

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ANTİDEPRESAN SAĞALTIMI ALTINDA MANİK
KAYMA GELİŞTİREN HASTALARIN MANİK
KAYMA SONRASI KLİNİK GİDİŞ, YAŞAM KALİTESİ
İLE NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER AÇISINDAN İKİ
UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞU VE MAJOR
DEPRESİF BOZUKLUK, YİNELEYİCİ TİP TANILI
HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. BAŞAK BAĞCI

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ANTİDEPRESAN SAĞALTIMI ALTINDA MANİK
KAYMA GELİŞTİREN HASTALARIN MANİK
KAYMA SONRASI KLİNİK GİDİŞ, YAŞAM KALİTESİ
İLE NÖROBİLİŞSEL İŞLEVLER AÇISINDAN İKİ
UÇLU DUYGUDURUM BOZUKLUĞU VE MAJOR
DEPRESİF BOZUKLUK, YİNELEYİCİ TİP TANILI
HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. BAŞAK BAĞCI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYŞEGÜL ÖZERDEM

İZMİR-2013

İÇİNDEKİLER

sayfa no

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
TÜRKÇE ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
<u>1. GİRİŞ VE AMAC</u>	5
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	9
2.1. Tarihçe: İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunun Tarihsel Kökenleri	9
2.2. İki Uçlu Bozukluk	10
2.2.1. İki Uçlu Bozukluk: Sıklık ve Yaygınlık	
2.2.2. İki Uçlu Bozukluk: Etiyoloji	
2.2.2.1. Genetik Etkenler	
2.2.2.2. Biyokimyasal Etkenler	
2.2.2.3. Ruhsal ve Toplumsal Etkenler	
2.2.3. İki Uçlu Bozukluk ve Eş Tanı	
2.2.4. İki Uçlu Bozukluk ve Yaşam Kalitesi	
2.2.5. İki Uçlu Bozukluk ve Nörobilişsel İşlevler	
2.3. Duygudurum Bozukluklarında Tanı ve Sınıflandırma	16
2.4. İki Uçlu Spektrum.....	22
2.5. Antidepresan Kullanımına Bağlı Mani veya Hipomani	24

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Örneklem	29
3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri	
3.1.2. Dışlama Ölçütleri	
3.1.3. Hasta Seçimi	
<u>3.1.3.1. Manik Kayma Grubu (MK)</u>	
<u>3.1.3.2. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu (İDDB)</u>	
<u>3.1.3.3. Major Depresif Bozukluk Yineleyici Tip Grubu (Tek Uçlu Depresif Bozukluk) (YMDB)</u>	
<u>3.1.3.4. Nörobilişsel Test Uygulanan Hasta Grubu</u>	
3.2. Ölçüm Araçları	32
3.2.1. Tanısal Ölçümler	
3.2.2. Hastalık Şiddeti Ölçümleri	
3.2.2.1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği – 17 (HAMD-17) (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS–17)	
3.2.2.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (Young Mania Rating Scale – YMRS)	
3.2.2.3. Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (KGDÖ) (Clinical Global Impressions Scale) (CGI)	
3.2.2.4. İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD) (The Global Assessment of Functioning Scale–Modified – GAF)	
3.2.3. Yaşam Kalitesi Değerlendirme	
3.2.4. Nörobilişsel Değerlendirme	
3.2.4.1. Winconsin Kart Eşleme Testi (Winconsin Card Sorting Test, WCST)	
3.2.4.2. Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test)	

3.2.4.3. Görsel Kopyalama (<i>Visual reproduction</i>)	
3.2.4.4. Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi (<i>Digit Symbol</i>)	
3.2.4.5. İz Sürme Testi (<i>Trail Making Test A ve B</i>)	
3.2.4.6. Sayı Dizisi Testi (<i>Digit Span</i>):	
3.2.4.7. Stroop Testi	
3.2.4.8. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (<i>Auditory Consonant Trigrams</i>)	
3.2.4.9. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (<i>Controlled Oral Word Association Test</i>)	
3.2.4.10. Kategori Akıcılık Testi (<i>Category fluency</i>)	
3.3. Araştırılan Değişkenler.....	38
3.3.1. Sosyodemografik Veriler	
3.3.2. Aile Öyküsü	
3.3.3. Klinik Özellikler	
3.3.4. Tedavi Özellikleri	
3.3.5. Yaşam Kalitesi	
3.3.6. Nörobilişsel Test Puanları	
3.4. İstatistiksel Analizler	40
<u>4. BULGULAR</u>	42
4.1. Tanı.....	42
4.2. Sosyodemografik Veriler	42
4.2.1. Cinsiyet	
4.2.2. Yaş ve Eğitim Yılı Ortalamaları	
4.2.3. Medeni Durum ve Çalışabilirlik Durumu	
4.3. Psikiyatrik Eş Tanı.....	43

4.4. Aile Öyküsü.....	44
4.5. Manik Kayma Grubunun Klinik Özellikleri.....	45
4.6. Hastalık Başlangıç Yaşı ve Toplam Hastalık Süresi	46
4.7. Grupların Duygudurum Dönemi Özellikleri.....	47
4.7.1. Yaşam Boyu Toplam Duygudurum Dönemi Sayısı, Süresi ve Sıklığı	
4.7.2. Yaşam Boyu Toplam Depresif Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığı	
4.7.3. Yaşam Boyu Toplam Manik Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığı	
4.7.4. Yaşam Boyu Toplam Karma Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığı	
4.7.5. Yaşam Boyu Toplam Hipomanik Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığı	
4.7.6. Yaşam Boyu Toplam Mani, Karma, Hipomanik Dönem Sayısı ve Sıklığı	
4.7.7. İlk Duygudurum Dönemi Depresyon Olan İDDB ve MK Grubunun İlk Yükselme Dönemi Öncesi ve Sonrası Hastalık Süresi, Toplam Duygudurum Dönemi Sayısı ve Sıklığı	
4.7.8. MK Grubunun MK Öncesi ve Sonrası Hastalık Süresi, Toplam Dönem Sayısı ve Sıklığı	
4.8. Özkıyım Girişimi ve Hastaneye Yatış	54
4.9. Tedavi.....	55
4.10. Yaşam Kalitesi.....	56
4.11. Nörobilişsel Testler.....	57
4.12. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (WHOQOL-Bref) Alt Ölçekleri ve Nörokognitif Test Sonuçları için Uygulanan Regresyon Analizi Sonuçları	60
4.12.1. WHOQOL-Bref	
4.12.1.1. WHOQOL-Bref ve Demografik Özellikler	
4.12.1.1.1. WHOQOL-Bref: Yaş, Cinsiyet, Çalışabilirlik Durumu	

4.12.1.1.2. WHOQOL-Bref: Medeni Durum

4.12.1.1.3. WHOQOL-Bref: Eğitim Yılı

4.12.1.2. WHOQOL-Bref ve Klinik Özellikler

4.12.1.2.1. WHOQOL-Bref: Başlangıç Yaşı, Özkiyim Girişimi ve Hastane Yatış Sayısı

4.12.1.2.2. WHOQOL-Bref: Psikiyatrik Komorbidite

4.12.1.2.3. WHOQOL-Bref: Son Klinik Durum

4.12.1.2.4. WHOQOL-Bref: Toplam Hastalık Süresi

4.12.1.2.5. WHOQOL-Bref: Toplam Duygudurum Dönemi Sayısı

4.12.1.2.6. WHOQOL-Bref: DD Dönemi ile Geçirilen Toplam Süre

4.12.1.2.7. WHOQOL-Bref: Depresif Dönem Sayısı

4.12.1.2.8. WHOQOL-Bref: Depresif Dönem İçinde Geçirilen Süre

4.12.1.2.9. WHOQOL-Bref: Depresif Dönem Sıklığı

4.12.2. Nörobilişsel Testler

5. TARTIŞMA	64
6. SONUC VE ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	81
8. EKLER	90

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1. İki Uçlu Spektrum

Tablo 2. Akiskal'ın önerdiği İDDB gelişimi açısından risk faktörleri

Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre dağılımı

Tablo 4. Nörobilişsel test uygulanan hastaların dağılımı

Tablo 5. SCID-1'e göre tanı dağılımları

Tablo 6. Grupların cinsiyet, yaş ve eğitim yılı ortalamaları

Tablo 7. Grupların çalışabilirlik durumu

Tablo 8. Grupların psikiyatrik komorbidite dağılımları

Tablo 9. Grupların akrabalarında olan psikiyatrik hastalık öyküsüne göre dağılımı

Tablo 10. Manik Kayma sırasında kullanılan antidepresan grupları

Tablo 11. Manik Kayma sırasındaki psikiyatrik tanı dağılımı

Tablo 12. Grupların başlangıç yaşına ve toplam hastalık süresine göre dağılımı

Tablo 13. İDDB ve Manik Kayma grubunun ilk yükselme dönemine göre dağılımı

Tablo 14. Manik Kayma grubunun spontan mani, hipomani/karma dönem sayılarının dağılımı

Tablo 15. Grupların son klinik durumlarının dağılımı

Tablo 16. Grupların toplam DD dönem sayısı, süresi ve sıklığına göre dağılımı

Tablo 17. Grupların toplam Depresif Dönem sayısı, süresi ve sıklığına göre dağılımı

Tablo 18. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu ve Manik Kayma grubunun toplam Mani, Karma ve Hipomanik Dönem sayı, süre ve sıklığına göre dağılımı

Tablo 19. İlk duygudurum dönemi depresyon olan İDDB ve Manik Kayma grubunun ilk yükselme dönemi öncesi ve sonrası karşılaştırılan klinik verileri

Tablo 20. Manik Kayma grubunun manik kayma öncesi ve sonrası karşılaştırılan klinik verileri

Tablo 21. Grupların duygudurum dengeleyici kullanımına göre dağılımı

Tablo 22. Grupların antipsikotik kullanımına göre dağılımı

Tablo 23. Grupların tedavi dağılımı

Tablo 24. Grupların WHOQOL-Bref puan dağılımları

Tablo 25. Grupların Nörobilişsel Test sonuçları

KISALTMALAR:

DSM-IV-TR:	Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)
ICD-10:	Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-10 (International Classification of Diseases)
SCID-I:	DSM-IV-TR için yapılandırılmış klinik görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR)
İDDB:	İki uçlu Duygudurum Bozukluğu grubu
İDDB-1:	İki uçlu Duygudurum Bozukluğu tip 1
İDDB-2:	İki uçlu Duygudurum Bozukluğu tip 2
MK:	Antidepresan tedavi altındayken manik kayması olanlar
YMDB:	Yineleyici Major Depresif Bozukluk
AB:	Anksiyete Bozuklukları
OKB:	Obsesif Kompulsif Bozukluk
DD:	Duygudurum
DDD:	Duygudurum dengeleyici
AD:	Antidepresan
AP :	Antipsikotik
AAP:	Atipik Antipsikotik
CGI:	Genel klinik değerlendirme ölçeği (Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder)
GAF:	İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (Global Assessment of Functioning Scale)
HAMD-17:	Hamilton Depresyon Ölçeği-17 maddelik
YMDÖ:	Young Mani Derecelendirme Ölçeği
WHOQOL-Bref:	Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form
SPSS:	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)
NBT:	Nörobilişsel test
YK:	Yaşam kalitesi
EKT:	Elektrokonvulsif tedavi

TEŞEKKÜR

Eğitimimde büyük emeği olan, kendisinden çok şey öğrendiğim, yeni bir şeyler öğrenme heyecanımı hep aktif tutan, akademisyenliği, etik değerleri ve hayata dair birçok konuda kendime örnek aldığım, değerli bilim insanı Prof. Dr. Zeliha Tunca'ya,

Tezimin her aşamasında ve zor günlerimde desteğini esirgemeyen, eğitim sürecime büyük katkısı olan, araştırmacı kimliği ve klinisyenliği ile bana hep örnek olmuş, ilerici fikirleri ile ufkumu açmış, her şeyin bir arada yapılabileceğini öğreten ve daha birçok şeyi öğrendiğim sevgili hocam Prof. Dr. Ayşegül Özerdem'e,

Asistanlığım süresince, keyif alarak çalıştığım ve çok şey öğrendiğim, rahatlatan ve samimi tarzıyla kendime çok yakın hissettiğim, abla olarak gördüğüm, Prof. Dr. Berna Binnur Akdede'ye,

Bu yıla kadar eğitim programımızı özenle hazırlayıp konuları titizlik ile seçen, sorgulamayı ve cevap aramayı çok iyi öğreten, öğrencisi olduğum için kendimi şanslı ve mutlu hissettiğim, sevgili abim, Prof. Dr. Tunç Alkın'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimime olan katkılarından dolayı hocalarım; Prof. Dr. Köksal Alptekin'e, Prof. Dr. Can Cimilli'ye, Doç. Dr. Elif Onur Aysevener'e, bir süre önce bölümden ayrılmış olan Prof. Dr. Yıldız Akvardar'a, Prof. Dr. Beyazıt Yemez'e ve Prof. Dr. Ayşegül Yıldız'a,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim, arkadaşlıklarından keyif aldığım, Doç. Dr. Halis Ulaş'a ve Uzm. Dr. Selma Polat'a,

Tezimin istatistik analizlerinin yapılmasında yardımcı olan, tanımış olmaktan dolayı mutlu olduğum, desteğini ve yardımını esirgemediği için sevgili arkadaşım Uzm. Dr. İ. Tolga Binbay'a,

Eğitimime katkılarından dolayı; Çocuk Psikiyatrisi, Nöroloji ve İç hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım kıdemlilerim; Uzm. Dr. Selçuk Şimşek, Uzm. Dr. Deniz Özbay, Uzm. Dr. Aslı Çiftçi ve Uzm. Dr. Arzu Bilgin ile diğer tüm kıdemlilerime,

Asistanlık eğitimine birlikte başladığım, dostluğunu ve arkadaşlığını hep yanımda hissettiğim, zor günlerimde bana destek olan biricik arkadaşım Uzm. Dr. Yaprak Çilem Yalçın Arslan'a,

Tezimi yaparken yardımını esirgemeyen, kardeşim gibi yakın hissettiğim, samimiyeti ve içtenliği için Dr. H. Ece Arat'a,

Asistanlığım süresince Psikiyatri Anabilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan ve arkadaşlıklarından keyif aldığım, tanımış olmaktan dolayı mutlu olduğum, birçok şeyi öğrendiğim ve birçok şeyi paylaştığım, değerli arkadaşlarım; Dr. Levent Var, Dr. Nefize Yalın, Dr. Deniz Ceylan, Dr. Sinem Yeşilyurt, Dr. Ulaş Onur Ağdanlı, Dr. Zeliha Ersoy, Dr. Mehmet Kavurma, Dr. Burcu Ünal, Dr. T. Selim Bilgin, Dr. Havva Afşaroğlu, Doç. Dr. Ahmet Topuzoğlu, Dr. Onur Küçükçoban, Dr. Güneş Ş. Can, Dr. Emre Mısırs, Dr. Ebru Onrat, Dr. Berkant Sağır, Dr. Ş. Saygın Demir'e,

Emekleri ve arkadaşlıkları için; psikiyatri hemşirelerine, personeline, servis, poliklinik ve anabilimdalı sekreterleri ile psikolog arkadaşlarıma,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim ve öğreneceğim hastalarım,

2005 yılında kaybettiğim, kızı olmakla gurur duyduğum, kendime örnek aldığım, varlığını her zaman yanımda hissettiğim sevgili babam Ali Fuat Küçükkarakurt'a, hayatım boyunca sevgisini, desteğini ve emeğini esirgemeyen başta sevgili annem Tülin Küçükkarakurt olmak üzere tüm aileme,

Hayatı paylaştığım, zor günlerimde sevgisi ve desteği ile beni ayakta tutan, uzmanlık eğitimime başlamam için bana cesaret veren, eğitimim süresince göstermiş olduğu özverisinden ve sabrından dolayı en yakın arkadaşım, dostum ve sevgili eşim Uzm. Dr. Mustafa Bağcı'ya,

Hayatıma anlam katan, büyürken beni de büyüten, canım kızım Doğa Bağcı'ya

Kendimi ait hissetmekle gurur duyduğum ve mutlu olduğum bu geniş aileye, en içten teşekkürlerimi sunarım.

DR. BAŞAK BAĞCI

ÖZET:

Antidepresan Sağaltımı Altında Manik Kayma Geliştiren Hastaların Manik Kayma Sonrası Klinik Gidiş, Yaşam Kalitesi ile Nörobilişsel İşlevler Açışından İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu ve Major Depresif Bozukluk, Yineleyici Tip Tanılı Hastalarla Karşılaştırılması

Dr. Başak Bağcı

Yazışma Adresi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İnciraltı/İzmir

e-mail: basak_bagci@yahoo.com

Amaç ve Hipotez: Bu çalışmada, antidepresan (AD) tedavi altında manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren hastaların (MK) kayma sonrası klinik gidiş özellikleri, bugünkü yaşam kaliteleri ve bilişsel işlevlerinin; iki uçlu duygudurum bozukluğu (İDDB) ve major depresif bozukluk, yineleyici tip (YMDB) tanılı hastalarla karşılaştırılarak; ne gibi farklılıklar gösterdiklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, MK grubuna (s=41), İDDB grubuna (s=54) ve YMDB grubuna (s=38), olmak üzere toplam 133 hasta alındı. Kayma, AD tedavisine başlanmasından ya da doz artımından sonraki 6-8 hafta içerisinde mani, karma veya hipomani belirtileri gelişmesi olarak tanımlandı. Hastaların tümüyle SCID-I görüşmesi yapıldı. Hastaların tıbbi bilgilerini içeren tüm dosya ve diğer belgeleri incelendi, gerekli durumlarda aile bireyleriyle de görüşme yapılarak tanıları doğrulandı. Hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla, özbildirime dayalı Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (WHOQOL-Bref) kullanıldı. Çalışmaya alınan hastalar arasından belirli ölçütleri karşılayanlara; dikkat, bellek, yürütücü işlevleri ölçen bir dizi nörobilişsel test (NBT) uygulandı. Sosyodemografik ve klinik veriler, WHOQOL-Bref ve NBT puanları; ANOVA, ki-kare, t-testi ve eşleştirilmiş t-testi ile değerlendirildi. WHOQOL-Bref ve NBT puanlarının karşılaştırılmasında, karıştırıcı faktörlerin etkilerinin dışlanması amacıyla regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: İDDB grubunda, ilk psikiyatrik belirtilerin başlangıç yaşı ortalaması (25.15 ± 7.37) istatistiksel olarak farklılık göstermese de hem MK grubundan (29.39 ± 10.37) hem de YMDB grubundan (28.13 ± 7.64) daha düşüktü ($p=0.061$). MK grubu hastalarının, MK sırasında en sık SSRI kullandıkları saptandı. Bunu, ikili etkili AD'lar izliyordu. MK grubundan 21 kişinin (%48.8) kayma sonrası spontan mani, hipomani veya karma dönemi olduğu ve MK grubunun, kayma öncesi daha sık duygudurum (DD) dönemi yaşadığı saptandı ($p=0.009$). İDDB

grubunun (7.89±5.33), MK (5.54±3.98) ve YMDB gruplarına (3.13±1.66) göre; MK grubunun, YMDB grubuna göre; yaşam boyu toplam DD dönem sayıları daha fazlaydı (p<0.001). İDDB (0.79±0.50) ve MK (0.76±0.63) grubunun, yaşam boyu DD dönem sıklıkları birbirine benzerdi. YMDB grubu (0.37±0.26), her iki gruba kıyasla daha az sıklıkta DD dönemi geçiriyordu (p<0.001). İDDB grubunun, ortalama depresif dönem sayısı ve depresif dönemle geçirdikleri süre MK grubu ve YMDB grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken (sırasıyla; p=0.025, p=0.038; p=0.002, p<0.001); MK ve YMDB gruplarının depresif dönem sayısı ve depresif dönemle geçirdikleri süre birbirine benzerdi. İDDB grubunda (%83.3) hastaneye yatış oranı, hem MK (%68.3) hem de YMDB grubundan (%36.8); MK grubunda yatış oranı da YMDB grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). MK ve İDDB gruplarında DD dengeleyici ve antipsikotik kullanımlarının benzer olduğu ancak AD kullanımından kaçınıldığı görüldü. İDDB grubunun hem fizik hem de psikolojik WHOQOL-Bref puan ortalamaları, YMDB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; p=0.007, p<0.001). MK grubunun kategori akıcılık testi toplam kelime sayısı (23.58±4.48), İDDB grubuna (19.77±4.33) göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.021).

Sonuç: Antidepresan tedavi altındayken görülen manik, karma veya hipomanik kayma durumu tek uçlu ve iki uçlu bozukluk arasında bir geçişi yansıtıyor gibi gözükmektedir. MK yaşayan hastaların klinik özelliklerine dayanılarak, bu hastaların İDDB'na yönelik tedavi almalarına rağmen, kayma sonrası tekrarlayan spontan mani, karma ya da hipomanik dönemlerinin olduğu görülmektedir. Hastalığın seyrinin, herhangi bir AD tedavinin basit bir yan etkisinden ziyade genetik bir yatkınlığın sonucu olması daha olasıdır. Depresif dönemleri uzun süren ve sık tekrarlayan tek uçlu depresyon tanılı hastalara odaklanan ileriye dönük özellikteki çalışmalar, kayma fenomeninin etyopatogenezi ve klinik özelliklerini açıklığa kavuşturacaktır.

Anahtar Kelimeler: Manik Kayma, Unipolar Depresyon, İki Uçlu Bozukluk, Antidepresanlar

Summary:

Comparison of Patients Experiencing Manic Switch Under Antidepressant Treatment With Patients with Major Depressive Disorder, Recurrent Type and Bipolar Affective Disorder: Neurocognitive Functions, Quality of Life and Course of Illness After Manic Switch

Dr. Başak Bağcı

Corresponding address: Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Narlıdere, 35340

Izmir

e-mail: basak_bagci@yahoo.com

Objective: The objective of this study is to compare patients experiencing manic, mixed or hypomanic switch under antidepressant medication (S) with patients with the bipolar affective disorder (BD) and major depressive disorder, recurrent type (unipolar depression=UD) with regard to course of illness, current quality of life and neurocognitive functions.

Method: One hundred and thirty three patients with either manic switch (S; n=41), or BD (n=54), or UD (n=38) were included in the study. Switching was defined as manic, mixed and hypomanic symptoms that occurred within the first 6-8 weeks of treatment with an antidepressant medication or the dosage increase. Diagnosis was confirmed with SCID-I interview in all participants. Medical charts and all other related documents of the patients were reviewed for an accurate psychiatric history. The World Health Organization Quality of Life Questionnaire-Short Form (WHOQOL-BREF) was used for evaluation of quality of life. A Neurocognitive test battery (NT) was used to measure attention, memory and executive functions in patients were eligible for testing. The socio-demographic and clinical data, WHOQOL-Bref and NT scores were evaluated by ANOVA, chi-square, t-test and paired t-test. Regression analysis was performed in order to exclude the effects of confounding factors in the comparison of WHOQOL-Bref and NT scores.

Results: In the BD group, the average onset age of the first psychiatric symptoms (25.15 ± 7.37 years) was lower than both the S group (29.39 ± 10.37 years) and the UD group (28.13 ± 7.64 years). However the difference was statistically non-significant ($p=0.061$). Specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) were the most frequently used antidepressants followed by the antidepressants with dual neurotransmitter effect in the switchers at the time of the manic switch. Twenty one patients from the S group (48.8%) had spontaneous manic,

hypomanic and mixed episodes after switching and the S group also had significantly more frequent mood episodes before switching compared to after switching ($p=0.009$). The BD group had more total number of lifetime mood episodes (7.89 ± 5.33) than both the S (5.54 ± 3.98) and the UD groups (3.13 ± 1.66). The total number of lifetime mood episodes in the S group was significantly higher than that of the UD group ($p<0.001$). The BD (0.79 ± 0.50) and S groups (0.76 ± 0.63) were similar in frequency of lifetime mood episodes whereas the UD patients experienced less frequent mood episodes (0.37 ± 0.26) compared to the other two groups ($p<0.001$). The mean total number of depressive episodes and the time spent in depressive episodes were significantly lower in the BD group compared to both S and UD groups ($p=0.025$, $p=0.038$; $p=0.002$, $p<0.001$, respectively). The mean total number of depressive episodes and the time spent in depressive episodes were similar in S and UD patients. In the BD group the rate of hospitalization (83.3%) was significantly higher than both the S (68.3%) and the UD (36.8%) groups. Similarly, the S group had higher rate of hospitalization than the UD group ($p<0.001$). The S and BD groups, had similar rates of mood stabilizer and antipsychotic use. In both groups, antidepressant use was limited in contrast to the UD group. Both physical and psychological mean scores of WHOQOL-Bref in the BD group were significantly higher than the UD group ($p=0.007$, $p<0.001$, respectively). The total number of words in category fluency test was significantly higher in the S group (23.58 ± 4.48), compared to that of the BD group (19.77 ± 4.33) ($p=0.021$).

Conclusion: Switching to mania/hypomania during the course of an antidepressant treatment seems to be a transition phenomenon between unipolar and bipolar disorders. Based on the clinical features of the switchers, characterized by spontaneous manic/hypomanic recurrences after the first switching despite antibipolar treatment, the course of illness is more likely to be a consequence of a genetic liability rather than being a simple adverse effect of any specific antidepressant medication. Further prospective studies focusing on those UD patients who experience frequent and long lasting depressive episodes may elucidate the clinical features and the pathogenesis of the switching phenomenon.

Keywords: Manic switch, unipolar depression, bipolar affective disorder, antidepressants

1. GİRİŞ VE AMAC:

İki uçlu duygudurum bozukluğu tekrarlayan depresif, manik, hipomanik ya da karma doğadaki hastalık dönemleri ve arada belirtisiz dönemlerin olduğu kronik gidişli bir beyin hastalığıdır. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Akıl Hastalıklarının Tanısal ve İstatistiksel Sınıflandırma El Kitabı'nda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM - IV) (1), duygudurum bozuklukları (DDB) iki uçlu bozukluk I-II, major depresif bozukluk (tek hastalık dönemi ya da yineleyici), distimik bozukluk ya da siklotimi başlıkları altında ele alınır. Tıbbi durum ya da ilaç kullanımının doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olan manik ya da depresif doğadaki duygudurum dönemleri bu başlıkların dışında kalmaktadır. ICD (International Classification of Diseases) -10'da benzer bir yaklaşım getirmiştir (2). Major depresif bozukluğun zaman içinde ortaya çıkan manik, hipomanik ya da karma dönemlerle iki uçlu bozukluğa dönüşebildiği bilinmektedir (3, 4, 5, 6, 7). Literatürde iki uçlu bozukluk karşılığı yalnızca depresyonla giden duygudurum bozuklukları "tek uçlu bozukluk" olarak adlandırılabilir (8).

İki uçlu duygudurum bozukluğu, hastaların yaklaşık % 20-70'inde bir depresif dönemle başlar (9, 10, 11). İDDB'nun gidişinde tüm hastalık dönemlerinin önemli oranını depresif dönemler oluşturmaktadır (12, 13, 14). İlk hastalık dönemi depresyon olarak başlayan bireylerde İDDB tanısı uzun bir süre gecikmektedir (4, 11, 15). Ghaemi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (1999) hastaların ilk ruh sağlığı birimine başvuruları ile iki uçlu bozukluk tanısı koyulması arasında geçen süre ortalama 7,5 yıl olarak saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise bu sürenin 8-12 yıl olduğu, en sık koyulan yanlış tanının tek uçlu bozukluk olduğu ifade edilmiştir (11). Ghaemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İDDB tanısı olan hastaların %40'nın tanı almadan önce Major depresif bozukluk tanısı ile takip edildiği gösterilmiştir (4). Amerika'da bir hasta derneğinin yaptığı iki çalışmada, İDDB tanısı olan hastaların ilk muayenelerinde yanlış tanı oranı %73 ve %69 olarak saptanmış, yanlış tanıların çoğunluğunu tek uçlu bozukluğun oluşturduğu belirtilmiştir (16). Bu hastaların tek uçlu bozukluk gibi tek başına antidepresan ile tedavi edilmeleri manik kayma, tedavi direnci, döngü hızlanması ve yeti yitimine neden olabilmektedir (3, 4, 5, 6, 7, 11).

Angst ve arkadaşları 1900 ile 1989 yılları arasında, geriye dönük arşiv araştırması ile depresif hastaların (tek uçlu bozukluk depresif dönem ve iki uçlu duygudurum bozukluk depresif dönem tanısı olan hastalar) dosyalarını incelemişler, herhangi bir antidepresanın kullanılmadığı 1920-1943 dönemi ile sağaltımda ağırlıklı olarak antidepresanların kullanıldığı

1958-1988 dönemini karşılaştırmışlar, tek uçlu bozukluk ve iki uçlu bozukluk tanılı hastalarda kayma oranlarının benzer olduğunu bulmuşlardır. Araştırmanın sonucunda manik kaymanın sadece antidepresanlarla değil, hastalığın doğal gidişi ile de ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır (17, 18, 19). Antidepresan ilaçların manik kaymadaki rolleri henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Tek uçlu bozukluk tanısıyla izlenmekte iken antidepresana bağlı gelişen manik/hipomanik kaymanın gizli bipolarite belirtisi olabileceği öne sürülmüştür (17, 20, 21, 22).

Tedaviye bağlı gelişen mani, karma veya hipomani döneminin İDDB’u altında sınıflandırılması gerektiği görüşü yaygın olarak kabul edilmesine rağmen (20, 21, 23, 24, 25, 26, 27), antidepresana bağlı gelişen mani, karma veya hipomani dönemi DSM-IV sınıflamasında “Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu” başlığı altında sınıflandırılmaktadır. DSM-IV’de henüz yer almasa da Akiskal, antidepresana bağlı mani\hipomani yaşayan hastaları “İki uçlu duygudurum bozukluğu-tip 3” olarak adlandırmıştır (12). DSM-IV’te duygudurum bozuklukları ile ilgili sınıflandırmanın DSM-5’te tekrar gözden geçirilmesi birçok çalışmada önerilmiştir (11, 24, 26). DSM-5’in şu anki halinde herhangi bir ilaç veya maddenin alımı ya da kesilmesiyle ortaya çıkan manik dönem madde ile açığa çıkan iki uçlu bozukluk (Substance-Induced Bipolar Disorder) olarak adlandırılmıştır. DSM 5’te antidepresan tedavi (ilaç ya da EKT) sırasında ortaya çıkan ve tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde inatla süren manik dönemin tam bir manik dönem tanısını hak ettiği, ancak AD kullanımını takiben ortaya çıkan irritabilite ya da ajitasyon gibi bir ya da iki belirtinin bu tanı için yeterli görülmediği belirtilmektedir. Bu yaklaşım ile ilaç etkisi altında ortaya çıkan mani belirtileri ilk kez iki uçlu bozukluk tanısı için kabul edilmiş olmaktadır (28).

Nörobilişsel işlevler, İDDB’nun yaygın olarak etkilediği en önemli alanlardan biridir. Bozulmanın niteliğini ve niceliğini araştıran çalışmalarda, çeşitli nörobilişsel testler ve görevler kullanarak İDDB’u tanısı olan hastalar; şizofreni, tek uçlu depresif bozukluk tanılı hastalık gruplarıyla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış. İDDB’u tanısı olan hastaların yaygın nörobilişsel işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir (29, 30, 31, 32, 33, 34). Martino ve arkadaşları, İDDB hastalarının %38’de herhangi bir bilişsel alanda bozulma olmadığını ancak hastaların %22’de belirgin, %40’da ise bazı alanlarda bozulmalar olduğunu saptamışlardır (30). Sole ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, iki uçlu duygudurum bozukluğu tip 1 (İDDB-1) tanısı olan hastalar ile ilgili çalışmaların daha fazla olduğu, iki uçlu spektrumun diğer alt tiplerine ait fazla çalışma olmadığı belirtilmiştir (31). Bora ve arkadaşlarının, İDDB

hastalarının (s=45) ya da hasta akrabalarının (s=17) bilişsel performanslarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı 56 çalışmayı içeren bir gözden geçirme çalışmasında; hem hastalarda hem de akrabalarında, cevap inhibisyonu, yürütücü işlevler, sözel bellek ve uzun süreli dikkat bozukluklarının yaygın olduğu; işlem hızı, görsel bellek ve sözel akıcılıktaki bozulmanın sadece hastalarda gözlemlendiği belirtilmiştir. Hastalarda gözlenen psikomotor yavaşlamanın tedavi ve erken başlangıç yaşı ile ancak sözel bellekteki bozulmanın ise sadece erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Cevap inhibisyonundaki bozulmanın, İDDB için en belirgin nörobilişsel endofenotip adayı olabileceğini göstermişler; uzun süreli dikkat ve işlem hızında ki bozulmanın şizofreniden farklı olduğunu ve İDDB’da uzun süreli izlem çalışmalarının önemini vurgulamışlardır (35). Bazı çalışmalarda da, sözel belleğin en önemli aday olduğundan bahsedilmiştir (29). AD tedavi altında manik kayma geliştiren hastaların nörobilişsel işlevler açısından iki ya da tek uçlu hastalıktan hangisine daha yakın durduğu henüz araştırılmamıştır.

İki uçlu bozukluk yaşam boyu süren yineleyici bir hastalıktır. Hastaların doğru tanılarının konulamaması ya da çok geç konulması, uygun tedaviler alamamalarına yol açmakta, hastalık gidişini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Hastaneye başvurular ve yatışlar nedeniyle de hastalık maliyeti çok fazla artmaktadır (16). İDDB depresyonunun tanınması, unipolar depresyondan ayırt edilmesi, uygun tedavinin yapılmasını sağlayacak, hastalığa bağlı yeti yitimini, tedaviye direnci ve intihar girişimlerini önemli ölçüde azaltacaktır (15). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre (DSÖ); İDDB, erkeklerde yetiyitimine bağlı kayıp yıl hesaplamasında yedinci neden, kadınlarda ise, sekizinci neden olarak sıralanmıştır (31). İDDB tanısı olan kişilerin, büyük bir çoğunluğu DD dönemleri arasında işlevsellik düzeylerine dönerlerse de kimileri (%20-30) DD’da dalgalanmalar ve diğer rezidüel DD semptomları göstermeyi sürdürebilir. Eşik altı DD belirtileri, anksiyete bozukluğu ve alkol-madde kullanım bozukluğu gibi eş tanılar İDDB hastalarının yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen nedenler arasındadır (36). Bazı çalışmalarda, depresif belirtiler ile DD dönem sayısının yaşam kalitesindeki (YK) bozulmadan sorumlu olduğu gösterilmiştir (37). İDDB hastalarının %30-60’nın mesleki ve sosyal işlevselliğinde düzelme olmadığı ve nörobilişsel yetilerin işlevsellikte önemli bir role sahip olduğu da belirtilmiştir (31). DD dönemleri arasında yapılmış olan çalışmaların dışında, hem İDDB hem de tek uçlu bozukluğun depresif dönemlerinde yapılan çalışmalarda bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da hastaların yaşam kalitesi ve işlevselliklerinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir (38).

Hastaların yaşam kalitelerinde ki etkilenme görüldüğü gibi sadece DD dönemleri ile sınırlı değildir.

Antidepresan tedavi altındayken oluşan mani, hipomani ya da karma dönemlerin tanısı ve tedavisi ile ilgili tartışmalar hala güncelliğini korumaktadır. Tedaviyle ortaya çıkan manik kayma durumlarının klinikte nasıl bir gidiş gösterdiği hakkında bilgi açığı bulunmaktadır. İlk manik kaymanın ardından hastalık gidişini ve ilişkili biyolojik özellikleri iki uçlu bozukluk ve tek uçlu bozuklukla karşılaştıran çalışma ise bulunmamaktadır.

Bu çalışmada antidepresan tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren hastaların kayma sonrası klinik gidiş özellikleri, bugünkü yaşam kaliteleri ve bilişsel işlevlerinin spontan mani, karma veya hipomanik dönem geçirerek “iki uçlu duygudurum bozukluğu” tanısı konmuş hastalar ve major depresif bozukluk, yineleyici tip tanılı hastalarinki ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Hipotezlerimiz;

1. Antidepresan tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren hastaların major depresif bozukluk, yineleyici tip tanılı gruptan farklı olarak spontan manik, hipomanik ya da karma ataklar geçireceği varsayılmıştır.
2. Antidepresan tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren hasta grubuyla iki uçlu duygudurum bozukluğu tanılı hastaların klinik gidiş açısından benzer özellikte olacakları; major depresif bozukluk yineleyici tip tanılı gruptan farklı ve daha kötü gidiş gösterecekleri varsayılmıştır.
3. Antidepresan tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren grupta antipsikotik veya duygudurum dengeleyici kullanımının iki uçlu duygudurum bozukluğu grubununkine benzer özellikler göstereceği varsayılmıştır.
4. Yaşam kalitesi açısından antidepresan tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren ve iki uçlu duygudurum bozukluğu tanısı olan grupların birbirine benzer ve major depresif bozukluk yineleyici tip tanılı gruba göre daha bozuk bir yaşam kalitesi sergileyeceği varsayılmıştır.
5. Antidepresan tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren ve iki uçlu duygudurum bozukluğu tanılı grupların nörobilişsel işlevler açısından birbirine benzer ve major depresif bozukluk yineleyici tip tanılı gruba göre daha bozuk bir profil sergileyeceği varsayılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Tarihçe: İki Uçlu Duygudurum Bozukluğun Tarihsel Kökenleri:

Duygudurum bozuklukları çok eski çağlardan beri bilinir. Yunan ve Latin yapıtlarında, ağır çökkünlük ve mani dönemleri geçiren kişiler tanımlanmaktadır. Melankoli terimi, ilk olarak MÖ. beşinci yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Melankoli terimi yunanca kara anlamına gelen *melas* ve safra anlamına gelen *chole'den* türetilmiştir. Bugün ağır çökkünlük olarak bildiğimiz bozukluğa Hipokrat, *melankoli* adını vermiş ve bunu kara safra'ya bağlamıştı (16). Eski Yunanlılar yüksek duygudurumla kendini belli eden bir “*coşkulu delilik*” durumunun farkına varmışlardır. Bu durumun melankoliyle bağlantısına ise MS. birinci yüzyılda Efesli Soranus dikkatleri çekmiştir. Soranus maniyi kimi hastalarda melankoliyle nöbetleşe seyreden, azalıp çoğalan bir hastalık olarak tanımlamıştı. Ayrıca, manik ve melankolik özelliklerin aynı atak sırasında görüldüğü olgulardan bahsederek, günümüzde DSM-IV ve ICD-10'da karma dönemler olarak adlandırılan durumu tanımlamış gibi gözükmektedir (8). Kendisinden önce gelenler bu konuda ipucu vermiş olsada, Kapadokyalı Aretaeus (MS. 150) iki temel DD arasındaki bağlantıyı açıkça tanımlamış olmasıyla bilinir. Günümüzde İDDDB-1 diye tanımlanan mani ve depresyon dönemlerinin tek bir hastada görülmesi durumu ilk kez Aretaeus tarafından günümüzdeki tanımına oldukça yakın bir şekilde tanımlanmıştır. Arateus mani ve melankolinin aynı etiyolojik sürecin iki farklı görünümü olduğunu düşünmüştür. Arataeus aynı zamanda aşırı tepkisel, çabuk sinirlenen (irritabl) ve kolay uyarılabilir kişilerde mani, depresif kişilik özellikleri olanlarda melankolinin daha sık görülebileceğinden, yani karakter ile iki uçlu bozukluk arasındaki ilişkiden söz eden ilk kişidir (39).

1621 yılında, Robert Burton'un yazdığı “*Melankolinin Anatomisi*” DDB konusunda yazılmış ilk ingilizce metindir (8).

Jules Falret'nin 1851 yılında tanımladığı “*folie circulaire*” (döngüsel delilik) ve Jules Baillarger'in 1854 yılında tanımladığı “*folie a la double forme*” (çifte biçimli delilik) mani ve melankolinin bir arada görüldüğü durumları anlatmaktadır. Falret, mani ve melankoli arasındaki belirtilerin görülmediği dönemlerin önemini vurgularken; Baillarger ara dönemlerin olup olmadığını dikkate almadan aynı kişide mani ve melankoli durumlarının ortaya çıkmasını farklı bir klinik görünüm olarak görüyordu. Falret ve Baillarger, hastanın uzunlamasına izlenmesinin önemine vurgu yapmışlar ve prognozun özellikle kısa araların görüldüğü hastalarda kötü olduğunu vurgulamışlardır. Böylelikle hastalığın sürekli ve hızlı

döngülü biçimleri öngörölmüş oluyordu. 1882’de Alman psikiyatristi Karl Kahlbaum Falret’in görüşünü destekleyerek mani ve melankoli nöbetleri ile seyreden ve ara dönemlerde tam iyilik dönemi gösteren ayrı bir hastalık görüşünü savunmaya başlamıştı (39).

Sözünü ettiğimiz ilerlemeler 19. yüzyılın sonlarında Kraepelin’in önünü açmış, bir senteze varmasını sağlamıştır. Modern tanımlayıcı psikiyatrinin kurucu babası olarak bilinen Kraepelin’in amacı elinde bulunan teknik olanakların elverdiği ölçüde ruhsal hastalıkların etyopatogenezi bulmaya çalışmaktı. Çoğu insan Kraepelin’ in *dementia precox* ve *manik depresif psikoz* ayrımının psikiyatrinin modernleşmesinde en önemli sınıflandırma adımı olduğunu düşünürken, ayrımın hangi koşullar altında ve ne amaçla yapıldığını gözden kaçıır. Onun manik depresif psikoz kategorisi, günümüzde şizofreni olarak değerlendirilen psikotik durumları diğer psikotik durumlardan ayırma çabasının bir sonucudur. Kraepelin’ in bu çabaları çok sayıda çağdaş tarafından hiç kabul görmemiştir (39, 16). Kraepelin, ancak ikinci dünya savaşı sonrası Freudcu psikanalitik psikiyatriye savaş açan Amerikalılarca yeniden keşfedildikten sonra ön plana geçmiştir. 1970’li yıllarda psikanalizin kargaşasından kurtulmaya ve bir tıp disiplini olmaya çalışan Amerikalı psikiyatrlar, St. Louise’de Washington Üniversitesi kaynaklı bir grup oluşturmuşlar ve DSM-III ’ün atası kabul edilen Araştırma Tanı Ölçütlerini (Research Diagnostic Criteria, RDC) geliştirirken kendilerine çıkış noktası olarak Kraepelin’i almışlardır (39, 16). Kraepelin’in manik depresif hastalık kavramı yalnızca bütünleyici olmakla kalmamış; hastalığın görünümünün mizaç (temperament) özelliklerinden başlayarak depresif, karma, manik ve psikotik durumlara varan bir yelpazede yer aldığını öne sürerek, bizim bugün manik- depresif bozukluk spektrumu dediğimiz kavramı formüle etmiştir.

2.2. İki Uçlu Bozukluk:

2.2.1. İki Uçlu Bozukluk: Sıklık ve Yaygınlık:

İki uçlu duygudurum bozukluğu tekrarlayan depresif, manik ya da karma doğadaki hastalık dönemleri ve arada belirtisiz dönemlerin olduğu kronik bir beyin hastalığıdır. İDDB’nun, yaşam boyu prevalansı % 0.7-1.6 (ortalama %1.2) olarak saptanmıştır. İDDB-1, için %0.4-1.6; İDDB-2 için %0.5 ve siklotimi için % 0.4-1 olarak bildirilmektedir (1, 8).

İki uçlu bozukluğun başlangıç yaşı, tek uçlu bozukluğa göre daha erkendir. İDDB en sık 18-44 yaşları arasında başlar. Ancak, bu aralık çocukluk döneminden yaşlılık dönemine kadar

genişleyebilir. Yine de 50 yaşından sonra genellikle riskin azaldığı kabul edilir. Ailesel yüklülük bulunanlarda hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkar (40).

Major depresif bozukluk kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülürken; İDDB, cinsiyetler arasında çok belirgin fark göstermemektedir. Ancak, hastalığın gidişatı açısından cinsiyetler arası farklılık vardır. Örneğin; manik dönemler erkeklerde, depresif dönemler ise kadınlarda daha sık gözlenir. İDDB-1, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. İDDB-2, kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır. Hızlı döngülülük kadınlarda erkeklerden daha sık gözlenir (8, 41).

İDDB, hastaların büyük bir kısmında depresyon ile başlar (8, 9, 10, 11). İDDB-1 grubundaki hastaların yaklaşık %50-60'nın DD dönemlerine psikotik bulgular eşlik etmektedir (16, 29). İDDB olan hastaların %14-50'de hastalık gidişi içinde bir dönemde hızlı döngülülüğün görülebildiği bildirilmektedir. Sınırdaki hipotiroidizm, menapoz, alkol, yatıştırıcı ya da uyarıcı ilaçlar ve kafein kötü kullanımı ile uzun süreli yüksek doz AD kullanılması hızlı döngülülüğe yol açan etkenler arasındadır (8, 16). STAR-D çalışmasında, ailedeki ölümle sonuçlanmış özkıyım öyküsü varlığı ailedeki DDB öyküsü ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (42). İDDB'da yaşam boyu özkıyım girişimi, hastaların yaklaşık üçte birinde söz konusu iken, bu oran tek uçlu depresyondaki risk oranının iki katı civarındadır. İDDB hastalarının en az yarısı bir kez özkıyım girişiminde bulunur. Özkıyım girişimleri ve düşünceleri birey depresif veya karma dönemde olduğunda daha sık gözlenir. Özkıyım riskini arttıran etmenler arasında; hastalığın erken başlaması, ilk hastalık döneminin depresyon olması, anksiyete ve alkol-madde kullanım bozukluklarının eşlik etmesi, ailede özkıyım öyküsü, düşük benlik saygısı, yakın zamanda stresli yaşantı ve öyküde çocukluk çağı travması bulunması sayılmaktadır (36).

2.2.2. İki Uçlu Bozukluk: Etiyoloji:

Biyolojik ve psikososyal etkenlerin birbirleri ile etkileşerek duygulanım bozukluklarına neden oldukları kabul edilmektedir.

2.2.2.1. Genetik Etkenler:

İki uçlu duygudurum bozukluğu'nda, genetik geçişin önemi çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Aile ve kalıtım çalışmaları DDB olanların birinci derece akrabalarında hastalanma riskinin belirgin olarak yüksek olduğunu göstermektedir. İDDB'u için en büyük risk faktörlerinden biri ailede İDDB öyküsü olmasıdır. İDDB-1 tanısı olan hastaların birinci

derece akrabalarında, İDDB-1 görülme oranı (%4-24); İDDB-2 görülme oranı (%1-5) ile major depresif bozukluk görülme oranından (%4-24) daha yüksektir (8). İDDB hastalarının, birinci derece akrabalarında, İDDB görülme riskinin normal popülasyona göre, yaklaşık olarak 10 kat arttığı ve tahmini prevalansının %7-22 arasında olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (29). Major depresif bozukluk hastalarının, birinci derece akrabalarında tek uçlu bozukluk görülme oranı %5.5-28.4, İDDB görülme oranı ise %0.7-8.1 olarak saptanmıştır (8). STAR-D çalışmasında, çalışmaya katılan major depresif bozukluk tanılı hastaların yarısından fazlasının en az bir birinci derece akrabasında DDB (Major depresif bozukluk ya da İDDB; %56.5) saptanmıştır (40). İkiz çalışmaları sonuçlarına göre ise monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı %58-92, dizigot ikizlerde ise %16-35 arasındadır. Evlat edinme çalışmaları ise karışık sonuçlar vermektedir. Bu çalışmalarda da probandların biyolojik akrabalarında iki uçlu bozukluk için artmış risk saptanmıştır. Hem ikiz hem de evlat edinme çalışmalarının sonuçları birleştirildiğinde iki uçlu bozukluk ortaya çıkışında genetik geçiş kadar çevresel etkenlerin de etkili olduğu görülmektedir (43).

2.2.2.2. Biyokimyasal Etkenler:

Serotonin aktivitesinde azalma hem depresyonda hem İDDB’da, noradrenalin aktivitesinde azalma İDDB’nun depresif döneminde, serotonin aktivitesi azalmışken noradrenalin ve dopamin aktivitesinde artma İDDB’nun mani döneminde genellikle saptanmış olan bulgulardandır. Bu konuda yapılmış çalışmalar doyurucu ve tutarlı olmaktan uzaktır ve ancak genel bir açıklama olarak kabul görmektedir. Bazı hastalarda depresif dönemde artmış plazma kortizol düzeyleri, hem depresif hem mani döneminde DST (Deksametazon Supresyon Testi) supresyonunun olmayışı gibi hastalık için özgül olmayan bulgular mevcuttur. Sirkadiyen ritmi düzenleyen sistemdeki genetik bir defektin de İDDB etiyojisinde rolü olduğu ileri sürülmüştür. Tiroid hormonları merkezi sinir sisteminin işlevi ve gelişiminde çok önemli rol oynar. Tiroid işlev bozukluğu olan hastalarda, duygudurum dalgalanmaları ve bilişsel bozulma gibi birçok nöropsikiyatrik belirtiyeye rastlanmaktadır. Tiroid işlev bozukluğu major depresif bozukluk ve İDDB’da hastalığın başlaması, tedaviye direnç ve hızlı döngülülük ile ilişkilendirilmiştir (8, 44).

2.2.2.3. Ruhsal ve Toplumsal Etkenler:

Duygudurum bozuklukları için önerilen duyarlılaşma modeli (“kindling”) ilk DD dönemlerinin, genellikle bir çevresel stres sonrası ortaya çıkması, ancak daha sonraki DD dönemlerinin stresör olmaksızın ortaya çıkabileceği gözlemine dayanır. Bu kuramda, stresin

beyinde çeşitli nörokimyasal sistemlerde uzun süreli bozulmalar ya da olası nöronal kayıp yaratarak, psikososyal stresörlere duyarlılık yarattığı düşünülmektedir (8). STAR-D çalışmasında depresyon tanılı hastalardan, evli olan ya da beraber yaşayan hastaların daha büyük sıklıkla remisyona girdiği, sosyal desteğin tedaviye cevabın pozitif belirleyicisi olduğu saptanmış. Aynı çalışmada, yüksek gelir düzeyine sahip, iyi eğitim almış, full time işi olan katılımcıların sitalopram ile 1. basamak tedavisinde daha yüksek remisyon oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (45).

2.2.3. İki Uçlu Bozukluk ve Eş Tanı:

1990 ve 2010 yılları arasında yayınlanan İDDB ve anksiyete bozukluk (AB) komorbiditesi ile ilgili çalışmaların toplandığı ve analiz edildiği 2012 yılındaki bir yayında; epidemiyolojik çalışmalardan gelen verilere göre, İDDB hastalarının %74.9'nun yaşamlarının bir döneminde anksiyete bozukluk ek tanısı aldığı belirtilmiştir. Küçük örneklemler bazında çalışmalar, hastaların %31.8-37'nin iki veya daha fazla AB ek tanısı aldığı saptanmıştır. Ulusal komorbidite araştırması'na göre (The National Comorbidity Survey Replication; NCS-R) İDDB'da en sık görülen AB eş tanısı, sosyal anksiyete bozukluğu (%37.8), özgül fobi (%35.5) ve yaygın anksiyete bozukluğu (%29.6) olarak saptanırken; travma sonrası stres bozukluğu (%24.2), panik bozukluk (%20.1) ve obsesif kompulsif bozukluk'un (%13.6) yaygın olarak görüldüğünü belirtmişlerdir (46). Ülkemizde en sık saptanan ek tanı, obsesif kompulsif bozukluktur. Anksiyete Bozukluğu'nun İDDB ile birlikte bulunması, çoğu zaman belirtilerin karmaşık hale gelmesine, DD dönem sayısı ile depresif dönem sayısı ve süresinde artışa, ötimik dönem süresinde azalmaya, eşik altı DD belirtilerinde artışa, tedaviye yanıtta kötüleşmeye ve özkıyım riskinin artmasına yol açar. Bu nedenle, hastaların genel işlev düzeyi ve yaşam kalitesi düşmektedir (8, 36).

İDDB hastalarında; yaşam boyu alkol ve madde bağımlılığı ve kötüye kullanımı çok yüksektir. İDDB hastalarının %40-70'de madde kullanım bozukluğu öyküsü bulunmaktadır. Hastanın şimdiki ya da geçmişteki madde kullanım bozukluğu öyküsü; kötü gidiş, artmış özkıyım girişimleri, DD dönem süresi ile belirtilerinde artış ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açar (47). Madde kullanım bozukluğunun eşlik ettiği İDDB'da karma dönem, hızlı döngü ve disforik mani özellikleri daha sık görülmektedir. Kadın cinsiyet ve erken başlangıçlı İDDB bu ek tanı için risk etmenleri olarak bilinir (36, 48).

2.2.4. İki Uçlu Bozukluk ve Yaşam Kalitesi:

İDDB, genç erişkinlerde yetiyitimine neden olan en önemli hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, İDDB erkeklerde yetiyitimine bağlı kayıp yıl hesaplamasında yedinci neden, kadınlarda ise, sekizinci neden olarak sıralanmıştır (31). İDDB tanısı olan kişilerin, büyük bir çoğunluğu DD dönemleri arasında işlevsellik düzeylerine dönerlerse de kimileri (%20-30) DD'da labilite ve diğer rezidüel DD semptomları göstermeyi sürdürebilir. Eşik altı DD belirtileri, anksiyete bozukluğu ve alkol-madde kullanım bozukluğu gibi eş tanılar İDDB hastalarının yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen nedenler arasında yer almaktadır (36). Bazı çalışmalarda, depresif belirtiler ile DD dönem sayısının yaşam kalitesinde ki bozulmadan sorumlu olduğu gösterilmiştir (37). DD dönemleri arasında yapılmış olan çalışmaların dışında, hem İDDB hem de tek uçlu bozukluğun depresif dönemlerinde yapılan çalışmalarda bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da hastaların yaşam kalitesi ve işlevselliklerinde bozulmalar olduğu saptanmıştır (38).

Bazı çalışmalarda İDDB hastalarının, şizofreni hastalarına göre yaşam kalitelerinin iyi olduğu saptanırken; bazı çalışmalarda daha kötü bulunmuştur. Amini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, İDDB tanısı olan 59 hasta ile şizofreni tanısı olan 43 hastayı taburculuk sonrası birinci gün, dördüncü, sekizinci ve 12. haftalarda yaşam kaliteleri açısından karşılaştırmışlar. İDDB ve şizofreni tanılı hastalar arasında, yaşam kalitesi ölçeğinin 4 alt kategorisi içinde farklılık olmadığını, ancak İDDB grubunda, yaşam kalitesi ölçek puanı ile depresyon şiddeti arasında ki negatif korelasyonun en değişmez bulgu olduğu saptanmış; depresif belirtilerdeki sürekliliğin İDDB-1 tanılı hastalarda bozulmuş yaşam kalitesinin en belirleyici özelliği olabileceği yorumu yapılmıştır (49). Kliniğimizde yapılmış olan bir çalışmada; İDDB tanısı olan 28 hasta; şizofreni tanısı olan 38 hasta, alkol bağımlılığı olan 34 hasta, diabet tanısı olan 36 hasta ile 49 sağlıklı kontrol yaşam kaliteleri açısından karşılaştırılmış. Yaşam kalitesi fizik alt ölçek puanları İDDB ile şizofreni tanılı hastalar ve alkol bağımlılığı olanlarda sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır (50).

İDDB hastalarının %30-60'nın mesleki ve sosyal işlevselliğinde düzelme olmadığı ve nörobilişsel yetilerin işlevsellikte önemli bir role sahip olduğu da belirtilmiştir (31).

2.2.5. İki Uçlu Bozukluk ve Nörobilişsel İşlevler:

Nörobilişsel işlevler, İDDB'nun yaygın olarak etkilediği en önemli alanlardan biridir. Son dönemde yapılan birçok çalışmada hastalarda hastalık dönemlerinin yanı sıra hastalık

belirtilerinin olmadığı yani ötimik dönemde bile kalıcı bilişsel işlev bozukluklarının olduğu gösterilmiştir. Bozulmanın niteliğini ve niceliğini araştıran çalışmalarda, çeşitli nörobilişsel testler ve görevler kullanılarak İDDB tanılı hastalar, şizofreni, tek uçlu depresif bozukluk tanılı hastalık gruplarıyla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış; İDDB hastalarının yaygın nörobilişsel işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 51). Martino ve arkadaşları, İDDB hastalarının %38’de herhangi bir bilişsel alanda bozulma olmadığını ancak hastaların %22’de belirgin, %40’da ise bazı alanlarda bozulmalar olduğunu saptamışlardır (30). Sole ve arkadaşlarının yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında, İDDB-1 ile ilgili çalışmaların daha fazla olduğunu, iki uçlu spektrumun diğer alt tiplerine ait fazla çalışma olmadığını; İDDB-2 ile ilgili çalışmaların sonuçlarının tutarsız olduğunu, bazı çalışmalarda Tip 1’lere göre kötü, bazılarında benzer (32), bazı çalışmalarda ise tip 1 ile sağlıklı kontroller arasında bir yerde yer aldığını belirtmişlerdir. İDDB tanılı ötimik hastalar ile tek uçlu bozukluk tanılı ötimik hastaların nörobilişsel performanslarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, uzun süreli dikkatte görülen bozulmaların İDDB’na daha spesifik olduğu belirtilirken; unipolar depresyon ile İDDB depresyon tanılı hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, her iki grupta saptanmış olan yürütücü işlevlerde ki bozulmanın bir depresyon belirtici olabileceği de ifade edilmiştir (31). Hastalığın seyrinde, DD dönemlerine eşlik eden psikotik bulguların varlığının bilişsel performansı negatif olarak etkilediğini ve hatta bu etkilenmenin ötimik dönemde de devam ettiğini ileri süren çalışmalar da vardır. Sözel bellek, uzamsal işleyen bellek, ve yürütücü işlevler gibi bazı bilişsel alanların psikoz öyküsü ile daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır (29, 31). Bazı çalışmalarda, kronik depresyonun bilişsel bozulmada yüksek riskli patofizyolojik faktörü temsil edebileceği öne sürülmüştür (31). Yatham ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ötimik hastalarla yaş, cinsiyet, eğitim ve düzeltilmiş premorbid IQ’ a göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerin dahil edildiği 39 çalışma incelenmiş ve ötimik hastalarda azalmış dikkat ve işlem hızı, epizodik bellek ve yürütücü işlevler için anlamlı fark bulunmuştur (51). Başka bir gözden geçirme çalışmasında, İDDB hastalarının hasta olmayan kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre, özellikle sözel, deklaratif ve işleyen bellekte bozulmalar olduğu; İDDB hastalarının hasta olmayan çocuklarında, sözel ve görsel bellek, yürütücü işlevler ve cevap inhibisyonunda bozulmaların olduğu saptanmış. Hastalığın erken dönemlerinde ve İDDB için risk taşıyanlarda; yürütücü işlevler, sözel ve görsel belleğin etkilendiği belirtilmiştir (29). Bora ve arkadaşlarının, İDDB hastalarının (s=45) ve hasta akrabalarının (s=17) bilişsel performanslarının sağlıklı kontroller ile

karşılaştırıldığı 56 çalışmayı içeren gözden geçirme çalışmasında; hem hastalarda hem de akrabalarında, cevap inhibisyonu, yürütücü işlevler, sözel bellek ve uzun süreli dikkat bozukluklarının yaygın olduğu; işlem hızı, görsel bellek ve sözel akıcılıktaki bozulmanın sadece hastalarda gözlemlendiği belirtilmiştir. Hastalarda gözlenen psikomotor yavaşlamanın tedavi ve erken başlangıç yaşıyla, ancak sözel bellekteki bozulmanın sadece erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu saptamışlar; cevap inhibisyonunda ki bozulmanın, İDDDB için en belirgin nörobilişsel endofenotip adayı olabileceğini göstermişlerdir (35). Kliniğimizde yapılmış olan bir çalışmada; İDDDB tanılı ötimik durumda olan 30 hasta, hastaların birinci derece akrabası olan 19 kişi ile cinsiyet, yaş ve eğitim açısından hastalarla eşleştirilmiş 24 sağlıklı kontrol nörobilişsel işlevler açısından karşılaştırılmış. İDDDB hastaları ile onların birinci derece akrabalarının, dikkat, sözel bellek ve yürütücü işlevlerinde sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği; birinci derece akrabaların nörobilişsel test puanlarının; hastalar ile sağlıklı kontrollere ait puanların arasında olduğu saptanmıştır. Bazı nörobilişsel işlevlerin hastalar ile birinci derece akrabaları sağlıklı kontrollerden ayırabildiği; İDDDB için nörobilişsel işlevlerdeki bozulmanın bir endofenotip adayı olabileceği yorumu yapılmıştır (52). Bazı çalışmalarda da, sözel belleğin en önemli nörobilişsel endofenotip adayı olduğundan bahsedilmiştir (29). Bora ve arkadaşları, nörobilişsel endofenotipin, frontotemporal, frontolimbik bölgelerle ilişkili olduğunu ve bu bölgelerin İDDDB'nun etyolojisinde rolü olabileceğini belirtmişler; uzun süreli dikkat ve işlem hızında ki bozulmanın şizofreniden farklı olduğunu ve İDDDB'da uzun süreli izlem çalışmalarının önemini vurgulamışlardır (35). Nörobilişsel işlevlerdeki bu bozulmalar iki uçlu bozukluk için spesifik değildir; iki uçlu bozukluk dışındaki diğer psikiyatrik bozukluklarda da gösterilmiştir. Çalışmalarda, yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellek bozulması tekrarlayan bulgulardır (39, 35). Bu bozulma hastaların yanı sıra birinci derece akrabalarda da gösterilmiştir.

2.3. Duygudurum Bozukluklarında Tanı ve Sınıflandırma:

DSM-IV-TR'ye göre, DD dönemleri Major Depresif Dönem, Manik Dönem, Karma Dönem ve Hipomanik Dönem şeklinde dört alt grupta toplanır. Bu DD dönemlerinin, tanı ölçütleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (1).

DSM-IV-TR'ye göre Major Depresif Dönem için tanı ölçütleri:

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

- (1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örn. kendisini üzgün ya da boşlukta hissediyor) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.
- (2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)
- (3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun %5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması.
- (4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnianın (aşırı uyku) olması.
- (5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir).
- (6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması
- (7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
- (8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir).
- (9) yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarının olması.

B. Bu semptomlar bir karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

- C.** Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- D.** Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- E.** Bu semptomlar “yas”la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşıp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

DSM-IV-TR’ye göre Manik Dönem için tanı ölçütleri:

- A.** En az bir hafta (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritable, ayrı bir duygudurum döneminin olması.
- B.** Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritable ise dördü) belirgin olarak bulunur:
- (1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiozite
 - (2) uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hisseder)
 - (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 - (4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşisıra gelmesi yaşantısı
 - (5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkat, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)
 - (6) amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon
 - (7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn. elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma)
- C.** Bu semptomlar karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.
- D.** Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya

da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

- E.** Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

DSM-IV-TR'ye göre Karma Dönem için tanı ölçütleri:

- A.** En az bir haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir Manik Dönem hem de bir Major Depresif Dönem için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.
- B.** Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.
- C.** Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

DSM-IV-TR'ye göre Hipomanik Dönem için tanı ölçütleri:

- A.** Olağan depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az 4 gün, günboyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da irritabl, ayrı bir duygudurum döneminin olması.
- B.** Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin olarak bulunur:
- (1) benlik saygısında abartılı artma ya da grandiozite
 - (2) uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece 3 saatlik bir uykudan sonra kendini dinlenmiş hisseder)
 - (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma
 - (4) fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşisıra gelmesi yaşantısı
 - (5) distraktibilite (dikkat dağınıklığı) (yani, dikkat, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilir)
 - (6) amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal yönden, işte ya da okulda, cinsel açıdan) ya da psikomotor ajitasyon

(7) kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (örn. elindeki bütün parayı alışverişe yatırma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da aptalca iş yatırımları yapma)

- C.** Bu dönem sırasında, kişinin semptomatik olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.
- D.** Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir bir düzeydedir.
- E.** Bu dönem toplumsal ya da mesleki işlevsellikte, belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırmayı gerektirecek denli ağır değildir ve psikotik özellikler göstermez.
- F.** Bu semptomlar bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

DSM-IV'e göre, Duygudurum Bozuklukları Depresif Bozukluklar, İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu (Bipolar Bozukluklar) ve diğer Duygudurum Bozuklukları olarak üç başlık altında toplanmaktadır. Depresif Bozukluklar başlığı altında, Major Depresif Bozukluk (tek hastalık dönemi ya da yineleyici), Distimik Bozukluk ve Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk yer almaktadır. İDDB'ları başlığı altında ise, İki uçlu Duygudurum Bozukluğu tip 1 ve tip 2, Siklotimik Bozukluk ve Başka Türü Adlandırılmayan İki uçlu Duygudurum Bozukluğu bulunur.

DSM-IV'e göre, Depresif bozukluklar, İDDB'larından, daha önce geçirilmiş bir manik, karma ya da hipomanik dönem olduğuna ilişkin bir öykünün olmaması ile ayrılır. İDDB-1'in başlıca özelliği, bir ya da birden çok manik veya karma dönemlerin oluşuyken; İDDB-2'nin başlıca özelliği, en az bir hipomanik dönemin yanı sıra (manik ya da karma dönem olmamak koşulu ile) bir ya da birden çok major depresif dönemin ortaya çıkmasıdır. Tıbbi durum ya da ilaç kullanımının doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olan manik ya da depresif doğadaki DD dönemleri bu başlıkların dışında kalmaktadır. ICD-10'da (İnternational Classification of Diseases) benzer bir yaklaşım getirmiştir (2). DSM-IV'e göre, Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozuklukları için tanı ölçütleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozuklukları için tanı ölçütleri:

- A.** Aşağıdakilerden biri (ya da her ikisi) ile belirli belirgin ve sürekli bir duygudurum bozukluğu klinik görünümüne egemendir:
- (1) Depresif duygudurum ya da tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma
 - (2) kabarmış taşkın ya da iritabl duygudurum
- B.** Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında, aşağıdakilerden (1) ya da (2)'nin bulunduğuna ilişkin kanıtlar vardır:
- (1) A tanı ölçütündeki semptomlar Madde Entoksikasyonu ya da Yoksunluğu sırasında ya da sonraki bir ay içinde ortaya çıkmıştır.
 - (2) İlaç kullanımı bu bozuklukla etyolojik olarak ilişkilidir
- C.** Bu bozukluk madde kullanımının yol açmadığı bir Duygudurum Bozukluğuyla daha iyi açıklanamaz. Semptomların, madde kullanımının yol açmadığı bir Duygudurum Bozukluğuyla açıklanmasının daha doğru olacağına ilişkin kanıtlar arasında şunlar sayılabilir: Semptomlar madde kullanımı (ya da ilaç kullanımı) başlamadan önce ortaya çıkmıştır; akut yoksunluk ya da ağır entoksikasyonun sonlanmasından sonra belirli bir süre daha sürmüştür (örn. Yaklaşık bir ay); tipi ya da kullanılan maddenin miktarına göre ya da kullanım süresine göre beklenenden çok daha fazladır ya da madde kullanımının yol açmadığı ilişkisiz bir Duygudurum Bozukluğunun varlığını düşündüren başka kanıtlar vardır (örn. Yineleyici major depresif dönemlerin bulunduğuna ilişkin öykü).
- D.** Bu bozukluk sadece Deliriumun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır.
- E.** Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi, madde kullanımının yol açtığı DD bozukluğunun tanı ölçütleri, bozukluğa yol açan maddenin ya da ilacın kullanımının entoksikasyon ya da kesilme döneminde mi olduğunun ve de DD belirtilerinin (manik/depresif) belirlenmesine izin verir. Belirtilerin şiddeti ya da sayısı ile ilgili herhangi bir kriter bulunmamaktadır. Süre kriteri olarak, madde kullanımı ile belirtilerin ortaya çıkışı arasında en fazla bir aylık süre

olması gerektiği belirtilmektedir. Literatürde, belirti şiddeti ya da sayısı ve süre kriteri ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır (53, 54).

DSM-5'in şu anki halinde herhangi bir ilaç veya maddenin alımı ya da kesilmesiyle ortaya çıkan manik dönem madde ile açığa çıkan iki uçlu bozukluk (Substance-Induced Bipolar Disorder) olarak adlandırılmıştır. DSM-5'te AD tedavi (ilaç ya da EKT) sırasında ortaya çıkan ve tedavinin fizyolojik etkilerinin ötesinde inatla süren manik dönemin tam bir manik dönem tanısını hak ettiği ancak AD kullanımını takiben ortaya çıkan irritabilite ya da ajitasyon gibi bir ya da iki belirtinin bu tanı için yeterli görülmediği belirtilmektedir. Bu yaklaşım ile ilaç etkisi altında ortaya çıkan mani belirtileri ilk kez iki uçlu bozukluk tanısına kabul edilmiş olmaktadır (28).

2.4. İki Uçlu Spektrum:

Duygudurum bozuklukları bütün hastalıklar arasında en sık görülen bozukluklardandır. Ruhsal çökkünlükler Dünya Sağlık Örgütü tarafından en fazla yeti yitimine neden olan dördüncü halk sağlığı sorunu olarak bildirilmiştir (16). Batılı ülkelerde, major depresif bozukluğun yaşam boyu prevalansının %13'e ulaştığı belirtilmektedir (38). Major depresif bozukluğun yaşam boyu gelişme olasılığı, kadınlar için, %10-25; erkekler için, %5-12 arasında değişirken; kadınlar için nokta prevalansı %5-9; erkekler için, %2-3 arasında değişmektedir (1, 16, 55). Yüksek oranda görülen tamamlanmış özkıyımlar ve özkıyım girişimleri hastalığın en önemli komplikasyonudur. Uygun tedavi alan depresyon hastalarının %15'i ilk başlanan AD'a hiç yanıt vermezken; %25-30'u yeterli yanıt vermemektedir. Rastgele desende yapılmış kontrollü klinik ilaç çalışmalarında, ilk verilen AD ilaca uygun doz, yeterli süre ve ilaç uyumuna rağmen %30'a yakın hastanın yanıt vermediği gösterilmiştir (55). STAR-D çalışmasının ilk basamağında kullanılan 12 haftalık sitalopram tedavisi sonrası hastaların yanıt verme olasılığı %50, remisyon oranları %28 olarak saptanmıştır (45). Günümüzde ne yazık ki, depresyon hastalarında görülen tedaviye yanıtızlık, kısmi yanıt ve süreğenlik gibi durumlar hala geçerliliğini sürdürmektedir. Major Depresif Bozukluk tanısı ile izlenen hasta popülasyonunun bir kısmının hastalık gidişi ve tedaviye yanıt açısından farklı özellikler gösterdiği, tanı ve sınıflandırılması ile ilgili sorunların olduğu bir çok çalışmada vurgulanmıştır.

Yazıcı ve arkadaşları en az dört yıl boyunca izlenen en az dört mani dönemi geçirdikleri halde hiç çökkünlük dönemi geçirmeyen hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bu grubun

ayırteci özellikler taşıdığını göstermişler ve farklı bir tanı grubu olarak ele alınması gerektiğini belirtmişlerdir (56).

Duygudurum bozukluklarının sınıflandırılmasında, günümüzde iki temel yaklaşım olduğundan sözedilebilir. İlki, altmışlı yıllarda Jules Angst'ın çalışmalarıyla oluşmuş tek uçlu ve iki uçlu duygudurum bozukluk kavramıdır. Angst grupların birbirleri ile etyopatogenetik bağlantısı olmadığını vurgulamıştır. Bir diğer yaklaşım Hagop Akiskal'a aittir. Akiskal, DD ile ilişkili bozuklukların, tek uçlu ve iki uçlu durumları içeren bir spektrum olarak değerlendirilmesi gerektiğini savunurken; iki uçlu spektrum olarak tek bir etyopatogenetik model kurmaya çalışmaktadır (57).

İki uçlu spektrum, İDDB-1 ve İDDB-2 gibi tanıl durumları kapsadığı gibi, siklotimik bozukluk, AD kullanımının neden olduğu mani veya hipomani, kronik depresif belirtiler ile birlikte olan hipomanik dönemler, arada depresif belirtiler olmadan yineleyen hipomanik dönemler, DDD ilaçlara yanıt veren yineleyici depresif dönemler, süre ya da semptom sayı ölçütünü karşılamayan manik, hipomanik, depresif dönemler gibi farklı klinik durumları da içermektedir. Siklotimik bozukluk, AD kullanımının neden olduğu mani, karma veya hipomani dışındaki diğer klinik durumlar, başka türlü adlandırılmayan İDDB başlığı altında yer almaktadır.

Ghaemi 2001 yılında, iki uçlu spektrum için aşağıdaki tanı ölçütlerini önermiştir (22) (Tablo 1).

Tablo 1. İki Uçlu Spektrum

- | |
|---|
| <p>A. En az bir major depresif dönem</p> <p>B. Spontan hipomani ya da manik epizodun olmaması</p> <p>C. C ölçütlerinden ikisi ve D ölçütlerinden biri ya da C ölçütlerinden biri ve D ölçütlerinden ikisi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Birinci derece akrabalarda iki uçlu duygudurum bozukluk aile öyküsü2. Antidepresanla indüklenen mani ya da hipomani <p>D. Herhengi bir C ölçütü yoksa dokuz ölçütten altısı</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hipertimik kişilik2. Tekrarlayan major depresif dönem (3 üzeri)3. Kısa major depresif dönem (3 ayın altında)4. Atipik özellikli depresif dönem5. Psikotik özellikli depresif dönem |
|---|

6. Erken başlangıçlı major depresif dönem (25 yaş altı)
7. Postpartum depresyon
8. Antidepresif sönme fenomeninin olması (akut tedavide antidepresanlara yanıt varken kronik tedavide bu yanıtın kaybolması)
9. Üç ve üzeri antidepresan tedaviye yetersiz yanıt

Yakın zamana kadar, İDDB'nun yaşam boyu prevalansının %1-2 olduğu kabul edilmekteydi. Son yapılan araştırmalarda, İDDB görülme oranının, klasik klinik görünümü dışında kalanlarla birlikte ele alındığında % 5'e ulaştığını göstermektedir (11, 31, 58).

Duygudurum bozukluklarında, tek uçlu/iki uçlu ayrımı nerede başlar ve nerede sonlanır? Bu iki bozukluk birbirlerinden keskin bir çizgi ile ayrılabilir mi? soruları uzun yıllardır tartışılmaya devam etmektedir. Prevelans oranlarındaki farklılık hastalığın sınıflandırılması ile ilgili sorunların hala çözülemediğini göstermektedir (59).

2.5. Antidepresan Kullanımına Bağlı Mani veya Hipomani:

Tek bir çökkünlük dönemi geçiren hastaların en azından %60'nın ikinci kez çökkünlük geçirdiği, iki çökkünlük dönemi geçirenlerin %70'nin üçüncü çökkünlük dönemini geçirdiği, üç kez çökkünlüğü olanların ise %90'nın yinelediği belirtilmektedir (1, 16, 55). YMDB'ü olan ergenlerin yaklaşık %10-15'i ilerleyen dönemlerde, İDDB-1 tanısı almaktadır (1). İDDB'ü, hastaların yaklaşık % 20-70'inde bir depresif dönemle başlar (9, 10, 54). İDDB'nun gidişinde de tüm hastalık dönemlerinin önemli bir oranını depresif dönemler oluşturmaktadır (12, 13, 14).

İlk hastalık dönemi depresyon olarak başlayan bireylerde İDDB tanısı uzun bir süre gecikmektedir (4, 11, 15). Ghaemi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (1999) hastaların ilk ruh sağlığı birimine başvuruları ile İDDB tanısı koyulması arasında geçen süre ortalama 7,5 yıl olarak saptanmıştır (4). Bir diğer çalışmada ise bu sürenin 8-12 yıl olduğu, en sık koyulan yanlış tanının tek uçlu bozukluk olduğu ifade edilmiştir (11). Ghaemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İDDB tanısı olan hastaların %40'nın tanı almadan önce Major depresif bozukluk tanısı ile takip edildiği gösterilmiştir (4). Amerika'da bir hasta derneğinin yaptığı iki çalışmada, İDDB tanısı olan hastaların ilk muayenelerinde yanlış tanı oranı %73 ve %69 olarak saptanmış, yanlış tanılarının çoğunluğunu tek uçlu bozukluğun oluşturduğu belirtilmiştir (16). Bu hastaların tek uçlu bozukluk gibi tek başına AD ile tedavi

edilmeleri manik kayma, tedavi direnci, döngü hızlanması ve yeti yitimine neden olabilmektedir (3, 4, 5, 6, 7, 11, 54, 60). 2006 yılında yapılan bir çalışmada, sağaltıma dirençli depresyonların önemli bir kısmının aslında İDDB'ü olduğu gösterilmiştir (61).

Kapsamlı psikiyatrik değerlendirme ile başlangıçta major depresif bozukluk tanısı alan 559 hastanın ileriye dönük olarak 11 yıl süreyle izlendiği çalışmada, hastaların % 12.5'i izleme sırasında İDDB tanısı almıştır. Ayrıca, hastaların %8.6'nın İDDB-2 tanısı alırken; %3.9'nun İDDB-1 tanısı aldığı belirtilmiştir (15). Antidepresanla hipomanik\manik dönem geliştiren hastaların; aylar ya da yıllar sonra spontan manik ya da hipomanik atak geçirdikleri de gösterilmiştir (15). İlaça bağlı oluşan mani ile ilgili olarak yapılan önemli diğer bir ileriye dönük çalışmada, depresif hastalar 15 yıl izlenmiş ve bu süre boyunca % 45 oranında manik / hipomanik dönem geçirdikleri saptanmıştır. Bu çalışmadan sonra, bu özelliği olan hastaların iki uçlu bozukluk yelpazesi içinde değerlendirilmesi gerektiği kanısı güçlenmiştir (23).

Ball ve Kiloh 1959 yılında imipramine bağlı manik kaymalar olduğunu ve bu durumun AD yan etkisi olduğunu belirtmişlerdir (62, 63).

Angst ve arkadaşları 1900 ile 1989 yılları arasında, geriye dönük arşiv araştırması ile depresif hastaların (tek uçlu bozukluk depresif dönem ve İDDB depresif dönem tanısı olan hastalar) dosyalarını incelemişler, herhangi bir AD'ın kullanılmadığı 1920-1943 dönemi ile sağaltımda ağırlıklı olarak AD'ların kullanıldığı 1958-1988 dönemini karşılaştırmış, tek uçlu bozukluk ve İDDB'da kayma oranlarının benzer olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada ve bazı araştırmaların sonucunda manik kaymanın sadece antidepresanlarla değil, hastalığın doğal gidişi ile de ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır (17, 18, 19, 24, 64).

Antidepresan ilaçların manik kaymadaki rolleri ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. AD kullanımı sırasında ortaya çıkan manilerin şiddeti, süresi ve sağaltımı konusunda farklı görüşler yer almaktadır. Bazı araştırmacılar bunların şiddetli ve tedavisi güç nöbetler olduğunu söylerken; bazı araştırmacılara göre, daha hafif şiddette, AD kesilmesiyle düzelebilen, bu nedenle AD'a bağlı bir yan etki olduğu ileri sürülmektedir (53, 54).

Post ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, İDDB'da trisiklik AD'lar ve venlafaksin ile manik kayma riskinin daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (65). Literatürde, trisiklik AD'ların (11) ve özellikle noradrenerjik özellik taşıyan diğer çoğul nörotransmitter üzerine etkili AD'ların manik kayma ve döngü hızlanması yönünden daha riskli oldukları sıkça vurgulanmaktadır (36, 66).

Unipolar major depresyon hastalarının AD tedavi sırasında görülen manik kayma oranları %1 ile %22.4 arasında değişmektedir (67). Wada ve arkadaşları, 1997 ile 2002 yılları arasında hastane başvurusu olan YMDB tanı 282 hastanın %13.1'nin DDD kullanımı olsun ya da olmasın AD tedavi sırasında hipomanik/manik kayma yaşadığını saptamışlardır. Hastaların % 17.6'nın kaymadan sonraki ilk bir yıl içinde İDDB-2 tanısı aldığını belirtmişler ve AD tedavi altında manik kayma yaşayan grubun biyolojik özelliklerinin İDDB-2 grubuna benzer olduğu yorumunu yapmışlardır (67, 68). Baldessarini ve arkadaşlarının Major depresif bozukluk tanısı ile izlenen ve AD tedavi altında olan hastaları içeren 51 çalışmayı dahil ederek yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında, manik kayma oranının, AD tedavinin 2.39±2.99 yılı içinde %8.18 (diğer bir deyimle; %3.42/yıl) olduğunu saptamışlar. MK olgularının İDDB'na dönüşüm oranlarını hesaplamak için uygun olan 12 çalışmayı dahil ederek İDDB'na dönüşüm oranını, %3.29 (diğer bir deyimle %0.61/yıl) olarak saptarken; bu oranının (%3.29) manik kayma oranından (%8.18) 5.6 kez düşük olduğunu belirtmişlerdir (54). Manik kayma oranı kadın ve erkeklerde farklı bulunmamıştır (18).

Manik kayma saptanan hastaların 1.derece akrabalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda psikiyatrik hastalık saptanmıştır. Bu veriler, antidepresanlarla ortaya çıkan manik kaymanın aslında altta yatan bipolar bozukluğun görünümü olduğunu düşündürmektedir (69).

DSM-IV'de yer almasa da Akiskal, antidepresana bağlı mani\ hipomani yaşayan hastaları "İki uçlu duygudurum bozukluğu-tip III" olarak adlandırmıştır (12). Akiskal'ın 1983'deki bir derleme yazısında; aşağıdaki listede özetlenen değişkenlerin özelliklerine sahip hastaların ileriki dönemlerde, İDDB gelişimi açısından risk faktörü taşıdığını vurgulamıştır (Tablo 2).

Tablo 2.

Akiskal'ın önerdiği İDDB gelişimi açısından risk faktörleri

Değişken	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Farmakolojik hipomani	32	100
Ailede İDDB öyküsü, ailesel yüklülük	56	98
Hipersomni- retarde fenomoloji	59	88
Psikotik depresyon	42	85
Postpartum başlangıç	58	84
25 yaşından önce başlama	71	68

Tabloda da görüldüğü gibi, değişkenlerin başında farmakolojik hipomani yer almaktadır. Bu değişkenlerin sensitivitesinin kısmen düşük ancak üç değişkenin bir arada olduğu durumlarda tanı spesifitesinin %98'e kadar ulaştığını belirtmişlerdir (70).

Kliniğimizde yapılmış olan bir çalışmada AD'a bağlı manik\hipomanik kayma gösteren ve göstermeyen major depresif bozukluk tanılı hastalar karşılaştırılmış, kayma gösteren grupta hastalık başlangıç yaşı kayma görülmeyen gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmış, yine bu grupta depresif dönemlerin daha şiddetli olduğu, hastaneye yatışın, özkıyım girişiminin, psikotik, melankolik, atipik özelliklerin daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada kayma geliştiren hasta grubunun %15'inde daha sonra spontan mani ya da hipomani ortaya çıktığı bildirilmiştir (71). Kliniğimizde yapılan çalışmanın ikinci basamağında ilk DD dönemi depresyon olan İDDB'u tanılı hastalar, AD sağaltım altında manik\hipomanik kayma geliştiren ve geliştirmeyen major depresif bozukluk tanılı hastalarla, klinik özellikler ve ailede psikiyatrik hastalık yükünlüğü açısından karşılaştırılmıştır (72). Her iki çalışmanın verileri birleştirilerek yapılan küme (cluster) analizinde; depresif dönemlerin şiddetinin, melankolik özellik varlığının, hastaneye yatış ve özkıyım girişim sayısı gibi değişkenlerin daha yüksek olduğu grupta İDDB-1, İDDB-2 ve AD tedavi altında manik/hipomanik kayma gösteren hastaların kümelenildiği saptanmıştır. Sonuçta, AD tedavi ile ortaya çıkan maninin iki uçlu bozukluk yelpazesi içerisinde değerlendirilmesinin daha uygun olacağı yorumu yapılmıştır (24).

Antidepresana bağlı manik kayma dönemi için önerilen tedavi, bazı araştırmacılara göre AD tedavinin depresyon relapsına dikkat edilerek kesilmesi ya da azaltılması şeklinde olup, bazı araştırmacılara göre DDD başlanması şeklindedir (67). Fiedorowicz ve arkadaşları; AD'a bağlı manik kayması olup DDD başlanmış olan hastaların ilk üç ile beş yıl arası spontan manileri olmuyorsa DDD'nin kesilebileceğini önermişler. Bu önerilerinin dayanak noktası olarak; çalışmalarında saptamış oldukları kayma grubunun İDDB'na dönüşüm oranının yılda %2.5'ten %0.5'e doğrusal bir şekilde azalmasını göstermişlerdir (73).

İDDB-1'de, AD kullanımına bağlı mani ya da hipomani ortaya çıkma olasılığının İDDB-2'ye oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (74). Ghaemi ve arkadaşlarının 2004 yılında yapmış olduğu bir çalışmada; İDDB (İDDB tip1, tip 2 ve BTA) tanısı olup depresif dönemde olan 41 hasta ve 37 unipolar depresyon tanılı hasta; AD kullanımı ile manik atak gelişimi açısından karşılaştırılmış. İDDB tanılı hastalarda AD kullanımının neden olduğu manik kayma unipolar depresyon hastalarına göre oldukça yüksek bulunmuştur (sırasıyla

%48.8; <%1). Aynı çalışmada; tedaviye yanıtızsızlık ya da tolerans gelişimi İDDB grubunda %53.8, unipolar depresyon grubunda ise %15.8 olarak saptanmıştır (75).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, İDDB'daki depresif dönemin AD tedaviye yanıtının unipolar depresyon hastalarına göre belirgin olarak daha kötü olduğunu desteklemektedir (75, 76). AD tedavinin İDDB tanılı hastalarda hızlı döngüye neden olduğu ve uzun süreli izlemde DD dönem sayısını arttırdığı (77, 60), bu etkilerin unipolar depresyon hastalarında ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (75, 76).

AD kullanımına bağlı gelişen mani/hipomani ile ilgili yapılan çalışmaların örneklem sayı yetersizliği, randomize kontrollü çalışmaların az oluşu, çalışmaların çoğunun gözlemsel ve retrospektif olması gibi metodolojik sıkıntılara bağlı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (53).

İDDB'nun depresif döneminin unipolar depresyondan farklı özelliklerinin gösterilebilmesi; ilk DD dönemi depresyon olan ve kuşku hipomani veya mani öyküsü olan hastalar (görünüşte "unipolar" depresyon) için önemli klinik yararlar sağlayacaktır. İDDB depresyonunun tanınması, unipolar depresyondan ayırt edilmesi, uygun tedavinin yapılmasını sağlayacak, hastalığa bağlı yeti yitimini, tedaviye direnci ve intihar girişimlerini önemli ölçüde azaltacaktır (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Örneklem:

Bu çalışma; antidepresan tedavi altındayken mani, karma veya hipomanik kayma geliştiren hastaların kayma sonrası klinik gidiş özellikleri, bugünkü yaşam kaliteleri ve bilişsel işlevlerinin, spontan mani, karma veya hipomani geçirerek “iki uçlu duygudurum bozukluğu” tanısı konmuş hastalar ve major depresif bozukluk, yineleyici tip tanılı hastalarinki ile karşılaştırılmalı olarak incelendiği geriye dönük, naturalistik bir çalışmadır.

Çalışmaya alınacak hasta sayısının belirlenmesinde Dumlu'nun kullandığı (71) geçirilmiş depresif dönem sıklığı (hastalık dönemi/ toplam hastalık yılı) birincil ölçüt olarak alınmış, Orhon'un (72) çalışmasının sonuçlarına göre iki uçlu bozukluk ve ilaca bağlı manik kayma gösteren gruplar arasındaki farkın 0.20 olacağı varsayılmıştır. Manik kayma ve İDDB tanılı hastalar arasındaki hastalık dönemi sıklığının karşılaştırılmasında gruplar için gereken örneklem büyüklüğü %95 güven aralığı ve %80 güç ile her bir kolda 66 kişi olarak hesaplanmıştır. Her üç grupta, çalışma için hesaplanmış olan hasta sayısına ulaşamamıştır.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

- DSM-IV'e göre “iki uçlu duygudurum bozukluğu” tip 1 tanısı konmuş olmak
- Antidepresan başlamasından ya da doz artımından sonraki 6-8 hafta içerisinde mani, karma veya hipomani belirtileri gelişen ve DSM-IV'e göre madde kullanmının yol açtığı duygudurum bozukluğu tanısı konmuş olmak
- DSM-IV'e göre Major depresif bozukluk, yineleyici tip tanısı konmuş olmak
- En az iki yıl hastalık izlem süresine sahip olmak
- 18-65 yaş arası olmak
- Bilgilendirilmiş onam imzalamış olmak
- Nörobilişsel test uygulaması için gerekli ölçütler :
 - En az altı aydır ötimik durumda olmak;
 - Herhangi bir dejeneratif nörolojik hastalığı, mental retardasyonu, epilepsi, serebral tümör ya da serebro-vasküler hastalığı olmamak, bilinç yitimine yol açmış kafa travması geçirmemiş olmak;
 - Son altı ay içerisinde EKT (Elektrokonvülsiv Terapi) almamış olmak

3.1.2. Dışlama Ölçütleri:

SCID-I görüşmesi ile şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, kısa psikotik bozukluk ya da psikotik bozukluk BTA tanısı alan hastalar

3.1.3. Hasta Seçimi:

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulundan izin alınarak yapıldı. Hasta alımı, 2012 Kasım ve 2013 Ağustos ayları arasında gerçekleşti. Tüm hastalara araştırmanın amacı ve kapsamı anlatıldı ve yazılı onamları alındı.

Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı kliniğinde yatan, polikliniğe başvuran ya da “özelleşmiş iki uçlu duygudurum bozukluğu” biriminde izlenen toplam 207 hastaya ulaşıldı. Yirmi yedi hastanın hastane kayıtlarındaki telefon numaraları yanlışti. Yirmi bir hasta çalışmaya katılmayı reddetti. Bir hasta ölmüş olduğu için, bir hasta da arandığı sırada psikiyatri servisinde yatıyor olduğu için görüşülemedi. Kalan 158 hastaya DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) uygulandı. Ayrıca, hastaların tıbbi bilgilerini içeren tüm dosya ve diğer belgeleri incelendi. Gerekli durumlarda aile bireyleriyle de görüşme yapılarak tanıları doğrulandı. SCID-I görüşmesi sonrası çalışma için gerekli ölçütleri karşılamayan 25 hasta çalışmadan çıkarıldı. Toplam 133 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1.3.1. Manik Kayma Grubu (MK):

Antidepresan tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren hasta seçimi için öncelikle 1996 ile 2011 yılları arası yatan hasta epikrizleri ve DEÜTF Psikiyatri bölümü “özelleşmiş iki uçlu duygudurum bozukluğu ve genel” poliklinik kayıtları incelendi. Mevcut kayıtlardan istenen özelliklere sahip toplam 79 hasta olduğu saptandı. Bu hastalara telefon ile ulaşılmaya çalışıldı. On yedi hastanın hastane kayıtlarındaki telefon numarası yanlışti. 10 hasta çalışmaya katılmayı reddetti. Çalışmaya davet edilen 52 hastaya SCID-I uygulandı. İzlem süresi yetersizliğine bağlı iki hasta, antipsikotik kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu saptanan bir hasta, başlangıcından itibaren iki uçlu duygudurum bozukluğu olduğu saptanan iki hasta, madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu tanısı alan bir hasta ile öyküsü ayrıntılandırılmayan beş hasta olmak üzere toplam 11 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kırkbir hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 3).

3.1.3.2. İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu (İDDB):

Mevcut kayıtlardan elde edilen toplam 71 hasta arandı. Üç hastanın hastane kayıtlarındaki telefon numarası yanlışti. Beş hasta çalışmaya katılmayı reddetti. Çalışmaya katılmayı kabul eden 63 hastanın SCID-I görüşmesinden sonra, eşlik eden mental retardasyona bağlı dördü, madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu tanısı alan ikisi ile öyküsü ayrıntılandırılmayan dördü olmak üzere toplam 10'u çalışmadan çıkarıldı. Antidepresan ilaçla manik kayma öyküsü olan, ancak SCID-I görüşmeleri sonucunda iki uçlu duygudurum bozukluk Tip 1 olduğu saptanmış olan bir hasta da "iki uçlu duygudurum bozukluk" grubuna alındı. Toplam 54 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 3).

3.1.3.3. Major Depresif Bozukluk Yineleyici Tip Grubu (Tek Uçlu Depresif Bozukluk)(YMDB):

Mevcut kayıtlardan elde edilen toplam 57 hasta arandı. Yedi hastanın hastane kayıtlarındaki telefon numarası yanlışti. Altı hasta, çalışmaya katılmayı reddetti. Bir hasta aranma zamanında ex olduğu için, bir hasta da arandığı sırada depresyon tanısı ile psikiyatri servisinde yatıyor olduğu için görüşülemedi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 42 hastanın SCID-I görüşmesi sonrası; Major depresif bozukluk (tek dönem) tanılı iki hasta, iki uçlu duygudurum bozukluğu tip 2 tanısı alan bir hasta, kronik depresif bozukluk tanısı alan bir hasta olmak üzere toplam dört hasta çalışmadan çıkarıldı. 38 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre dağılımı

Hasta Dağılımı	İDDB-1	MK	YMDB
Aranan hasta sayısı	71	79	57*
Telefon numarası yanlış olan hasta sayısı	3	17	7
Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hasta sayısı	5	10	6
Çalışmadan çıkarılan hasta sayısı	10	11	4
Çalışmaya alınan hasta sayısı	54	41	38

* Bir hasta ex olduğu için, bir hasta da psikiyatri servisinde yatıyor olduğu için görüşülemedi.

3.1.3.4. Nörobilişsel Test Uygulanan Hasta Grubu:

Çalışmaya alınan hastalardan (s=133), 70'i nörobilişsel testler (NBT) için tüm ölçütleri karşılıyordu. İDDB grubundan 33 hasta, MK grubundan 26 hasta ve YMDB grubundan 11 hasta NBT için davet edildi.

İDDB grubundan (s=33), NBT'lere uygun olmadığı için bir hasta, testi kabul etmediği için bir hasta, vakit ayıramadığı için dokuz hasta olmak üzere toplam 11 hastaya NBT yapılamadı. Kalan 22 hastaya NBT uygulandı (Tablo4).

MK grubundan (s=26), NBT'lere uygun olmadığı için bir hasta, testi kabul etmediği için dört hasta, vakit ayıramadığı için dokuz hasta olmak üzere toplam 14 hastaya NBT yapılamadı. MK grubundan, toplam 12 hastanın NBT verileri kullanıldı (Tablo 4).

YMDB grubundan (s=11), testi kabul etmediği için altı hasta, vakit ayıramadığı için dört hasta olmak üzere toplam 10 hastaya NBT yapılamadı. YMDB grubundan sadece bir hastaya NBT uygulandığı için, NBT karşılaştırmaları İDDB ve MK grubu arasında yapıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Nörobilişsel test uygulanan hastaların dağılımı

Hasta Dağılımı	IDDB-1	MK	YMDB
NBT için davet edilen hasta sayısı	33	26	11
NBT'lere uygun olmayan hasta sayısı	1	1	0
NBT'lere katılmayı kabul etmeyen hasta sayısı	1	4	6
NBT'lere vakit ayıramayan hasta sayısı	9	9	4
NBT uygulanan hasta sayısı	22	12	1

3.2. Ölçüm Araçları:

3.2.1. Tanısal Ölçümler:

Tanımlar, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırma sistemi olan DSM-IV'ün standardize edilmiş SCID-I görüşmesi ile koyuldu.

SCID-I (DSM-IV Eksen 1 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme) (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders)

First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş tanı koydurucu bir ölçektir (78). SCID-I Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerlik güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (79).

3.2.2. Hastalık Şiddeti Ölçümleri:

Çalışmaya katılan hastaların, hastalık şiddeti Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 (HAMD-17), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (KGDÖ) ve İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (İGD) kullanılarak değerlendirildi.

3.2.2.1. *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği – 17 (HAMD-17) (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS-17)*

Klinisyen tarafından uygulanan, depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini değerlendiren 17 itemlik bir ölçektir. Son 7 günlük dönemi değerlendirir. M. Hamilton tarafından geliştirilmiş (80), B.W. Williams tarafından yapılandırılmıştır (81). Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996’da Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (82).

3.2.2.2. *Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) (Young Mania Rating Scale – YMRS)*

Klinisyen tarafından uygulanan, maninin şiddetini ve değişimini ölçen, son 2 – 7 günlük dönemi değerlendiren 11 itemli bir ölçektir. 1978 yılında Young ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş (83) ve 2001 yılında Karadağ ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması yayınlanmıştır (84).

3.2.2.3. *Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği (KGDÖ) (Clinical Global Impressions Scale) (CGI)*

Yedi maddelik değerlendirme skalasından oluşur. “1– Normal, hasta değil” ile “7– Çok ağır hasta” arasında değerlendirme yapılabilir (85).

3.2.2.4. *İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği (İGD) (The Global Assessment of Functioning Scale – Modified – GAF)*

DSM–IV–TR’nin V. eksenini değerlendirmek için geliştirilmiştir (86). Psikiyatrik belirtilerle ilişkili, genel işlevselliğin değerlendirilmesini sağlar. 100 puanlı ölçüm cetvelinde 10 puan aralıklarla tanımlanmış bilgilere dayanarak klinisyen tarafından değerlendirme yapılan bir ölçektir.

3.2.3. **Yaşam Kalitesi Değerlendirme:**

Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Form (WHOQOL-Bref); öz bildirime dayalı, toplam 26 sorudan oluşan bir ölçektir (87, 88, 89). Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması (90) yayınlanmıştır.

3.2.4. Nörobilişsel Değerlendirme:

Çalışmaya alınan hastalar arasından belirli kriterleri karşılayanlara; dikkat, bellek, yürütücü işlevleri ölçen ve adları aşağıda belirtilen testler uygulandı

- Wiskonsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)
- Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test)
- Kategori Akıcılık Testi
- Kontrollü Kelime Çağırışım Testi (Controlled Oral Word Association Test, COWAT)
- Sayı Sembolleri Testi (Digit Symbol)
- Sayı Dizisi Testi (Digit Span)
- Stroop Testi
- İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması (Auditory Consonant Trigrams)
- İz Sürme Testi (Trail Making Test A ve B, TMT A ve B)
- Görsel kopyalama

3.2.4.1. Winconsin Kart Eşleme Testi (Winconsin Card Sorting Test, WCST)

Bu test, Berg ve Grant (91) tarafından geliştirilmiştir. Heaton (92) tarafından testin uygulaması, değerlendirilmesi ve puanlaması tekrar gözden geçirilerek, standardize edilmiştir. Yürütücü işlevleri ölçmek için en sık kullanılan nörobilişsel testlerden biridir. Amacı, frontal lob işlevlerinden olan soyutlama becerisini ölçme ve alınan geribildirimlere göre davranışlarda değişiklik yapmayı test etmektir (35, 93). Karakaş ve ark. tarafından 1998 yılında Türkçe'ye uyarlanmıştır (94). Testin manüel ve bilgisayar olmak üzere iki versiyonu vardır. Çalışmamızda, bu testin bilgisayar versiyonu kullanıldı.

Testte, bilgisayar ekranında dört anahtar kart yer alır (tek kırmızı üçgen, iki yeşil yıldız, üç sarı artı, dört mavi daire). Teste katılan kişiden, ekranda beliren yanıt kartını bu anahtar kartlardan biriyle doğru olarak eşleştirmesi istenir. Her eşlemeden sonra ekranda beliren “doğru” ya da “yanlış” sözcükleriyle geri bildirim verilir. Ardı ardına doğru eşleştirilen 10 karttan sonra bilgisayar strateji değiştirir ve ayrıca, artarda doğru eşleştirilen her 10 kart tamamlanmış bir kategori sayılır. Testte toplam 128 kart kullanılır ve zaman sınırlaması yoktur. Altı kategori ya da 128 kart tamamlanınca test sona erer.

Değerlendirmede, tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru kart sayısı, toplam yanlış kart sayısı, perseveratif hatanın (hatalı olduğu geribildirimine rağmen aynı eşleştirme ilkesinde ısrar etme) yüzdesi dikkate alınmıştır.

3.2.4.2. *Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Verbal Learning Test)*

Testin orijinal formu 1958 yılında Rey tarafından geliştirilmiştir (95). Türkçe’de standardizasyon çalışması yapılmış ve yayınlanmıştır (96). Bu testte amaç, sözel öğrenmeyi ve belleği değerlendirmektir.

Beş kez tekrarlanan ilk kelime listesi ile verilen ikinci listenin ardından, kişinin ne kadar oranda sözcüğü kaydedebildiği; teste 20 dakika ara verdikten sonra ilk listeden ne kadarını hatırlayabildiği değerlendirilir. Ardından, kişiye ilk ve ikinci listede olan kelimeler ile her iki listede de olmayan yeni kelimelerin olduğu ayrı bir liste verilir. Verilen yeni kelime listesinden daha önce beş kez tekrarlanmış olan ilk kelime listesindeki kelimeleri kalemle yuvarlak içine alması istenir.

Değerlendirmede, beş denemede hatırlanan toplam kelime sayısı, 20 dakika sonra doğru hatırlanan kelime sayısı, toplam doğru ve yanlış tanınan kelime sayısı dikkate alınmıştır.

3.2.4.3. *Görsel Kopyalama (Visual reproduction)*

Wechsler Bellek Ölçeği’nin alt testlerinden biridir. Wechsler (1945) tarafından geliştirilmiş olup (97) daha sonra yeniden düzenlenmiştir (98). Görsel belleği değerlendirir. Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (99). Testte, üzerinde tek şekil olan üç kart ve iki şekil olan bir karttan oluşan toplam dört kartlık bir seri kullanılır. Tek şekil bulunan her kart ortalama 10 saniye gösterilir, iki şekilli kart ise 12 saniye gösterilir. Kartlar kişiye gösterilip kaldırıldıktan hemen sonra ve 30 dk sonra kişiden gördüklerini hatırlayıp şekilleri kağıda kopya etmesi istenir. Kılavuz kullanılarak şekiller puanlanır. Maksimum puan 41’dir.

3.2.4.4. *Sayı Sembolleri Yer Değiştirme Testi (Digit Symbol)*

Bu test WAIS-R’ın (Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize edilmiş, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeğidir (100). Dikkati değerlendirir.

Test, 1 ile 9 arası rastgele rakamlar bulunan boş karelerden oluşur. Üst sırada her rakamın eşleştirildiği bir anahtar sembol bulunmaktadır. Teste katılan kişiden doksan saniye içinde, kutucuklardaki rakamlara sırayla uygun sembolleri doldurması istenir.

Doksan saniye içinde doğru olarak eşleştirilen sembol sayısı dikkate alınmıştır (93).

3.2.4.5. İz Sürme Testi (*Trail Making Test A ve B*)

Bu test dikkat hızını, mental esnekliği, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir (93, 35). A bölümünde, teste katılan kişiden sayfa üzerinde gelişigüzel dağılmış 1'den 25'e kadar olan rakamları 1'den başlayıp rakam sırası ile birleştirmesi beklenir. B bölümünde ise sayfa üzerinde hem rakamlar hem de alfabenin harfleri gelişigüzel dağılmıştır. Burada, kişiden 1'den A'ya, 2'den B'ye doğru; bir rakam bir harf çizerek ilerlemesi istenir. Bunun için, kişinin cevap eğilimini başarıyla bastırması, yani bir rakamdan bir sonraki rakama, ya da bir harften bir sonraki harfe geçmemek için kendisini durdurması gerekir. A formu odaklanmış dikkati ölçerken, B bölümünün aynı zamanda yürütücü işlevlerin bir göstergesi olduğu da bildirilmiştir (93, 35).

Değerlendirmede, süre ve hata puanları dikkate alınmıştır.

3.2.4.6. Sayı Dizisi Testi (*Digit Span*)

WAIS-R'in (Wechsler Yetişkinler için Zeka Testi-Revize edilmiş, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeğidir (100). Dikkat ile işleyen belleği değerlendirir (93).

Test, iki bölümden oluşur. İleriye doğru kısmında, teste katılan kişiye sayı dizileri okunur, sırasıyla tekrarlaması istenir. Kişinin ardı ardına doğru tekrarladığı her iki diziden sonra dizinin uzunluğu bir sayı arttırılır. Geriye doğru kısmında, kişiden sayı dizisinin sonundan başlayarak sayıları başa doğru tekrarlaması istenir.

Değerlendirmede, her iki bölümde doğru tekrarlanan sayıların toplam puanı ve her iki bölümün toplam puanı dikkate alınmıştır.

3.2.4.7. Stroop Testi

J.R. Stroop'un 1935 yılında geliştirdiği üç kısımdan oluşan bir bilişsel kontrol testidir (101). Karakaş ve ark. tarafından 1999 yılında Türkçe geçerlik-güvenirliliği yayınlanmıştır (102).

İlk aşamada kişinin teste uyumunu arttırmak ve renk adlandırma eğilimini oluşturmak için bir dizi şeklin renklerinin okunması istenir. İkinci aşamada renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunması istenir. Son aşamada kişiden renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunmasını engelleyip, hangi renkle basıldıklarının okunması istenir. Örneğin; kırmızı kelimesi mavi renkte, mavi kelimesi sarı renkte yazılmış olabilir; kişiden bu kelimeleri okuma yönündeki kuvvetli eğilimini bastırması ve ne renk mürekkeple yazılmış ise bu rengin adını söylemesi istenir.

Bu test; görsel algı ile sembolik-semantik algı arasında bir çatışma olduğunda, görsel algının ağır bastığının bir göstergesidir. Başka bir deyişle, görsel algı daha temel, daha ilkeldir, semantik süreçlerden önce gelmektedir. Stroop testi, dikkat, karıştırıcı etmenleri ihmal edebilme (enterferans) ve tepki hızını değerlendirir. Testin son aşaması enterferans ile ilgili aşamadır (93). Bu aşamadaki yavaşlama, bir yanıtın engellenmesindeki başarısızlığı ya da seçici dikkatte bozulmayı göstermektedir.

Değerlendirmede, süre ve hata puanları dikkate alınmıştır.

3.2.4.8. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (*Auditory Consonant Trigrams*)

Bu testin amacı kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir (93, 103). İşleyen belleği değerlendiren bir testtir. İşleyen bellek, konuyla ilgili bilgiyi kısa süreliğine koruma, tutma ve onun üzerinde işlem yapma becerisidir, yürütücü işlevlerdendir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (104).

Bu testin ilk kısmında üç sessiz harf okunur ve masaya vurulur. Teste katılan kişiden, masaya vurulduğu zaman üç sessiz harfi tekrarlaması istenir. İkinci kısımda ise harflerden hemen sonra bir sayı verilir. Kişi, masaya vurulana dek verilen sayıdan geriye doğru saymaya başlar. Testte belirlenmiş süre sonunda masaya vurulur, kişinin hatırladığı harfleri tekrar etmesi istenir.

Değerlendirmede, doğru hatırlanan harf sayılarının toplamı dikkate alınmıştır.

3.2.4.9. Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (*Controlled Oral Word Association Test*)

Kişilerin düşüncelerini organize edip, davranışı sürdürebilmeyi ölçen bir testtir. Aynı zamanda konsantrasyon becerisinin de bir ölçüsüdür, sözel işlevler ve dil becerilerinin değerlendirilmesini de sağlar.

Testin uygulanması sırasında kişiden bir dakika içinde belirli harflerle başlayan, özel isim olmamak kaydıyla olabildiğince fazla sayıda sözcüğü sıralaması istenir. Bu test üç farklı harfle tekrarlanır. Her defasında sıralanan sözcük sayılarının toplamı değerlendirmeye alınır. Testin, İngilizce şeklinde F, A, S harfleri kullanılmaktadır. Bu harfler İngilizce’de kullanılan harflerin kullanım sıklığına göre belirlenmiştir. İlk aşamada daha sık frekansta kullanılan bir harf, ikinci aşamada görece daha az sıklıkta kullanılan bir harf ve en son aşamada daha az sıklıkta kullanılan bir harf kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır (105).

Değerlendirmede, toplam hatırlanan sözcük sayısı ve perseverasyon sayısı dikkate alınmıştır.

3.2.4.10. Kategori Akıcılık Testi (*Category fluency*)

Bu testte, belirlenmiş koşullar altında spontan kelime üretimi (sözel akıcılığı) değerlendirilir. Sözel akıcılık testleri kişinin düşüncelerini örgütleyip örgütleyemediğini ya da ne derecede örgütleyebildiklerini saptamak için iyi bir yöntemdir. Dil becerilerini değerlendirir.

Kişiden belirli bir kategoriye giren sözcüklerin üretilmesi istenir. Bu çalışmada kullanılan kategori hayvan’dır; bundan başka sebze, meyve, yiyecek ve içecek kategorileri de sık kullanılır. Uygulamada katılımcıdan 60 saniye içerisinde aklına gelen her türlü farklı hayvan ismini söylemesi istenir. Değerlendirmede, söylenen farklı hayvan ismi sayısı ve perseverasyon sayısı dikkate alınmıştır.

3.3. Araştırılan Değişkenler:

Araştırmaya katılan hastalarda, aşağıdaki özellikler araştırıldı.

3.3.1. Sosyodemografik Veriler:

Sosyodemografik veriler, yaş, cinsiyet, eğitim yılı, evlilik durumu ve çalışabilirlik durumunu içeriyordu. Çalışabilirlik durumu; çalışmıyor, çalışıyor, işsiz ve diğer olmak üzere dört gruba ayrıldı. Çalışmıyor grubuna, çalışmaya alındığı sırada işine gidemeyenler, öğrenci ise okula gidemeyenler, malulen emekli olanlar, hastanede yatanlar ve istirahat raporu olanlar dahil edilirken; diğer grubu içine, emekli, öğrenci ve ev hanımı olanlar dahil edildi.

3.3.2. Aile Öyküsü:

Birinci (anne, baba, kardeş, çocuklar) ve ikinci derece akrabalarda (teyze, amca, dayı, hala...) herhangi bir psikiyatrik hastalık olup olmadığı, hastadan ve tıbbi kayıtlardan alınan bilgiler ile değerlendirildi.

3.3.3. Klinik Özellikler:

Antidepresan tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren hasta grubu, İDDB ve YMDB gruplarının hastalık başlangıç yaşı, son klinik durumu, son klinik durumun süresi, yaşam boyu depresif dönem sayısı, süresi (hafta olarak) ve sıklığı (depresif nöbet sayısı\ toplam hastalık yılı), yaşam boyu toplam hastalık dönemi sayısı ve sıklığı (toplam hastalık dönemi sayısı/ toplam hastalık yılı), toplam hastalık süresi (yıl), yaşam boyu DD dönemi içinde geçirilen süre (hafta), özkıyım girişimi ve hastane yatış sayıları, hastalık dönemi sırasında ve düzelleme döneminde DSM-IV'e göre genel işlevsellik puanı ile geriye dönük olarak sosyal–mesleki uyumu belirlendi.

MK grubu ile İDDB grubu; ilk yükselme dönem özelliği, yaşam boyu toplam manik, hipomanik ya da karma dönem sayısı, süresi (hafta) ve sıklığı (manik, hipomanik ya da karma dönem sayısı\ toplam hastalık yılı) ve bilişsel işlevler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca, ilk DD dönemi depresyon olan İDDB grubu ile ilk DD dönemi depresyon olan MK grubu hastaları ilk yükselme dönemi öncesi ve sonrası toplam DD dönem sayısı ve sıklığı, toplam hastalık süresi, toplam depresif dönem sayı ve sıklığı açısından karşılaştırılırken; ilk yükselme dönemi sonrası ise toplam mani-hipomani-karma dönem sayı ve sıklığı açısından karşılaştırıldı.

MK grubunun, spontan mani, karma veya hipomanik dönem geçiren hasta sayısı ve MK sırasında kullandıkları AD'lar, etken maddesi ile birlikte tanımlandı. MK grubu, MK öncesi ve sonrası toplam DD dönemi ile toplam depresif dönem sayı ve sıklığı ve toplam hastalık süresi (yıl) açısından kendi içinde ayrıca değerlendirildi.

Eşik altı DD dönemleri, DD dönem ölçütlerini karşılamayacak sayıda ya da şiddette olan belirtiler için tanımlandı. Eşlik eden psikiyatrik tanıları eş tanımlar) SCID-I görüşmeleri ile saptandı. Eş psikiyatrik tanımlar, alkol madde kullanım bozukluğu, anksiyete bozuklukları, psikiyatrik eş tanısı olmayan ve diğer şekilde gruplandırıldı. Anksiyete bozuklukları; AB (obsesif kompulsif bozukluk (OKB) eşlik etmeyen), AB (OKB eşlik eden), tek başına OKB, AB+diğer şeklinde 4 gruba ayrıldı. AB+diğer grubu içine; AB ile birlikte eşlik eden alkol

madde kullanım bozukluğu olanlar ya da konversiyon bozukluğu olanlar dahil edildi. Eşlik eden tıbbi hastalıklar açısından hastane kayıtları ve hasta görüşmeleri dikkate alındı.

3.3.4. Tedavi Özellikleri:

Her üç grupta, tüm tedavi amaçlı uygulamalar (antidepresan, duygudurum dengeleyici ve antipsikotik kullanımı, EKT, psikoterapi vb...) ait oldukları grup adları ve kullanım biçimleri (monoterapi, kombinasyon..) ile belirlendi.

3.3.5. Yaşam Kalitesi:

Grupların, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu'ndaki (WHOQOL-Bref) 26 soruya verdikleri cevaplar tek tek SPSS'e girildi. Yapılan dönüşüm işlemi ile 5 alt kategori içeren ve 20 puan üzerinden hesaplanan yeni veriler oluşturuldu. Bu alt kategoriler, fizik, psikolojik, sosyal, çevre ve çevre tr şeklindeydi (106).

3.3.6. Nörobilişsel Test Puanları:

Nörobilişsel testlerin (NBT) tanımlandığı bölümde ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analizler:

Veriler ortalama (ort), standart sapma (SS) ve yüzde değerleri ile verildi. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programında değerlendirildi. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığına, örneklem sayısı 30'dan küçük olanlarda Shapiro-Wilk ve 30'dan büyük olanlarda, Kolmogorov-Smirnov ile bakıldı. Sayısal verilerin homojen dağılıp dağılmadığına bakmak için, Levene testi kullanıldı.

Üç grubun yaş, cinsiyet, evlilik durumu, eğitim yılı, çalışabilirlik, hastalık başlangıç yaşı, psikiyatrik komorbidite, aile öyküsü, toplam DD dönemi sayısı, süresi ve sıklığı, depresif dönem özellikleri, hastaneye yatış, özkıyım girişimi, tedavi özellikleri, yaşam kalitesi ölçek puanı gibi parametreler açısından karşılaştırılmasında; kategorik veriler için çok gözlü düzenlerde ki-kare, normal dağılılan sayısal veriler ile normal dağılmayan sayısal verilere logaritmik transformasyon uygulandıktan sonra ANOVA kullanıldı. ANOVA sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, varyansların homojen olduğu durumlar için, post-hoc Bonferroni; varyansların homojen olmadığı durumlar için post-hoc Dunnett T3 kullanıldı.

MK grubu ile İDDB grubunun ilk yükselme dönemi öncesi ve sonrası DD dönem özellikleri ve bilişsel işlevlerinin karşılaştırılmasında sayısal verilerin normal dağıldığı ve varyansların homojen olduğu durumlarda t testi kullanılırken; normal dağılmayan sayısal verilere logaritmik transformasyon uygulandıktan sonra t testi kullanıldı.

Nörobilişsel testlerden, Rey işitsel sözel öğrenme testi deneme 1, Rey işitsel sözel öğrenme testi doğru tanıma, Rey işitsel sözel öğrenme testi yanlış pozitif, Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı, Wisconsin kart eşleme testi toplam doğru, Wisconsin kart eşleme testi toplam (toplam doğru+toplam hata), İz sürme testi A hata, iz sürme testi B saniye, İz sürme testi B hata, Sayı dizisi testi ileriye doğru, Sayı dizisi testi toplam, Sözel akıcılık testi toplam sözcük, Sözel akıcılık testi perseverasyon sayısı, Kategori akıcılık testi perseverasyon sayısı, Stroop test kelime saniye, Stroop testi interferans saniye, Stroop testi interferans hata puanı testlerine logaritmik transformasyon uygulandı.

MK grubunun MK öncesi ve sonrası duygudurum dönem özelliklerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi kullanıldı.

WHOQOL-Bref ve NBT puanlarının karşılaştırılmasında, karıştırıcı faktörlerin etkilerinin dışlanması amacıyla regresyon analizi uygulandı. Regresyon analizi için, stata 11.0 programı kullanıldı. Regresyon modeline yaş, cinsiyet, eğitim yılı katıldı. İkili değişken analizlerinde, anlamlı çıkan değişkenler ayrıca, regresyon modeline eklendi.

İstatistiksel anlamlılık 0.05'den küçük olarak belirlendi.

4. BULGULAR:

4.1. Tanı:

SCID-I görüşmesi ile koyulan tanımlar ve %'leri Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5.

SCID-I'e göre tanı dağılımları:

Tanı	Sayı	(%)
İDDB	54	40.6
MK	41	30.8
YMDB	38	28.6
Toplam	133	100

İDDB: İki uçlu duygudurum bozukluğu, **MK:** manik kayma, **YMDB:** Yineleyici Major depresif bozukluk

4.2. Sosyodemografik Veriler:

4.2.1. Cinsiyet:

Her üç grupta da kadın oranı (YMDB grubunda %92.1, MK grubunda %73.2 ve İDDB grubunda %63) erkeklere göre yüksekti. Cinsiyet dağılımı açısından üç grup arasında farklılık vardı ($\chi^2=10.005$, $df=2$, $p=0.007$) (Tablo 6).

4.2.2. Yaş ve Eğitim Yılı Ortalamaları:

Üç grubun yaş ($df=2$, $F=0.597$, $p=0.55$) ve eğitim yılı ($df=2$, $F=0.095$, $p=0.910$) ortalamaları birbirinden farklı değildi. Grupların yaş ve eğitim yılı ortalamaları Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6.

Grupların cinsiyet, yaş ve eğitim yılı ortalamaları

Tanı		İDDB	MK	YMDB	Toplam	p
Cinsiyet	Kadın s (%)	34 (%34.3)	30 (%30.3)	35 (% 35.4)	99 (%74.4)	0.007
	Erkek s (%)	20 (% 58.8)	11 (%32.4)	3 (% 8.8)	34 (% 25.6)	
Yaş (ort ± SS)		37.28 ± 10.03	38.83 ± 9.91	39.53 ± 10.69	38.40 ± 10.15	0.55
Eğitim yılı (ort ± SS)		12.24 ± 4.27	12.10 ± 4.16	12.24 ± 5.47	12.20 ± 4.58	0.910

4.2.3. Medeni Durum ve Çalışabilirlik:

Medeni durum açısından üç grup birbirinden farklı değildi ($\chi^2=4.042$, $df=2$, $p=0.133$).

Çalışabilirlik durumu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($\chi^2=16.661$, $df=6$, $p=0.011$) (Tablo7). Farkın nereden kaynaklandığına yönelik yapılan ikili karşılaştırmalarda, İDDB grubu ile hem MK hem de YMDB grubu arasında anlamlı farklılık saptanırken (İDDB-YMDB $\chi^2=9.048$, $df=3$ $p=0.029$; İDDB-MK $\chi^2=8.871$, $df=3$, $p=0.031$), MK ve YMDB grubu arasında farklılık saptanmadı ($\chi^2=2.178$, $df=3$, $p=0.536$). İDDB grubunun %25.9'u, MK grubunun %4.9'u ve YMDB grubunun %2.6'ı işsizdi. İşsiz olan 17 kişinin %82.4'nü İDDB grubu oluşturuyordu.

Tablo 7.

Grupların çalışabilirlik durumu

Çalışabilirlik durumu	İDDB s (%)	MK s (%)	YMDB s (%)	Toplam s (%)
Çalışmıyor	7 (%13.0)	10 (%24.4)	7 (%18.4)	24 (%18.0)
Çalışıyor	17 (%31.5)	18 (%43.9)	14 (%36.8)	49 (%36.8)
İşsiz	14 (%25.9)	2 (%4.9)	1 (%2.6)	17 (%12.8)
Diğer	16 (%29.6)	11 (%26.8)	16 (%42.1)	43 (%32.3)
Toplam s (%)	54 (%100)	41 (%100)	38 (%100)	133 (%100)

(İDDB-YMDB $\chi^2=9.048$, $df=3$ $p=0.029$; İDDB-MK $\chi^2=8.871$, $df=3$, $p=0.031$; MK-YMDB $\chi^2=2.178$, $df=3$, $p=0.536$)

4.3. Psikiyatrik Eş Tanı:

Çalışmaya alınan 133 hastanın 74'ünde (%55.6) psikiyatrik eş tanı vardı. İDDB grubunun %50'i (s=27), MK grubunun %63.4'ü (s=26) ve YMDB grubunun %55.3'ü (s=21) ek bir psikiyatrik tanı aldı. Her üç grup arasında psikiyatrik eş tanı görülme oranı istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu ($\chi^2=12.898$, $df=12$, $p=0.376$).

En sık görülen komorbid psikiyatrik durum, anksiyete bozukluklarıydı (AB) (Tablo 8). Anksiyete bozuklukları; AB (obsesif kompulsif bozukluk (OKB) eşlik etmeyen), AB (OKB eşlik eden), tek başına OKB, AB+diğer şeklinde 4 gruba ayrıldı. AB+diğer grubunu; AB+alkol kullanım bozukluğu (s=2), AB+OKB+alkol kullanım bozukluğu (s=1), AB+madde kullanım bozukluğu (s=1), AB+Konversiyon bozukluğu (s=3) oluşturuyordu. Üç grup arasında anksiyete bozukluğu komorbiditesi açısından farklılık yoktu ($\chi^2=2.151$, $df=4$).

p=0.708) (Tablo 8). İDDB ve MK grubunda, OKB komorbiditesi YMDB grubuna göre daha fazlaydı.

Total grubun, %47.4'ünde nikotin bağımlılığı (s=63) vardı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($\chi^2=0.739$, df=2, p=0.691).

Tablo 8.

Grupların psikiyatrik eş tanı dağılımları

Psikiyatrik eş tanı s (%)	İDDB	MK	YMDB	Toplam
Psikiyatrik eş tanı yok	27 (%50.0)	15 (%36.6)	17 (%44.7)	59 (%44.4)
Alkol madde kullanım bozukluğu	2 (%3.7)	1 (%2.4)	1 (%2.6)	4 (%3.0)
Anksiyete bozuklukları (AB)	24 (%44.4)	22 (%53.7)	19 (%50.0)	65 (%48.9)
AB (OKB eşlik etmeyen)	18 (%33.3)	11 (%26.8)	15 (%39.5)	44 (%33.1)
AB (OKB eşlik eden)	2 (%3.7)	3 (%7.3)	3 (%7.9)	8 (%6)
Obsesif kompulsif bzk.	3 (%5.6)	3 (%7.3)	0 (%0.0)	6 (%4.5)
AB+ diğer	1 (%1.9)	5 (%12.2)	1 (%2.6)	7 (%5.3)
Diğer	1 (%1.9)	3 (%7.3)	1 (%2.6)	5 (%3.8)
Toplam s (%)	54 (%100)	41 (%100)	38 (%100)	133 (%100)

($\chi^2=12.898$, df=12, p=0.376)

4.4. Aile Öyküsü:

İDDB grubunun %72.2'nin, MK grubunun %80.5'nin, YMDB grubunun %71.1'nin akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Gruplar arasında tüm akrabalarındaki psikiyatrik hastalık öyküsü açısından farklılık yoktu ($\chi^2=1.157$, df=2, p=0.561).

Akrabalarındaki psikiyatrik hastalık öyküsünün, birinci derece ve uzak akrabalarındaki psikiyatrik hastalık öyküsü olarak gruplar içindeki dağılımı Tablo 9'da görülmektedir. İDDB grubunun %42.6'nın, MK grubunun %53.7'nin, YMDB grubunun %60.5'nin birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü saptandı. Hem İDDB grubu, hem de MK grubunun uzak akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü, YMDB grubuna göre daha fazlaydı. Ancak, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($\chi^2=6.146$, df=4, p=0.189).

Tablo 9.

Grupların akrabalarında olan psikiyatrik hastalık öyküsüne göre dağılımı

Akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü	İDDB s (%)	MK s (%)	YMDB s (%)	Toplam s (%)
Yok	15 (%27.8)	8 (%19.5)	11 (%28.9)	34 (%25.6)
Birinci derece akrabalarda	23 (%42.6)	22 (%53.7)	23 (%60.5)	68 (%51.1)
Uzak akrabalarda	16 (%29.6)	11 (%26.8)	4 (%10.5)	31 (%23.3)
Toplam s (%)	54 (%100)	41 (%100)	38 (%100)	133 (%100)

($\chi^2=6.146$, $df=4$, $p=0.189$)

4.5. Manik Kayma Grubunun Klinik Özellikleri:

Hastaların, MK sırasında en sık SSRI kullandıkları saptandı. Bunu, ikili etkili AD'lar izliyordu (Tablo 10). Hastaların %75.6'sının, MK sırasındaki psikiyatrik tanısı Major Depresif Bozukluktu. Hastaların MK sırasındaki psikiyatrik tanılarının dağılımı Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 10.

MK sırasında kullanılan AD grupları

AD grubu	s (%)
SSRI	26 (%63.4)
Sertralin	9 (%22)
Fluoksetin	7 (%17.1)
Essitalopram	4 (%9.8)
Paroksetin	3 (%7.3)
Diğer	3 (%7.3)
İkili etkili Antidepresanlar	12 (%29.3)
Venlafaksin	11 (%26.8)
Mirtazapin	1 (%2.4)
Trisiklik Antidepresanlar	2 (%4.9)
Bilinmeyen	1 (%2.4)

Tablo 11.

MK sırasındaki psikiyatrik tanı dağılımı

Psikiyatrik Tanı	s (%)
Major Depresif Bozukluk	31 (%75.6)
Anksiyete Bozuklukları	6 (%14.6)
Major Depresif Bozukluk+ Anksiyete Bozukluğu	1 (%2.4)
Diğer / Bilinmeyen	3 (%7.3)
Toplam	41 (%100)

4.6. Hastalık Başlangıç Yaşı ve Toplam Hastalık Süresi:

İki uçlu duygudurum bozukluğu grubunda, ilk psikiyatrik belirtilerin başlangıç yaşı ortalaması (25.15±7.37), hem MK grubundan (29.39±10.37) hem de YMDB grubundan (28.13±7.64) daha düşüktü ancak istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu (ANOVA, df=2, F=2.860, p=0.061) (Tablo 12).

İlk DD dönemi depresyon olan İDDB grubu (s=26) ile hastalık başlangıcı depresyon ile başlayan MK grubu hastaları (s=33) ve YMDB grubu hastalarının (s=38) başlangıç yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (ANOVA, df=2 F=4.239, **p=0.017**). Hastalık, MK grubu (29.70±10.78) ve YMDB grubunda (28.13±7.64), İDDB grubuna (23.23±6.13) göre daha geç yaşlarda başlıyordu (Tablo 12).

Gruplar arasında toplam hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (ANOVA, df=2, F=1.692, p=0.188) (Tablo 12).

Tablo 12.

Grupların başlangıç yaşına ve toplam hastalık süresine göre dağılımı

Başlangıç yaşı (ortalama±SS)	İDDB	MK	YMDB	p
İlk psikiyatrik belirti başlangıç yaşı	25.15±7.37	29.39±10.37	28.13±7.64	0.061
İlk duygudurum dönemi depresyon olanların başlangıç yaşı	23.23±6.13	29.70±10.78	28.13±7.64	0.017*
Toplam hastalık süresi (yıl)	12.22±8.54	9.60±6.37	11.55±7.07	0.188

*(post-hoc, Dunnett T3, **MK>İDDB p=0.028**, **YMDB>İDDB p=0.022**, **MK=YMDB p=0.976**)

4.7. Grupların Duygudurum Dönemi Özellikleri:

İki uçlu duygudurum bozukluğu grubunda (s=54), ilk DD dönemi, hastaların %48.1'de (s=26) depresif dönem, %31.5'de (s=17) manik dönem, %13'de (s=7) karma dönem ve %7.4'de (s=4) hipomanik dönem şeklindeydi.

İDDB ve MK grupları ilk yükselme dönemine göre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiyordu ($\chi^2=3.446$, $df=4$, $p=0.486$). İDDB ve MK grubunun ilk yükselme dönemi dağılımları Tablo 13'te görülmektedir.

Tablo 13.

İDDB ve MK grubunun ilk yükselme dönemine göre dağılımı

İlk yükselme dönemi	İDDB s (%)	MK s (%)	Toplam s (%)
Manik dönem(psikotik özellik olmayan)	20 (%37.0)	22 (%53.7)	42 (%44.2)
Manik dönem (psikotik özellikli)	17 (%31.5)	9 (%22)	26 (%27.4)
Karma dönem(psikotik özellik olmayan)	4 (%7.4)	1 (%2.4)	5 (%5.3)
Karma dönem (psikotik özellikli)	5 (%9.3)	4 (%9.8)	9 (%9.5)
Hipomani	8 (%14.8)	5 (%12.2)	13 (%13.7)
Toplam s (%)	54 (%100)	41 (%100)	95 (%100)

($\chi^2=3.446$, $df=4$, $p=0.486$)

MK grubunun MK sonrası, spontan mani, karma ve hipomanik dönem sayıları toplamı bir ile sekiz arasında değişiyordu (Tablo 14). Spontan mani, karma ve hipomanik dönem sayısı sekiz olan hastalardan biri 5.17, diğeri 4 yıl içinde bu dönemleri geçirmişti. Total grubun (s=133), %15.8'ni (s=21) MK grubunda olup kayma sonrası spontan mani, karma veya hipomanik dönem geçirenler oluşturuyordu. MK grubundan 20 kişinin (%48.8) kayma sonrası spontan manic, hipomanik veya karma dönemi yoktu.

Tablo 14.

MK grubunun spontan mani, hipomani ve karma dönem sayılarının dağılımı

Dönem sayısı	0	1	2	3	4	8	Toplam
s (%)	20(%48.8)	8(%19.5)	8(%19.5)	1(%2.4)	2 (%4.9)	2(%4.9)	41(%100)

Total grubun (s=133), %70.7'i (s=94) çalışmaya alındığı sırada ötimikti. Hastalar, son klinik durumlarına göre, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ($\chi^2=30.018$, $df=10$, $p=0.001$). YMDB grubunun, %47.8'i (s=18) çalışmaya alındığı sırada, depresif dönemdeydi. Hastaların son klinik durumlarının dağılımı Tablo 15'de görülmektedir.

Tablo 15.

Grupların son klinik durumlarının dağılımı

Son Klinik durum	İDDB s (%)	MK s (%)	YMDB s (%)	Toplam s (%)
ÖtİMİ	44 (%81.5)	30 (%73.2)	20 (%52.6)	94 (%70.7)
Depresif dönem	3 (%5.6)	6 (%14.6)	18 (%47.4)	27 (%20.3)
Manik dönem (psikotik özellikli)	2 (%3.7)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	2 (%1.5)
Karma dönem (psikotik özellik yok)	1 (%1.9)	1 (%2.4)	0 (%0.0)	2 (%1.5)
Karma dönem (psikotik özellikli)	1 (%1.9)	1 (%2.4)	0 (%0.0)	2 (%1.5)
Eşik altı durumlar	3 (%5.6)	3 (%7.3)	0 (%0.0)	6 (%4.5)
Toplam s (%)	54 (%100)	41 (%100)	38 (%100)	133 (%100)

($\chi^2=30.018$, $df=10$, $p=0.001$)

4.7.1. Yaşam Boyu Toplam Duygudurum Dönemi Sayısı, Süresi ve Sıklığı:

Total grubun yaşam boyu toplam DD dönemi sayı ortalaması (5.80 ± 4.56) olarak saptandı. Yaşam boyu toplam DD dönem sayısı, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (ANOVA, $df=2$, $F=20.132$, $p<0.001$). Farkın nereden kaynaklandığına yönelik ileri grup analizleri yapıldı (post-hoc, Dunnett T3). İDDB grubunun (7.89 ± 5.33), MK (5.54 ± 3.98) ve YMDB gruplarına (3.13 ± 1.66) göre; MK grubunun, YMDB grubuna göre; yaşam boyu toplam DD dönem sayıları daha fazlaydı (Tablo 16).

Yaşam boyu DD dönemi ile geçirilen süre gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu (ANOVA, $df=2$, $F=0.483$, $p=0.618$) (Tablo 16).

Yaşam boyu toplam DD dönem sıklığı ortalaması her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (ANOVA, $df=2$, $F=18.053$, $p<0.001$). Farkın nereden kaynaklandığına yönelik ileri grup analizleri yapıldı (post-hoc, Bonferroni). İDDB (0.79 ± 0.50) ve MK (0.76 ± 0.63) grubunun, yaşam boyu DD dönem sıklıkları birbirine

benzerdi. YMDB grubu (0.37 ± 0.26), her iki gruba kıyasla daha az sıklıkta DD dönemi geçiriyordu (Tablo 16).

Tablo 16.

Grupların Toplam Duygudurum Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığına göre Dağılımı

Duygudurum Dönem Özellikleri	İDDB ort \pm SS	MK ort \pm SS	YMDB ort \pm SS	p	
Toplam DD dönem sayısı	7.89 \pm 5.33	5.54 \pm 3.98	3.13 \pm 1.66	<0.001	İDDB>MK p=0.038 İDDB>YMDB p<0.001 MK>YMDB p=0.001
Toplam DD dönem süresi (hafta)	75.61 \pm 56.77	105.48 \pm 122.68	89.24 \pm 62.26	0.618	
Toplam DD dönem sıklığı	0.79 \pm 0.50	0.76 \pm 0.63	0.37 \pm 0.26	<0.001	İDDB=MK p=1.000 İDDB>YMDB p<0.001 MK>YMDB p<0.001

4.7.2. Yaşam Boyu Toplam Depresif Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığı:

Yaşam boyu ortalama depresif dönem sayısı her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (ANOVA, df=2, F=4.590, p=0.012). Farkın nereden kaynaklandığına yönelik ileri grup analizleri yapıldı (post-hoc, Bonferroni). İDDB grubunda olan 15 kişi yaşam boyu hiç depresif dönem geçirmemişti (%27.8). MK grubunun (3.20 ± 2.62 ; depresif dönem sayı aralığı: 0-11) ve YMDB grubunun ortalama depresif dönem sayısı (3.13 ± 1.66 ; depresif dönem sayı aralığı: 2-12) birbirine benzer bulunurken; İDDB grubunun, ortalama depresif dönem sayısı (1.80 ± 1.61 ; depresif dönem sayı aralığı: 0-6) her iki gruba kıyasla istatistiksel olarak daha düşüktü (Tablo 17).

Yaşam boyu depresif dönem ile geçirilen süre açısından gruplar arasında farklılık vardı (ANOVA, df=2, F=11.731, p<0.001). Farkın nereden kaynaklandığına yönelik ileri grup analizleri yapıldı (post-hoc, Bonferroni). İDDB (31.18 ± 48.70 ; depresif dönem süre aralığı: 0-224 hafta) grubunun, MK (82.17 ± 112.47 ; depresif dönem süre aralığı: 0-628 hafta) ve YMDB (89.24 ± 62.26 ; depresif dönem süre aralığı: 16-272 hafta) grubuna kıyasla yaşam boyu depresif dönemleri daha kısa sürüyordu (Tablo 17).

Yaşam boyu depresif dönem sıklığı her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (ANOVA, df=2, F=6.824, p=0.002). Farkın nereden kaynaklandığına

yönelik ileri grup analizleri yapıldı (post-hoc, Bonferroni). İDDB grubunun (0.19±0.20), MK (0.40±0.37) ve YMDB (0.37±0.26) grubuna kıyasla yaşam boyu depresif dönem sıklığı daha düşüktü. İstatistiksel olarak farklılık sadece İDDB grubu ile MK grubu arasında saptandı (Tablo 17).

Tablo 17.

Grupların Toplam Depresif Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığına göre Dağılımı

Depresif Dönem Özellikleri	İDDB ort±SS	MK ort±SS	YMDB ort±SS	p	
Depresif dönem sayısı	1.80±1.61	3.20±2.62	3.13±1.66	0.012	MK>İDDB p=0.025 YMDB>İDDB p=0.038 MK=YMDB p=1.000
Depresif dönem süresi (hafta)	31.18±48.70	82.17±112.47	89.24±62.26	<0.001	MK>İDDB p=0.002 YMDB>İDDB p<0.001 MK=YMDB p=0.807
Depresif dönem sıklığı	0.19±0.20	0.40±0.37	0.37±0.26	0.002	MK>İDDB p=0.001 YMDB=İDDB p=0.080 MK=YMDB p=0.466

4.7.3. Yaşam Boyu Toplam Manik Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığı:

İDDB grubunda olan üç kişi ve MK grubunda olan beş kişi, yaşam boyu hiç manik dönem geçirmemişti (tanı grubu içindeki yüzdeleri sırasıyla; %5.6, %12.2). İDDB grubunun ortalama manik dönem sayısı (2.78±2.38; manik dönem sayı aralığı: 0-12), MK grubunun ortalama manik dönem sayısına (1.27±0.90; manik dönem sayı aralığı: 0-5) göre istatistiksel olarak daha fazlaydı (t=4.664, df=82.763, **p<0.001**) (Tablo 18).

Psikotik özellikli manik dönem sayı ortalaması, İDDB grubunda (s=34, 1.35±1.88; psikotik özellikli manik dönem sayı aralığı: 0-9), MK grubuna göre (s=12, 0.34±0.58; psikotik özellikli manik dönem sayı aralığı: 0-2) istatistiksel olarak daha fazlaydı (t=3.736, df=65.605, **p<0.001**).

İDDB'ü grubunun (28.61±24.99) yaşam boyu manik dönem ile geçirdikleri süre, MK grubuna (11.80±12.95) göre istatistiksel olarak daha fazlaydı (t=4.345, df=85, **p<0.001**) (Tablo 18).

Yaşam boyu manik dönem sıklığı açısından gruplar birbirine benziyordu (t=1.131, df=85, p=0.261) (Tablo 18).

4.7.4. Yaşam Boyu Toplam Karma Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığı:

İDDB grubunda olan 36 kişi ve MK grubunda olan 28 kişi, yaşam boyu hiç karma dönem geçirmemişti (tanı grubu içindeki yüzdeleri sırasıyla; %66.7, %68.3). İDDB grubunun ortalama karma dönem sayısı (0.76 ± 1.64 ; karma dönem sayı aralığı: 0-10), MK grubunun ortalama karma dönem sayısına (0.41 ± 0.71 ; karma dönem sayı aralığı: 0-3) istatistiksel olarak benzerdi ($t=1.889$, $df=29$, $p=0.069$) (Tablo 18).

Yaşam boyu karma dönem ile geçen süre ve karma dönem sıklığı açısından gruplar birbirine benziyordu (sırasıyla; $t=1.951$, $df=29$, $p=0.061$; $t=1.405$, $df=27.913$, $p=0.171$) (Tablo 18).

4.7.5. Yaşam Boyu Toplam Hipomanik Dönem Sayısı, Süresi ve Sıklığı:

İDDB grubunda olan 33 kişi ve MK grubunda olan 30 kişi, yaşam boyu hiç hipomanik dönem geçirmemişti (tanı grubu içindeki yüzdeleri sırasıyla; %59.3, %73.2). İDDB grubunun ortalama hipomanik dönem sayısı (2.51 ± 4.98 ; hipomanik dönem sayı aralığı: 0-21) MK grubundaki ortalama hipomanik dönem sayısına (0.66 ± 1.78 ; episod sayı aralığı: 0-8) göre istatistiksel olarak daha fazlaydı ($t=2.418$, $df=31$, $p=0.022$) (Tablo 18).

Yaşam boyu hipomanik dönem ile geçen süre ($t=1.163$, $df=30$, $p=0.254$) ve hipomanik dönem sıklığı açısından ($t=1.622$, $df=31$, $p=0.12$) gruplar birbirine benziyordu (Tablo 18).

4.7.6. Yaşam Boyu Toplam Manik, Karma, Hipomanik Dönem Sayısı ve Sıklığı:

İDDB grubunun yaşam boyu toplam manik, karma, hipomanik dönem sayı ortalaması (6.09 ± 5.06 ; dönem sayı aralığı: 1-22), MK grubuna (2.34 ± 1.91 ; dönem sayı aralığı: 1-9) göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($t=5.658$, $df=93$, $p<0.001$) (Tablo 18).

Yaşam boyu toplam manik, karma, hipomanik dönem sıklığı İDDB grubunda (0.60 ± 0.43), MK grubuna (0.35 ± 0.33) kıyasla istatistiksel olarak daha fazlaydı ($t=3.702$, $df=93$, $p<0.001$) (Tablo 18).

Tablo 18.

İDDB ve MK grubunun Toplam Mani, Karma ve Hipomanik Dönem Sayı, Süre ve Sıklığına göre Dağılımı

DD dönem özellikleri	İDDB s=54 (ort±SS)	MK s=41 (ort±SS)	t	df	p
Manik dönem sayısı	2.78±2.38	1.27±0.90	4.664	82.763	<0.001
Manik dönem süresi (hafta)	28.61±24.99	11.80±12.95	4.345	85	<0.001
Manik dönem sıklığı	0.27±0.20	0.22±0.21	1.131	85	0.261
Karma dönem sayısı	0.76±1.64	0.41±0.71	1.889	29	0.069
Karma dönem süresi (hafta)	8.06±16.24	4.27±8.96	1.951	29	0.061
Karma dönem sıklığı	0.09±0.18	0.04±0.08	1.405	27.913	0.171
Hipomanik dönem sayısı	2.51±4.98	0.66±1.78	2.418	31	0.022
Hipomanik dönem süresi (hafta)	7.41±19.69	2.43±5.92	1.163	30	0.254
Hipomanik dönem sıklığı	0.23±0.44	0.09±0.27	1.622	31	0.12
Toplam mani, karma ve hipomanik dönem sayısı	6.09±5.06	2.34±1.91	5.658	93	<0.001
Toplam mani, karma ve hipomanik dönem sıklığı	0.60±0.43	0.35±0.33	3.702	93	<0.001

4.7.7. İlk Duygudurum Dönemi Depresyon Olan İDDB ve MK Grubunun İlk Yükselme Dönemi Öncesi ve Sonrası Hastalık Süresi, Toplam Duygudurum Dönemi Sayısı ve Sıklığı:

İlk DD dönemi depresyon olan İDDB (s=26) ve MK (s=33) grubu hastaları ilk yükselme dönemi öncesi ve sonrasındaki toplam DD dönem sayısı, DD dönem sıklığı ve hastalık süresi açısından karşılaştırıldı. MK grubunda, MK öncesi toplam depresif dönem sayısı ve MK sonrası toplam depresif dönem sıklığı İDDB grubuna göre istatistiksel olarak daha fazlaydı (Tablo19). İDDB grubunda ise, ilk yükselme dönemi sonrası toplam mani, karma ve hipomanik dönem sayısı ile toplam DD dönem sayısı ve ilk yükselme dönemi sonrası geçen hastalık süresi; MK grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha fazlaydı (Tablo19).

Tablo 19.

İlk duygudurum dönemi depresyon olan İDDB ve MK grubunun ilk yükselme dönemi öncesi ve sonrası karşılaştırılan klinik verileri

İlk yükselme dönemi öncesi ve sonrası klinik veriler	İDDB (İlk DD dönemi depresyon) (s=26)	MK (İlk DD dönemi depresyon) (s=33)	t	df	p
İlk yükselme dönemi öncesi toplam dönem sayısı (\pm SS)	1.24 \pm 0.60	1.82 \pm 1.26	-2.668	55.004	0.010 MK>İDDB
İlk yükselme dönemi öncesi toplam hastalık süresi (\pm SS)	3.54 \pm 3.84	4.45 \pm 5.23	-0.513	57	0.610
İlk yükselme dönemi öncesi toplam dönem sıklığı (\pm SS)	1.16 \pm 1.40	1.45 \pm 1.51	-0.852	56	0.398
İlk yükselme dönemi sonrası toplam depresif dönem sayısı (\pm SS)	1.31 \pm 1.32	1.85 \pm 2.08	0.471	41	0.640
İlk yükselme dönemi sonrası toplam mani, hipomani ve karma dönem sayısı (\pm SS)	5.50 \pm 5.07	1.15 \pm 1.66	2.921	41	0.006 İDDB > MK
İlk yükselme dönemi sonrası toplam dönem sayısı (\pm SS)	6.81 \pm 5.55	3.00 \pm 3.54	2.801	51	0.007 İDDB > MK
İlk yükselme dönemi sonrası toplam hastalık süresi (\pm SS)	11.66 \pm 8.81	5.80 \pm 3.78	2.111	57	0.039 İDDB > MK
İlk yükselme dönemi sonrası toplam depresif dönem sıklığı (\pm SS)	0.13 \pm 0.17	0.34 \pm 0.38	-3.183	41	0.003 MK > İDDB
İlk yükselme dönemi sonrası toplam mani, hipomani ve karma dönem sıklığı (\pm SS)	0.68 \pm 0.56	0.20 \pm 0.31	1.954	41	0.058
İlk yükselme dönemi sonrası toplam dönem sıklığı (\pm SS)	0.80 \pm 0.55	0.53 \pm 0.66	1.392	51	0.170

4.7.8. MK Grubunun MK Öncesi ve Sonrası Toplam Hastalık Süresi, Toplam DD Dönem Sayısı ve Sıklığı:

Manik kayma grubunun, MK sonrası toplam DD dönem sayısı, toplam depresif dönem sayısı ve toplam hastalık süresi MK öncesi toplam DD dönem sayısı, toplam depresif dönem sayısı ile toplam hastalık süresine göre istatistiksel olarak daha fazlaydı (Tablo 20). MK öncesi toplam DD dönem sıklığı ve toplam depresif dönem sıklığı; MK sonrası toplam DD dönem sıklığı ve toplam depresif dönem sıklığına göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (Tablo 20). MK grubu içinde yer alan; hastalık başlangıcı anksiyete bozukluğu olan hastalar dışlandığında da tekrarlanan analizler benzerdi.

Tablo 20.

MK grubunun MK öncesi ve sonrası karşılaştırılan klinik verileri

MK grubu (s=41)	(±SS) (min-max)	t	df	p
MK öncesi toplam DD dönem sayısı	1.46±1.34 (0-7)	-3.140	26	0.004 Sonra>Önce
MK sonrası toplam DD dönem sayısı	3.07±3.86 (0-18)			
MK öncesi toplam depresif dönem sayısı	1.46±1.34 (0-7)	-2.989	26	0.006 Sonra>Önce
MK sonrası toplam depresif dönem sayısı	1.73±2.20 (0-10)			
MK öncesi toplam hastalık süresi (yıl)	4.09±5.00	-4.357	40	< 0.001 Sonra>Önce
MK sonrası toplam hastalık süresi (yıl)	5.51±3.52			
MK öncesi toplam DD dönem sıklığı	1.16±1.47	2.834	26	0.009 Önce>Sonra
MK sonrası toplam DD dönem sıklığı	0.59±0.82			
MK öncesi toplam depresif dönem sıklığı	1.16±1.47	5.070	26	< 0.001 Önce>Sonra
MK sonrası toplam depresif dönem sıklığı	0.33±0.45			

4.8. Özkıyım Girişimi ve Hastaneye Yatış:

Total grubun %26.3'nün (s=35) öyküsünde, yaşam boyu en az bir kez özkıyım girişimi vardı. Hem YMDB grubunda hem de MK grubunda 13 hasta (sırasıyla grup içindeki yüzdeleri, %34.2 %31.7), İDDB grubunda ise 9 hasta (%16.7) özkıyım girişiminde bulunmuştu. MK ve YMDB grubunun özkıyım girişimi, İDDB grubuna göre fazlaydı, ancak üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($\chi^2=4.429$, $df=2$, $p=0.109$).

Total grubun %65.4'nün (s=87) yaşam boyu en az bir kez hastaneye yatmış olduğu saptandı. İDDB grubunda, 45 hasta (%83.3), MK grubunda 28 hasta (%68.3) ve YMDB grubunda 14 hastanın (%36.8) hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Her üç grup arasında

hastaneye yatış açısından anlamlı farklılık vardı ($\chi^2=21.526$, $df=2$, $p<0.001$). Farklılığın nereden kaynaklandığına yönelik ileri grup analizleri yapıldı. İDDB grubunda hastaneye yatan hasta sayısı, hem MK hem de YMDB grubundan yüksekti. Manik kayma grubu da YMDB grubuna kıyasla daha çok hastaneye yatmıştı.

4.9. Tedavi:

Total grubun %29.3'ü (s=39) duygudurum dengeleyici (DDD) kullanmıyordu. İDDB grubundaki hastaların hepsi DDD kullanırken, MK grubundaki hastaların %82.9'u ve YMDB grubundaki hastaların %15.8'i DDD kullanıyordu. Gruplar arasında DDD kullanım oranları farklı bulundu ($\chi^2=80.611$, $df=2$, $p<0.001$). İDDB grubunun, MK ve YMDB grubuna göre ve MK grubunda, YMDB grubuna göre DDD kullanımı daha fazlaydı. Gruplar arasındaki DDD kullanımı Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Grupların DDD kullanımına göre dağılımı

DDD	İDDB s (%)	MK s (%)	YMDB s (%)	Toplam s (%)
Yok	0 (% 0.0)	7 (% 17.1)	32 (% 84.2)	39 (% 29.3)
Var	54 (% 100)	34 (% 82.9)	6 (% 15.8)	94 (% 70.7)
Toplam s (%)	54 (% 100)	41 (% 100)	38 (% 100)	133 (% 100)

($\chi^2=9.953$, $df=1$, İDDB>MK $p=0.002$; $\chi^2=69.726$, $df=1$, İDDB>YMDB $p<0.001$; $\chi^2=35.563$, $df=1$, MK >YMDB $p<0.001$)

Antipsikotik (AP) kullanımı olan hastalar, grubun %48.1'ni oluştururken, AP kullanan hastalardan ikisi hariç toplam 62 kişi atipik antipsikotik kullanıyordu. Grupların AP kullanımına göre dağılımı Tablo 22'de gösterilmiştir. Gruplar arasında AP kullanım oranları farklı bulundu ($\chi^2=31.558$, $df=2$, $p<0.001$). Hem İDDB grubunun hem de MK grubunun YMDB grubuna göre AP kullanımı anlamlı olarak daha fazlaydı. İDDB grubu ile MK grubunun AP kullanım oranları birbirine benzerdi.

Tablo 22. Grupların AP kullanımına göre dağılımı

AP	İDDB-1 s (%)	MK s (%)	YMDB s (%)	Toplam s (%)
Yok	17 (% 31.5)	18 (% 43.9)	34 (% 89.5)	69 (% 51.9)
Var	37 (% 68.5)	23 (% 56.1)	4 (% 10.5)	64 (% 48.1)
Toplam s (%)	54 (% 100)	41 (% 100)	38 (% 100)	133 (% 100)

($\chi^2=1.545$, $df=1$, İDDB=MK $p=0.214$; $\chi^2=30.363$, $df=1$, İDDB >YMDB $p<0.001$; $\chi^2=18.206$, $df=1$, MK>YMDB $p<0.001$)

Total grubun %27.1'i (s=36) antidepresan (AD) kullanıyordu. AD kullananların %77.8'ni YMDB grubu (s=28) oluşturuyordu. İDDB grubu'nda 1 hasta (%2.8), MK grubunda 7 hasta (%19.4) AD kullanmaktaydı.

Total grubun %9.8'i (s=13) tedavi almıyordu. İDDB grubu'nda tedavi almayan hiç yoktu. İDDB grubu'nun %29.6'ı (s=16), MK grubu'nun %29.3'ü (s=12) tek veya ikili DDD kullanırken; İDDB grubu'nun %68.5'i (s=37) ve MK grubu'nun %41.5'i (s=17) tek veya ikili DDD ve tek veya ikili AP kullanıyordu. YMDB grubu'nun yarısının tek veya ikili AD kullandığı saptandı. Grupların tedavi dağılımı Tablo 23'de görülmektedir.

Tablo 23.

Grupların tedavi dağılımı

Tedavi grupları	İDDB s (%)	MK s (%)	YMDB s (%)	Toplam s (%)
Tedavi almayan	0 (%0.0)	3 (%7.3)	10 (%26.3)	13 (%9.8)
DDD (tek veya iki)	16 (%29.6)	12 (%29.3)	0 (%0.0)	28 (%21.1)
AP	0 (%0.0)	1 (%2.4)	0 (%0.0)	1 (%0.8)
DDD * + AP *	37 (%68.5)	17 (%41.5)	0 (%0.0)	54 (%40.6)
AD *	0 (%0.0)	2 (%4.9)	19 (%50.0)	21 (%15.8)
DDD + AD	1 (%1.9)	1 (%2.4)	4 (%10.5)	6 (%4.5)
DDD + AP + AD	0 (%0.0)	4 (%9.8)	2 (%5.3)	6 (%4.5)
AP + AD	0 (%0.0)	0 (%0.0)	2 (%5.3)	2 (%1.5)
Diğer (EKT + diğer)	0 (%0.0)	1 (%2.4)	1 (%2.6)	2 (%1.5)
Toplam s (%)	54 (%100)	41 (%100)	38 (%100)	133 (%100)

*: tek veya iki

4.10. Yaşam Kalitesi:

Grupların, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu'ndaki (WHOQOL-Bref) 27 soruya verdikleri cevaplar tek tek SPSS'e girildikten sonra yapılan dönüşüm işlemi ile beş alt kategori içeren ve 20 puan üzerinden hesaplanan yeni veriler oluşturuldu. Bu alt kategoriler, fizik, psikolojik, sosyal, çevre ve çevre tr şeklindeydi. Sosyal alt kategorisi dışında, tüm kategoriler normal dağılıma uyuyordu. Sosyal alt kategorisi için logaritmik transformasyon yapıldıktan sonra üç grubun karşılaştırılmasında ANOVA kullanıldı. Gruplar arasında, alt kategorilerden fizik ve psikolojik kategorilerinin puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (Tablo24). Farkın nereden kaynaklandığına yönelik

ileri ikili karşılaştırmalarda (post-hoc, Bonferroni) İDDB grubunun hem fizik hem de psikolojik puan ortalamalarının, YMDB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 24).

Tablo 24. Grupların WHOQOL-Bref puan dağılımları

WHOQOL-Bref alt kategorileri	İDDB (s=54) (ort±SS)	MK (s=37) (ort±SS)	YMDB (s=38) (ort±SS)	F	p
Fizik	15.22±2.89	14.35±3.08	13.07±3.53	5.223	0.007 İDDB>YMDB p=0.005 İDDB=MK p=0.591 MK=YMDB p=0.240
Psikolojik	14.78±2.86	13.26±3.14	12.07±3.58	8.362	<0.001 İDDB>YMDB p<0.001 İDDB=MK p=0.080 MK=YMDB p=0.318
Sosyal	13.38±3.55	13.12±3.32	12.70±3.13	0.141	0.869
Çevre	14.41±2.56	13.72±2.48	13.91±3.00	0.823	0.441
Çevre tr	14.41±2.56	13.72±2.48	13.91±3.00	0.823	0.441

4.11. Nörobilişsel Testler:

İDDB grubundan 22 hastaya, MK grubundan 12 hastaya, YMDB grubundan 1 hastaya nörobilişsel testler (NBT) uygulandı. Örneklem sayısı nedeniyle, İDDB ve MK gruplarının NBT sonuçları karşılaştırıldı. NBT sonuçlarına ilişkin tüm veriler Tablo 25’de özetlenmiştir. Normal dağılan ve varyansları homojen olan sayısal verilere t testi uygulanırken, normal dağılmayan verilere logaritmik transformasyon sonrası t testi uygulandı.

NBT’lerin ikili karşılaştırılması sonrası, MK grubunun Kategori akıcılık testi toplam kelime sayısı, İDDB grubuna göre istatistiksel olarak daha fazlaydı (T-test, t= -2.423, df=32, p=0.021). Stroop Testi’nin kelime hata kısmında, İDDB grubundan beş kişi hata nedeniyle puan alırken, MK grubunda hata yapan yoktu. Bu nedenle, bu kısım ile ilgili hesaplama yapılamadı (Tablo 25).

Tablo 25.**Grupların Nörobilişsel Test sonuçları**

Nörokognitif Testler	İDDB (s=22) (ort±SS)	MK (s=12) (ort±SS)	t	df	p
Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 1	7.95 ±2.13	7.55±2.58	0.864	32	0.394
Rey işitsel sözel öğrenme testi Deneme 5	12.55±1.63	12.18±1.83	0.348	32	0.730
Rey işitsel sözel öğrenme testi 1'den 5'e toplam	53.82±8.38	51.55±10.56	0.560	32	0.579
Rey işitsel sözel öğrenme testi Geciktirilmiş	10.82±2.81	10.82±2.64	- 0.347	32	0.731
Rey işitsel sözel öğrenme testi doğru tanıma	13.23±1.72	12.91±2.21	0.528	31	0.601
Rey işitsel sözel öğrenme testi yanlış pozitif	0.91±1.27	1.55±2.30	- 1.455	17	0.164
Wisconsin kart eşleme testi kategori sayısı	4.50±1.85	4.42±1.62	0.442	31	0.662
Wisconsin kart eşleme testi toplam doğru sayısı	75.86±13.01	76.42±8.87	- 0.257	32	0.799
Wisconsin kart eşleme testi toplam hata sayısı	39.82±20.22	41.92±18.25	- 0.299	32	0.767
Wisconsin kart eşleme testi toplam doğru+hata sayısı	115.68±18.42	118.33±15.03	- 0.481	32	0.634
Wisconsin kart eşleme testi perseveratif hata yüzdesi	16.86±8.79	17.08±6.87	- 0.075	32	0.941
Görsel kopyalama testi Hemen hatırlama	32.59±6.01	33.00±5.31	-0.191	31	0.850
Görsel kopyalama testi Geciktirilmiş	30.41±7.01	27.73±7.62	1.007	31	0.322
İşitsel sessiz üç harf sıralama toplam	47.86±7.86	49.00±6.03	-0.211	32	0.834

İz sürme testi A tamamlama süresi (saniye)	43.00±15.39	42.92±16.74	0.015	32	0.988
İz sürme testi A Hata	0.18±0.50	0.08±0.29	0.500	2	0.667
İz sürme testi B tamamlama süresi (saniye)	100.66±63.97	103.17±53.99	-0.658	32	0.515
İz sürme testi B Hata	0.91±1.06	1.17±1.80	-1.048	17	0.309
Sayı sembolleri testi toplam	47.73±13.18	41.33±11.16	1.423	32	0.165
Sayı dizisi testi ileriye doğru	6.36±1.99	6.00±1.60	0.435	32	0.667
Sayı dizisi testi geriye doğru	6.14±1.91	5.33±2.23	1.105	32	0.277
Sayı dizisi testi toplam	12.50±3.45	11.33±3.31	0.967	32	0.341
Sözel akıcılık testi toplam kelime sayısı	33.41±14.20	35.00±10.14	-0.609	32	0.547
Sözel akıcılık testi Perseverasyon sayısı	0.77±1.41	0.50±0.67	1.472	11	0.169
Kategori akıcılık testi toplam kelime sayısı	19.77±4.33	23.58±4.48	-2.423	32	0.021
Kategori akıcılık testi Perseverasyon sayısı	0.41±0.59	0.75±1.06	-1.763	5.312	0.135
Stroop testi renk saniye	41.55±10.06	40.33±9.25	0.345	32	0.732
Stroop test kelime saniye	31.55±6.24	29.33±9.10	1.120	32	0.271
Stroop testi interferans: (interferans sn. –kelime sn)	48.00±18.03	58.33±20.25	-1.502	32	0.143
Stroop testi interferans hata puanı	1.86±1.98	1.33±1.68	0.206	22	0.839

4.12. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (WHOQOL-Bref) Alt Ölçekleri ve Nörokognitif Test Sonuçları için Uygulanan Regresyon Analizi Sonuçları:

4.12.1. WHOQOL-Bref:

4.12.1.1. WHOQOL-Bref ve Demografik Özellikler:

4.12.1.1.1. WHOQOL-Bref: Yaş, Cinsiyet, Çalışabilirlik Durumu:

Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (WHOQOL-Bref) psikolojik puanı ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. Sadece, MK grubu'nda, kişi işsiz ve çalışmıyor ise, WHOQOL-Bref psikolojik puanı anlamlı olarak daha düşüktü. Bu ilişki, kişi herhangi bir DD dönemi içinde olduğunda ortadan kalkıyordu.

WHOQOL-Bref fizik ve sosyal puanı ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. Ancak, MK ve YMDB grubu'nda, kişi işsiz ve çalışmıyor ise, WHOQOL-Bref fizik ve sosyal puanı anlamlı olarak daha düşüktü. Bu ilişki, kişi herhangi bir DD dönemi içinde olduğunda ortadan kalkıyordu.

İDDB ve MK grubu'nda, WHOQOL-Bref çevre puanı ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. YMDB grubunda, yaş ile WHOQOL-Bref çevre puanı arasında pozitif doğrusal ilişki vardı. ($\beta=0.10$, %95GA= 0.01-0.19, $p<0.05$). MK grubunda, kişi işsiz ve çalışmıyor ise, WHOQOL-Bref çevre puanı anlamlı olarak daha düşüktü. Bu ilişki, kişi DD dönemi içinde olduğunda ortadan kalkıyordu.

4.12.1.1.2. WHOQOL-Bref: Medeni Durum:

MK grubu'nda, WHOQOL-Bref psikolojik puanı ile evlilik durumu arasında ilişki vardı ($\beta=2.36$, %95GA= 0.28-4.44, $p<0.05$). Evli olanlarda, WHOQOL-Bref psikolojik puanları daha yüksekti. Bu ilişki, son klinik durumdan bağımsızdı. WHOQOL-Bref psikolojik puanı ile evlilik durumu arasında, hem İDDB hem de YMDB grubunda ilişki saptanmadı.

Her üç grupta, WHOQOL-Bref fizik, sosyal ve çevre puanı ile evlilik durumu arasında ilişki saptanmadı.

4.12.1.1.3. WHOQOL-Bref: Eğitim Yılı:

Her üç grupta, WHOQOL-Bref psikolojik, fizik, sosyal puanları ile eğitim yılı ortalaması arasında ilişki saptanmadı. Ancak sadece YMDB grubu'nda, WHOQOL-Bref

çevre puanı ile eğitim yılı ortalaması arasında pozitif doğrusal ilişki vardı ($\beta=0.19$, %95GA= 0.02-0.37, $p<0.05$).

4.12.1.2. WHOQOL-Bref ve Klinik Özellikler:

4.12.1.2.1. WHOQOL-Bref: Başlangıç Yaşı, Özkıyım Girişimi ve Hastane Yatış Sayısı:

Her üç grupta tüm WHOQOL-Bref alt ölçek puanlarıyla, başlangıç yaşı, özkıyım girişim varlığı, özkıyım girişimi ve hastaneye yatış sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

4.12.1.2.2. WHOQOL-Bref: Psikiyatrik Komorbidite:

Her üç grupta, WHOQOL-Bref fizik, sosyal ve çevre puanı ile psikiyatrik eş tanı arasında ilişki saptanmadı. Sadece, MK grubu'nda, WHOQOL-Bref psikolojik puanı ile psikiyatrik eş tanı arasında anlamlı ilişki vardı. Bu ilişki, son klinik durumdan bağımsızdı ($\beta=-1.94$, %95GA= (-3.74)-(-0.13), $p<0.05$).

4.12.1.2.3. WHOQOL-Bref: Son Klinik Durum:

Her üç grupta tüm WHOQOL-Bref alt ölçekleri ile son klinik durum arasında anlamlı ilişki vardı. Çalışmaya alınan hastalardan ötimik olmayanların, WHOQOL-Bref puanları daha düşüktü (İDDB, $\beta=-3.27$, %95GA= (-5.10)-(-1.44), $p<0.05$; MK, $\beta=-4.50$, %95GA= (-6.31)-(-2.69), $p<0.001$; YMDB, $\beta=-4.22$, %95GA= (-6.09)-(-2.35), $p<0.001$).

4.12.1.2.4. WHOQOL-Bref: Toplam Hastalık Süresi:

Her üç grupta, WHOQOL-Bref fizik, sosyal ve çevre puanları ile toplam hastalık süresi arasında ilişki saptanmadı. Sadece MK grubu'nda, WHOQOL-Bref psikolojik puanı ile toplam hastalık süresi arasında anlamlı ilişki vardı. Hastalık süresi arttıkça WHOQOL-Bref psikolojik puanları düşme eğilimindeydi ($\beta=-0.18$, %95GA= (-0.30)-(-0.05), $p<0.05$).

4.12.1.2.5. WHOQOL-Bref: Toplam Duygudurum Dönemi Sayısı:

Her üç grupta, WHOQOL-Bref psikolojik ve fizik puanı ile toplam DD dönemi sayısı arasında ilişki saptanmadı. MK grubu'nda, toplam DD dönemi sayısı ile WHOQOL-Bref psikolojik ve fizik puanları arasında anlamlı ilişki saptandı. Analize son klinik durum eklenince, anlamlılık ortadan kayboldu.

Her üç grupta, WHOQOL-Bref sosyal puanı ile toplam DD dönemi sayısı arasında ilişki saptanmadı.

İDDB ve YMDB gruplarında, WHOQOL-Bref çevre puanı ile toplam DD dönemi sayısı arasında ilişki saptanmadı. Sadece MK grubu'nda, toplam DD dönem sayısı ile WHOQOL-Bref çevre puanı arasında anlamlı ilişki vardı ($\beta = -0.28$, %95GA= (-0.48)-(-0.09), $p < 0.05$). Bu ilişki, son klinik durumdan bağımsızdı.

4.12.1.2.6. WHOQOL-Bref: DD Dönemi ile Geçirilen Toplam Süre:

Her üç grupta, tüm WHOQOL-Bref alt ölçek puanları ile yaşam boyu DD dönemi içinde geçirilen süre arasında ilişki saptanmadı. Sadece, İDDB grubu'nda WHOQOL-Bref fizik puanı, yaşam boyu DD dönemi içinde geçirilen süre uzadıkça azalıyordu. Bu ilişki, son klinik durumdan bağımsızdı ($\beta = -0.02$, %95GA= (-0.03)-(-0.01), $p < 0.05$).

4.12.1.2.7. WHOQOL-Bref: Depresif Dönem Sayısı:

İDDB'u ve MK gruplarında, toplam depresif dönem sayısı ile WHOQOL-Bref fizik, psikolojik, sosyal ve çevre puanları arasında anlamlı ilişki vardı. WHOQOL-Bref sosyal puanı ile depresif dönem sayısı arasındaki ilişki, son klinik durum eklenince ortadan kayboldu.

İDDB grubu'nda, WHOQOL-Bref psikolojik puanı ile depresif dönem sayısı arasındaki ilişki, son klinik durum eklenince ortadan kalkarken; MK grubu'nda son klinik durumdan bağımsızdı ($\beta = -0.40$, %95GA= (-0.75)-(-0.05), $p < 0.05$).

WHOQOL-Bref fizik puanı ile depresif dönem sayısı arasındaki ilişki hem İDDB ($\beta = -0.52$, %95GA= (-0.99)-(-0.06), $p < 0.05$); hem de MK grubunda ($\beta = -0.40$, %95GA= (-0.79)-(-0.01), $p < 0.05$), son klinik durumdan bağımsızdı.

WHOQOL-Bref çevre puanı ile depresif dönem sayısı arasında, İDDB grubu'nda ilişki saptanmazken; MK grubu'nda anlamlı ilişki vardı. Bu ilişki, son klinik durum eklenince MK grubunda sınırda anlamlılığını korudu ($\beta = -0.33$, %95GA= (-0.66)-(-0.01), $p = 0.052$). Depresif dönem sayısı arttıkça WHOQOL-Bref çevre puanı düşme eğilimindeydi.

4.12.1.2.8. WHOQOL-Bref: Depresif Dönem İçinde Geçirilen Süre:

MK ve YMDB grubu'nda, tüm WHOQOL-Bref alt ölçek puanları ile yaşam boyu depresif dönem içinde geçirilen süre arasında ilişki saptanmadı. Sadece, İDDB grubu'nda

WHOQOL-Bref fizik, psikolojik ve sosyal puanları ile yaşam boyu depresif dönem içinde geçirilen süre arasında ilişki saptandı. Yaşam boyu depresif dönem içinde geçirilen süre uzadıkça puan azalıyordu. Bu ilişki, sadece WHOQOL-Bref fizik puanı için son klinik durumdan bağımsızdı ($\beta = -0.02$, %95GA= -0.03-0, $p < 0.05$).

4.12.1.2.9. WHOQOL-Bref: Depresif Dönem Sıklığı:

Her üç grupta, WHOQOL-Bref psikolojik, sosyal ve çevre puanı ile depresif dönem sıklığı arasında ilişki saptanmadı. WHOQOL-Bref fizik puanı, İDDB ve MK grubu'nda depresif dönem sıklığı arttıkça azalma eğilimindeydi. Ancak, analize son klinik durum eklenince ilişki ortadan kayboldu.

4.12.2. Nörobilişsel Testler:

Rey işitsel sözel öğrenme yanlış pozitif, İz sürme testi A hata, İz sürme testi B hata, Sözel akıcılık testi perseverasyon, Kategori akıcılık testi perseverasyon, Stroop testi interferans hata test sonuçlarına regresyon analizi uygulandı. Yaş, cinsiyet ve eğitim yılı analiz modeline katıldı. İDDB ve MK grupları arasında NBT puanları açısından herhangi bir ilişki saptanmadı. Nörobilişsel testlerden sadece Kategori akıcılık testi toplam kelime puanı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. MK grubu'nda, İDDB grubu'na göre, Kategori akıcılık testi toplam kelime puanı daha yüksekti ($\beta = 4.02$; %95GA= 0.69-7.35; $p < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Toplam 133 hastanın alındığı bu çalışmada, antidepresan tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren hastalar (s=41) kayma sonrası klinik gidiş özellikleri açısından; spontan mani, karma veya hipomanik dönem geçirerek İDDB tanısı konmuş hastalar (s=54) ve major depresif bozukluk, yineleyici tip tanılı hastalarla (s=38) geriye dönük ve naturalistik biçimde incelenerek karşılaştırılmıştır. Hastaların bugünkü yaşam kaliteleri ve en az altı aydır ötimik durumda olan hastaların nörobilişsel incelemeleri de yapılmış, veriler gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Manik kayma geliştiren hastaların spontan manik, hipomanik ya da karma ataklar geçireceği, klinik gidiş, tedavi özellikleri, yaşam kalitesi ve nörobilişsel işlevler açısından İDDB grubu'na benzer olacağı, YMDB tanılı gruptan ise daha farklı özellikler ve daha kötü gidiş göstereceği varsayımından yola çıkılmıştır.

Çalışmamızda, MK grubu'ndaki hastaların yaklaşık yarısının kayma sonrası spontan ataklarının olduğu saptandı. Ayrıca bu grubun MK sırasında en sık SSRI kullandıkları, ikili etkili AD'ların SSRI grubu'nu izlediği, kayma sonrası toplam DD dönemi ve depresif dönem sıklığının azaldığı belirlendi. İDDB grubu'nun, MK ve YMDB gruplarına göre; MK grubu'nun, YMDB grubuna göre yaşam boyu toplam DD dönem sayıları daha fazla bulunurken; yaşam boyu DD dönemi ile geçirilen süre gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu. İDDB ve MK grubu'nun, yaşam boyu DD dönem sıklıkları birbirine benzerdi. YMDB grubu her iki gruba kıyasla daha az sıklıkta DD dönemi geçiriyordu. MK ve YMDB gruplarının, İDDB grubu'na göre ortalama depresif dönem sayısı ve yaşam boyu depresif dönemle geçirdikleri süre anlamlı olarak daha yüksekti. MK ve YMDB gruplarının ortalama depresif dönem sayısı ve yaşam boyu depresif dönemle geçirdikleri süre birbirine benzer bulundu. İDDB grubu'nun MK ve YMDB grubu'na kıyasla yaşam boyu depresif dönem sıklığı daha düşüktü ancak istatistiksel farklılık sadece İDDB grubu ile MK grubu arasında saptandı. İDDB grubu'nun yaşam boyu toplam manik, karma, hipomanik dönem sayısı ve sıklığı, MK grubu'na göre anlamlı olarak daha yüksekti. İlk DD dönemi depresyon olan İDDB ve MK grubu hastaları ilk yükselme dönemi öncesi ve sonrası klinik değişkenler açısından karşılaştırıldığında; MK grubu'nda, MK öncesi toplam depresif dönem sayısı ve MK sonrası toplam depresif dönem sıklığı İDDB grubu'na göre anlamlı olarak daha fazlaydı. İDDB grubu'nda ise, ilk yükselme dönemi sonrası toplam mani, karma ve hipomanik dönem sayısı, toplam DD dönem sayısı ve ilk yükselme dönemi sonrası geçen hastalık süresi MK

grubu'na kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptandı. İlk psikiyatrik belirtilerin başlangıç yaşı istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da İDDB grubu'nda, hem MK hem de YMDB grubu'ndaki hastalara göre daha erkendi. MK grubu'ndaki hastaların zaman içerisinde AD kullanımlarında anlamlı oranda azalma ve DDD kullanımında anlamlı oranda artışın olduğu belirlendi. İDDB grubu'nun %25.9'u, MK grubu'nun %4.9'u ve YMDB grubu'nun %2.6'ı işsizdi. Çalışmaya alınan hastaların %55.6'nın psikiyatrik komorbiditesi vardı. En sık görülen komorbid psikiyatrik durum, anksiyete bozukluklarıydı. İDDB grubu'nun hem fizik hem de psikolojik puan ortalamalarının, YMDB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Regresyon analizinde bu durumun son klinik durum ile ilişkili olduğu saptandı. MK grubunun Kategori akıcılık testi toplam kelime sayısı, İDDB grubuna göre istatistiksel olarak daha fazlaydı.

Literatürde, AD ile hipomanik\manik dönem geliştiren hastaların; aylar ya da yıllar sonra spontan manik ya da hipomanik atak geçirdikleri gösterilmiştir (15, 54). Çalışmamızda, MK grubundan 21 kişinin (%48.8) kayma sonrası spontan mani, hipomani veya karma döneminin olduğu ve bu hastaların total grubun (s=133), %15.8'ni oluşturduğu saptandı. Bulgumuz, literatür ile uyumluydu. Yirmibir kişiden 18'i İDDB-1 tanısı alırken 3'ü İDDB-2 tanısı almıştı. MK grubu'nun, MK sonrası, spontan mani, karma ve hipomanik dönem sayıları toplamı bir ile sekiz arasında değişirken; spontan mani, karma ve hipomanik dönem sayısı sekiz olan hastalardan biri 5.17, diğeri 4 yıl içinde bu dönemleri geçirmişti. Literatürde, unipolar major depresyon hastalarının AD tedavi sırasında görülen manik kayma oranları %1 ile %22.4 arasında değişmektedir (67). MK grubu içindeki hastaların yaklaşık yarısında 4.09 ± 5.00 yıl içerisinde İDDB gelişmiş olması literatürde bulunan MK olguları ile yapılmış olan çalışmalarda ki İDDB'na dönüşme oranına göre yüksekti (15, 23, 54). Baldessarini ve arkadaşlarının Major depresif bozukluk tanısı ile izlenen ve AD tedavi altında olan hastaları içeren 51 çalışmayı dahil ederek yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında, manik kayma oranının, AD tedavinin 2.39 ± 2.99 yılı içinde %8.18 (diğer bir deyimle; %3.42/yıl) olduğunu saptamışlar. MK olgularının İDDB'na dönüşüm oranlarını hesaplamak için uygun olan 12 çalışmayı dahil ederek İDDB'na dönüşüm oranını, %3.29 (diğer bir deyimle %0.61/yıl) olarak saptarken ve bu oranının (%3.29) manik kayma oranından (%8.18) 5.6 kez düşük olduğunu belirtmişlerdir (54). İDDB tanılı hastaların depresif dönemlerinde kullanılan AD tedavi ile gelişen manik kaymalar ile ilgili de bir çok çalışma bulunmaktadır. İDDB-1'de, AD

kullanımına bağıli mani ya da hipomani ortaya çıkma olasılığının İDDB-2'ye oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (74).

MK grubu hastalarının, MK sırasında en sık SSRI kullandıkları saptandı. Bunu, ikili etkili AD'lar izliyordu. AD'ları tek tek değerlendirdiğimizde; hastaların %26.8'i venlafaksin, %22'i sertralin, %17.1'i fluoksetin kullanıyordu. MK ilk olarak trisiklik AD grubu ilaçlar ile tanımlanmış olmakla birlikte (62), 1990'lı yıllardan sonra yeni nesil AD'ların yaygın olarak kullanımı ile bu yeni nesil ilaçlarla ilgili MK olgu vakaları bildirimini başlamıştır. Literatürde, trisiklik AD'ların ve özellikle noradrenerjik özellik taşıyan diğer çoğul nörotransmitter üzerine etkili AD'ların manik kayma ve döngü hızlanması yönünden daha riskli oldukları sıkça vurgulanmaktadır (36, 66, 107). Post ve arkadaşları, 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, İDDB'da trisiklik AD'lar ve venlafaksin ile manik kayma riskinin daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (65). Baldessarini ve arkadaşları, yeni nesil AD'ların kullanılmaya başlandığı 1990'lı yıllar öncesi ve sonrasını karşılaştırdıklarında; 1990 yılı öncesine göre, 1990'lı yıllardan sonra görülen manik kayma oranının daha yüksek olmadığını göstermişlerdir (54). Literatürde, yeni nesil AD'ların kullanımı öncesi ve sonrasında meydana gelen manik kayma oranlarının benzer olduğunu belirten başka çalışmalar da bulunmaktadır (17, 18, 54). Bu ve benzeri çalışmalar, manik kaymanın sadece antidepresanlarla değil, hastalığın doğal gidiş i ile de ilişkili olabileceği (17, 18, 19, 24, 64) ve AD tedavi altında MK yaşayan hastaların, iki uçlu spektrum altında özel bir grubu temsil ediyor olabileceği hipotezini destekliyor gibi gözükmektedir (54). Çalışmamızda, MK'ya neden olan AD ilaçlara baktığımızda; bu fenomene yol açan özel bir ilaç grubu olmadığını, bu durumun daha çok İDDB'na yatkınlığı olan özel bir hasta grubunda ortaya çıktığını düşündürmüştür. Bulgumuz da literatür tarafından desteklenmektedir.

İlk hastalık dönemi depresyon olarak başlayan bireylerde İDDB tanısı uzun bir süre gecikmektedir (4, 15, 11). Ghaemi ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada hastaların ilk ruh sağlığı birimine başvuruları ile İDDB tanısı koyulması arasında geçen süre ortalama 7.5 yıl olarak saptanmıştır (4). Bir diğer çalışmada ise bu sürenin 8-12 yıl olduğu, en sık koyulan yanlış tanının tek uçlu bozukluk olduğu ifade edilmiştir (11). Ghaemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İDDB tanısı olan hastaların %40'nın tanı almadan önce Major depresif bozukluk tanısı ile takip edildiği gösterilmiştir (4). Amerika'da bir hasta derneğinin yaptığı iki çalışmada, İDDB tanısı olan hastaların ilk muayenelerinde yanlış tanı oranı %73 ve %69 olarak saptanmış, yanlış tanılarının çoğunluğunu tek uçlu bozukluğun

oluşturduğu belirtilmiştir (16). MK olgularının yaklaşık %75'i kayma öncesi major depresif bozukluk tanısı ile izlenmekteydi. Bulgumuz literatür ile uyumluydu. Literatürde bu hastaların tek uçlu bozukluk gibi tek başına antidepresan ile tedavi edilmelerinin manik kayma, tedavi direnci, döngü hızlanması ve yeti yitimine neden olabildiği ile ilgili birçok çalışmanın oluşu iki uçlu spektrum kavramının önemini bir kez daha göstermektedir (3, 4, 5, 6, 7, 54, 60).

MK grubu'nun, kayma sonrası depresif dönem sıklığı, öncesine göre anlamlı düzeyde azalmıştı. Depresif dönem sıklığının kayma sonrası azalmış olması, hastaların uzun süredir kliniğimizde takip ediliyor oluşu ve ileride açıklanacağı üzere tedavi süreci ile ilişkili gibi görünmektedir.

İDDB grubu'nda ilk DD dönemi, hastaların %48.1'de depresif dönemdi. Yapılan çalışmalarda, İDDB'nun daha çok depresif dönem ile başladığı gösterilmiştir (9, 10, 108). Bulgumuz literatür ile uyumluydu.

İlk psikiyatrik belirtilerin başlangıç yaşı; istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da İDDB hastalarında hem MK hem de YMDB grubundaki hastalara göre daha erkendi. İlk DD dönemi depresyon olan İDDB grubu (s=26) ile MK grubu (s=33) hastaları ve YMDB (s=38) grubu hastalarının başlangıç yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında; hem MK grubu (29.7) hem de YMDB grubu'nda (28.13) ilk DD dönemi, İDDB grubu'na (23.23) göre anlamlı olarak daha geç yaşlarda başlıyordu. İDDB grubu'nun başlangıç yaşı ile ilgili bulgumuz literatürdeki çalışma bulguları ile uyumluydu (15, 22, 54, 70). Weissman ve arkadaşlarının yaptığı 38.000 kişilik geniş örneklemlerli bir çalışmada İDDB hastalarında ortalama hastalık başlangıç yaşı 18.1, unipolar hastalarda ise 25.6 olarak saptanmıştır (41). Literatürde, manik kayma gösteren hastaların (30.7) unipolarlara göre (35.3) daha erken başlangıçlı olduğu ve depresif epizodun özellikle 25 yaş öncesi başlangıcının unipolar depresyondan İDDB'na geçişte önemli bir yordayıcı (prediktör) olduğu bildirilmiştir (11, 15). MK grubu'nun, başlangıç yaşı literatürde tanımlanan bulgulara göre biraz daha geç olmakla birlikte, bu grubun hastalık başlangıcının depresif dönemler olan hastalardan oluşmadığı, grubun yaklaşık yarısının İDDB'na dönüştüğü düşünülecek olursa homojen bir grup olmadığı dikkate alınmalıdır. MK ve YMDB gruplarındaki hasta sayılarının; İDDB grubuna göre düşük olması ile de ilgili olabilir.

Her üç grupta da kadın oranı erkeklere göre yüksekti. YMDB grubu'nun %92.1'i, MK grubu'nun %73.2'i ve İDDB grubu'nun %63'ünü kadınlar oluşturuyordu. Kadınların en yüksek olduğu grup, YMDB grubuydu. Major depresif bozukluğun kadınlarda daha sık görüldüğü, İDDB'nun ise cinsiyetler arasında çok belirgin fark göstermediği bilinmektedir

(8). Weissman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da İDDB-1'in kadın erkek görülme oranı 1.2 olarak saptanmış diğer araştırmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (41). YMDB ve İDDB gruplarında yer alan kadın oranları literatür bulguları ile uyumluydu. Literatürde manik kayma ortaya çıkma oranının kadın ve erkeklerde farklı olmadığı bildirilmektedir (18). MK grubundaki durum literatürle çok uyumlu değildi. Erkeklere göre kadın hastaların daha fazla oluşu, kadınların tedavi arayışı ve psikiyatri poliklinik başvurularının daha fazla olması ile ilişkili olabilir (24).

İDDB ve MK grubu'nun, yaşam boyu DD dönem sıklıkları birbirine benzerdi. YMDB grubu her iki gruba kıyasla daha az sıklıkta DD dönemi geçiriyordu. İDDB grubu'nun, ortalama depresif dönem sayısı, depresif dönemle geçen süre ve depresif dönem sıklığı MK grubu ve YMDB grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunurken; MK ve YMDB grupları birbirine benzerdi. İDDB grubu'nun yaşam boyu toplam manik, karma, hipomanik dönem sayı ortalaması ve sıklığı, MK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum, İDDB, MK ya da YMDB altında yer alan tabloların da yeterince homojen olmadığını yansıtmaktadır. Bu durum DD dönemlerinin seyirindeki çeşitlilikten kaynaklanıyor olabilir.

Koukopoulos DD dönemlerinin seyirindeki farklılıkların önemine vurgu yapan araştırmacılardan biridir. 1975 yılında, İDDB'da DD seyri ile ilgili bazı tanımlamalar ileri sürmüştür. Koukopoulos ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; ilk DD dönemi depresyon ile başlayan hastaları, major depresif bozukluğu izleyen mani veya hipomani; minör depresif bozukluğu izleyen hipomani olarak ayırmışlar ve bu grubu depresyonu izleyen mani grubu (DM) olarak adlandırmışlardır. İlk DD dönemi mani ya da hipomani ile başlayan hastaları, manik dönemi izleyen major depresif bozukluk veya minör depresif bozukluk; hipomaniyi izleyen major depresif bozukluk veya minör depresif bozukluk; yineleyici mani; yineleyici hipomani olarak gruplamışlar, bu grubu da maniyi izleyen depresyon (MD) grubu olarak adlandırmışlardır. Diğer hastaları da hızlı döngülü, sürekli döngülü, düzensiz döngülü ve kronik döngülü olarak gruplamışlardır. DM ve MD gruplarının İDDB'da DD dönem seyirinin büyük çoğunluğunu oluşturduğunu, DM grubunun, İDDB-2'de İDDB-1'e göre 1.89 kez ve kadınlarda 1.22 kez, MD grubunun ise İDDB-1'de İDDB-2'e göre 1.36 kez daha fazla görülmesinin daha olası olduğunu, hızlı döngülülüğün, İDDB-2'de İDDB-1'e göre 2.81 kez daha yaygın olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, hastalık başlangıcının MD grubunda DM'ye göre 3.7 yıl daha önce olduğunu ve ilk DD döneminin depresyon ya da anksiyete ile başlamasının mani ya da hipomaniyle başlamasına göre 2.15 kez daha yaygın olduğunu da

saptamışlar. DM grubunun, MD grubuna kıyasla tedavi yanıtlarının ve hastalık morbiditesinin de kötü olduğundan, tedaviye rağmen yaşamlarının büyük kısmını hasta olarak geçirdiklerinden bahsedilmektedir. MD grubundaki depresif dönemlerin tedavi yanıtının daha iyi olduğu ve DM grubunun depresif dönem özelliklerinin daha şiddetli olması ve tedavi yanıtlarının kötü olması ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır. DM grubunun depresif dönemlerinde; anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk, halsizlik, DD'da dalgalanmalar, özkıyım düşünceleri ve girişimlerinin daha sık olduğunu; bu hastaların daha çok AD tedaviye maruz kaldığını ve bu durumun AD'a bağlı MK riskinin artmasına katkı sağladığını belirtmişlerdir (108). Bu durum da çalışmamızda, İDDB grubunun sadece tip 1 hastalarından oluştuğu, bu grubun yaklaşık yarısının ilk DD döneminin mani, hipomani ya da karma dönem olduğunu; MK grubunun çoğunluğunda, hastalık başlangıcının depresyon olduğunu düşündüğümüzde; gruplar arasında ki hastalık başlangıç yaşı, depresif dönem ile toplam DD dönemlerinin sayı, süre ve sıklığı ile ilgili farklılıklar açıklanabilir.

Kapsamlı psikiyatrik değerlendirme ile başlangıçta major depresif bozukluk tanısı alan 559 hastanın ileriye dönük olarak 11 yıl süreyle izlendiği çalışmada, hastaların %12.5'i izlem sırasında İDDB tanısı almıştır. Çalışmadaki hastaların %8.6'nın İDDB-2 tanısı alırken; %3.9'nun İDDB-1 tanısı aldığını belirtmişlerdir (15). Wada ve arkadaşları, 1997 ile 2002 yılları arasında hastane başvurusu olan YMDB tanılı 282 hastanın %13.1'nin DDD kullanımı olsun ya da olmasın AD tedavi sırasında hipomanik/manik kayma yaşadığını saptamışlardır. Hastaların %17.6'nın kaymadan sonraki ilk bir yıl içinde İDDB-2 tanısı aldığını belirtmişler ve AD tedavi altında manik kayma yaşayan grubun biyolojik özelliklerinin İDDB-2 grubuna benzer olduğu yorumunu yapmışlardır (67, 68). Baldessarini ve arkadaşları, MK olgularının AD'a bağlı yaşanan bir durum ile İDDB arasında yer alan heterojen bir grup olabileceğini önermişlerdir (54). Çalışmamızda, MK grubu'nda kayma sonrası spontan atağı olan 21 kişinin 18'nin İDDB-1 tanısı aldığı saptandı. İDDB-1'e dönüşüm oranı ile ilgili bulgumuz literatürle uyumlu değildi (15, 54) Literatürde, MK olgularının klinik gidişi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmalarda, bazı hastaların kayma sonrası spontan mani, hipomani veya karma dönemi olmadığı, bazı hastaların İDDB-1 ve bazı hastaların İDDB-2 tanısı aldığı gösterilmiştir. Bu durum, İDDB, MK ya da YMDB altında yer alan tabloların yeterince homojen olmadığını, bu nedenle günümüzdeki sınıflandırmaların gerçek yaşamı temsil etmediğini düşündürmekte; DDB'larının, iki uçlu spektrum başlığı altında değerlendirilmesinin neden önemli olduğunu yansıtır gözükmektedir. Ayrıca, İDDB

düşünülmeye başlandığından itibaren, hastalığın geçmişi ve bugününe ilişkin, yapılandırılmış bir yaşam boyu izlem çizelgesinin oluşturulması, tanıya olduğu kadar hastalık sürecinin izlenmesine de katkıda bulunacaktır (24, 36, 72).

MK ve YMDB grubu'nun özkıyım girişimi, İDDB grubu'na göre fazlaydı, ancak üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. STAR-D çalışmasında, ailedeki ölümle sonuçlanmış özkıyım öyküsü varlığı ailedeki DDB öyküsü ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (42). İDDB'da yaşam boyu özkıyım girişimi, hastaların yaklaşık üçte birinde söz konusu iken, bu oran tek uçlu depresyondaki risk oranının iki katı civarındadır. İDDB hastalarının en az yarısı bir kez özkıyım girişiminde bulunur. Özkıyım girişimleri ve düşünceleri birey depresif veya karma dönemde olduğunda daha sık gözlenir. Hastalığın erken başlaması, ilk hastalık döneminin depresyon olması, anksiyete ve alkol-madde kullanım bozukluklarının eşlik etmesi, ailede özkıyım öyküsü, düşük benlik saygısı, yakın zamanda stresli yaşantı ve öyküde çocukluk çağı travması bulunması gibi durumlar özkıyım riskini arttırmaktadır (36). Bulgularımız literatür ile uyumlu değildi. MK ve YMDB gruplarında özkıyım girişiminin, İDDB grubu'na göre fazla oluşu; MK ve YMDB gruplarında İDDB grubuna'na göre yaşam boyu depresif dönem sayısının ve depresif dönemle geçirilen sürenin daha fazla oluşu ve yaşamboyu daha sık depresif dönem yaşamalarına bağlı olabilir. Eşik altı depresif dönemler ile depresif dönem sayısındaki artışın özkıyım girişimi üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğunu düşündüğümüzde bulgularımız, hiç de uyumsuz gözükmemektedir (36, 37).

İDDB grubu'nda (%83.3) hastaneye yatan hasta sayısı, hem MK (%68.3) hem de YMDB grubu'ndan (%36.8); MK grubu'nda ise YMDB grubu'ndan anlamlı olarak daha fazlaydı. Goldberg ve arkadaşlarının İDDB ve unipolar hastaları 4.5 yıl izledikleri çalışmalarında, hastaneye yatışın İDDB tanılı hastalarda daha sık olduğu ve işlevselliklerinin daha fazla bozulduğu saptanmıştır (109). Ayrıca, MK grubu'nun, unipolar gruba göre, depresyonunun daha şiddetli olduğu, daha fazla hastaneye yattıkları ve daha fazla özkıyım girişiminde buldukları da bildirilmiştir (15, 24, 60). Çalışmamızdaki özkıyım girişimi ve hastane yatışı ile ilgili bulguları birleştirdiğimizde; MK grubunun, İDDB grubuna benzer, YMDB grubuna göre, daha fazla oranda işgücü ve işlevsellik kaybına uğradıklarını düşünebiliriz. Bu durum, DD dönem seyrinin özkıyım girişimi ve hastaneye yatış riski açısından da ne kadar önemli olduğunun bir göstergesi de olabilir.

İDDB grubu'nda tedavi almayan hasta yoktu, hastaların hepsi DDD kullanıyordu. MK grubu'ndaki hastaların %82.9'nun ve YMDB grubu'ndaki hastaların %15.8'inin DDD kullandığı saptandı. İDDB grubu'nun, MK ve YMDB grubu'na göre ve MK grubu'nunda, YMDB grubu'na göre DDD kullanımı anlamlı olarak daha fazlaydı. İDDB grubu'nun %29.6'ı, MK grubu'nun %29.3'ü tek veya iki DDD kullanıyordu. İDDB grubu ile MK grubu'nun AP kullanım oranları birbirine benzer bulunurken; hem İDDB grubu'nun (%68.5) hem de MK grubu'nun (%56.1) AP kullanımı, YMDB grubuna (%10.5) göre anlamlı olarak daha fazlaydı. İDDB grubu'nun %68.5'i (n=37) ve MK grubu'nun %41.5'i (n=17) tek veya ikili DDD ve tek veya ikili AP kullanıyordu. Total grubun %27.1'i AD kullanırken, AD kullananların %77.8'ni YMDB grubu oluşturuyordu. İDDB grubu'nda 1 hasta, MK grubu'nda 7 hasta AD kullanmaktaydı. MK ve İDDB gruplarında DDD ve AP kullanımlarının benzer olduğu ancak AD kullanımından kaçınıldığı görüldü. Grupların AD kullanımına göre dağılımı ve MK grubu'nda, MK sonrası AD tedavisindeki azalma literatür ile uyumluydu. AD tedavinin İDDB tanılı hastalarda hızlı döngüye neden olduğu ve uzun süreli izlemde duygudurum dönem sayısını arttırdığı (60, 77) bu etkilerin unipolar depresyon hastalarında ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (75, 76). Tedavi de görülen bu belirgin değişiklik ile MK grubu'nun kayma sonrası depresif dönem sıklığının azalmış olması son derece dikkat çekiciydi. Bu durum, kliniğimizin MK hastalarını İDDB tedavisine benzer şekilde tedavi etmesi ile ilişkili olabilir. MK hastalarının tedavisi ile ilgili bilgi açığı bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, AD tedavinin depresyon relapsına dikkat ederek kesilmesi ya da azaltılmasını önerirken, bazı araştırmacılar DDD başlanmasını önermektedir (67). Fiedorowicz ve arkadaşları; AD'a bağlı manik kayması olup DDD başlanmış olan hastaların ilk üç ile beş yıl arası spontan manileri olmuyorsa DDD'nin kesilebileceğini önermişlerdir. Bu önerilerinin dayanak noktası; çalışmalarında saptamış oldukları kayma grubu'nun İDDB'na dönüşüm oranının yılda %2.5'ten %0.5'e doğrusal bir şekilde azalması olarak belirtilmiştir (73). Ancak tedavinin ne kadar devam etmesi gerektiği, hangi tedavi modalitelerinin uygun olduğu hala bir merak konusudur. Tedaviyle ilgili bu tartışmaların açıklığa kavuşturulabilmesi için; bu hasta grubunda ileriye dönük, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (53).

Çalışmaya alınan hastaların %55.6'nın psikiyatrik komorbiditesi vardı. İDDB grubu'nun %50'i, MK grubunun %63.4'ü ve YMDB grubunun %55.3'ü ek bir psikiyatrik tanı aldı. En sık görülen komorbid psikiyatrik durum, anksiyete bozukluklarıydı. İDDB grubu'nun %44.4'nün, MK grubu'nun %53.7'nin, YMDB grubu'nun %50'nin anksiyete bozukluğu

komorbiditesi olduğu saptandı. İDDB ve MK grubu'nda, OKB komorbiditesi YMDB grubuna göre daha fazlaydı. Her üç grup arasında psikiyatrik komorbidite veya anksiyete bozukluğu eş tanısı görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgularımız literatür ile uyumluydu. Provencher'ın 2012 yılında ki çalışmasında İDDB hastalarının %74.9'nun yaşamlarının bir döneminde anksiyete bozukluk ek tanısı aldığı belirtilmiştir. Küçük örneklemlerle bazı çalışmalarda, hastaların %31.8-37'nin iki veya daha fazla anksiyete bozukluk ek tanısı aldığı saptanmıştır (46). Literatürde anksiyete bozukluğu olup AD tedavi altında manik kayma yaşayan hastalar ile ilgili çalışmalar ve olgu sunumları bulunmaktadır; panik bozukluğu ve OKB'nin mani gelişimi açısından daha riskli bozukluklar olduğu ifade edilmektedir. Anksiyete bozukluğu olanlarda manik kayma oranları %0.78- 25 arasında bulunmaktadır (110). Ülkemizde en sık saptanan ek tanı, obsesif kompulsif bozukluktur (36). MK grubu içinde, hastalığının anksiyete bozukluğu ile başlayıp, kayma yaşayan hastaların oluşu literatürdeki bulgular ile de desteklenmektedir. İDDB hastalarında; yaşam boyu alkol ve madde bağımlılığı ve kötüye kullanımının çok yüksek olduğu bilinmektedir (47). Bizim çalışmamızda alkol madde kullanım bozukluğu olan fazla hasta yoktu. Bulgularımız, literatür ile uyumlu değildi. ABD'de yapılan Ulusal Komorbidite araştırması'na göre; herhangi bir madde bağımlılığı olan bireylerin %41'de yaşamlarının herhangi bir döneminde bir DDB görülmekte, DDB tanısı konan bireylerin %50'i ise yaşamlarının bir döneminde bağımlılık tanı ölçütlerini karşılamaktadır. Ülkemizde alkol ve madde kullanım bozukluklarının, bu alanda yapılmış çalışmaların olduğu ülkelere göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (111). Bu durum sonuçları etkilemiş olabilir.

İDDB grubu'nun %72.2'nin, MK grubu'nun %80.5'nin, YMDB grubu'nun %71.1'nin akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu saptandı. İDDB grubu'nun %42.6'nın, MK grubu'nun %53.7'nin, YMDB grubu'nun %60.5'nin birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü saptanırken; hem İDDB grubu, hem de MK grubunun uzak akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü, YMDB grubu'na göre daha fazlaydı. Ancak, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. YMDB grubu'nun akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü oranlarının MK ve İDDB gruplarına benzer oluşu, hastaların ailelerinde bulunan psikiyatrik hastalıkların sadece DDB'larını değil tüm psikiyatrik hastalıkları içermesi ile ilişkili olabilir. İDDB ve MK grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün uzak akrabalarda da devam etmesi, İDDB ve MK'nın, tek uçlu depresyona göre ailede DDB öyküsü ile güçlü ilişkisinden kaynaklanıyor olduğu düşünülebilir. Bir diğer etkileyici faktör

akrabalardaki öykünün sınıflara ayrılmamış olmasıdır. Bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. STAR-D çalışmasında, çalışmaya katılan major depresif bozukluk tanılı hastaların yarısından fazlasının en az bir birinci derece akrabasında DDB (MDB ya da İDDB; %56.5) saptanmıştır (40). İDDB’u için en büyük risk faktörlerinden biri ailede İDDB’u öyküsü olmasıdır (112). Aile ve kalıtım çalışmaları DDB olanların birinci derece akrabalarında hastalanma riskinin belirgin olarak yüksek olduğunu göstermektedir. İDDB hastalarının, birinci derece akrabalarında, İDDB görülme riskinin normal popülasyona göre, yaklaşık olarak 10 kat arttığı ve tahmini prevalansının %7-22 arasında olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (29). İDDB-1 tanısı olan hastaların birinci derece akrabalarında, İDDB-1 görülme oranı (%4-24), İDDB-2 görülme oranı (%1-5) ile major depresif bozukluk görülme oranından (%4-24) daha yüksektir. MDB hastalarının, birinci derece akrabalarında tek uçlu bozukluk görülme oranı %5.5-28.4, İDDB görülme oranı ise % 0.7-8.1 olarak saptanmıştır (8). Rice ve arkadaşlarının 1987 yılında yaptıkları çalışmada, akrabalarda İDDB görülme riski, major depresif bozukluk tanılı hastaların akrabalarında %1.1, İDDB tanılı hastaların akrabalarında %5.7 olarak bulunmuştur. Erken başlangıçlı hastalığı olanların akrabaları, geç başlangıçlı olanlara göre daha riskli bulunmuştur (113). Ailede İDDB öyküsünün oluşu MK’nın doğal seyrini de etkilemektedir. MK hastalarının kayma sonrası spontan ataklarının olup olmaması ailedeki İDDB öyküsü ile ilişkili bulunmuştur (112). Literatürde MK ve İDDB tanılı hastaların ailedeki pozitif İDDB öykülerinin benzer olması MK hastalarının iki uçlu bozukluk spektrumunda değerlendirilmesi gerektiği kanısını güçlü kılmaktadır. Çalışmanın geriye dönük ve naturalistik bir çalışma olması ailedeki psikiyatrik hastalık öyküsü ile ilgili veri toplamanın yarattığı güçlükleri de dikkate almak gerekir. Aile öyküsü alınırken kesin tanı almış aile bireyleri kayda alınmış olmakla birlikte, tanı almamış patolojilerin atlanmış olma olasılığını da unutmamak gerekir.

İDDB grubunun hem fizik hem de psikolojik WHOQOL-Bref puan ortalamalarının, YMDB grubu’na göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanması, YMDB grubu’nun çalışmaya alındığı sırada yaklaşık yarısının depresif dönemde olması ile ilişkili olabilirdi. YMDB grubu’nun çalışmaya alındığı sırada, yaklaşık yarısının depresif dönemde oluşu, literatürde ki çalışmalarda vurgulanmış olan depresyon tedavisindeki güçlükleri akla getirmektedir. Major depresif bozukluk tanılı hastaların, %30’a yakın bir kısmında AD tedavinin uygun doz ve yeterli sürede kullanımına rağmen yanıt vermedikleri gösterilmiştir (37, 45, 55). STAR-D çalışmasının ilk basamağında kullanılan 12 haftalık sitalopram tedavisi sonrası hastaların yanıt verme olasılığı %50, remisyon oranları %28 olarak saptanmıştır (45).

Depresif dönem sayısındaki artış yinleme riskini de arttırmaktadır (1, 16, 55). Bizim çalışmamızda, YMDB grubunun, çalışmaya alındığı sırada depresif dönemde olması bu nedenler ile ilişkili olabilir. Hem İDDB hem de YMDB'un depresif dönemlerinde yapılan çalışmalarda hastaların yaşam kalitesi ve işlevselliklerinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir (38). Son klinik durum'un WHOQOL-Bref ölçek puanları üzerinde güçlü bir etkisi olduğu, ötmik dönemde olmayan hastaların ölçek puanlarının daha düşük olduğu regresyon analizinde gösterildi. Bulgumuz, literatür ile uyumluydu.

İDDB grubu'nda, WHOQOL-Bref fizik puanı, yaşam boyu toplam DD dönemi ile depresif dönem içinde geçirilen süre uzadıkça ve depresif dönem sayısı arttıkça azalıyordu. MK grubu'nda, WHOQOL-Bref fizik puanı yaşam boyu toplam depresif dönem sayısı arttıkça azalırken; WHOQOL-Bref psikolojik puanı toplam hastalık süresi ve yaşam boyu depresif dönem sayısı arttıkça ve psikiyatrik eş tanı varlığında azalıyordu. Evli olanlarda, WHOQOL-Bref psikolojik puanı yükselme eğilimindeydi. Ayrıca, MK grubu'nda yaşam boyu toplam DD dönem sayısı arttıkça WHOQOL-Bref çevre puanı azalmaktaydı. İDDB ve MK grubu için tanımlanan değişkenler ile WHOQOL-Bref alt ölçek puanları arasındaki ilişki, son klinik durumdan etkilenmiyordu. Amini'nin yapmış olduğu çalışmada, depresif belirtilerdeki sürekliliğin İDDB-1 tanımlı hastalarda bozulmuş yaşam kalitesinin en belirleyici özelliği olabileceği yorumu yapılmıştır (49). Literatürde, eşik altı depresif belirtiler ile DD dönem sayısındaki artışın yaşam kalitesini bozucu etkisinden de bahsedilmektedir (37). Bizim çalışmamızda, İDDB ve MK grubunun aynı sıklıkta DD dönemi yaşadıkları, depresif dönem sayısı ve süresinin MK ve YMDB grubunda daha yüksek olduğunu dikkate aldığımızda, bu durum daha kolay açıklanabilir. MK grubu'nda, evli olanların WHOQOL-Bref psikolojik ölçek puanının yüksek olması, STAR-D çalışmasında depresyon tanımlı hastalardan, evli olan ya da beraber yaşayan hastaların daha büyük sıklıkla remisyona girdiği, sosyal desteğin tedaviye cevabın pozitif belirleyicisi olduğu sonucu ile uyumludur (45).

İDDB grubu'nun %25.9'u, MK grubu'nun %4.9'u ve YMDB grubu'nun %2,6'ı işsizdi. Bu durum yaşam kalitesini etkileyebilecek önemli bir durum olmasına rağmen, regresyon analizinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. STAR-D çalışmasında, yüksek gelir düzeyine sahip, iyi eğitim almış, full time işi olan katılımcıların sitalopram ile 1. basamak tedavisinde daha yüksek remisyona oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (45). Ancak, literatür ile uyumlu olan kısım ise İDDB grubunda işsiz kişi sayısının fazla oluşudur. Tek uçlu depresif bozukluk ile İDDB mesleki işlevsellik açısından karşılaştırıldığında İDDB'u daha fazla bozulma ile ilişkili

bulunmuştur (38). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, İDDB erkeklerde yetiyitimine bağlı kayıp yıl hesaplamasında yedinci neden, kadınlarda ise, sekizinci neden olarak sıralanmıştır. İDDB hastalarının %30-60'nın mesleki ve sosyal işlevselliğinde düzelme olmadığı ve nörobilişsel yetilerin işlevsellikte önemli bir role sahip olduğu da belirtilmiştir (31).

İDDB grubunda 22 hasta, MK grubunda 12 hasta olmak üzere toplam 34 hasta NBT sonuçları açısından karşılaştırılabilir. NBT'lerden sadece Kategori akıcılık testi toplam kelime sayısı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. MK grubu'nun Kategori akıcılık testi toplam kelime sayısı, İDDB grubuna göre istatistiksel olarak daha fazlaydı. Nörobilişsel işlevler, İDDB'nun yaygın olarak etkilediği en önemli alanlardan biridir. Son dönemde yapılan birçok çalışmada hastalarda hastalık dönemlerinin yanı sıra hastalık belirtilerinin olmadığı yani ötimik dönemde bile kalıcı bilişsel işlev bozukluklarının olduğu gösterilmiştir. Bozulmanın niteliğini ve niceliğini araştıran çalışmalarda, çeşitli nörobilişsel testler ve görevler kullanılarak İDDB tanılı hastalar, şizofreni, tek uçlu depresif bozukluk tanılı hastalık gruplarıyla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, İDDB tanılı hastaların yaygın nörobilişsel işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 51). Martino ve arkadaşları, İDDB tanılı hastaların %38'de herhangi bir bilişsel alanda bozulma olmadığını, ancak hastaların %22'de belirgin, %40'da ise bazı alanlarda bozulmalar olduğunu saptamışlardır (30). İDDB tanılı ötimik hastalar ile tek uçlu bozukluk tanılı ötimik hastaların nörobilişsel performanslarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; uzun süreli dikkatte görülen bozulmaların İDDB'na daha spesifik olduğu belirtilirken; unipolar depresyon ile İDDB depresyon tanılı hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, her iki grupta saptanmış olan yürütücü işlevlerde ki bozulmanın bir depresyon belirteci olabileceği de ifade edilmiştir (31). İDDB için nörobilişsel işlevlerdeki bozulmanın bir endofenotip adayı olabileceği birçok çalışmada vurgulanmıştır (29, 35, 52). Bora ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir gözden geçirme çalışmasında; hem hastalarda hem de akrabalarında, cevap inhibisyonu, yürütücü işlevler, sözel bellek ve uzun süreli dikkat bozukluklarının yaygın olduğu; işlem hızı, görsel bellek ve sözel akıcılıktaki bozulmanın sadece hastalarda gözlemlendiği belirtilmiştir. Hastalarda gözlenen psikomotor yavaşlamanın tedavi ve erken başlangıç yaşıyla, ancak sözel bellekteki bozulmanın sadece erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu saptamışlar; cevap inhibisyonunda ki bozulmanın, İDDB için en belirgin nörobilişsel endofenotip adayı olabileceğini göstermişlerdir (35). Bazı çalışmalarda da, sözel belleğin en önemli nörobilişsel endofenotip adayı olduğundan bahsedilmiştir (29). Kliniğimizde yapılmış olan bir çalışmada;

İDDB tanısı olup ötimik dönemde olan hastalar ile onların birinci derece akrabalarının; dikkat, yürütücü ve sözel bellek işlevlerinde sağlıklı kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği, birinci derece akrabaların nörobilişsel test puanlarının; hastalar ile sağlıklı kontrollere ait puanların arasında olduğu saptanmıştır (52). Diğer bir gözden geçirme çalışmasında, İDDB tanılı hastaların hasta olmayan kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre, özellikle sözel, deklaratif ve işleyen bellekte bozulmalar olduğu; İDDB tanılı hastaların hasta olmayan çocuklarında, sözel ve görsel bellek, yürütücü işlevler ve de cevap inhibisyonunda bozulmaların olduğu saptanmış. Hastalığın erken dönemlerinde ve İDDB için risk taşıyanlarda; yürütücü işlevler, sözel ve görsel belleğin etkilendiği belirtilmiştir (29). Bora ve arkadaşları, nörobilişsel endofenotipin, frontotemporal, frontolimbik bölgelerle ilişkili olduğunu ve bu bölgelerin İDDB'nun etyolojisinde rolü olabileceğini belirtmişler; uzun süreli dikkat ve işlem hızında ki bozulmanın şizofreniden farklı olduğunu ve İDDB'da uzun süreli izlem çalışmalarının önemini vurgulamışlardır (35). Hastalığın seyrinde, DD dönemlerinde psikotik bulguların varlığının bilişsel performansı negatif olarak etkilediğini ve hatta bu etkilenmenin ötimik dönemde de devam ettiğini ileri süren çalışmalar da vardır. Sözel bellek, uzamsal işleyen bellek, ve yürütücü işlevler gibi bazı bilişsel alanların psikoz öyküsü ile daha fazla ilişkili olduğu (29, 31) ve bazı çalışmalarda, kronik depresyonun bilişsel bozulmada yüksek riskli patofizyolojik faktörü temsil edebileceği öne sürülmüştür (31). Nörobilişsel işlevlerdeki bu bozulmalar İDDB için spesifik değildir, İDDB dışındaki diğer psikiyatrik bozukluklarda da gösterilmiştir. Özellikle yürütücü işlevler, dikkat ve sözel bellek bozulması tekrarlayan bulgulardır (29, 35, 51). Bu bozulmalar hastaların yanı sıra birinci derece akrabalarda da gösterilmiştir. İDDB'da yaygın olarak rastlanan sözel akıcılıktaki bozulmanın çalışmamızda gösterilmiş olması literatür ile uyumludur. Sole ve arkadaşlarının yaptıkları bir gözden geçirme çalışmasında, İDDB-1 ile ilgili çalışmaların daha fazla olduğu, iki uçlu spektrumun diğer alt tiplerine ait fazla çalışma olmadığı saptanmıştır (31). Bizim çalışmamız, AD tedavi altındayken manik kayması olan hastaların İDDB hastaları ile NBT sonuçlarının karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Literatürde böyle bir çalışmaya rastlanmamış olması, Sole'nin saptamış olduğu bulguyla uyumludur. Kategori akıcılık testi toplam kelime sayısı hariç diğer testlerde, MK ve İDDB grubunun sonuçlarının birbirine benzer olması, MK olgularının, iki uçlu spektrum başlığı altında değerlendirilmesinin daha uygun olacağını düşündürmektedir. Ancak, YMDB grubu ile İDDB ve MK grup karşılaştırmalarının yapılamadığını, karşılaştırılan iki gruptaki hasta sayısının yetersiz oluşunda dikkate alınması gerekir.

Sonuç olarak, DD bozukluklarında, tek uçlu, iki uçlu sınıflandırması klinik izlemde her zaman DSM-IV’de ki kadar net olmamaktadır. AD kullanırken ortaya çıkan mani, karma ya da hipomani dönemleri DSM 5’in şu anki halinde madde ile açığa çıkan iki uçlu bozukluk (Substance-Induced Bipolar Disorder) olarak adlandırılmasına rağmen tanısı, klinik gidişi, tedavisi, gibi birçok durum belirsizliğini sürdürmeye devam etmektedir. AD’a bağlı kayma gösteren hastalar tek uçlu ve iki uçlu bozukluk arasında bir geçişi yansıtıyor gibi gözükmemektedir. İDDB’nun prevalans oranlarındaki farklılık hastalığın sınıflandırılması ile ilgili sorunların hala çözülemediğini göstermekte; DSM-5, şu an ki hali ile sınıflandırma ile ilgili sorunları çözebilmiş gibi gözükmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

133 hasta ile yaptığımız geriye dönük natüralistik çalışmamızın sonuçları, çalışma öncesinde hipotezimizde belirttiğimiz görüşü desteklemiştir. MK grubundaki hastalar, klinik gidiş, yaşam kalitesi ve bilişsel işlevler açısından İDDB grubundaki hastalara benzer özellikteyken; YMDB grubundaki hastalardan birçok açıdan farklı özellikler gösteriyordu.

AD'a bağlı manik, karma veya hipomanik kaymalar DSM-IV'de 'madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu' başlığı altında değerlendirilmektedir. DSM-5'in şu anki halinde AD'a bağlı kaymalar, madde ile açığa çıkan iki uçlu bozukluk (Substance-Induced Bipolar Disorder) olarak adlandırılmasına rağmen tanımı, klinik gidişi ve tedavisi gibi birçok durum belirsizliğini sürdürmeye devam etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, AD ile ortaya çıkan maninin iki uçlu spektrum başlığı altında değerlendirilmesi gerektiği görüşü giderek güçlenmektedir.

İDDB'nun daha çok depresif dönem ile başladığını, ilk hastalık dönemi depresyon olarak başlayan bireylerde İDDB tanısının uzun bir süre geciktiğini biliyoruz. Bizim çalışmamızda da İDDB'nun sıklıkla depresyon ile başladığının gösterilmiş olması; depresyonun erken yaşta başladığı, tedaviye dirençli depresyonları olan, DDB aile öyküsünün olduğu, AD tedavi altındayken MK gelişen hastaların İDDB olasılığı açısından dikkatli izlenmesini gerektirir. MK geliştiren hastaların; aylar ya da yıllar sonra spontan manik, karma ya da hipomanik dönemler geçirdikleri bir çok çalışmada ve bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Bu hastaların doğru tanılarının konulamaması ya da çok geç konulması, uygun tedaviler alamamalarına yol açmakta, hastalık gidişini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

MK'ya neden olan AD ilaçlara baktığımızda; bulgularımız, bu fenomene yol açan özel bir ilaç grubu olmadığını, bu durumun daha çok İDDB'na yakınlığı olan özel bir hasta grubunda ortaya çıktığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda, MK grubundaki hastaların kayma sonrası yaklaşık yarısının spontan ataklarının oluşu, yaşam boyu toplam depresif nöbet sayısı, süresi ve sıklığı açısından YMDB grubuna benzer özellikte; yaşam boyu toplam mani, karma ya da hipomanik dönem sayısı ve sıklığı ile hastaneye yatış sayısı açısından İDDB'na benzer özellikte saptanmış olması; başlangıçta tek uçlu bozukluk olarak düşünülüp, AD tedavi ile izlenen bu hastaların zaman içerisinde, AD kullanımlarında anlamlı oranda azalma ve DDD ile AP kullanımında anlamlı oranda artışın olması son derece dikkat çekicidir. Bu durum, İDDB, MK ya da YMDB altında

yer alan tabloların da yeterince homojen olmadığını, bu nedenle günümüzdeki sınıflandırmaların gerçek yaşamı temsil etmediğini düşündürmekte; tüm DDB'lerinin, iki uçlu spektrum başlığı altında değerlendirilmesinin önemini yansıtır gözükmektedir.

YMDB grubu'nun çalışmaya alındığı sırada, yaklaşık yarısının depresif dönemde oluşu, literatürde ki çalışmalarda vurgulanmış olan depresyon tedavisindeki güçlükleri akla getirmektedir. Ancak, klinisyenler sadece tek uçlu depresyon tedavisinde sorun yaşamamakta, İDDB'nun depresif döneminin tedavisinde'de tek uçlu bozukluğa göre daha fazla sorun yaşayabilmektedir. Eşik altı depresif belirtilerin, depresif dönem sayısının yaşam kalitesini kötü yönde etkilediğini düşünecek olursak, hem İDDB hem de tek uçlu bozuklukta görülen depresif dönemlerin tedavisi ile ilgili çalışmalara, yeni ilaçlara ve tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

Nörobilişsel işlevlerdeki bozulmalar ise iki uçlu bozukluğa özgül olmamakla birlikte, ötimi döneminde de sürüyor olmaları, hasta akrabalarında da bu bozuklukların gösterilmiş olması gibi nedenlerle uygun bir endofenotip adayı olabileceğini düşündürmektedir.

Klinisyenler, ilk kez gördüğü depresyon hastasında geçmiş döneme ait öyküyü hem hastadan hem de yakınlarından dikkatli bir şekilde alması gerektiğini unutmamalıdır. Bu yaklaşım geçmiş dönemde yaşanmış olan olası mani, karma ve hipomanik dönemlerin atlanmaması için şarttır. Özellikle hipomanik dönemler, oldukça sık atlanabilmektedir. Bu dönemler hastada hoşnutluk yaratan, hastalık olarak görülmeyen, depresyondan çıkış, iyileşme durumu olarak yorumlanabilmektedir.

İDDB'ü düşünölmeye başlandığından itibaren, hastalığın geçmişı ve bugününe ilişkin, yapılandırılmış bir yaşam boyu izlem çizelgesinin oluşturulması, tanıya olduğı kadar hastalık sürecinin izlenmesine de katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmanın özgünlüğü; AD tedavi altındayken manik, karma veya hipomanik kayma geliştiren hastaların, kayma sonrası klinik gidiş, yaşam kalitesi açısından İDDB ve YMDB tanıli hastalarla karşılaştırılmasını amaçlayan ilk çalışmadır. Literatürde, MK hastaları ile İDDB hastalarını bilişsel işlevler açısından karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri geriye dönük bir çalışma olmasıdır. Araştırılan değişkenler nesnel olarak ölçülememiştir. Çalışmanın bir diğerkısıtlılığı, gruplar için hesaplanmış olan gerekli örneklem büyüklüğüne ulaşılammış ve bazı değişkenlerin istatistiksel karşılaştırmalarının yapılamamış olmasıdır.

Sonuç olarak, AD'a bağlı kayma gösteren hastalar tek uçlu ve iki uçlu bozukluk arasında bir geçişi yansıtır gibi gözükmektedir. Duygudurum bozukluklarında, tek uçlu, iki uçlu sınıflandırması klinik izlemde her zaman DSM-IV'de ki kadar net olmamaktadır. İDDB'nun prevalans oranlarındaki farklılık hastalığın sınıflandırılması ile ilgili sorunların hala çözülemediğini göstermektedir. DDB alanında yapılan çalışmaların en önemli kısıtlayıcılıklarından biri olan sınıflandırma sorunları çalışmaların önünde büyük bir engel teşkil etmektedir. DSM-5, şu an ki hali ile sınıflandırma ile ilgili sorunları çözebilmiş gibi gözükmemektedir.

AD ilaçlarının kayma fenomeni ile ilişkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar ile daha fazla sayıda hastayı içeren İDDB, MK ve YMDB grupları arasında klinik, tedavi, yaşam kalitesi ve bilişsel işlevler açısından ne tür farklılıklar olduğunu değerlendiren karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır. Gelecekte yapılacak olan ileriye dönük özellikteki çalışmalar başlangıçta tek uçlu depresif bozukluk olarak takip edilen, izlemde AD'a bağlı kayma yaşayan hastalar ile ilgili aydınlatılmamış yönlerin ortaya çıkarılmasına katkıda bulunacaktır.

7. KAYNAKLAR:

1. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000, Köroğlu E. (çeviri editörü), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007; Cilt 1, Duygudurum Bozuklukları: 489-615
2. International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10)
3. Bowden CL. A different depression; clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 2005; 84(2-3): 117-25
4. Ghaemi SN, Sacks GS, Chiou AM, Pandurangi AK. Is bipolar disorder still under diagnosed ? Are antidepressants overutilized ?. *Journal of Affective Disorders*, 1999; 52 (1-3): 135-44
5. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatrica Scand*, 2008; 118: 347–356
6. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-Induced Mania: An Overview Of Current Controversies. *Bipolar Disord*, 2003; 5: 407–420
7. Thase ME, Sachs GS. Bipolar depression: pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol. Psychiatry*, 2000; 48: 558–572
8. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. Baskı, 2007; Cilt 2, 13: 1559-1652
9. Perugi CM, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry*, 2000; 41: 13–18
10. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *Journal of Affective Disorders*, 2001; 67: 45–59
11. Manning JS, Ahmed S. Mood disorders in family practice: beyond unipolarity to bipolarity. *J Clin Psychiatry*, 2002; 4: 142-150
12. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, et al. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *Journal of Affective Disorders*, 2003; 73: 65–74

13. Judd LL, Akiskal HS. The long term naturel history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2002; 59: 530-537
14. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, 2003; 6: 127–137
15. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J. Switching From Unipolar to Bipolar 2: An 11 Year Prospective Study of Clinical and Temperamental Predictors in 559 Patients. *Arch Gen Psych*, 1995; 52: 114-123
16. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Cilt-I, Yenilenmiş 11. Baskı, Ankara 2008; Bölüm XVIII Duygudurum Bozuklukları: 337- 420
17. Angst J. Switch from depression to mania: a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology*, 1985; 18(2-3): 140–154
18. Angst J, Angst K, Baruffol I, Meinherz-Surbeck R. ECT-induced and drug-induced hypomania. *Convuls. Ther*, 1992; 8: 179–185
19. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand*, 2008; 118: 337–346
20. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Psychiatry Clin North Am*, 1999; 22: 517–534
21. Benazzi F. Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *Journal of Affective Disorders*, 1997; 46: 73–77
22. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract*, 2001; 7: 287–297
23. Goldberg JF, Harrow M. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 1265–1270
24. Dumlu K, Orhon Z, Özerdem A, Tural Ü ve ark. Treatment-İnduced Manic Switch İn The Course Of Unipolar Depression Can Predict Bipolarity: Cluster Analysis Based Evidence. *Journal of Affective Disorders*, 2011; 134: 91–101
25. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, et al. Antidepressant-induced manic and cyclic acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*, 1995; 152: 1130–1138
26. Chun BJDH, Dunner DL. A Review Of Antidepressant-İnduced Hypomania İn Major Depression: Suggestions For Dsm-V. *Bipolar Disorder*, 2004; 6: 32–42

27. O'Donovan C, Garnham JS, Hajek T, Alda M. Antidepressant monotherapy in pre-bipolar depression; predictive value and inherent risk. *Journal of Affective Disorders*, 2008; 107: 293–298
28. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Association, Washington DC, 2013; Section II: 142-145
29. Olvet DM, Burdick KE, Cornblatt BA. Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: A review of the literature. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2013; 18 (1-2): 129-145
30. Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M, Igoa A, et. al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2008; 109: 149-156
31. Sole B, Bonnin CM, Torrent C, Martinez-Aran A, et. al. Neurocognitive Impairment Across the Bipolar Spectrum. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2012; 18: 194–200
32. Paisson E, Figueras C, Johansson AGM, Ekman CJ, et al. Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC Psychiatry*, 2013; 13: 165
33. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2006; 93: 105–115
34. Sanchez-Morla EM, Barabash A, Martinez-Vizcaino V, Tabares-Seisdedos R, et al. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 2009; 169: 220–228
35. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 2009; 113: 1–20
36. Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F. İki uçlu duygudurum bozuklukları sağaltım klavuzu. *Türk Psikiyatri Derneği Yayınları*, Ankara, 2010; 4: 43-60, 10: 137-143, 11: 147-155
37. Vergunst FK, Fekadu A, Wooderson SC, Tunnard CS. Longitudinal course of symptom severity and fluctuation inpatients with treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Research*, 2013; 207: 143–149

38. Godard J, Grondin S, Baruch P, Lafleur MF. Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 2011; 190: 244–252
39. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders*, 2001; 67: 3–19
40. Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res*, 2007; 41(3-4): 214-221
41. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 1996; 276(4): 293-9
42. Nierenberg AA, Alpert JE, Gaynes BN, Warden D. Family history of completed suicide and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *Journal of Affective Disorders*, 2008; 108: 129–134
43. McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II. Psikiyatri genetiği ve genomu. 2009; 9: 211-245
44. Işık E. Biyolojik psikiyatri, Depresyonun nörobiyolojisi, Bipolar bozukluğun nörobiyolojisi, 2012; 111-145
45. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28–40
46. Provencher MD, Guimond AJ, Hawke LD. Comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders: A neglected research and treatment issue?. *Journal of Affective Disorders*, 2012; 137: 161–164
47. Ostacher MJ, Sachs GS. Update on bipolar disorder and substance abuse: recent findings and treatment strategies. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67(9): e10
48. Frye MA, Salloum IM. Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disorders*, 2006; 8: 677–685
49. Amini H, Sharifi V. Quality of Life in Bipolar Type I Disorder in a One-Year Followup. *Depress Res Treat*, 2012; 2012: 860745
50. Akvardar Y, Akdede BB, Özerdem A, Eser E, ve ark. Assessment of quality of life with the WHOQOL-BREF in a group of Turkish psychiatric patients compared with diabetic and healthy subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2006; 60: 693–699

51. Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2007; 116 (434): 17–26
52. Gürz Yalçın ŞN. İki uçlu bozukluk tanılı hastalar, birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontrollerde serum BDNF düzeylerinin ve nörobilişsel işlevlerin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, DEÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, 2010
53. Goldberg JF. Antidepressants: The scapegoat of poor outcome bipolar disorder?. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2012; 46(4): 302–305
54. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, Va'zquez GH, et al. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders*, 2013; 148: 129–135
55. Yazıcı O, Oral ET, Vahip S. Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı. Türk Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara, 2008; 4: 71-77
56. Yazıcı O, Kora K, Üçok A, Saylan M. Unipolar mania: a distinct disorder?. *Journal of Affective Disorders*, 2002; 71: 97–103
57. Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic–depressive disorders and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2002; 57: 5– 13
58. Akiskal HS. The emergence of the bipolar spectrum: validation along clinical-epidemiologic and familial-genetic lines. *Psychopharmacol Bull*, 2007; 40(4): 99-115
59. Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2011; 134: 1–13
60. Bowden CL. Strategies to Reduce Misdiagnosis of Bipolar Depression. *Psychiatric Services*, 2001; 52: 51–55
61. Sharma V. Treatment resistance in unipolar depression: Is it an iatrogenic phenomenon caused by antidepressant treatment of patients with a bipolar diathesis? *Medical Hypotheses*, 2006; 67: 1142–1145
62. Ball JR, Kiloh LG. A controlled trial of imipramine in treatment of depressive states. *Br Med J*, 1959; 2(5159): 1052–5
63. Kimmel RJ, Seibert J. Is antidepressant-associated mania always an evidence of a bipolar spectrum disorder? A case report and review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.12.012>

64. Lewis JL, Winokur G. The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry*, 1982; 39(3): 303-6
65. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*, 2006; 189: 124-31
66. Yüksel N, Soygür H, Tural Ü, Demet MM. *Temel Psikofarmakoloji*. Ankara 2010; 41: 753-763
67. Wada K, Sasaki T, Jitsuiki H, Takaishi Y. One-year outcomes of unipolar depression patients with manic or hypomanic switch during acute antidepressant treatment. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2013; 17(3): 219-22, doi: 10.3109/13651501.2013.793359
68. Wada K, Sasaki T, Jitsuiki H, Yoshimura Y. Manic/Hypomanic Switch During Acute Antidepressant Treatment for Unipolar Depression. *J Clin Psychopharmacol*, 2006; 26: 512–515
69. Bulut İ. Bipolar depresyon sağaltımında moklobemidin etkinliğinin, yan etkilerinin ve manik kayma oluşumu üzerine etkisinin imipramin ile karşılaştırılması Çift kör, randomize, paralele gruplu, kontrollü bir çalışma. 1999 Uzmanlık Tezi, EÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir
70. Akiskal HS. Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial and pharmacologic predictors. *Journal of Affective Disorders*, 1983; 5: 115-12
71. Dumlu K. Antidepresan sağaltım altında manik/hipomanik kayma geliştiren major depresyon tanılı hastaların klinik ve sağaltım özellikleri Uzmanlık tezi, DEÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, 2005
72. Orhon Z. İlk epizodu depresyon olan bipolar bozukluk tanılı hastaların antidepresan sağaltım altında manik/hipomanik kayma geliştiren ve geliştirmeyen major depresyon tanılı hastalarla, klinik özellikler ve ailede psikiyatrik hastalık yükünlüğü açısından karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, DEÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, 2007
73. Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2011; 168: 40–48
74. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, et al. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major

- depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69: 1589–1601
75. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, et al. Antidepressant Treatment in Bipolar Versus Unipolar Depression. *Am J Psychiatry*, 2004; 161: 163–165
76. Ghaemi SN. Antidepressants in bipolar depression: The clinical debate. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2012; 46(4): 298–301
77. Tamada RS, Amaral JA, Issler CK, Nierenberg AA, et al. Antidepressant treatment emergent affective switch in bipolar disorder: a prospective case-control study of outcome. *Rev Bras Psiquiatr*, 2006; 28(4): 297-300
78. First MB, Spitzer RI, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) Clinical Version. American Psychiatric Press Inc, Washington DC, 1997 (Çeviri: Aytül Çorapçıoğlu Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme puanlama cetveli SCID-I Klinik versiyonu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1997)
79. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999; 12: 233–236
80. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960; 23: 56–62
81. Williams JB. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 1988; 45: 742-747
82. Akdemir A, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 1996; 4(4): 251-259
83. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 1978; 133: 429-435
84. Karadağ F, Oral ET, Yalçın Aran F, Erten E. Young Mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2001; 13: 107-114
85. Busner J and Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 2007; 4(7): 28–37
86. Patterson DA, Lee MS. Field trial of the Global Assessment of Functioning Scale-Modified. *Am J Psychiatry*, 1995; 152(9): 1386-8

87. The WHOQOL Group. "The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization". *Social Science and Medicine*, 1995; 41(10): 1403–1409
88. WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social Science and Medicine*, 1998; 46: 1569–1585
89. WHOQOL Group. The World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. *Psychol Med*, 1998; 28: 551–558
90. Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Eser SY ve ark. Psychometric properties of the WHOQOL-100 and WHOQOL-BREF. *J Psychiatry Psychol Psychopharmacol*, 1999; 7: 23–40 (in Turkish)
91. Grant D, Berg E. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol*, 1948; 38(4): 404-11
92. Heaton RK, Pendleton MG. Use of Neuropsychological tests to predict adult patients everyday functioning. *J Consult Clin Psychol*, 1981; 49(6): 807-21
93. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. Compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. Third Edition, Oxford University Press, New York, 2006
94. Karakaş S, Irak M, Ersezgin ÖU. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve Stroop Testi TBAG formu puanlarının test içi ve testler-arası ilişkileri. X. Ulusal Psikoloji Kongresi özet kitabı, 1998; s.44
95. Rey. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presse Universitaire de France, 1958
96. Açıkgöz DG. Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatistiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 1995
97. Wechsler D, Stone CD. Wechsler Memory Scale Manual. New York, 1945
98. Wechsler D. Wechsler Memory Scale Revised Manual. San Antonio, TX: Psychological Corp/ Harcourt Brace Co, 1987
99. Ormanlıoğlu M, Özgüzel M. Hafıza Bozukluğu Gösteren Çeşitli Tanı Gruplarındaki Hastaların Wechsler Hafıza Ölçeği ile Tetkiki (Poster). XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışmaları, Adana, 7–11 Ekim 1985; 228–33

100. Wechsler D. WAIS-R: Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987
101. Golden CJ. Stroop Color and Word Test. Stoelting Chicago, IL, 1978
102. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, ve ark. Stroop Testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlilik. Klinik Psikiyatri Dergisi, 1999; 2: 75-88
103. Peterson LR. Short term retention of individual verbal items. J Exp Psychology, 1959; 58: 193-198
104. Anil AE, Kivircik BB, Batur S, Kabakçı E, ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. Clin Neuropsychol, 2003; 17: 159-169
105. Umaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1997
106. Baydur H, Eser E. Uygulama: yaşam kalitesi ölçeklerinin psikometrik çözümlenmesi. Sağlıkta Birikim, 2006; Cilt 1, Sayı 2: 99-123
107. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. Acta Psychiatr Scand, 2010; 121: 404-414
108. Koukopoulos A, Reginaldi D, Tondo L, Visioli C, et al. Course sequences in bipolar disorder: Depressions preceding or following manias or hypomanias. Journal of Affective Disorders, 2013; 151(1): 105-110
109. Goldberg JF, Harrow M. Course and outcome in bipolar affective disorder: A longitudinal follow-up study. Am J Psychiatry, 1995; 152: 379-384
110. Levy D, Kimhi R, Barak Y, Aviv A. Antidepressant-associated mania: a study of anxiety disorders patients. Psychopharmacology, 1998; 136: 243-246
111. Evren C, Ögel K, Uluğ B. Alkol madde bağımlılığı tanı ve tedavi el kitabı. Türk Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara, 2012; 1: 1-17, 12: 155-159
112. Fiedorowicz JG, Endicott J, Solomon DA, Keller MB, et al. Course of illness following prospectively observed mania or hypomania in individuals presenting with unipolar depression. Bipolar Disord, 2012; 14(6): 664-671
113. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, et al. The familial transmission of bipolar illness. Arch Gen Psychiatry, 1987; 44(5): 441-7

8. EKLER:

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

İki uçlu duygudurum bozukluğu toplumumuzda sık görülen yaygınlığı %1 -%5 arasında değişen bir beyin hastalığıdır. İki uçlu duygudurum bozukluğu tekrarlayan depresif, manik ya da karma nöbetlerle giden ve bu nöbetler arasında kişinin tamamen sağlıklı duruma dönebildiği bir hastalıktır. Depresyon döneminin başlıca belirtileri mutsuzluk, karamsarlık, yaşamdan zevk almama, ölüm düşünceleri, uyku ve iştah değişikliğidir. Manik dönemin başlıca belirtileri ise enerji artışı, aşırı neşelilik, çok para harcama isteği, uykusuzluktur. Karma nöbette ise hem depresif hem de manik dönemin belirtileri olmaktadır. Bir grup hastada da depresyon nedeniyle antidepresan sağaltımı altında manik dönem ortaya çıkmaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız, antidepresan sağaltımı altında manik kayma geliştiren hastaların kayma sonrası klinik gidiş özellikleri, bugünkü yaşam kaliteleri ve bilişsel işlevlerini iki uçlu duygudurum bozukluğu ve major depresif bozukluk, yineleyici tip tanısı konmuş hastaların klinik gidiş özellikleri, yaşam kaliteleri ve bilişsel işlevleri ile karşılaştırmaktır. Bu çalışmaya 188 katılımcının alınması planlanmaktadır.

Sizinle yaklaşık 90 dakika süren ve hastalığınızın tanısını ve gidişini gözden geçirmek amaçlı DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-1) yapılacaktır. Bu bağlamda size demografik özelliklerinize, hastalık geçmişinize, hastalık gidiş özelliklerinize, çocukluk ve şimdiki psikiyatrik öykünüze, tıbbi hastalık öykünüze, aile öykünüze ve önceki tedavilerinize yönelik sorular sorulacaktır. Bu araştırma çerçevesinde barratt dürtüsellik ölçeği- 11 ve dünya sağlık örgütü yaşam kalitesi kısa formunu (WHOQOL-Bref) doldurmanız istenecek ve dikkat, bellek, yürütücü işlevleri ölçen testler uygulanacaktır.

Bu görüşme sonucu elde edilecek bilgilerle birlikte , diğer ölçümlerinizi ve ölçek değerlendirmelerinizi kapsayan tüm verileriniz Standardize Kayıt ve İzleme Programı- Türkiye (SKIP-TURK) adlı ve internet temelli, iki uçlu bozukluk için oluşturulmuş bir veritabanında kayıt altına alınacaktır. Bu veri tabanı yalnızca konuyla ilgili ehliyeti ve şifresi bulunan araştırmacılara açık olup, bilgilerinize bu araştırmacılar dışında ve onların izni olmaksızın hiç kimse ulaşamaz.

Bu çalışma nedeniyle tedaviniz ya da izlenme programınız değişmeyecektir. Size herhangi bir tıbbi ya da deneysel bir girişim uygulanmayacaktır. Bu çalışmanın sizin için riski ihmal edilebilecek kadar azdır. Görüşme ya da ölçek doldurulması sırasında size sorulacak bazı sorular sizi rahatsız edebilir. Sizi rahatsız eden soruları cevaplamak zorunda değilsiniz. Bu

çalışma sizin açınızdan rutin bir klinik görüşmede ya da günlük yaşantınızda olabileceğinden daha farklı bir deneyim olmayacaktır.

Araştırmaya katılmama hakkına sahipsiniz. Katılmamanız size verdiğimiz hizmetin niteliğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır. Katılma kararı verdiğinizde bu formu imzalamanız gerekmektedir. Araştırmaya başladıktan sonra devam etmek istemezseniz incelemeleri durdurabiliriz. Durmak istediğinizde araştırmacıyı bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu durumda güvenliğiniz için ek başka testler yapılması gerekip gerekmediği hakkında bilgilendirileceksiniz. İsteminiz dışında klinik açıdan sizin yararınıza olacaksa, çalışmanın gereklerini izlemezseniz ya da çalışma sonlandırıldıysa bu çalışmaya katılımınız araştırmacı tarafından durdurulabilir. Çalışma konusuyla ilgili ve çalışmaya katılma isteminizin devamlılığını etkileyecek yeni bilgiler öğrenildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve görüşmelerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

Bu çalışmaya ait tüm kayıtlarınız yukarıda belirtildiği gibi gizli kalacaktır. Ancak araştırma verileri üzerinde ekibimizin bilgi ve becerisi ötesinde ileri analiz yapılmasına gerek olursa, benzer çalışmaları yapan dış merkezlerle verileriniz paylaşılabilir. Ayrıca Yerel Etik Kurulların ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın gerek gördüğü durumlarda kayıtlarınız kendilerine açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verilerin izlenerek size ulaşılması mümkün olmayacaktır.

Bu çalışma hakkında ya da bu çalışmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi edinmek için Dr. Başak Bağcı ile adres ve telefon yoluyla iletişime geçebilirsiniz.

Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnciraltı/ İzmir

Telefon: 232-4124151

Katılımınız öncelikle kendi tıbbi riskleriniz ve durumunuz hakkında bilgi sahibi olmanız ve gerekli önlemlerin tıbben alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmaya katılmakla sizinle aynı durumda olan diğer bireylere de yardım etmiş olacağınızı unutmayın. Tüm bunlar ve yanı sıra katılımınızla bilim dünyasına yapacağınız olası önemli katkı için şimdiden teşekkür ederiz.

DEÜTF Psikiyatri Anabilim Dalı

Bilgilendirilmiş onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilmiş olan araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmadan kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın adı/soyadı

Tarih/İmza

(ya da yasal temsilcinin adı/ soyadı)

.....
.....
.....

Olur işlemine tanıklık eden kişinin adı/ soyadı

Tarih/ İmza

.....
.....
.....

Araştırmacının adı/soyadı

Tarih/İmza

.....
.....
.....

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43
	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	720-GOA	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antidepresan Sağalımı Altında Manik Kayma Geliştiren Hastaların Manik Kayma Sonrası Klinik Gidiş, Yaşam Kalitesi ile Nörobilişsel İşlevler Açısından İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu ve Majör Depresif Bozukluk, Yineleyici Tıp Tanılı Hastalarla Karşılaştırılması	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ayşegül ÖZERDEM Psikiyatri A.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/28-03	Tarih: 16.08.2012
	Prof.Dr.Ayşegül ÖZERDEM'in sorumlusu olduğu "Antidepresan Sağaltımı Altında Manik Kayma Geliştiren Hastaların Manik Kayma Sonrası Klinik Gidiş, Yaşam Kalitesi ile Nörobilişsel İşlevler Açısından İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu ve Majör Depresif Bozukluk, Yineleyici Tip Tanılı Hastalarla Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D.)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Işıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	