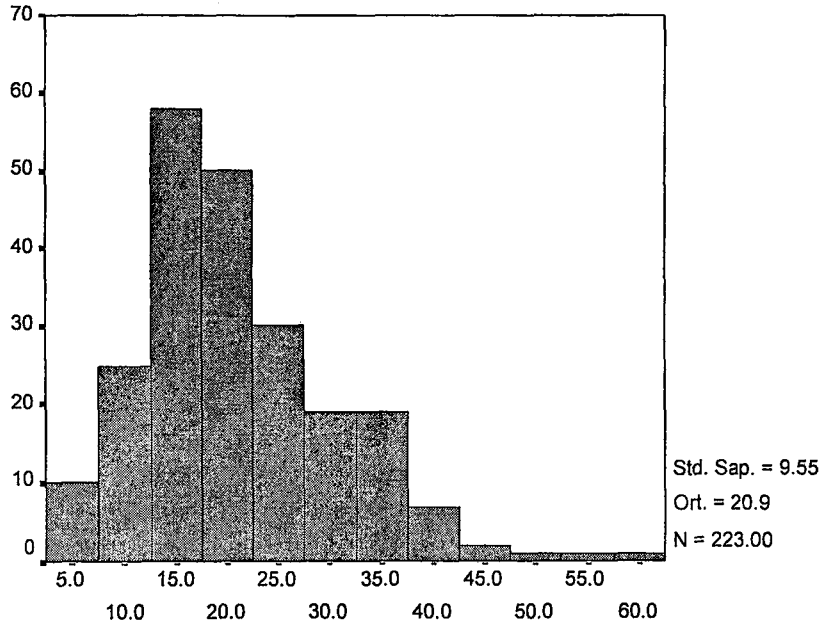
BAŞ.YAŞI

	Sıklık	Yüzde	Geç Yüzde	Kümülatif Yüzde
3	1	.4	.4	.4
4	1	.4	.4	.9
5	2	.9	.9	1.8
6	2	.9	.9	2.7
7	4	1.8	1.8	4.5
8	2	.9	.9	5.4
9	1	.4	.4	5.8
10	11	4.9	4.9	10.8
12	11	4.9	4.9	15.7
13	15	6.7	6.7	22.4
14	7	3.1	3.1	25.6
15	10	4.5	4.5	30.0
16	14	6.3	6.3	36.3
17	12	5.4	5.4	41.7
18	12	5.4	5.4	47.1
19	18	8.1	8.1	55.2
20	10	4.5	4.5	59.6
21	7	3.1	3.1	62.8
22	3	1.3	1.3	64.1
23	8	3.6	3.6	67.7
24	4	1.8	1.8	69.5
25	8	3.6	3.6	73.1
26	5	2.2	2.2	75.3
27	5	2.2	2.2	77.6
28	4	1.8	1.8	79.4
29	3	1.3	1.3	80.7
30	10	4.5	4.5	85.2
31	1	.4	.4	85.7
32	1	.4	.4	86.1
33	4	1.8	1.8	87.9
34	3	1.3	1.3	89.2
35	6	2.7	2.7	91.9
36	1	.4	.4	92.4
37	5	2.2	2.2	94.6
39	2	.9	.9	95.5
40	4	1.8	1.8	97.3
42	1	.4	.4	97.8
43	1	.4	.4	98.2
45	1	.4	.4	98.7
48	1	.4	.4	99.1
54	1	.4	.4	99.6
62	1	.4	.4	100.0
Total	223	100.0	100.0	

Yaş

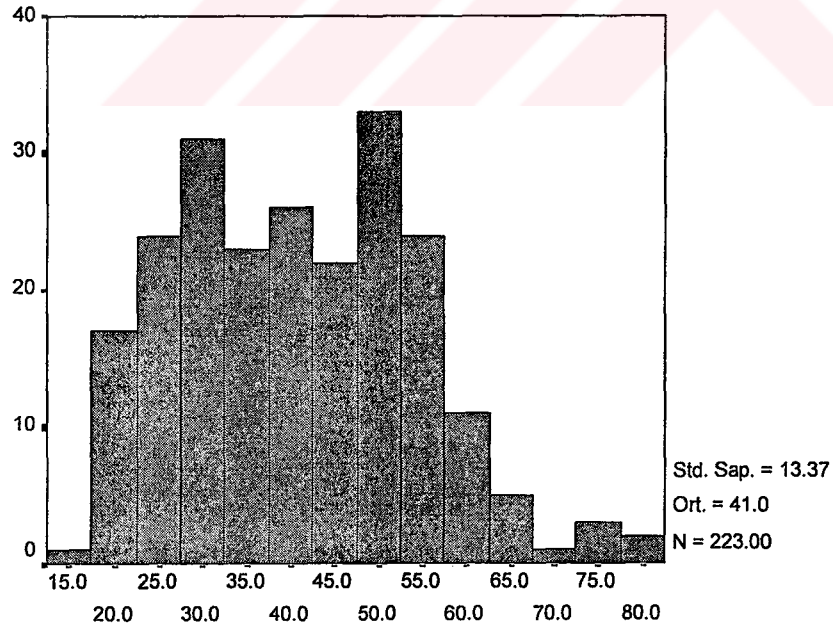
	Sıklık	Yüzde	Geç Yüzde	Kümülatif Yüzde
17	1	.4	.4	.4
18	2	.9	.9	1.3
19	2	.9	.9	2.2
20	2	.9	.9	3.1
21	4	1.8	1.8	4.9
22	7	3.1	3.1	8.1
23	2	.9	.9	9.0
24	5	2.2	2.2	11.
25	5	2.2	2.2	13.
26	7	3.1	3.1	16.
27	5	2.2	2.2	18.
28	5	2.2	2.2	21.
29	6	2.7	2.7	23.
30	7	3.1	3.1	26.
31	9	4.0	4.0	30.
32	4	1.8	1.8	32.
33	4	1.8	1.8	34.
34	6	2.7	2.7	37.
35	3	1.3	1.3	38.
36	5	2.2	2.2	40.
37	5	2.2	2.2	43.
38	8	3.6	3.6	46.
39	3	1.3	1.3	48.
40	10	4.5	4.5	52.
41	3	1.3	1.3	53.
42	2	.9	.9	54.
43	2	.9	.9	55.
44	6	2.7	2.7	58.
45	3	1.3	1.3	59.
46	6	2.7	2.7	62.
47	5	2.2	2.2	64.
48	7	3.1	3.1	67.
49	6	2.7	2.7	70.
50	8	3.6	3.6	74.
51	6	2.7	2.7	76.
52	6	2.7	2.7	79.
53	2	.9	.9	80.
54	5	2.2	2.2	82.
55	9	4.0	4.0	86.
56	5	2.2	2.2	88.
57	3	1.3	1.3	90.
58	4	1.8	1.8	91.
60	3	1.3	1.3	93.
61	2	.9	.9	94.
62	2	.9	.9	95.
63	2	.9	.9	96.
65	1	.4	.4	96.
66	2	.9	.9	97.
68	1	.4	.4	97.
73	2	.9	.9	98.
74	1	.4	.4	99.
79	2	.9	.9	100.
Tota	22	100.	100.	

Y
Ü
Z
D
E



BAŞL.YAŞI

Y
Ü
Z
D
E



YAŞ

İSTATİSTİK HESAPLARIN YAPILDIĞI Kİ-KARE TABLOLARI

Bipolar-I ve -II bozukluk için, her iki cinsiyete göre hızlı döngülülük ve erken/geç başlangıç yaşı ilişkisi

H.DÖNGÜ * genç25 Çapraz tablo

		genç25		Total
		genc	yasli	
H.DÖNGÜ	HAYIR	89	45	134
	EVET	74	15	89
Total		163	60	223

Bipolar-I ve -II bozukluk için, kadın cinsiyete göre hızlı döngülülük ve erken/geç başlangıç yaşı ilişkisi

H.DÖNGÜ * genç25 Çapraz tablo

		genç25		Total
		genc	yasli	
H.DÖNGÜ	HAYIR	47	25	72
	EVET	51	9	60
Total		98	34	132

Bipolar-I ve -II bozukluk için, erkek cinsiyete göre hızlı döngülülük ve erken/geç başlangıç yaşı ilişkisi

H.DÖNGÜ * genç25 Çapraz tablo

		genç25		Total
		genc	yasli	
H.DÖNGÜ	HAYIR	42	20	62
	EVET	23	6	29
Total		65	26	91

Bipolar-I bozukluk için, her iki cinsiyete göre hızlı döngülülük ve erken/geç başlangıç yaşı ilişkisi

H.DÖNGÜ * genç25 Çapraz tablo

		genç25		Total
		genc	yasli	
H.DÖNGÜ	HAYIR	75	38	113
	EVET	70	14	84
Total		145	52	197

Bipolar-I bozukluk için, kadın cinsiyete göre hızlı döngülülük ve erken/geç başlangıç yaşı ilişkisi

H.DÖNGÜ * genç25 Çapraz tablo

		genç25		Total
		genc	yasli	
H.DÖNGÜ	HAYIR	37	21	58
	EVET	47	8	55
Total		84	29	113

Bipolar-I bozukluk için, erkek cinsiyete göre hızlı döngülülük ve erken/geç başlangıç yaşı ilişkisi

H.DÖNGÜ * genç25 Çapraz tablo

		genç25		Total
		genc	yasli	
H.DÖNGÜ	HAYIR	38	17	55
	EVET	23	6	29
Total		61	23	84

Affective Disorder Evaluation

Name _____ ID. _____
 D.O.B. ___/___/___ Age ___ Marital Status ___ Others: _____
 History of Present Illness:

Referred by: _____ Date ___/___/___

Symptoms
 Past ___ wks or ___ Last Episode
 Usual/norm
 Much more -2 -0 -2 = Much less

DEPRESSION
 Sleep ___ hr ___ hrs normally
 Interest _____
 Guilt/SE _____
 Energy _____
 Conc/Distr _____
 Appetite _____
 Anhedonia _____
 PWR/PMA _____
 SI _____
 ELEVATION
 Self Esteem _____
 Need for sleep _____
 Talking _____
 FO/Racing _____
 Distractible _____
 Goal Directed Activity/PMA _____
 High Risk Behavior _____

Current Medications:
 Other Medications _____

Mood Stabilizers
 Lithium _____ mg _____ mg _____ mg
 Valproate _____ mg _____ mg _____ mg

Over the past (2) weeks, how many days have you been/had ...
 Severity Rate 0-4
 Last 2 wks # of Days
 as % days past year...
 as %
 as %
 as %
 as %

... depressed most of day:
 ... any abnormal mood elevation
 ... any abnormal irritability
 ... any abnormal anxiety

Symptoms of current episode began: _____
 Immediately prior to current mood state mood was
 euthymic, depressed, elevated, mixed, _____??

Prior well intervals:
 Prior to onset of current episode _____ Months or Since last episode _____ Months
 In past 2 years what is the longest period your mood has been consistently normal?
 days _____ wks _____ months

DYSTHYMIA: Depressed more days than not for > 2 yrs _____
 CYCLOTHYMIA: Many ups and downs for > 2 yrs _____

Abnormal Mood Elevation (lifetime)
 If no episode of mania has been identified in HPI, identify the most extreme episode of mood elevation
 Now I want to ask you about (another) kind of abnormal mood state.
 Have you ever had a time (During that time)...(If multiple episodes ask pt to report on the worst/most severe episode)
 ...when you were feeling so good or so hyper that other people thought you were not your normal self?
 ...or you were so hyper you got in trouble?
 ...did anyone say you were manic?
 ...when you felt like you could do much more than ordinarily capable of?
 What about a period of time when you were so irritable that you shouted at people or start fights and arguments?
 (Did you find yourself yelling at people you didn't really know?)

1 2 3 IF YES, WHEN WAS THAT? ___/___/___
 1 2 3 IF YES, WHEN WAS THAT? ___/___/___
 1 2 3 IF YES, WHEN WAS THAT? ___/___/___
 1 2 3 IF YES, WHEN WAS THAT? ___/___/___
 1 2 3 IF YES, WHEN WAS THAT? ___/___/___

For most severe episode identified above determine:
 euphoric expansive irritable dysp
 hospitalized not hospitalized
 hrs ___ days ___ weeks ___ months

During that time ... (Symptoms present to a significant degree)
 ... you were feeling more self-confident than usual or like you were special, more talented, more attractive or smarter than usual? Were there any times when your thoughts were grandiose?
 ... were there any times you got less sleep than usual and found you didn't really miss it?
 ... were there any times you were more talkative than usual, or you found you said much more than you intended?
 ... did you find that you spoke faster than usual?
 ... Were there times when your thoughts seemed to be racing through your head?
 ... did you find you were easily distracted?
 ... did you experience difficulties due to making new plans or getting new projects started? Were you so active that people worried about you taking on so much, or did you find you were so active that you really didn't get much done? Were there times you were so energized or agitated you couldn't sit still?
 ... did you do anything that was unusual for you or that other people might think was excessive, foolish, or risky? Did you do anything, which would have caused a problem, if you were caught?

ELEV/ATC
 Self Esteem _____
 Need for sleep _____
 Talking _____
 FO/Racing _____
 Distractible _____
 Goal Directed Activity/PMA _____
 High Risk B _____

Other features of past episode of mood elevation ("+" indicates those present to a significant degree in any week, "-" indicates absent)
 -> Risky Pleasure: _____
 Sudden onset _____ Appetite _____ Energy _____ Libido _____
 PI _____ Delusions _____ Hallucinations: _____
 Associated Stressor: _____
 During worst week of episode: Rate: 0=none, 1=mild, 2=moderate, 3=severe
 Marital Discord _____ Occupational Dysfunction _____ Social Dysfunction _____ Violence _____ Legal Problems (e.g.) _____

Mania Yes No if no, Hypomania Yes No if neither, is mood elevation sufficient for BP NOS Yes No

Determine number of (hypo)manic episodes: The time we have been talking about (in 19xx) is what you would call (hypo)mania.
 Using that time as a guide, how many separate times have you been (highly) like that for as long as one week?
 # Phases 0 1 2 3-4 5-9 10-20 20-50 Too many to count Indeterminate _____

When was the last episode of (hypo)mania? Estimated onset ___/___/___ Estimated offset ___/___/___

How many times have you felt like that in the past year? Mania ___ Hypomania ___ (if > 1) How were you feeling between those times?
 When was the first time your mood was like that to a significant degree for a week or more?
 Earliest episode age: ___ y/o Date onset: ___/___/___

Optional brief description of most severe episode: _____

Past Depression: If no episode of major depression identified in HPI, use optional MDE module

Has there been a period when you were feeling down for as long as two weeks? 1 2 3
 What about being less interested in things you usually would enjoy nearly every day for as long as two weeks? 1 2 3

(If either "3") During that time did you have (indicated symptoms present nearly every day):

... a change in your sleep pattern?
 ... were you able to enjoy pleasant things that happened?
 ... were you able to concentrate?
 ... how was your self-esteem or self confidence compared to usual?
 ... how was your energy level? Were there things which you should have done and didn't because you didn't have enough energy or were simply too tired?
 ... how was your concentration? Were you able to read the newspaper?
 ... were there times when you were easily distracted? Was it hard to focus on the first plane or do you find you're constantly having your attention drawn away by other things going on around you?
 ... how was your appetite? Did your weight change?
 ... were there times you were so foggy or agitated it was hard for you to sit still?
 ... were there times when you were so slow that you were not doing things as well as you used to?
 ... were there times when you were so slow that you were not doing things as well as you used to?
 ... were there times when you were so slow that you were not doing things as well as you used to?
 ... were there times when you were so slow that you were not doing things as well as you used to?

DEPRESSION	<u>1</u> hrs	<u>2</u> hrs	<u>3</u> hrs
Sleep	normally		
Interest			
Conc/SE			
Energy			
Care/Dist			
Appetite			
R/R/FMA			
SI			

Organic Factors: Substance
 Abuse
 Other:

Other Features of past depression:
 Sudden onset Irritability Anger attacks Leaden Paralysis Worthlessness
 Delusions Hallucinations:
 Associated Stressor

Determine number of depressive episodes:
 The time we have been talking about (in 19XX) is what we would call an episode of major depression. Using that experience as a guide, how many separate times have you been depressed (down, disinterested) like that nearly every day for as long as two weeks?
 # Phases 0 1 2 3-4 5-9 10-20 20-50 Too many to count Indeterminate

When was the last episode of depression? Estimated onset / / Estimated offset / / (if > 1) How were you feeling between those times?
 How many times have you felt like that in the past year?

Determine age of onset for first depressive episode:
 When was the first time your mood was like that to a significant degree for a week or more? age: y/o Date onset / /

Pattern of Mood Symptoms: None Apparent Yes No if yes drug/date / / Usual Offset / /

Hx Antidepressant induced (hypo)mania Yes No if yes drug/date / /

Perimenstrual Exacerbation: No Yes
 Mood Sws associated with Pregnancy No Yes N/A Postpartum No Yes N/A

Number of PHASES: (separated by 4 weeks of euthymia or an episode of opposite polarity)	Lifetime				Past 12 months				Most ever in 12 months				
	No	1	2	3	4	5-12	13-52	≥53					
reliable info													

Episode pattern: DEM DMIE MED MDE MDMDMD Inconsistent Unclear

Cyclothymia: Optional, determine whether patient has had current or past cyclothymia

than the times you talked about when you met criteria for depression (Use 19XX)
 Have you ever had a period when you had two or more consecutive days you felt too good or even as good as well during a period when you had two or more consecutive days you felt down and depressed? Yes
 (If yes) Were the good days really too good, or just better than the bad days?
 Did the ups and downs follow any pattern? Yes
 Was there a period of time like that for as long as two years where you felt like that and were never without those ups and downs for as long as two months?
 During that time, what's the longest period that you felt normal?
 well interval / /

Note: DSM IV does not specify a number of symptoms of mood elevation required for cyclothymia. Use script to screen for periods of mood elevation:
 During those periods when you were high, did you usually...
 ...need less sleep than usual? Yes
 ...felt particularly full of energy? Yes
 ...felt especially self confident? Yes
 ...get a lot more done than usual? Yes
 ...feel physically restless? Yes
 ...talk more than usual? Yes
 ...have unusually good ideas or think especially clearly? Yes
 do things that could cause trouble for you or your family (i.e. bicycling, reckless driving, anything you would ordinarily consider foolish)? Yes
 ...laugh or joke about things that other people don't find funny (or think are in poor taste)? Yes
 Cyclothymia Yes

Subsyndromal Mood Elevation: Optional, or if unclear whether patient has bipolar disorder

Have you had even very brief periods where your mood was abnormally high or you are so easily annoyed that you were not your normal self? (Describe below) in the past 2 months how many weeks have you had without even one day like that?
 Yes / /

Dysthymia: Optional, or if unclear whether patient has mood disorder

Have you ever felt sad, low or depressed most of the days for 1-2 years and were never without those down feelings long as two months?
 During that time, what's the longest period that you felt normal?
 Yes / /

During this period of feeling depressed most of the time, did you usually...
 [Have you had any periods when you...]
 Did your appetite change significantly? Yes
 Did you have trouble sleeping or sleep excessively? Yes
 Did you feel tired or without energy? Yes
 Did you lose your self-confidence? Yes
 Did you have trouble concentrating or making decisions? Yes
 Did you feel hopeless? Yes
 ARE 2 OR MORE ANSWERS CODED YES? Yes
 Did the symptoms of depression cause your significant distress or impair your ability to function at work, socially, or in some other important way?
 Yes
 Dysthymia Yes

CHRONIC HISTORY (use SCID criteria and code: 1...1...2...3)

	1	2	3	Comment
ADD/ADHD				
Oppositional/Defiant Conduct Disorder				
Learning Disorders				
Overanxious/GAD				
Separation Avoidant				
Sleep Walking				
Sleep Talking				
Night Terrors				
Enuresis				
Migraine Headaches				
Other:				

Compared to average classmate/peer: average=0 Much better=+2 --0--- -2 = Much Worse

Best Term

Academic function:

Social Function:

Best Yr

Psychoactive Substance Use History:

	ETOH	Caffeine	Nicotine	MJ	Amphet-amine	Cocaine	PCP	LSD	Opiates
Current									
Last Use		e/d	ppd						
Age peak use									
Hx Abuse									

If Abuse or Dependence indicate for each:

Age of Onset /year									

Determine Age of First Treatment

How old were you when you were first treated for...
 ...any psychiatric (emotional, psychological, behavioral) problem?
 Dx: ...depression?
 ...depression with medication or ECT?
 (if first treatment did not include antidepressant medication or ECT)
 ...mood elevation (irritability)?
 ...mood elevation (irritability) with medication or ECT?
 (if first treatment did not include antimanic medication or ECT)

Past Psychiatric History (see patient packet)

Other Psychiatric History (use SCID criteria and code: 1...1...2...3)

	1	2	3	Comment	Age/ Onset
Panic					
Social Phobia					
GAD					
OCD					
Hypochondriasis					
Bulimia					
Anorexia Nervosa					
Personality disorder					
PTSD					
Abuse/Trauma	Yes	No			
Sexual					
Physical					
Emotional					
Other extreme trauma					

Age/ Onset

Yes	No	???	(Type/Date):

Psychotic Disorders (review patient packet and mental status exam)

	1	2	3
Current or historical delusions			
Current or historical hallucinations			
Current or historical formal thought disorder (disorganized speech, derailment, incoherence, loose associations)			
Current or historical negative symptoms (flat affect, avolition, avolition) in absence of depressed mood			
Current or historical bizarre behavior, catatonia, gross disorganization			
General level of occupational or social functioning or self-care significantly below expected or achieved prior to onset of symptoms?			

If one or more psychotic symptom coded "3"

Have any of the above symptoms occurred in the absence of severe mood symptoms?
 Have any of the above symptoms occurred in the absence of intoxication, medication such as steroids, or neurologic or metabolic illness?
 If mood symptoms have been present, have their total duration been brief relative to the total duration of active and residual symptoms?
 Have any of the above positive symptoms persisted for a significant amount of time during any one month period (less if successfully treated)?
 Has there been continuous signs of disturbance for at least 6 months (less if successfully treated)?

Select the best DSM IV diagnosis

	Yes	No
Affective Psychosis		
Schizophrenia		
Secondary Psychosis		

Determine Psychotic Disorder Diagnosis

	1	2	3
Psychosis only in association with depressive or manic episodes			
Psychosis persists significantly beyond (>2 wks) resolution of affective episode			
Duration of Affective illness is much less than duration of Psychosis			
All psychotic ex attributable to only secondary substance use or a general medical etiology			

Dates/Age

Diagnosis

Place/Clinician

Treatment/Response

Blank grid for patient history notes.

DATE

Treatment

Duration
wks of
tx

Max
Dose
mg/d

RESPONSE

Affective
Switch
(1st 12 wks)

Comments/adverse effects

DATE	Treatment	Duration wks of tx	Max Dose mg/d	RESPONSE	Affective Switch (1 st 12 wks)	Comments/adverse effects
Mood stabilizing agents						
	Lithium					
	Valproate					
	Carbamazepine					
	Lamotrigine					
	Gabapentin					
	Clonazepam					
	Omega-3					
	Ca Blocker:					
Antidepressants						
	Bupropion					
	Mirtazapine					
	MAO-I					
	SSRI					
	Citalopram					
	Fluoxetine					
	Sertraline					
	Paroxetine					
	Fluvoxamine					
	Venlafaxine					
	Nefazodone					
	Heterocyclic					
	ECT Uni Bil					
Stimulant						
Anxiolytics						
	Benzodiazepine					
	Buspirone					
	Beta blocker					
Antipsychotic						
	Risperidone					
	Olanzapine					
	Quetiapine					
	Clozapine					
	Haloperidol					
Other						
	Thyroid					
	Light					
	Verbal Tx					

Notes:

Menarche	y/o	cycles	days	Regular	Irreg
Became	Irregular				
LMP	/ /	P ()		
Current contraceptive method: _____					
None OBC Barrier abstinence Other					
Hysterectomy age _____ Oophorectomy age _____					

Review of Systems	No	p/a	Yes
Allergies*			
Hypertension			
Foods*			
Drugs*			
HT with LOC			
If yes, age _____			
Duration unconscious _____			
sec min hrs			
unknown			
Other LOC			
SZ			
GVA			
Migraine			
MS			
Cardiac			
Respiratory			
Asthma			
PUD			
IBD			
Hepatitis			
Frequent UTI			
STD			
Renal			
Frequent rashes			
Eczema			
Psoriasis			
Raynaud's			
Stevens Johnson			
SLE			
DM			
Thyroid			
Traumatic injury			
RhA			
OsteA			

Physical Examination	No	p/a	Yes
Vital signs			
BP			
P			
Ht			
Rt			
in			
Wt			
lb			
Handedness			
Normal			
Head			
Neck			
Thyroid			
Lymph nodes			
Eyes			
Mouth			
Tongue			
Uvula			
Facial Symmetry			
Heart			
Breasts			
Lungs			
Bowel Sounds			
Rash			
DTR			
Cranial Nerves			
Gait			
Extremities			
Joints			

Mental Status

Cooperativeness:	Reliability:			
Dress:	Grooming:			
DLROWY:	Subtraction (5)	Date of birth	Oriented (x4)	Memory
Spell	Repeat Detroit, 16	MM DD YY	Person Place, Day, Date	Recall 4 items
0 1 2 >3	100-7-7-7-7	0 1 2 >3	0 1 2 >3	Last 4 presidents
0 1 2 >3	0 1 2 >3	0 1 2 >3	0 1 2 >3	0 1 2 >3

Attention: Months in reverse order: _____
 Simple Calculation: 3x6= _____
 Memory: Immediate recall ___/4 Short ___/4 Long-term ___/4

MMSE (optional if no evidence of cognitive impairment above)	/30				
Rate	Latency	Volume	Detail	Goal directed	Over inclusive
/Major Themes:					
Paranoid Ideation:					
SI: None evident					
HI: None evident					
Range	Appropriateness	Laughs	Cries	Lability	Irritability

Has there ever been a period in which you heard voices when there was no one nearby or that other people could not hear?
 Have you ever believed that people were spying on you, or that someone was plotting against you, or trying to hurt you?
 Have you ever believed that someone was reading your mind or could hear your thoughts, or that you could actually read someone's mind or hear what another person was thinking?
 Have you ever believed that someone or some force outside of yourself put thoughts in your mind that were not your own, or made you act in a way that was not your usual self? Have you ever felt that you were possessed, or controlled?
 Have you ever held beliefs that friends or family thought were odd or outlandish?
 Have you ever believed that you were being sent special messages through the TV, radio, or newspaper, or that a person you did not personally know was particularly interested in you?

Hallucinations:	None evident	Yes	Likely
Auditory	Visual	Olfactory	Illusions
H	H	H	H
Photophobia	Macropsia/Micropsia	Hyperacusis	Deja Vu
Depersonalization/Derealization			
Delusions:	None evident	Yes	Likely
Heightened significance	Magical Thinking	Ideas of Reference	Religiosity
Thought Insertion/Withdrawal	External control	Persecutory Delusions	Bizarre Delusions
Parosmia			
Good	Fair	Often questionable	Poor
Not evaluated			

For each of the items below circle each item characteristic of the patient and enter score

Most convincing characteristic of Bipolar Disorder = 15
 Convincing characteristic of Bipolar Disorder = 15
 Known associated feature of Bipolar Disorder = 10
 Nonspecific feature suggestive of Bipolar Disorder = 5
 Feature with possible relationship to Bipolar Disorder = 2
 No evidence of Bipolar Disorder = 0

I. Episode Characteristics Score = 20

20	Documented acute mania or mixed episode with prominent euphoria, grandiosity or expansiveness and no significant general medical or known secondary etiology
15	Clear-cut acute mixed episode or dysphoric, or irritable mania with no significant general medical or known secondary etiology
10	Clear-cut hypomania with no significant general medical or known secondary etiology
5	Clear-cut cyclothymia with no significant general medical or known secondary etiology
0	Clear-cut mania secondary to antidepressant use
5	Episodes with characteristics <i>sxs</i> of hypomania but symptoms, duration or intensity are subthreshold for hypomania or cyclothymia
-A	single major depressive episode with psychotic or atypical features (Atypical = 2 of 3: hypersomnia, hyperphagia, leaden paralysis of limbs)
-A	postpartum depression
2	Any recurrent typical unipolar major depressive disorder
0	History of any kind of psychotic episode (ie, presence of delusions, hallucinations, ideas of reference, or magical thinking)
0	No history of significant mood elevation, recurrent depression, or psychosis
II	Age of onset (1st affective episode/syndrome) Score = 20
20	age 15-19 yrs
15	Age < 15 or 20-30
10	First episode age 30-45
5	First episode > 45
0	No history of affective illness (no episodes, cyclothymia, dysthymia or BP NOS)
III	Course of Illness/Associated Features Score = 20
20	Recurrent distinct manic episodes separated by periods of full recovery
15	-Recurrent distinct manic episodes with incomplete inter-episode recovery
10	-Recurrent distinct hypomanic episodes with full inter-episode recovery
10	-Comorbid substance abuse
5	-Psychotic features only during acute mood episodes
5	-Incarceration or repeated legal offenses related to manic behavior (e.g., shoplifting, reckless driving, bankruptcy)
5	-Recurrent unipolar MDD with 3 or more major depressive episodes
5	-Recurrent distinct hypomanic episodes without full inter-episode recovery
5	-Recurrent medication noncompliance
5	-Comorbid borderline personality
5	-Comorbid anxiety or eating disorders (e.g., OCD, panic disorder, bulimia)
5	-History of ADHD in childhood and periods of above average scholastic or social function
5	-Gambling, risky investment, overspending, or sexual indiscretions have (or would if not concealed) pose a problem for patient, their friends, or family.
5	-Behavioral evidence of perimenstrual exacerbation of mood symptoms
2	-Baseline hyperthymic personality (when not manic or depressed)
2	-Married three or more times (including remarriage to same individual)
2	-In two or more years has started a new job and changed jobs after less than year
2	-Has more than two advanced degrees
0	None of the above

IV Response to Treatment Score = 20

20	Full recovery within 4 weeks of therapeutic treatment with mood stabilizing medication
15	Full recovery within 12 weeks of therapeutic treatment with mood stabilizing medication or relapse within 12 weeks of discontinuing treatment
10	Affective switch to mania (pure or mixed) within 12 weeks of starting a new antidepressant or increasing dose
10	Worsening dysphoria or mixed symptoms during antidepressant treatment subthreshold for mania
10	Partial response to one or two mood stabilizers within 12 weeks of therapeutic treatment
10	Antidepressant-induced new or worsening rapid-cycling course
5	Treatment resistance: Lack of response to complete trials of 3 or more antidepressants
5	Affective switch to mania or hypomania with antidepressant withdrawal
2	Immediate near complete response to antidepressants (in 1 week or less)
0	None of the above or no treatment

V Family History Score = 20

20	At least one first degree relative with documented bipolar illness
15	At least one second degree relative with documented bipolar illness
15	At least one first degree relative with documented recurrent unipolar MDD and behavioral evidence suggesting bipolar illness
10	First degree relative with documented recurrent unipolar MDD or schizoaffective disorder
5	Any relative with documented bipolar illness
5	First degree relative with documented recurrent unipolar MDD and behavioral evidence suggesting bipolar illness
5	Any relative with documented substance abuse
5	Any relative with possible bipolar illness
2	First degree relative with possible recurrent unipolar MDD
2	First degree relative with diagnosed related illness: anxiety disorders, eating disorders, ADD
0	None of the above or no family psychiatric illness
	Total Score = 20

Assessment:

Axis I Mood Disorder Dx: (Use DSM-IV cod)

Current Episode: 296.4 296.5 296.6 296.7 296.8 296.7

Lifetime: 296.2 296.3 295.7 Other

BP I BP II Cyclothymia BP NOS Unipolar MDD Dysthymia

Schizoaffective BP Schizoaffective UP Other

Other Axis I: _____

Axis II: _____

Axis III: _____

Axis IV: (stressors) _____

Axis V: (GAF) Current Month = _____ Past Year: Best = _____ Worst = _____

Current Month: CGI-BP-Depression _____ CGI-BP-Elevation _____ CGI-BP overall _____

GAF Scale (use only if used, definitions)

71-80: No more than slight impairment in functioning, varying degree of every day worry and problems that sometimes get on hand. Minimal symptoms may or may not be present.

61-70: Some mild symptoms (e.g. depressed mood and mild insomnia) OR some difficulty in several areas of functioning, but generally functioning pretty well, has some meaningful interpersonal relationships, and most untrained people would not consider him "sick".

51-60: Moderate symptoms OR generally functioning with some difficulty (e.g. few friends and flat affect, depressed mood and pathological self-doubt, euphoric mood and pressured speech, moderately severe antisocial behavior).

41-50: Any seriously symptomatic or impairment in functioning that most clinicians would think obviously requires treatment or attention (e.g. suicidal preoccupation or gesture, severe OC rituals, frequent anxiety attacks, serious antisocial behavior, compulsive drinking, mild but definite manic syndrome)

31-40: Major impairment in several areas, such as work, family relationships, judgement, thinking or mood (e.g. depressed who avoids friend, neglects family, unable to do housework), OR some impairment in reality testing or communication (e.g. speech is at sometimes obscure, irrelevant), OR single suicide attempt

21-30: Unable to function in almost all areas (e.g. stays in bed all day) OR behavior is considerably influenced by either delusional hallucinations OR serious impairment in communication (e.g. sometimes incoherent or unresponsive) or judgement (e.g. acts grossly inappropriately)

Clinical Monitoring: Treatment and Symptoms

Name # _____ Physician _____
 Others: _____

Visit type _____
 See PAST WEEK
 Much +2 _____ Usual /None _____
 None -2 _____
 DEPRESSION
 Sleep _____ Hrs
 Interest _____
 Guilt/SE _____
 Energy _____
 Concent/Dist _____
 Appetite _____
 PMR/PMA _____
 SI _____
 ELEVATIO _____
 Wt/Estem _____
 Need for sleep _____
 Talking _____
 FO/Racing _____
 Disruptable _____
 GoalDirected Activity /PMA _____
 High Risk Behavior _____

Rate each based on SCID Criteria ? 1 2 3
 Current Depression Since your last appointment (in the last month) ... has there been a period of time when you were feeling down or depressed most of the day, nearly every day? What was it like? Did it last as long as two weeks?
 What about being able to do things you usually enjoy?
 What was it like? Did it last as long as 2 weeks?
 Current Mania or Hypomania Since your last appointment (in the last month) ... has there been a period of time when you were feeling so good or so hyper people thought you were not your normal self or you were so hyper you got in trouble? (Did anyone say you were manic?) (Was it more than just feeling good?)
 What about a period of time when you were so irritable that you would start fights or arguments?
 Over the past 10 days (since last visit) how many days have you been/had ...
 ... depressed most of the day _____ % Days
 ... any abnormal mood elevation _____ % Days
 ... any abnormal irritability _____ % Days
 ... any abnormal anxiety _____ % Days
 Over the past 10 days (since last visit) what is the longest period your mood was been normal? _____ Days
 Yes No - New Major Stressor, if yes _____
 Worst Adverse Effect _____
 Onset of mania, date / / _____ Early Late NA
 Yes No - Alcohol Abuse _____ HAS _____ Binge/Purge _____ + Psych tx ER Hosp
 Yes No - Substance Abuse _____ Migraine HAS _____ + Gen Med tx ER Hosp
 Yes No - Significant Medical Illness, if yes _____ Weight _____
 Involvement in Role: -2 = much less 0 = usual +2 = much more 9 = N/A
 _____ Gait/ Employment _____ Parenting _____ Homeshoes _____ Student _____ Recreation _____ Unemployed _____ Disabled

Selected Menial Status Severity (PI) _____ IOR _____ OCD _____
 Hallucinations _____ Delusions _____
 Last Labs Date / /
 Lp _____ Valpr _____ CBZ _____
 Creatr _____ TSH _____ FT4 _____
 WBC _____ HCT _____ Us, g=1 _____
 Clinical Status
 SCID Depression _____ IFSCID Negativ _____
 Mania _____ Confirmed S _____
 Mixed/Cycling _____ Requiring _____
 Hypomania _____ Recovering _____
 Other Dx _____

Current Medication
 Dose reg 24 hr used 7 days Mg Missed 24 hr used 7 days
 Mood Stabilizers _____
 Anticholinergics _____
 Antidepressants _____
 Antipsychotics _____
 Psychosocial Interventions /mo ECT /mo Other /mo
 Yes No - Significant Noncompliance, if yes _____

Advance Effects
 Near=0 Mild=1 Mod=2 Marked=3
 Tremor _____
 Dry Mouth _____
 Sedation _____
 Constipation _____
 Diarrhea _____
 Headache _____
 Poor Memory _____
 Other _____
 EPS _____

Other Interventions
 Review Practical Tables for _____
 Baseline Laboratory Assessment _____
 Teach Daily Mood Charting _____
 Collaborative Care video _____
 Workbook _____
 Treatment Contract _____
 Referral to: _____
 Randomized study entry _____

Follow-up with _____
 Pathway _____