

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ PSİKİYATRİ SERVİSİNDE
BİPOLAR AFEKTİF BOZUKLUK TANILI HASTALARIN
SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN GERİYE
DÖNÜK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**HAZIRLAYAN
DR. BURCU YAVUZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. RIFAT KARLIDAĞ**

MALATYA - 2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM VE TARİHÇE.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. ETYOLOJİ.....	5
2.4. TANI ÖLÇÜTLERİ VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	7
2.5. AYIRICI VE YANLIŞ TANI.....	13
2.6. KLİNİK GİDİŞ ÖZELLİKLERİ.....	15
2.7. İZLEM SÜRESİ VE SONLANIM ÖLÇÜTLERİ.....	19
2.8. TEDAVİ.....	21
3. MATERYAL VE METOT.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7. KAYNAKLAR.....	66

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin oluşumunda ve hazırlanmasında tecrübelerini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ'a

Tezimin oluşumunda değerli katkıları olan sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Lale Gönenir ERBAY'a, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Süheyla ÜNAL, Prof. Dr. Birgül CUMURCU, Doç. Dr. Şükrü KARTALCI ve Yrd. Doç. Dr. Esra Porgalı ZAYMAN'a

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;
Her şeyimi borçlu olduğum canım aileme;
Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Bir Üniversite Hastanesi Psikiyatri Servisinde Bipolar Afektif Bozukluk Tanılı Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Geriye Dönük İncelenmesi

Amaç: Son 10 yılda Bipolar Afektif Bozukluk depresif atak tanısı ile yatarak takip edilen hastaların geriye dönük olarak sosyodemografik verilerinin ve ilk atak klinik özellikleri, hastalığın seyri, son depresif atakta kullanılan tedavi yöntemleri gibi klinik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya, 2004-2014 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören, DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre BAB depresif atak tanılı 18-65 yaş aralığında 62 hasta dahil edildi. Çalışma verileri, hasta dosyalarının geriye dönük olarak taranması ile toplandı. Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 17.0 yazılım programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastaların %69.4'ü BAB 1, %30.6'sı ise BAB 2 tanılıydı. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 26.4 ± 9.8 yıl olup, BAB 1 ve BAB 2 grupları arasında başlangıç yaş ortalaması ve hastaneye başvuru yaşı açısından fark bulunamadı. Ancak BAB 2 tanılı hastaların BAB 1'e göre daha geç tanı aldıkları ve daha geç Duygu Durumu Düzenleyici (DDD) başlandığı saptandı. Tüm hasta gruplarında hastaların ortalama hastalık süresi 13.1 ± 18.3 yıl, geçirdikleri ortalama atak sayısı 8.5 ± 6.0 olarak saptandı. BAB 2 tanılı hastaların geçirdikleri ortalama depresif ve hipomanik dönem sayıları BAB 1 tanılı hastalardan anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulundu. Çalışmamızda BAB 1 ve BAB 2 tanılı hastalar psikotik özellikli depresif atak sayısı açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark bulunamadı. Yatış öncesinde hastaların %59.7'sinde düzenli psikiyatrik ilaç kullanımı vardı. Ancak hastaların %30.6'sının yeterli dozda ve etkin kan düzeyinde DDD kullandığı görüldü. Yatışta hastaların %98.4'ünün DDD kullandığı, hastaların %41.9'unun ikili DDD kullandığı saptandı. DDD olarak en sık valproik asid ve lityum kullanıldığı görüldü. Hastalarda antipsikotik (AP) olarak en sık ketiyapin (%66.1) kullanıldığı saptandı. Hastaların %3.2'sinin tedavisinde antidepresan kullanıldı. Hastaların %8'inde elektrokonvulsif tedavi (EKT) kullanımı saptandı ve ortalama EKT seans sayısı 8.1 ± 1.7 idi. EKT uygulamasının hastalarda yatış süresini uzattığı saptandı. Taburculukta yatış sırasında kullanılan DDD'lerin aynı oranda devam ettiği, AP kullanım oranlarının

azaldığı, benzodiazepin/hipnotik kullanımın ise neredeyse tamamının kesildiği görüldü. Ketiyapın kullanılan hastaların çoğunluğunda taburculukta da kullanımının devam edildiği görüldü. Tedavi süresince iki hastada hipomanik kayma geliştiği saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde BAB 2 tanılı hastaların BAB 1 tanılı hastalara göre hastaneye daha geç başvurdukları ve daha geç tanı aldıkları görülmektedir. İlk atakların sıklıkla depresyon olduğu göz önüne alındığında, depresif belirtilerle başvuran hastalarda özellikle hipomanik özelliklerin daha dikkatli sorgulanması gerektiği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Bipolar depresyon, klinik özellikler, duygudurum düzenleyiciler, tedavi

ABSTRACT

Retrospective Examination Of Sociodemographic And Clinical Manifestations of Bipolar Affective Disorder Patients in an University Hospital Psychiatry Clinic

Objective: To retrospectively investigate clinical manifestations like; sociodemographic data, clinical manifestation of the first attack, progression of the disease, treatment regimes used in the latest depressive attack in patients who were diagnosed with bipolar affective disorder (BAD) in the last 10 years.

Material and method: This study includes 62 patients between 18 and 65 years of age who were admitted to the Inonu University Medical Faculty Psychiatry clinic between 2004-2014 with a diagnosis of BAD according to DSM-IV-TR diagnosis criteria. Study data was collected via retrospective screening of patient files. Statistical analysis was performed with SPSS 17.0 statistical software.

Results: Of all the patients included in our study; 69.4% was diagnosed with BAD 1 and 30.6% was diagnosed with BAD 2. Mean starting age for the disease was 26.4 ± 9.8 years and we found no significant difference in mean starting age and hospital admission age between BAD 1 and BAD 2 groups. However, we found that BAD 2 patients were diagnosed later than BAD 1 patients and they were treated with mood stabilizers later. In all patient groups; mean disease period was found as 13.1 ± 18.3 years and mean attack number was found as 8.5 ± 6.0 . The total number of depressive and hypomanic episodes were significantly higher in BAD 2 patients compared to BAD 1. There were no significant difference in the number of depressive episodes with psychotic manifestations between BAD 1 and BAD 2 groups. 59.7% of patients were regularly taking psychiatric medicine before admission but only 30.6% were found to take adequate dosage and have effective levels of mood stabilizers in their blood. After admission, 98.4% of the patients were taking mood stabilizers and 41.9% were taking dual mood stabilizer therapy. Valproic acid and lithium was found to be the most used mood stabilizers. Quetiapine was found to be the most used (66.1%) anti-psychotic (AP). 3.2% of patients took anti-depression medication. 8% took electro-convulsive therapy (ECT) and mean number of ECT sessions was 8.1 ± 1.7 . ECT was found to prolong staying in hospital. After discharge, patients were found to take the same amount of mood stabilizers, less anti-psychotic medication and almost no

benzodiazepine/hypnotic medication at all. Most patients continued taking quetiapine after discharge. During treatment, 2 patients suffered from a hypomanic episode.

Conclusion: After examining the results of our study, it is seen that patients diagnosed with BAD 2 were diagnosed and admitted to a hospital later compared to BAD 1 patients. When we consider that first episodes are often depressive, it is suggested that one should ask hypomanic manifestations carefully in patients with depression symptoms. Hypomanic manifestations, which when not questioned can easily be overlooked, may delay the treatment, diagnosis in BAD 2 patients and/or misdirect.

Key words: Bipolar depression, clinical manifestations, mood stabilizers, treatment



KISALTMALAR DİZİNİ

BAB	: Bipolar affektif bozukluk
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DSM	: Ruh hastalıkları tanı ve istatistik kılavuzu
AD	: Antidepresan
EKT	: Elektrokonvulsif tedavi
DEHB	: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
NA	: Noradrenalin
DA	: Dopamin
GABA	: Gamma-amino-bütirik asit
HPA	: Hipotalamo-pitüiter-adrenal
KDH	: Kortikotropin düzenleyici hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
TSSB	: Travma sonrası stres bozukluğu
YAB	: Yaygın anksiyete bozukluğu
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
TPD	: Türkiye psikiyatri derneği
DDD	: Duygudurum düzenleyici
SNRİ	: Selektif noradrenalin geri alım inhibitörü
AAP	: Atipik antipsikotik
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
MAO	: Monoaminoksidaz inhibitörü
TSA	: Trisiklik antidepresan
BDNF	: Beyin türevli nörotrofik faktör
OFK	: Olanzapin-fluoksetin kombinasyonu
DM	: Diyabetes mellitus
CANMAT	: Kanada duygudurum ve anksiyete tedavi kılavuzu
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların bazı sosyodemografik özelliklerinin dağılımı.....	37
Tablo 2. Hastaların hastalık başlangıcı ile ilgili bazı özelliklerinin tanı bakımından karşılaştırılması.....	38
Tablo 3. Hastaların ilk atakla ilişkili olarak belirttikleri yaşam olaylarının dağılımı.....	39
Tablo 4. Hastaların ilk atak tanılarının dağılımı.....	40
Tablo 5. Tüm hastalarda ilk atak belirti özelliklerinin dağılımı.....	40
Tablo 6. Hastaların ilk atak yanlış tanı dağılımı.....	41
Tablo 7. Tüm hasta grubunda ilk atak tedavilerinin dağılımı.....	41
Tablo 8. Hastalık gruplarının geçirilmiş ataklar bakımından karşılaştırması.....	42
Tablo 9. Hastaların hastalık sürecinde atak özellikleri.....	43
Tablo 10. Özkıyım girişimi ile ilgili verilerin dağılımı.....	43
Tablo 11. Tüm hasta grubunda psikiyatrik eş tanı dağılımı.....	44
Tablo.12. Hastaların tıbbi eş tanı dağılımı.....	44
Tablo 13. Ailede psikiyatrik hastalık dağılımı.....	45
Tablo 14. BAB depresif atak tanılı hastaların klinik özelliklerinin dağılımı.....	46
Tablo 15. Hastaların yatış ataklarıyla ilişkili yaşam olayı dağılımları.....	47
Tablo 16. Yatış öncesi kullanılan psikiyatrik ilaç dağılımı.....	48
Tablo 17. Hastaların yatışta kullandıkları psikiyatrik ilaçların dağılımı.....	49
Tablo 18. Taburculukta önerilen psikiyatrik ilaçların dağılımı.....	50
Tablo 19. İkili DDD kullanımını dağılımı.....	51

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar afektif bozukluk (BAB), yaşam boyu sürebilen, mani, depresyon, hipomani ve karma dönemlerle seyreden ve bu atakların değişken şiddet, sıklık ve sıra ile ortaya çıkabildiği, arada normal dönemlerin olduğu, toplumsal, mesleki, ailevi ve özel yaşamda işlevselliği önemli derecede bozan süregelen bir hastalıktır (1). Özellikle genç erişkin dönemde tanı aldığından ekonomik olarak aktif popülasyonu etkiler ve yüksek maliyetlere neden olur (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaptığı bir araştırmada, kişinin hastalığı nedeni ile çalışmadığı veya günlük aktivitelerini yapamadığı gün sayısı göz önüne alındığında, BAB işlevselliği bozan hastalıklar sıralamasında ikinci sırada yer almaktadır (3).

BAB hastalarında, bilişsel performansta bozulma ve işgücü kaybı nedenlerinin araştırıldığı çalışmalarda depresif belirtiler, kişilik patolojisi ve hastaneye yatış sayısı ile işgücü kaybı arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (4). İşgücü kaybı ile ilgili en önemli değişkenin ise depresif belirtiler olduğu belirtilmiştir (5).

Depresif dönemler ve depresif belirtiler, hastalığın büyük bir bölümünü oluşturması, yüksek oranda psikososyal ve yeti kaybına kayba yol açması ve artmış özkıyım riski sebebiyle özel olarak odaklanmayı gerektirmektedir (6,7).

Bu çalışmada; 2004-2014 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı kliniğinde BAB depresyon tanısı ile yatarak takip edilen hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, hastalık süreci ve gidiş özellikleri, depresif atakta kullanılan tedavi yöntemlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

BAB belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma ataklarla giden ve ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği kronik seyirli duygulanım bozukluğunu tanımlar (8).

Eski Yunan yapıtlarında melankoli, taşkınlık nöbetleri ve birbirleriyle ilişkileri tanımlanmıştır. Hipokrat (M.Ö. 460-357) tarafından melankoli ‘iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, huzursuzluk, çabuk sinirlenme hali’ olarak tanımlanmıştır (9). Dönemsel hastalık kavramı W. Griesinger tarafından gündeme getirilmiş (8), 1854’de Jules Falret hastaların mani ve depresyonu dönüşümlü yaşadıkları tabloyu ‘folie circulaire’ (döngüsel ruh hastalığı) olarak tanımlamıştır (10). Günümüzde kullanılan BAB tanı ölçütlerine en yakın tanımlamayı ilk kullanan Kraepelin’dir. Kraepelin (1895), hastanın daha önceki sağlıklı işlevselliğe geri dönebilme ve yaşamı boyunca tekrarlayan birçok atak yaşaması özelliklerini öne sürmüştür (8). Leonard ilk kez 1957 yılında bipolar ve unipolar hastalık kavramını kazandıran kişi olmuştur (11). Dunner ve arkadaşları 1976’da manik dönemler olmaksızın hipomanik ve depresif dönemlerle giden BAB 2’yi tanımlamışlardır (12). Ruh Hastalıkları Tanı ve İstatistik Kılavuzu (DSM) III’ün 1980 yılında kullanıma girmesiyle “afektif bozukluklar” tanımı kabul edilmiş ve temel ayırım unipolar depresyon ve BAB arasında yapılmıştır (8). DSM III-R (1987) ile birlikte afektif bozukluklar tanımı yerine duygudurum bozuklukları tanımı tercih edilmiştir (13). BAB 1, BAB 2, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. DSM-IV sınıflaması 1994 yılında kullanıma girmiş, DSM IV-TR

(2000) ile sınıflandırmaya genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygudurum bozukluğu eklenmiştir (8,14).

DSM IV-TR (2000) sınıflandırmasında “Duygudurum Bozukluğu” başlığı altında şu tanımları getirmiştir;

1. Depresif Bozukluklar: Majör Depresif Bozukluk, Distimik Bozukluk, Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk.

2. Bipolar Bozukluklar: Bipolar 1 Bozukluğu, Bipolar 2 Bozukluğu, Siklotimik Bozukluk, Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk.

3. Diğer Duygudurum Bozuklukları: Genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu, Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu, Başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu (14).

DSM-V sınıflandırmasında (2013), daha önce duygudurum bozuklukları başlığı altında toplanan hastalıkları ‘İki Uçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar’ ile ‘Çökkünlük Bozuklukları’ olarak iki ayrı tanı grubuna ayırmıştır. Bipolar Bozukluklar başlığı altında şu tanımları getirmiştir;

1. Bipolar 1 Bozukluğu
2. Bipolar 2 Bozukluğu
3. Siklotimik Bozukluk
4. Maddenin/İlacın Yol Açtığı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
5. Genel Tıbbi Duruma Bağlı Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
6. Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluklar
7. Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk (15).

DSM-V’de, DSM IV-TR’de tanımlanan mani/hipomani tanısında ‘anormal ve direngen biçimde coşkulu ya da öfkeli duygudurum’ belirtisine ‘anormal ve direngen biçimde amaca yönelik aktivite ve enerji artışı’nı eklenmiştir. DSM-V’de karma dönem tanısı kaldırılarak yerine mani ve çökkünlük için ayrı ayrı karma özellik belirleyicisi konulmuştur. DSM-V’de DSM IV-TR’den farklı olarak antidepresan (AD) tedavisi ve elektrokonvülsif tedavi (EKT) sırasında mani ve hipomani gelişmesi durumunda eğer ortaya çıkan klinik tablo ilacın fizyolojik etkilerinin ötesindeyse BAB tanısı konulabilmektedir (11, 15-16).

2.2. Epidemiyoloji

BAB 1 nüfusun ortalama %0,6'sını etkiler. Bu oran %0-1 arasında değişmektedir. BAB 2 %0-1,1 arasında değişen oranlarda toplumun %0,4'ünde görülür. Eşik altı BAB için bu oran %1,4 olarak, bipolar spektrum için ise oran %2,4 olarak bildirilmiştir (17). Kültürel ve etnik gruplar arasında fark yoktur (18).

BAB başlangıç yaşı genellikle 15-24 yaşları arasındır. Bunu 45-54 yaş arası görülen ikinci bir pik dönemi izler (19). 15 yaş öncesi BAB tanısını belirlemenin, atipik özellikleri ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile birlikteliği yüzünden zor olduğu bildirilmiştir (20, 21). BAB'ın 60 yaşından sonra ortaya çıkışının ise büyük ölçüde inme ve diğer santral sinir sistemi hastalıkları gibi genel tıbbi durumlarla ilgili olduğu belirtilmiştir (22).

BAB her iki cinsiyette de eşit görülmektedir (19). Hastalığın alt tipleri arasında cinsiyetler arası dağılım açısından farklılıklar görülmektedir. BAB 2, kadınlarda belirgin şekilde fazla görülmekle birlikte BAB 1'in görülme sıklığı her iki cinste de eşittir. BAB tanılı kadınların, erkeklere oranla depresif ve karma atak geliştirme olasılıkları daha yüksek bulunmaktadır. Kadının erkeğe oranla depresif belirti geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ve bu farkın, hastalığın etiyojisindeki biyolojik faktörlerle ilişkisi üzerinde durulmuştur (23).

BAB 1 ve BAB 2 başlangıç yaşı benzerdir (17). Yapılan bir çalışmada BAB 1'de ilk atak psikotik özellikliyse daha erken başladığı, BAB 1 erkeklerle ilk atak mani, karma veya psikotik özellikliyse kadınlardan daha erken başlangıç yaşı olduğu, ilk atak depresyon ise kadın erkek arasında başlangıç yaşının benzer olduğu belirtilmiştir. BAB 2'de ise kadın erkek başlangıç yaşı arasında fark olmadığı belirtilmiştir (24).

Yüksek sosyoekonomik düzeyde daha sık görüldüğünü bildirilmiştir (10, 11). Hastalığın başlangıcı kırsal ve kentsel alanlarda benzer oranlarda görülmektedir (19).

BAB evli olmayan ve boşanmış kişilerde daha sık görülmektedir. Bu durum hastalığın erken yaşta başlaması ve aile içi sorunlara yol açması özelliğini yansıtıyor olabilir (10). Kişinin evlenme, birden fazla sayıda evlilik yapma ve boşanma kararlarının duygudurum ataklarından etkilendiği gösterilmiştir (25, 26).

2.3. Etiyoloji

Aile Öyküsü ve Genetik Yönü

BAB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında BAB gelişme riski 7 kat artmıştır. BAB hastaların birinci derece akrabaları şizofreni ve majör depresif bozukluk gelişimi için de yüksek risk içerir. Ayrıca BAB hastalarında diğer psikiyatrik hastalıklarla eş oluşum riski %9.7-22.9, BAB hastaların kardeşlerinde ise bu risk %1.7-2.8 olarak belirtilmiştir (27-29).

Bir çalışmada, BAB hastalarının çocuklarında BAB gelişme riski %13, tek uçlu depresyon gelişme risk %15 ve şizoafektif bozukluk için %1 olarak bulunmuştur. Normal popülasyonda ise bu oran çok daha düşüktür (% 0.4-1.6) (30). Danimarka'da kayıta dayalı toplum tabanlı kohort çalışmasına göre bir ebeveynin şizofreni diğerinin BAB tanısı olması çocuklarında şizofreni ve BAB riskinin sırasıyla %15.5 ve %11.7 olduğu, ancak her ikisinde şizofreni (risk%67.5) ya da her ikisinde BAB (risk %44.2) olan ebeveynlerin çocuklarının herhangi bir psikiyatrik hastalık için yüksek riskli olduğu belirtilmiştir (31).

BAB tanılı hastaların çocuklarında BAB, unipolar depresif bozukluk, anksiyete, uyku ve madde kullanım bozuklukları açısından artmış risk olduğu belirtilmiştir. Ayrıca lityum cevap vermeyen ebeveynlerin çocuklarında psikotik bozukluklar geliştiği saptanmıştır (32).

Ailede ilk belirlenen BAB tanılı kişinin (proband) aile üyeleri arasında en son doğmuş olanların BAB riski daha yüksek ve hastalığın erken başlangıçlı olduğu belirtilmiştir (9).

Duygudurum bozukluğu aile öyküsü olan BAB hastalarının daha erken başlangıçlı olduğu, daha fazla dönem, hızlı döngü ve özkıyım girişimi gösterdikleri saptanmıştır. Aile öyküsü olmayan hastalara kıyasla düşük yaşam kalitesi, yüksek nörotizm ve yüksek kişilik bozukluğu skorları olduğu belirtilmiştir (33).

Moleküler biyoloji çalışmalarında; 5. 11. 13. 18. 22 ve X kromozomu ile BAB arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de belli bir gen ile BAB ilişkisi ortaya konamamıştır. Araştırmalarda bozukluğun polimorfik, poligenik ve çok etkenli bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiği ileri sürülmüştür (9, 34).

Biyolojik Etmenler

Nörokimyasal çalışmalarda, patofizyolojide noradrenalin (NA), serotonin ve dopamin (DA) üzerinde durulmaktadır. Manik atak sırasında NA aktivitesinde artış vardır. Manik hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) NA metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol'un yüksek bulunduğu belirlenmiştir. Mani oluşumunda NA-kolinergik sistemler arasındaki denge bozukluğunun (kolinergik yetersizlik) etkili olabileceği düşünülmektedir. Serotonerjik sistemin BAB'daki rolü, lityumun beyin serotonin işlevini arttırması etkisi nedeniyle gündemde kalmaktadır (35). Serotonin 5-HT_{2C} reseptör agonistleri mezokortikolimbik DA işlevini azaltırken, Serotonin 5-HT_{2C} reseptör antagonistleri bu işlevi arttırır. Serotonin mezokortikolimbik DA işlevi üzerine hem fazık hem de tonik kontrol sergilerken, nigrostriatal DA işlevinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (36). DA aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü, manide yükseldiği belirtilmektedir (9). BAB'da gamma-aminobütirik asit (GABA) /glutamat sisteminde dengesizlik olduğu ileri sürülmektedir. Lityum GABA düzeyini arttırmaktadır (35). Melatonin gece salgısının düşüklüğü, folikül stimulan hormon bazal salınımı, triptofana yetersiz prolaktin yanıtı, sirkadiyan ritminde bozulma bildirilen nöroendokrin düzensizliklerdir. Hızlı döngülü hastalarda tiroperoksidaz oto antikorları yüksek saptanmıştır (36).

BAB da hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) ekseninde bozulmalar olduğu bildirilmiştir. Hastalarda kortikotropin düzenleyici hormon (KDH)'na adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol yanıtlarında düzensizlik olduğu, manik hastalarda KDH'ye ACTH yanıtı normal kontrollere göre artmış olduğu belirtilmektedir. BAB karma, mani ve depresyon dönemlerinde deksametazon süpresyon test anormallikleri gösterilmiştir. Deksametazon ile kortizol baskılanmasının olmamasındaki sorunun glukokortikoid reseptörleri kaynaklı olabileceği belirtilmektedir. Glukokortikoid reseptörlerinin azalması ya da işlevinin değişmesine bağlı olarak geribildirim düzeneklerindeki bozulma nedeniyle, KDH aşırı salgılanmasına bağlı kortizol düzeyi yüksekliğinin gelişebileceği belirtilmektedir. Hiperkortizolemi ve deksametazon süpresyon test sonuçları atak sonrası normale dönmektedir. Glukokortikoidler hipokampüste atrofi ve frontal lobla ilgili bilişsel bozulmalarla ilişkilidir. BAB'da HPA aks bozukluklarının hastalardaki nöropsikolojik performans bozukluklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (11, 37).

Nörogörüntüleme Çalışmaları

BAB beyin görüntüleme incelemelerinde periventriküler beyaz cevherde ve subkortikal gri cevherde hiperintens lezyonlar bulunduğu bu lezyonların hastalığa özgü olmadığı ancak hastalık şiddeti ve yaş ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ön singulat, duyguların işlem sürecinde rolü olan amigdala, talamus, insula, periaduktal gri cevher ve orbitofrontal korteks ile yoğun bağlantılar içermektedir. Subgenual prefrontal korteks duygudurum düzenlenmesi, karar verme ve planlama işleminde de rol almaktadır. Dorsolateral prefrontal korteks ise temporal ve parietel lobların asosiasyon merkezlerinden aldığı bağlantılarla işlem belleği ve yürütücü işlevlerde önemlidir (4). BAB'da yapılan nöro görüntüleme çalışmalarında genel olarak tekrarlayan ataklarla lateral ventriküllerde genişleme, derin beyaz cevher ve subkortikal gri cevherde hiperintensite artışı, duygudurum düzenleyici (DDD) ilaçlar ile kısmen düzelme gösteren ventroparietal frontal korteks hücre yoğunluğu azalması, korpus kallozum volümlerinde azalma, hipokampal volümde azalma ya da değişiklik olmaması, amigdala volumunda artış veya azalma, bazal ganglionlarda glia hücre azalması, astrosit ve oligodendrosit anormallikleri gibi yapısal değişiklikler bildirilmektedir (35). Yapılan bir çalışmada parahipokampal hiperaktivasyonun hem ötimik hem de depresif ve manik atakda gözlemlendiği belirtilmiştir (38).

2.4. Tanı Ölçütleri ve Klinik Özellikler

İlk hastalık döneminde tanı konulamayabilir; çünkü BAB ilk kez depresif dönemle başlayabilmektedir. Mani BAB tanısı koyma konusunda en güvenilir özelliktir (8).

BAB 1 Tanı Ölçütleri ve Klinik Özellikleri

DSM – IV -TR BAB I tanı ölçütleri:

- A. E n az bir manik ya da karma bir dönem vardır.
- B. Depresif dönem geçirilmiştir ya da ilerde ortaya çıkacağı varsayılmaktadır.
- C. Duygudurum dönemleri şizoafektif bozukluğa uymamaktadır.
- D. Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.

E. Belirtiler bir maddenin ya da genel tıbbi bir hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Manik Dönem Tanı Ölçütleri ve Klinik Özellikleri

Manik atakta; düşünce süreci, çağrışımlar hızlanmıştır, bir düşünceden diğerlerine süratle geçildiği fikir uçuşmaları olabilir, benlik duygusu ve kendine güven abartılı artmıştır. Konuşma yüksek seslidir, artmıştır ve araya girmek güçtür. Coşkuluk, engellenme eşiğinde düşme, riskli ve zevk veren davranışlarda artış belirgindir. Taşkınlık, öfke, saldırganlık görülebilir. Spontan dikkati artmıştır, dikkatin belli bir noktaya odaklanması güçleşir, dikkati yoğunlaştırma ve sürdürme bozulmuştur. Psikomotor hızlanma, uyku gereksiniminde azalma, cinsel istekte artış vardır. Manik hastaların yarısında psikotik belirtiler gözükür. Bu hastaların %67'sinde psikotik belirtiler duygudurumla uyumlu iken, kalan üçte birinde duygudurumla uyumlu olmayan sanrılar ve Schneideryen belirtiler gözükülebilir (11).

DSM IV- TR'ye göre manik dönem tanı ölçütleri:

A. En az 1 hafta süreyle (hastaneye yatış gerekiyorsa süreye bakılmaksızın) anormal ve sürekli şekilde yükselmiş, öforik ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin varlığı.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden en az 3'ünün (duygudurum yalnızca iritabl ise 4'ünün) önemli derecede ve sürekli varlığı.

1. Abartılı yükselmiş benlik değer duygusu ya da grandiyözite.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da basınçlı konuşma.
4. Fikir uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi peşi sıra gelmesi.
5. Distraktibilite, yani dikkatin önemsiz ya da konu dışı uyaranlara kolayca çekilerek dağılabilmesi.

6. Amaca yönelik etkinlik artışı (sosyal, iş, okul, ya da cinsel aktivitede) ya da psikomotor ajitasyon.

7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk verici etkinliklere aşırı girme (örneğin aşırı harcama, düşüncesizce cinsel ilişkiler ve iş yatırımları.)

C. Belirtilerin karma (mikst) tip döneme uymaması.

D. Duygudurum bozukluğunun iş yaşamı, sosyal etkinlik ve ilişkilerde önemli bozulmaya yol açacak ya da bireyin kendine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek ağırlıkta ya da psikotik özellikte olması.

E. Bu belirtiler, madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (Somatik, AD sağaltımın açıkça neden olduğu manik benzeri dönemler BAB 1 olarak sayılmamalıdır).

Depresif Dönem Tanı Ölçütleri ve Klinik Özellikleri

BAB'da çökkünlük belirtileri mani belirtilerinden daha sık ve uzun sürelidir (11).

DSM-IV-TR depresif dönem 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. Hastanın ya kendisinin bildirmesi (örneğin kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi 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 (örneğin bir ayda, vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahının azalmış ya da artmış olması.

4. Hemen her gün, uykusuzluk ya da aşırı uyku olması.

5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması.

6. Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması.

7. Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması.

8. Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık.

9. Yineleyen ölüm düşünceleri, özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar için özgül bir tasarının olması.

B. Bu belirtiler, karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

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

E. Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz.

Karma Dönem Tanı Ölçütleri ve Klinik Özellikleri

Majör depresyon ve mani tanılarının birlikte konulduğu durumları karma dönem olarak tariflenen DSM-IV-TR tanımına göre, sıklığı %6,7-28 arasında bildirilmiştir. Manik atak nedeniyle hastanede yatan hastalarda en az bir çökkünlük belirtisi bulunma oranı %49, en az iki çökkünlük belirtisi bulunma oranı %30 olarak belirtilmiştir (11). Manik atakta görülebilecek depresif duygudurum, iritabilite, umutsuzluk, suçluluk düşüncesi, özkıyım düşüncesi, özkıyım girişimi gibi belirtilerden iki-dört belirti karma atak tanısı koymaya yeterli olduğu düşünülmektedir (9).

BAB hastalarının % 40'ının hastalığın gidişi sırasında en az bir kez karma dönem geçirdikleri, bütün duygudurum dönemleri içinde karma dönemlerin oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir. Kadınlarda sıktır. Karma dönemlerin süresi, manik dönemlerden ve depresyon döneminden daha uzundur. Alkol ve madde kötüye kullanımı, panik nöbetler sosyal anksiyete bozukluğu ve katatonik belirtiler sık görülür. Özkıyım davranışı ciddi bir risk oluşturur (11).

DSM -IV-TR Karma dönem tanı ölçütleri:

A. En az 1 hafta süreyle, hemen her gün, hem manik hem de majör depresif dönem ölçütlerine uyuyor olmak.

B. Duygudurum bozukluğunun iş ya da sosyal yaşamda önemli bozulmaya yol açıyor ya da bireyin başkalarına zarar vermesini önlemek amacıyla hastaneye yatırılmasını gerektiriyor ya da psikotik özellikli olması.

C. Belirtilerin bir maddenin ya da genel tıbbi bir hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olmaması.

BAB 2 Tanı Ölçütleri ve Klinik Özellikleri

DSM IV-TR BAB 2 Tanı ölçütleri:

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

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

C. Manik ya da karma bir dönemin geçirilmemiş olması.

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

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

Hipomanik Dönem Ölçütleri ve Klinik Özellikleri

Hipomani; Hastaneye yatırılacak derecede ağır ve aşırı taşkınlığın olmadığı ve uyumunun bozulmadığı, psikotik belirtilerin olmadığı dönem olarak tariflenebilir (11).

DSM-IV-TR ye göre hipomanik dönem tanı ölçütleri:

A. Olağan, depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün, gün boyu süren, sürekli, kabarmış, taşkın ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden en az 3'ünün (duygudurum yalnızca iritabl ise 4'ünün) önemli derecede ve sürekli varlığı.

1. Abartılı yükselmiş benlik değer duygusu ya da grandiyözite.

2. Uyku gereksiniminde azalma.

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da basınçlı konuşma.

4. Fikir uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi peşi sıra gelmesi.

5. Distraktibilite, yani dikkatin önemsiz ya da konu dışı uyaranlara kolayca çekilerek dağılabilmesi.

6. Amaca yönelik etkinlik artışı (sosyal, iş, okul, ya da cinsel aktivitede) ya da psikomotor ajitasyon.

7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk verici etkinliklere aşırı girme (aşırı harcama, düşüncesizce cinsel ilişkiler ve iş yatırımları).

C. Bu dönem sırasında, kişinin hastalık belirtilerinin olmadığı zamanlardakinden çok farklı olarak işlevsellikte belirgin bir değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca da gözlenebilir düzeydedir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağır değildir ve psikotik özellikler göstermez.

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

Başka Türü Adlandırılmayan BAB Tanı Ölçütleri

Başka türlü adlandırılmayan BAB kategorisi herhangi bir özgül BAB ölçütlerini karşılamayan, bipolar özelliklere sahip bozuklukları içermektedir. DSM IV-TR'ye göre başka türlü adlandırılmayan BAB ölçütleri:

1. Manik, hipomanik veya depresif dönem için asgari süre ölçütünü karşılamayan ancak belirti eşiği ölçütünü karşılayan, manik ve depresif belirtiler arasında hızlı değişimler (günlerce).

2. Arada tekrarlayan depresif belirtiler olmaksızın yineleyici hipomanik dönemler.

3. Sanrısız bozukluk, rezidüel şizofreni veya başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş manik veya hipomanik dönem.

4. Kronik depresif belirtilerle birlikte giden, siklotimik bozukluk tanısı için fazla sık gözlenen hipomanik dönemler.

5. Hekimin BAB olduğuna karar verdiği, ancak birincil mani veya genel tıbbi duruma bağlı mı veya madde kullanımının mı yol açtığını belirleyemediği durumlar.

Hızlı Döngü Tanı Ölçütleri ve Klinik Özellikleri

Hızlı döngülü kavramı ilk kez Dunner ve Feive tarafından lityuma yanıtı düşük bir grup hastayı tanımlamak için ortaya atılmıştır (39). Hızlı döngülü BAB yılda en az dört duygudurum dönemi geçirilmesi olarak adlandırılır (11). Ataklar en az 2 aylık kısmi veya tam iyileşme ile veya bir ataktan diğer bir atağa kayma ile birbirinden ayrılırlar (9).

Hızlı döngülü BAB'ın 12 aylık yaygınlığı %0,3'dür (40). 14 yıl takip ve tedavi edilen BAB hastalarında hızlı döngü gelişimiyle ilişkili klinik faktörleri araştıran bir çalışmada hastaların %16,6'sında hızlı döngü geliştiği belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada hızlı döngü gelişiminin AD kullanımı ile birlikteliği olduğu ancak nedensel bir ilişki gösterilemediği belirtilmiştir. Çalışmada cox regresyon analizi sonrasında hızlı döngü ile başlangıç yaşı, atipik depresif özellik ve özkıyım girişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (41).

Hızlı döngü, AD kullananlarda, kadınlarda, siklotimik özelliği olanlarda, anksiyete bozukluğu, madde veya alkol kötüye kullanımı, sınırda kişilik bozukluğu, hipotiroidizm ek tanıları olanlarda sık gözükmemektedir (11, 42-43). BAB 2 tanılı hastalarda daha sık görülür (44). Hızlı döngü kötü prognoz, kronikleşme eğilimiyle ilişkilidir (41, 45).

Mevsimsellik Tanı Ölçütleri ve Klinik Özellikleri

Duygudurum bozukluklarında biyoritm düzensizliği nedenli ilkbaharda açık bir hipomani olmasa da enerji ve aktivasyon artışı yaşar. Sonbahar ve kışın ise yorgunluk, aşırı tatlı yeme isteği, çok yemek yeme ve aşırı uyumadan yakınırırlar. Depresif bozukluktaki sirkadiyen ritim düzenleme bozukluğuna dikkat çekilmiş ve hastalardaki aşırı uyumanın REM latansındaki kısalmadan çok gecikmeyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir (9). BAB remisyon döneminde hastalar, artmış yoğunluk ve yüzdeye sahip REM uyku yapısı sergilemektedirler (37).

DSM IV-TR Mevsimsel Yapı Belirleyicisi:

A. BAB 1, BAB 2 ya da majör depresif bozukluk; yineleyen tipte majör depresif dönemlerin başlangıcı ile yılın belirli bir zamanı arasında düzenli ilişki vardır.

B. Yılın belirli zamanında da tam düzelme olmaktadır.

C. Son iki yıl içinde A ve B maddelerinde tanımlanan mevsimlik ilişkiyi gösteren iki majör depresif dönem ortaya çıkmıştır ve aynı dönemde mevsimsel ilişki göstermeyen bir dönem olmamıştır.

D. Mevsimsel majör depresif dönemler kişinin yaşamı boyunca görülen mevsimsel olmayan majör depresif dönemlerden fazladır.

2.5. Ayırıcı ve Yanlış Tanı

BAB hastaların en sık unipolar depresyon, anksiyete bozukluğu, şizofreni, sınırda veya antisosyal kişilik bozukluğu, alkol ya da madde kötüye kullanımı/bağımlılığı ve şizoafektif bozukluk yanlış tanısı aldıkları bildirilmiştir (46). BAB tanılı hastaların depresif dönemle başlaması ve hastalığın gidişi boyunca depresif belirtilerin manik ve hipomanik döneme oranla daha yaygın olması nedeniyle hipomanik dönemlerin kolaylıkla gözden kaçabildiği belirtilmiştir (11). Duygudurum bozukluğu tanısının doğru olarak konamaması yetersiz tedavi, iş kaybı, eğitimin sürdürülememesi, boşanma ve özkıyım gibi sonuçlara yol açar (9). BAB hastaların unipolar yanlış tanı ve tedavi alan hastaların yatarak ve ayaktan psikiyatri birimlerini kullanmaları daha yüksek ve buna bağlı daha yüksek maliyetli olduğu belirtilmiştir (47). Birinci basamak unipolar depresyon tanılı hastalarda tanı konmaması BAB prevelansının %9.6 olduğu belirtilmektedir (48). Çin'de 1487 unipolar depresyon tanısı alan hasta üzerinde yapılan çalışmada ise bu oran %20.8 olarak bildirilmektedir. Bu hastaların %7.9'nun BAB 1, %12.8'inin BAB 2 tanısı olduğu belirtilmektedir. BAB 1 tanılı

hastaların unipolar tanılı hastalardan daha fazla atipik depresyon, psikotik belirti, yaşam boyu daha fazla depresif atak ve erken başlangıç özelliği gösterdiği belirtilmektedir. BAB 2 tanılı hastaların ise unipolar tanılı hastalara göre daha fazla psikotik özellik ve erken başlangıç yaşı olduğu belirtilmektedir (49). Üç kıtada 5635 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada unipolar bozukluk tanılı hastaların %16.1'in DSM-IV kriterlerine göre BAB olduğu, %47'sinin BAB belirti kriterlerini karşıladığı, %31'inin eşik altı manik veya hipomanik belirtilerinin olduğu belirtilmiştir (50).

Depresyon atağının erken başlangıçlı olması BAB riskini arttıran bir özelliktir (49, 51). Özellikle 17 yaş öncesi başlayan depresyon BAB tanısını düşündürür (52). Depresyon döneminin ani başlayıp ani sonlanması, kısa sürmesi, 25 yaş öncesi psikotik özellikli depresyon, postpartum depresyon, psikomotor yavaşlama, hipertimik mizaç, başlangıçtaki yanıtın sonra AD ilaçların etkinliğinin azaldığının gözlenmesi, mevsimsel özellik BAB riskini arttıran diğer özelliklerdir (9).

16-40 yaş hastalarda depresyon ve anksiyete tanılarıyla AD kullanılan hastalarda gözlemsel bir çalışmaya göre tanınmayan BAB hastalarının yaşam boyu depresyon ataklarının daha fazla olduğu belirtilmiştir (53). BAB hastalarında unipolar kıyasla madde kullanımı, yaşam boyu anksiyete bozukluğu eş tanısı ve özkıyım girişimi daha siktir (51).

BAB aile öyküsü BAB depresyonun öncü bir belirteçidir, bu hastaların unipolar depresyondan çok BAB depresyon olabileceğini düşündürür (54, 55).

Ajite depresyon, döngüsel depresyon, dirençli depresyon, dönemsel uyku düzensizliği, uygunsuz cinsel davranışlar, dönemsel dürtüsellik, özkıyım davranışları BAB göstergesi olabilir (9).

Atipik depresyon belirtileri BAB hastalarında unipolar depresif bozukluk ve distimiyle karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir (56). Yapılan bir çalışmada atipik depresyonun BAB 2'de daha yüksek oranlarda olduğu da belirtilmiştir (57).

Psikotik özellikli depresyon tanısı alan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, başlangıçta unipolar depresyon tanısı alan hastaların 10 yıl sonra %13.8'inin BAB tanısı aldığı saptanmıştır (58).

Siklotimik hastaların yaklaşık 1/3'inin, daha sonra BAB tanısı aldığı belirtilmiştir. BAB'dan ayırım, siklotimide duygudurumdaki dalgalanmanın, kısa süreli, majör depresif ve/veya manik dönemlerin karşılanmaması ile yapılabilir. Siklotimi tanısıyla izlenen hastalar manik dönem ya da majör depresif dönem gözlenirse siklotimik bozukluk tanısına ek olarak BAB tanısı alır (8, 9).

Psikotik bozukluklardan kesin ayırım ancak uzun dönemdeki gidiş, izlem ile yapılabilir. Duygudurumla uyumlu olmayan psikotik belirtiler, Schneideryan belirtiler BAB manide çok daha nadirdir olmakla birlikte özellikle ilk psikoz döneminde tanı için acele edilmemelidir. Duygudurum bozukluğu için aile öyküsü, ani başlangıç, ara dönemde göreceli olarak işlevselliğin iyi olması şizofreniden ayırım için önemlidir (11). Şizoafektif bozukluk tanısıyla ayırım ara dönemde psikotik belirtilerin sürmesi ile yapılabilir (9).

Mani ve hipomani tablosuna yol açan organik nedenlerin araştırılması ve ayırt edilmesi önemlidir. İzonyazid, prokarbazin, L-dopa, bromid, dekonjestanlar, bronkodilatörler, prosiklidin, kalsiyum replesmanı, fensiklidin, metoklopromid, kortikosteroidler, simetidin, sempatomimetik aminler, disülfram, barbitüratlar, halusinojenler, kokain bu tabloya neden olan ilaçlardır. Multiple skleroz (MS), sağ temporal lob nöbetleri, epilepsi, Huntington hastalığı gibi nörolojik hastalıklar, beyin tümörleri, enfeksiyonlar (nörosifiliz, herpes simpleks ensefaliti, HIV vb.), metabolik bozukluklar (vitamin B12 eksikliği, hipertiroidi, Addison hastalığı) mani ve hipomani tablolarına neden olabilir. Demans ve deliryumda mani ile karışabilecek taşkınlık durumları izlenebilir (37).

Çocukta BAB tanısı aşırı hareketlilik, dikkatin kolay dağılması ve impulsivite açısından DEHB ile karışabilir. Ayırıcı tanıda manik dönemde baskın olan uyku gereksiniminde azalma, kendine güvende artma ve büyüklük düşünceleri yardımcı olur (8, 11).

2.6. Klinik Gidiş Özellikleri

BAB başlangıcının hastaların %6'sında çocukluk, %32'sinde ergenlik, %43'ünde genç yetişkinlik, %19'unda ise yetişkin döneminde görüldüğü bildirilmiştir. Hastane yatışı olan hastalarda, hastalığın başlangıcı ile ilk tedavi başlamaya kadar geçen geçen sürenin daha kısa olduğu belirtilmiştir (59).

BAB hastalarında yapılan bir çalışmada erken başlangıçlı grubun aile öyküsünün, özkıyım eğiliminin, hızlı döngü, mani ve depresyon atak sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur (60). Psikotik belirti, anksiyete bozukluğu eş tanısı ve kronik seyir erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61). 363 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, çok erken başlangıçlı (15 yaş altı) grubun, erken başlangıç (15-18 yaş) ve referans (18 yaş üzeri) gruba göre depresif atak gelişimi, hızlı döngü, DEHB

komorbiditesi, birinci derece akrabalarda duygudurum bozukluğunun yüksek oranda gözüktüğü, global işlevsellik skalası puanlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada erken başlangıçlı ve referans grubun özkıyım davranışı dışında benzer özellikler gösterdiği bildirilmektedir (62).

Hastalık büyük oranda depresyonla (%67.3) başlar. BAB 1 manik atak, BAB 2 depresif atakla başlar (63). Erken başlangıçlı depresif ataklar yüksek oranda özkıyım davranışı ve anksiyete bozukluğu ile erken başlangıçlı manik ataklar ise psikotik belirti ve hızlı döngü ile ilişkilidir (61).

Kadınlarda depresif ataklar, depresyon nedeniyle hastaneye yatış, anksiyete bozukluğu komorbiditesi ve hızlı döngü daha fazla bulunmuştur (64). Kadın hastaların hastalık seyrinde hızlı döngü, eşlik eden anksiyete bozuklukları, depresif atak ve depresyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü fazlayken, erkek hastalarda hayat boyu madde kullanım sıklığı daha fazladır (65).

Tetik çeken olayların ilk hastalık döneminde etkili oldukları, ancak sonraki dönemlerde bu etkinin olmadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada unipolar tanıli hastaların %53'ü, BAB tanıli hastaların %47'si hastalık dönemlerinin başlangıcında stresli bir yaşam olayı yaşamışlardır. Uzun vadeli tüm dönemlerin (25 yıl) %13'ü başlangıçtan önce stresli bir yaşam olayı geçirmiştir. Yinelemenin son bir ay içinde yaşanan yaşam olayından sonra daha sık görüldüğü belirtilir (66). Kindling (tutuşma) modeline göre; ilk manik ya da depresif atak stresli yaşam olayları ile tetiklenir ve sonraki ataklar da beyinde gelişen biyokimyasal değişiklikler nedeniyle duyarlılığın artması sonucunda stresör etkenlere yatkın hale gelmektedir. Bu duyarlılaşma süreci, bir dış stresör olmadan da hastalık dönemlerinin kendiliğinden oluşmasına kadar devam eder. İşte bu durum hastalığın ilerlemesine paralel olarak ataklardaki sıklığın da artmasını açıklayabilir (8).

25 yıllık bir izlem çalışmasında BAB 1'de her bir dönemin ortalama süresinin yaklaşık 13 hafta olduğu belirtilmektedir (67). 25 yıllık izlem çalışmasında BAB depresif atakların ortalama süresinin 14 hafta olduğu ve hastaların %70'den fazlasının 12 ay içinde iyileştiği, minör depresif atağın ortalama süresinin ise 8 hafta olduğu ve hastaların yaklaşık %90'ının 6 ay içinde iyileştiği gösterilmiştir. Ancak kümelenmiş veriler, ilk 3 majör depresif atak sürelerinin benzer olduğu ve birbirini izleyen her depresif atağın iyileşme olasılığının düştüğünü göstermiştir (68).

BAB hastaları yaşamlarının yaklaşık yarısını semptomatik geçirmektedirler (69). BAB 1 hastalarında yapılan çalışmada (%52.7'si unipolar mani) hastalığın seyri

sırasında döngülerin süresinin giderek kısaldığı bildirilmiştir. Hastalığın 5 ve daha fazla atak sonrası döngü süresinin kısaldığı belirtilmektedir (70). 210 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada döngünün hızlanması atak şiddeti, BAB 2 tanısı, AD veya alkol ile indüklenen hipomani/mani ve kadın cinsiyet ile ilişkili bulunmuştur (71).

Özkıyım

BAB hastalarında özkıyım nedenli ölüm sıklığı ve genel popülasyondan 20-30 kat daha sık görülür (72). Hastaların üçte ikisi özkıyım girişiminde bulunur, özkıyım girişimlerinin kabaca %15-20 si tamamlanır (73). Tamamlanan özkıyım oranı 100 kişi/yıl için 0.014 olarak bildirilmiştir (74). Tamamlanmış özkıyım BAB erkeklerde ve birinci derece yakınında özkıyım öyküsü olanlarda daha sıklığıdır (73). İlaç tedavisinin özkıyım nedenli ölüm oranlarını düşürdüğü belirtilmiştir (11).

BAB'da özkıyım girişimlerini inceleyen 15 araştırmanın meta-analizinde BAB 1 ve BAB 2 de özkıyım girişimi yaygınlığı benzer ve yüksek oranda olduğu belirtilmiştir (% 36.3, %32.4). Çalışmaya göre BAB 2 de BAB 1'e göre daha şiddetli ve ölümcül metotlar kullanılmaktadır (75). BAB 1 ve BAB 2'de özkıyım girişimi sayısı benzer olarak belirtilen diğer bir çalışmaya göre, kadınlarda risk daha fazladır (76). BAB ile unipolar depresyonu karşılaştıran bir çalışmada 18 ay içinde özkıyım girişim oranı BAB hastalarda %19.9, unipolarlarda ise %9.5 olarak gösterilmiş, riskin karma dönemde arttığı bildirilmiştir (77). Özkıyım girişimleri daha çok depresif ve karma dönemlerde görülmektedir. Hastalarda özkıyım girişimi diğer ataklara göre karma atakta 37 kat, depresyonda 17 kat sık gözükür (78). Prospektif, çok uluslu ve natüralist 1035 kişi de yapılan bir çalışmada DSM-V karma atak tanısı alanların, manik atak tanısı alanlara göre özkıyım girişiminin yaşam boyu (%54, %26) ve atak sırasında (%38, %9) yüksek olduğu belirtilmiştir (79). Özkıyım girişimiyle ilgili değişkenler kadın cinsiyet, erken başlangıçlı olması, ilk atağın depresyon, mevcut veya son atağın depresyon olması, eşlik eden anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu, alkol kullanım bozukluğu, herhangi bir yasadışı madde kullanımı, B kümesi (borderline kişilik bozukluğu) sayılabilir (73). Ayrıca yaşam boyu daha fazla depresif dönem geçirme hızlı döngü öyküsü, tütün kötüye kullanımı, sosyal fobi eş tanısı özkıyım girişimiyle ilişkilendirilen diğer klinik özelliklerdir (80). BAB 1'de özkıyım girişimi depresif atak sayısı, çocukluk çağı travması olan duygusal ihmal ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) tanısıyla ilişkili bulunmuştur (81). Özkıyım riski açısından erkeklerde özellikle madde kullanım

bozukluğu, kadınlarda karma atak sayısının fazla olması, erken başlangıçlı ruhsal hastalık, kişilik bozukluğu ve sosyal problemler belirleyicidir (82).

Eş Tanı

11 ülkeden 61.392 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada bipolar spektrum bozukluğunda %62.9 oranında anksiyete bozukluğu ve %36.6 oranında madde bağımlılığı eş tanısı bulunduğu belirtilmiştir. Panik atak hastaların %49.8'inde görülmektedir. Çalışmaya göre hastalarda yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) %20.5, TSSB %18.9, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) %12.5, panik bozukluk %11.1 oranında tespit edilmiştir (17). 508 BAB tanılı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada %41.5'inin en az bir, %6,9'unun iki ve daha fazla eksen 1 eş tanısı olduğu gösterilmiştir (83). 52 çalışmayı içeren bir meta-analize göre BAB'da yaşam boyu herhangi bir anksiyete bozukluğu prevalansı %42.7'dir. Hastalarda panik bozukluk %16.8, YAB %14.4, sosyal anksiyete bozukluğu %13.3, TSSB %10.8, özgül fobi %10.8, OKB %10.7 ve agorafobi %7.8 oranında komorbidite göstermektedir (84).

Anksiyete bozukluğu eş tanısı olan hastalarda daha fazla depresif, manik/hipomanik atak, özkıyım düşüncesi, özkıyım girişimi ve tedavi arayışı olduğu, bu hastalarda daha sık madde kullanım bozukluğu ve düşük psikososyal işlevselliğin gözüktüğü bildirilmektedir (85). Yapılan bir çalışmada BAB'da OKB belirtilerinin mevsimsel seyir izlediği belirtilmektedir (86).

BAB ile DEHB birlikteliğinin sık olduğunu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada BAB hastalarında %21,7 oranında DEHB eş tanısı olduğu ve bu hastaların toplam atak ve manik atak sayısının daha fazla olduğu bildirilmiştir (87).

BAB ile birlikte, alkol ve madde bağımlılığı da sık görülmekte ve ek tanı varlığı BAB tanı ve tedavisini güçleştirmektedir. Özellikle batı ülkelerinde alkol madde bağımlılığı ek tanısı sık görülmektedir. Erkeklerde %44, kadınlarda %22 oranında alkol kullanım bozukluğu ek tanısı bildirilmektedir (11).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, BAB hastalarında yaşam boyu alkol kullanım bozukluğu oranının %5.4 olduğu, erkeklerde ve ilk atağı manik olanlarda sık gözüktüğü gösterilmiştir. Yaşam boyu alkol kullanım bozukluğu oranının batı toplumlarında yaşayan BAB olan hastalara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (88). Başka bir çalışmada BAB tanılı hastalar arasında, yaşam boyu en az bir madde kullanım bozukluğu eş tanısının %36 oranında olduğu belirtilmiştir. Madde kullanım bozukluğu ek tanılı olgularda siklotimik mizaç ve özkıyım girişimi daha sık, duygudurum

bozukluğunun başlangıç yaşı daha erken, toplam atak sayısı daha fazla ve manik atak süresi daha uzun olduğu belirtilmiştir (89).

Genel toplumdaki kişilik bozukluğu yaygınlığı %10 ile %20 arasındadır (90). BAB hastalarında eksen 2 eş tanıları toplumdakinden daha yüksek olduğu belirtilmektedir (91, 92). BAB hastalarıyla yapılan başka çalışmalarda kişilik bozukluğu eş tanı oranları %9-89 arasında bulunmuştur (93, 94). Sınır kişilik bozukluğu en sık görülen eksen 2 eş tanısıdır (95). Yapılan bir meta-analiz sonucunda BAB'da sınır kişilik bozukluğu görülme sıklığı %18.5 olarak belirtilmiştir (96). Ayrıca hastalarda obsesif-kompulsif, paranoid, histriyonik kişilik bozukluğunun da sık olduğu belirtilmiştir (92).

Ötimik hastalarda kişilik bozukluğu eş tanısı (%30) aktif belirtileri olan hastalardan (%60.5) daha düşük olarak bildirilmiştir (97). Yapılan çalışmalarda, kişilik bozukluğu eş tanısı olan hastaların yatarak tedavi görme süresinin daha uzun, tedaviye yanıtın daha kötü, hastalık belirtilerinin daha şiddetli, özkıyım riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (98, 99).

2.7. İzlem Süresi Ve Sonlanım Ölçütleri

Yeni BAB tanısı alan 173 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ilk duyugudurum dönemi başlangıcı ile ilk tanı yaşı arasındaki sürenin 18.0+11.7 yıl olduğu bildirilmiştir (100). Hastaların hastalık belirtilerinin başlaması ile ilk doktora başvuru veya hastaneye yatış arasında 5 yıl gibi bir süre geçmektedir (11).

BAB yineleme riski yüksek bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada ilk manik atak sonrası hastaların yarıdan fazlasının ortalama 7.9 ay olmak üzere 1 yıl içinde tekrar atak geçirdikleri belirtilmiştir (101). Tedavi görseler bile BAB hastalarının %37'sinin bir, %60'ının iki yıl içinde yeni bir mani ve depresyon dönemi geçirdikleri bildirilmiştir (11).

Yapılan bir çalışmada semptomatik olan 1469 hastanın takiplerinde %58'inde remisyon elde edildiği ve hastaların 2 yıl takip sonunda yaklaşık %50'sinde nüks geliştiği belirtilmiştir (102).

BPB 1 hastalarının % 7'si tam iyileşir, % 45'i birden fazla dönem geçirir ve %40'ı süreğenleşir (9). Hastaların çoğunun yaşam boyu ortalama 8 atak geçirdikleri belirtilmiştir (103). Yapılan başka bir çalışmada hastaların %69'unun 7'den fazla, %42'sinin ise 11'den fazla atak geçirdikleri belirtilmektedir (104).

Geçirilen duygudurum dönem sayısının artması yineleme riskini yükseltmektedir. Özellikle ara dönemlerdeki kalıntı belirtilerinin varlığı, eşlik eden başka bir ruhsal hastalığın (anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları ve madde kötüye kullanımı) bulunması yinelemenin yordayıcılarından. Hastaların 13 yıla yakın bir izlem süresinin %47.3'ünde duygudurum belirtileri olduğu ve depresyon belirtilerinin bu sürenin %67'sinde gözlemlendiği belirtilmektedir (11). 2166 hasta üzerinde uzunlamasına kohort çalışmasında hastaların %21,3'ü manik/hipomanik veya karma döneme geçiş göstermiştir (105). Karma mani diğer tüm manik nöbetlerin %16-37'sini oluşturmaktadır (106). BAB tanılı hastaların %15-20'sinde yineleyen mani dönemleri görülmesine karşın hiç çökkünlük dönemi olmayabilir. Yapılan bir çalışmaya göre, hastaların klasik BAB'a göre daha erken başlangıç gösterdiği, ayrıca büyüklük düşünceleri, psikotik belirtiler ve hipertimik mizaç özelliklerinin daha sık, hızlı döngü, özkıyım belirtileri ve anksiyete bozukluğu ek tanılarının daha az görüldüğü belirtilmiştir. Unipolar mani hastalarının lityum koruyucu tedavisine daha az yanıt verdiği bildirilmiştir (11, 107).

BAB 1 tanılı hastalar geçirdikleri atakların özellikleri ve sıklığına göre mani baskın ve depresyon baskın grup olarak incelendiğinde, depresyon baskın grupta kadın cinsiyet, ilk atağın depresyon veya karma atak olması, daha geç BAB tanısı, özkıyım girişimi, eksen 2 eş tanısı ve EKT tedavisinin daha sık olduğu belirtilmiştir. Mani baskın olan hastaların ise ilk atağın psikotik özellikli veya mani olmasının, madde kötüye kullanımının, eğitilmiş olmasının ve aile öyküsünün daha sık olduğu belirtilmiştir (108).

BAB'da manilerin baskın olması, tedavi uyumunun iyi olması, uzun iyilik dönemleri, olumlu aile iş ve uğraşı koşulları, ailede düşük duygu dışı vurumu olması olumlu gidiş göstergelerindedir. Erken başlangıç, ileri yaş, ara dönemde kalıntı belirtiler, ruhsal bozukluk ek tanısı, geçirilmiş dönem sayısının fazla olması, hastaneye yatış sayısının fazla olması, uzun depresyon dönemleri ve hızlı döngü olumsuz gidiş göstergelerindedir (11, 109). Eşik altı depresif belirtiler nüksün önemli bir nedeni ve yaşam kalitesi olumsuz etkileyen ve özkıyım için önemli bir risk faktörüdür (110, 111).

2.8. Tedavi

BAB’da tedavinin amacı akut dönemleri yatıştırmak, yinelemeleri önlemek ve işlevselliği arttırmaktır. Tedavinin önemli sorunlarından birisi ilaç uyumsuzluğu olup, hastalarda %64’e varan oranlarda olduğu belirtilmektedir (11).

Tekli tedavi alanların, tedaviden yüksek memnuniyet duyanların, üniversite mezunu olanların, hastalığın tekrarlamasından korku duyanların uzun süreli koruma tedavisine daha çok uyum sağladığı belirtilmektedir. Tedavi uyumunu bozan faktörler madde kullanımı, kişilik bozukluğu, daha önceki hastane yatışları, psikotik belirtiler, hastalığa karşı düşük içgörü, tedavi ile ilgili yan etkiler, tedavi rutinlerine uyumda zorluk, tıbbi tedavilerin gereksiz ya da yararsız olduğu düşüncesi, tedavinin yaşamında ulaşmak istediği amaçlara engel olduğu düşünceleri sayılabilir (112). Hastanın ve ailesinin tedaviye etkin katılımını sağlamak, eşik altı belirtilerin takibi, hastalık dönemlerini tetikleyebilecek etken ve yaşam koşullarının düzenlenmesi ve bilgilendirilmesi önemlidir (11).

Türkiye Psikiyatri Derneği (TPD) BAB Sağaltım Kılavuzu’nda belirtilen tedavi ile ilgili kavramlar:

Akut tedavi: Bir hastalık döneminin başlangıcından tam düzelmesine (remisyon) kadar süren dönemdir. Genellikle 6-12 hafta kadar sürer.

Tedaviye yanıt: Klinik izlem ölçeklerinde %50’den fazla düşüş olması olarak tariflenir.

Remisyon: Hastalığın belirtisiz, önceki işlevsellik dönemine tam olarak dönmesidir. Klinik Global İzlem puanının 1, Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin 4’ün altında, Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği skorunun 5’in altında olması olarak da tarif edilmektedir.

Koruma tedavisi: Gelecek hastalık dönemlerini önleme amacı taşıyan tedavidir.

İdame tedavisi: Kısa süreli koruma tedavisi de denebilir. Remisyon sonrası ilk 6 ayda aynı dönemin ortaya çıkması depresme (relaps) olarak adlandırılır ve bu süre boyunca uygulanan tedavi idame tedavi olarak adlandırılır.

Uzun süreli koruma tedavisi: Yineleme (nüks) dönemlerini önleme amacıyla uygulanan, idame tedaviden sonra başlayan ve yıllar boyu sürebilen tedavidir.

Sürdürüm tedavisi: Hem kısa, hem uzun süreli koruma tedavisini içermektedir (113).

Akut BAB Depresyon Tedavisi

TPD BAB Sağaltım Kılavuzu Depresif Atak Tedavisi:

Kılavuzda hafif-orta şiddette depresyon, ağır depresyon ve psikotik özellikli depresyon olmak üzere üç ayrı tedavi rehberi düzenlenmiştir.

Hafif-orta ağırlıkta depresyonda;

1. Sıra Tedavi: İlaç kullanmayan hastalarda ilk yapılması gereken DDD olarak lityum başlamak ve lityumun yanına ek ilaç başlama konusunda karar vermektir. Lityum kullanımı yoksa lityum başlanabilir. Öncelikle kişinin DDD kullanıp kullanmadığı dikkate alınmalı, eğer kullanıyorsa ilk hedef olarak etkili serum düzeyine ulaşması sağlanmaya çalışılması önerilmektedir (Lityum 08. Mmol/lit'nin üstünde tutulmalı, lamotrijin 200 mg/gün dozuna çıkılmalıdır). Trisiklik antidepresan (TSA) olmayan, NA sistem üzerinden etki göstermeyen bir AD, DDD (lityum, valproik asid, karbamazepin) ilaç tedavisine eklenebilir. Ketiypin mevcut DDD (lityum, valproik asid, karbamazepin) tedavisine eklenebilir. Kılavuzda lityum başlandı ya da etkin doza çıkıldıysa 2-3 hafta sonra tedavi yanıtı değerlendirilir. Lityuma AD ya da ketiypin eklendiyse 3-4 hafta beklemek gerekir. Lityuma ketiypin eklenmesi ile kısmi yanıt oluşmuşsa 1-2 hafta daha beklenmesi önerilmektedir.

2. Sıra Tedavi: Bu basamağa kadar lityum dışı DDD ile gelinmişse lityum eklenebilir. AD ilaç başka bir AD değiştirilebilir ve TSA ya da seçici noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) gibi AD'ler kullanılabilir. AD ilaç ketiypinle değiştirilebilir.

3. Sıra Tedavi: DDD, ketiypin ve AD ilaç birlikte kullanılır.

4. Sıra Tedavi: Bu aşamada hastanın tanı karmaőasına yol açacak ve tedavisini güçleőtiren tıbbi durumlar ve psikososyal stresörler açısından yeniden ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önem taşır ve önceki basamaklarda denenmemiş seçenekler kullanılabilir.

5. Sıra Tedavi: Dirençli depresyon hastalarıdır. Tedaviye hâlâ yanıt alınmıyorsa son aşamada EKT ya da tiroksin, fototerapi, riluzol, pramipeksol gibi dopaminerjik ajanlar, omega-3 yağ asitleri ve psikostimulanlar gibi daha deneysel tedavi seçenekleri tercih edilebilir.

Psikotik özellikli olmayan ağır depresyonda;

Özkıyım riskinin yüksekliği nedeniyle şiddetli depresyonda her aşamada EKT kullanılabilir, tedaviye yanıtızsızlık durumunda her aşamada EKT akla gelebilir.

1. Sıra Tedavi DDD tedavisine noradrenerjik özellik taşımayan AD ilaçlar ve ketiyapin eklenebilir. EKT diğer bir seçenektir.

2. Sıra Tedavi: AD değiştirilebilir. TSA ya da NA sistem üzerinden etkili SNRI gibi AD'ler dahi kullanılabilir. DDD+atipik antipskotik (AAP) kullanılabilir. EKT diğer bir seçenektir.

3. Sıra Tedavi: Hâlâ yanıtızsızlık söz konusuysa 3. aşamada EKT yine göz önünde tutulabilir. AD değiştirilebilir, TSA ya da NA sistem üzerinden etkili SNRI gibi AD'ler kullanılabilir. DDD+AD+AAP ilaç kombinasyonu kullanılabilir. Lamotrijin eklenebilir.

4. Sıra Tedavi: Bu aşamada ise yine daha deneysel olan riluzol, pramipeksol gibi dopaminerjik ajanlar kullanılabilir.

Psikotik özellikli BAB Depresyonda:

Mutlaka tedavinin her aşamasında AP kullanımı planlanmalıdır. Bu grup hastaların en yüksek özkıyım riskine sahip olan hastalar olduğu unutulmamalıdır. O nedenle EKT ilk seçenek olarak tercih edilebilir.

1. Sıra Tedavi: İlk aşamada yine SNGİ dışında AD ilaçlar, ikinci kuşak AP ilaçlar ve DDD kombinasyon halinde kullanılabilir. EKT kullanılabilir.

2. Sıra Tedavi: EKT kullanılabilir. AD değiştirilebilir TSA ya da SNRI gibi AD'ler kullanılabilir. DDD+AD+AAP ilaç kombinasyonları kullanılabilir. AAP ilaç değiştirilir. Herhangi bir AD+DDD+AAP kullanılabilir. Lamotrijin eklenebilir.

3. Sıra Tedavi: Bu aşamada yine ilaç değişiklikleri ve EKT önerilmektedir.

4. Sıra Tedavi: Ek olarak psikostimulan ilaçların ve pramipeksol, riluzol gibi ilaçların kullanımı denenebilir.

Kılavuza göre DDD seçerken lityum öncelik kazanmaktadır. Kılavuza göre lityum AD etkiye hafif/orta düzeyde katkı sağlayabilecek bir DDD olarak görülebilir. Hızlı döngü öyküsü olan hastalarda diğer DDD seçeneklerini önermektedir.

Lamotrijin basamaklı doz artışı ile etkili dozaja uzun sürede ulaşılabilmesi nedeniyle akut depresyondaki kullanımını kısıtlamaktadır.

BAB depresyon tedavisinde anksiyolitik ve hipnotiklerin kullanımında araştırmaya karşı kanıtlar olmadığı halde, temel ilaçların etkilerinin ortaya çıkışını bekleme süresinde sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle yoğun anksiyete ve uykusuzluğun bulunduğu hastalarda 1-2 hafta anksiyolitik ve hipnotik kullanımı önerilmektedir.

Sürdürüm tedavisinde AD kullanımı ile manik kayma riski ve AD kesilmesi ile depresme riski vurgulanmıştır. AD kullanımı 2-6 ay arasında değişen sürede kullanımını önermektedir (114).

AD seçiminde ise en önemli ipucu hastanın daha önceki depresyon dönemlerinin nasıl düzeldiğidir. Önceki dönemlerde etkili olan bir AD'nin yeniden etkili olma olasılığı daha yüksektir. Belirtilerin niteliği (durgunluk-yavaşlama, uykusuzluk-aşırı uyku, sıkıntı vb.), hastanın bedensel durumu (yaşlılık, ek bedensel hastalık ve ilaçlar), hastanın beklentileri ve kabulü ile ilaçların yan etki profili, hem hastanın, hem de ilaçların manik/hipomanik kayma yönünden taşıdığı risk ilaç seçiminde önemli olan diğer özelliklerdir (114).

Kanada Duygudurum ve Anksiyete Sağaltım Kılavuzu (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments), BAB 1 Depresif Atak Tedavisi:

1. Sıra Tedavi: Monoterapi olarak lityum, lamotrijin, ketiyapin, ketiyapin XR önermektedir. Kombinasyon tedavisi olarak lityum ve ya divalproeks+selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) (paroksetin hariç) veya bupropion, lityum+divalproeks, olanzapin+SSRI (paroksetin hariç) önerilmektedir. Tedavi değişiminin 2-3 hafta sonrasında değerlendirilmesini belirtmiştir.

2. Sıra Tedavi: Monoterapi olarak divalproeks, lurasidone önerilmiştir. Kombinasyon tedavisi olarak ketiyapin+SSRI (paroksetin hariç), ek olarak modafinil, lityum ya da divalproeks+lamotrijin, lityum ya da divalproeks+lurasidone önerilmektedir.

3. Sıra tedavi: Monoterapi olarak karbamazepin, olanzapin, EKT önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi olarak ise lityum+karbamazepin, lityum+pramipeksol, lityum ya da divalproeks+venlafaksin, lityum+monoamin oksidaz inhibitörü, lityum ya da divalproeks ya da AAP+TSA, lityum ya da divalproeks ya da karbamazepin+SSRI (paroksetin hariç) +lamotrijin, ketiyapin+lamotrijin önerilmektedir.

Kılavuzda monoterapi olarak gabapentin, aripiprazol, ziprasidon, kombinasyon tedavisi olarak ise ziprasidon, levatiracetam önerilmeyen tedavilerdir (112).

Kanada Duygudurum ve Anksiyete Bozuklukları Sağaltım Kılavuzu (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) BAB 2 Depresif Atak Tedavisi:

1. Sıra Tedavi: Ketiyapin, ketiyapin XR önerilmektedir.

2. Sıra Tedavi: Lityum, lamotrijin, divalproeks, lityum veya divalproeks+AD, lityum+divalproeks, AAP+AD önerilmektedir.

3. Sıra Tedavi: AD monoterapisi (öncelikle seyrek hipomanisi olanlarda), alternatif AD değişimi, ketiyapin+lamotrijin, adjuvan EKT, adjuvan N-asetilsistein, adjuvan T3 önerilmektedir (112).

Kılavuz BAB depresyonda DDD ile birlikte paroksetin dışında bir SSRI veya bupropion kullanımının birinci sıra tedavi olabileceğini belirtmektedir. AD kullanımının tam remisyona sonrası 6-8 haftada stoplanması önerilmektedir. Ayrıca manik kayma riski yüksek olan venlafaksin ve TSA'ların kullanılmaması, karma atak ve hızlı döngü öyküsü olan hastalarda ve monoterapi olarak kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (112).

İngiliz Psikiyatri Birliği (British Association of Psychopharmacology) BAB Tedavi Kılavuzu, Akut BAB Depresyon Tedavisi:

Akut BAB depresyonda ilk seçenek ketiyapin veya lamotrijin olarak belirtilmiştir. Bunun haricinde antimanik (DDD veya AP) ajanla birlikte AD başlanabileceği, depresyon belirtileri şiddetli değilse lityum veya valproik asidin başlanabileceği, şiddetli depresyonda EKT seçenek olarak bildirilmiştir.

Kişi uzun dönem tedavi altındayken depresyon gelişmişse, öncelikle lityumun terapötik aralıkta serum düzeyi için doz ayarlaması yapılması, uzun dönem tedavi için seçilen tedavinin başlanması önerilmektedir. Sonrasında BAB depresyonda önerilen tedavilerin başlanabileceği veya tedavi değişikliği yapılabileceği ya da güçlendirme tedavisini önermektedir.

AD olarak TSA olmayan tercihen SSRI grubu AD kullanılması önerilmektedir. AD tedavinin 12 haftada kesilebileceği belirtilmiştir (115).

İngiliz Ulusal Sağlık ve Klinik Uygulama Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence), BAB Depresyon Tedavisi:

1. Sıra Tedavi: SSRI+antimanik ajan, SSRI+ketiyapin, SSRI+lamotrijin, psikotik özellik varsa AAP (olanzapin, ketiyapin veya risperidon) önermektedir.

2. Sıra Tedavi: SSRI doz artırımı ya da mirtazapin veya venlafaksinle değiştirme, öncesinde kullanmıyorsa ketiyapin/olanzapin/lityum eklenmesi önerilmektedir. EKT sadece hızlı yanıt alınmak istenen ciddi belirtilerde, katatoni ve tedavi direncinde önerilmektedir. Kılavuzda karbamazepin, gabapentin, lamotrijin ve topiramatin tek

kullanımı önerilmemekte, hızlı döngüde AD kullanımından kaçınılması bu hastalarda ikinci bir antimanik ajan veya lamotrijin önerilmektedir (116).

Biyolojik Psikiyatri Derneği Dünya Federasyonu (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) Akut BAB Depresyon Tedavisi:

1. Sıra Tedavi: Ketiypin, olanzapin, olanzapin-fluoksetin kombinasyonu (OFK), lamotrijin, lityum kullananlarda lamotrijin eklenmesi, valproik asid önerilmektedir. Dört hafta sonra kısmi yanıt durumunda 1.sıra tedavisinde değişiklik, kombinasyon tedavisi, psikoterapi eklenmesi veya 2. sıra tedaviye geçilir.

2. Sıra Tedavi: Hasta ketiypin kullanmıyorsa eklenir, karbamazepin, lityum monoterapisi başlanabilir, lityum, valproat veya AD modafinil ile kombine edilebilir.

Zonisamid, topiramet, omega-3 yağ asidi, N-asetil sistein önerilen diğer tedavilerdendir. Gabapentin anksiyete ve alkol komorbiditesi olan depresif BAB hastalarda ekleme tedavisi olarak önerilmiştir. Tedaviye yetersiz tanıt olanlarda tiroksin kullanılabilirliği belirtilmiştir (117).

Yapılan bir çalışmada BAB depresyon tedavisinde DDD ile koruyucu tedavi almadan ortaya çıkan depresif dönem tedavisinde; ketiypin, olanzapin ve lamotrijinin monoterapi olarak kullanılabilirliği belirtmiştir. Kombinasyon tedavisi olarak lityum+lamotrijin ve DDD+AD seçenekleri önerilmiştir. AD tedavinin kısa süreli kullanılabilirliği belirtilmiştir. DDD kullanırken olan depresyonda monoterapi önerilmediği, lityum+lamotrijin, DDD+AD kullanılabilirliği belirtilmiştir (69).

AD tedavinin monoterapi olarak mı DDD'ye ek olarak mı kullanılması konusundaki verilerin karmaşık olduğunu belirtilmiştir. Eğer hasta uygun dozda ve tedaviye uyumlu olarak DDD alırken depresyon ortaya çıkarsa lamotrijinin seçilebileceğini, AD verilerinin kısıtlı olduğunu ve hastalığın tüm aşamalarında psikoterapi seçeneğinin de göz önünde tutulması gerektiği bildirilmiştir (118).

BAB Depresyon Tedavisinde Duygudurum Düzenleyiciler

Lityum

Lityumun depresyon tedavisinde, nüksü azaltması yanı sıra özkıyım girişimindeki etkinliği nedeniyle önemlidir (119, 120). BAB depresyonda hastaların hastaneden taburculuk sonrası özkıyım riski yüksektir. Lityumla taburcu edilen hastaların özkıyımdan daha fazla korunduğu belirtilmektedir (121).

Lityum+ketiypin ile lityum monoterapisini karşılaştıran sekiz haftalık plasebo-kontrollü bir çalışmada lityumun depresyon şiddetini azaltmada plasebodan farklı

bulunmadığı bildirilmiştir (122). BAB depresyonda lityumun etkinliğini güçlendirmek amacıyla lamotrijin, valproat ve AD ile kullanımı klinik açıdan uygundur (123, 124). Lityum kullanımının uzun dönem sonuçları iyi olduğu ancak hızlı döngü özelliği, ara dönemde rezidüel belirtiler ve duyguduruma uygunsuz psikotik belirtiler hastalarda nüks riskine neden olabilecek özellikler olarak belirtilmektedir (125). Yapılan bir çalışmada uzun süreli profilaktik lityum tedavisine yanıtın serum beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) düzeyiyle ilişkili olduğu, lityuma yanıt vermeyen hastalarda BDNF düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir (126).

Valproik asid

BAB depresyonda valproatın etkinliğini destekler sonuçlar bildirilmiştir ancak örneklem küçüklüğü kısıtlılık olarak belirtilmektedir (127, 128). Yapılan bir meta-analiz, valproat tedavisinin akut BAB depresyon şiddetini azalttığı bildirilmiştir (127). Ancak BAB depresyonda etkinliği zayıf olduğundan tek başına kullanılması önerilmemektedir. AD ve/veya ketiyapin ile birlikte kullanılabilmesi belirtilmektedir (11). Buna ek olarak, valproik asid alkol bağımlılığı olan BAB hastalarında için uygun bir seçenektir (129).

Lamotrijin

Lamotrijin monoterapisinin BAB depresyonda klinik yanıt oranını arttırdığı, depresif belirtiler üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Lamotrijin etkisinin depresyonun şiddeti arttıkça belirginleştiği saptanmıştır. Hamilton depresyon skalası 24 ve üzeri olan hastalarda lamotrijine tedavi yanıt oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (130). Lamotrijin yanıt oranının lamotrijin konsantrasyonu >12.7 mmol/L olan hastalarda yüksek olduğu belirtilmiştir (131).

Yapılan bir çalışmada BAB depresyon akut tedavisinde lityuma lamotrijin ekleme tedavisinin lityuma kıyasla etkili olduğunu bildirmiştir (124). Bu çalışmanın ikinci evresinde lityum+plasebo, lityum+lamotrijin kullanan ve yanıt alınamayan hastaların tedavisine paroksetin eklenmiş, paroksetin ekleme tedavisinin, lityum+plasebo grubunda yararlı etkisi bulunurken yanıt alınamayan lityum+lamotrijin grubunda ise etkinliği gösterilememiştir (124, 132). BAB depresyon tedavisinde lamotrijinin kombinasyon şeklinde kullanılması önerilmektedir (133, 134).

Ayrıca tedaviye dirençli BAB depresyonda lamotrijin ketiyapin kombinasyonu etkin bir seçenektir (135).

Lamotrijin BAB uzun süreli sürdürüm tedavisinde etkili bir seçenektir. Yapılan bir çalışmada, BAB hastalarında lamotrijinle uzun süreli sürdürümün öncesi ve sonrası karşılaştırılmıştır. Lamotrijin başlandıktan sonra, toplam atak sıklığı ve depresif atak sıklığının azaldığı, atak şiddetinin daha düşük olduğu ve hızlı başlangıç ve bitiş oranının azaldığı saptanmıştır. Bu değişkenlere göre değerlendirildiğinde, uzun süreli sürdürümde lamotrijine yanıt iki uçlu olgular arasında %77.5 oranındadır. Lamotrijine iyi yanıt veren olgularda, lamotrijin dozları diğerleri ile benzer iken, lamotrijin kan düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (136). BAB 2 tanılı hastalarda yapılan 52 haftalık natüralist bir çalışmada, adjuvan lamotrijin tedavisi ile kalıntı depresif belirtilerin düzeldiği belirtilmiştir (133).

Karbamazepin

Karbamazepin, 44 hasta ile yapılan kısmen kısıtlı örnekleme yapılan randomize kontrol çalışmasında BAB hastalarında hem manik hem de depresif belirtilerde faydalı bulunmuştur (137). Karbamazepin natüralistik klinik bir çalışmada BAB idame tedavisinde monoterapi veya kombinasyon tedavisinin etkin olduğu belirtilmiştir (138).

Levatirasetam

Adjuvan levatirasetam tedavisinin BAB depresyonda olan hastalarda depresyon skorları üzerindeki etkisinin plasebodan farklı olmadığı bildirilmiştir (139).

BAB Depresyon Tedavisinde Antidepresanlar

BAB depresyonda AD kullanımı yaygındır (140, 141). AD'ların klinikte yüksek oranlarda kullanıldığı belirtilmektedir (140). BAB depresyonda AD kullanımı, DDD'le birlikte birinci veya ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (115, 142). Yapılan bir çalışmada 200 psikiyatristin %54'ü BAB 1 riski olmasına karşın depresyonu olan hastalara tek başına AD reçete edeceklerini bildirmişlerdir (143). Hastalarda AD kullanım oranları %15 ile %40 arasında olduğu ve daha sıklıkla akut tedavi ve BAB 2 tanılı hastalarda kullanıldığı belirtilmiştir (144).

AD'ların BAB depresyon tedavisindeki etkinliği konusunda kanıtlar çelişkilidir (11). Yapılan çeşitli çalışmalarda BAB depresyonda AD kullanımının etkin olduğu (145, 146) belirtilmekle birlikte bazı çalışmalarda ise etkinliğinin bulunmadığı (147-151) bildirilmiştir. BAB'da 26 haftalık plasebo-kontrollü çalışmanın sonuçları, DDD alan BAB depresyon tanılı hastalarda adjuvan AD (paroksetin veya bupropion) kullanımının

plaseboya göre üstünlüğünün bulunmadığı belirtilmiştir (147). 15 çalışmayı içeren bir meta-analizde akut BAB depresyon tedavisinde AD kullanımı plasebo ya da diğer tedavilerle karşılaştırıldığında yanıt, remisyon veya kayma riskinde fark olmadığı belirtilmiştir (151). Yapılan bir çalışmada, AD ekleme tedavisinin iyileşme süresi üzerine etkisi olmadığını aynı zamanda, daha şiddetli manik belirtilerle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (152). AD ve DDD ile sürekli iyilik halinin ulaşıldığı 70 hasta rastgele olarak AD devam etme veya kesme programına alınmış ve 1-3 yıl takip edilmiştir. Sonuçta uzun süreli AD kullanımının BAB depresyon tedavisinde anlamlı bir üstünlüğü olmadığı, depresif dönemi önlemede yararı bulunmadığı belirtilmiştir (149).

Geniş kapsamlı yapılan izlem çalışmasının sonuçları hem unipolar hemde BAB 1 ve BAB 2'de AD'lara iyi yanıt alındığı, özellikle BAB 2'de remisyonun daha kısa sürede geliştiği gösterilmiştir. Üç aylık manik-hipomanik kayma riskini BAB 2 için %15.8, BAB 1 için %8.60, unipolar için %0.56 olarak belirtmiştir (145). Bir meta-analizde BAB depresyonda AD'lara yanıtın unipolardan farklı olmadığı belirtilmektedir (146).

BAB depresyonda AD'ların kullanımı konusundaki en büyük çekince, duygudurumdaki stabilliği bozma, mani veya hipomaniye kayma ve döngünün hızlanma riskinin artmasıdır (145, 146, 153-155). AD'ın manik kayma riskini arttırdığı, DDD'lerinin manik kaymayı önleyici etkisinin sınırlı olduğu belirtilmiştir (145). Karma durumların varlığı, başlangıçta eşik altı manik belirtiler ve BAB 1 tanısına sahip olma, AD kullanımı sonrası stabilizasyonun bozulma riskini artıran etmenlerdir (152, 156). Yapılan bir meta-analizde BAB 1 veya BAB 2 tanısı almış hastalarda AD veya AD olmaksızın uygulanan tedavide kayma riskinin (%15.3) spontan kaymalardan (%13.8) daha yüksek olmadığı bildirmiştir (157). 27-yıllık uzunlamasına gözlem çalışmasında BAB hastalarında AD kullanımının özkıyım riskini azalttığı belirtilmiştir (158).

BAB Depresyon Tedavisinde Antipsikotikler

Ketiyapin BAB depresyon tedavisinde monoterapi olarak FDA onayı alan ilk AP'dir (159, 160). Yapılan randomize kontrollü çalışmalar, BAB depresyonda ketiyapin 300 mg/gün ya da 600 mg/gün kullanımının etkin olduğunu göstermiştir (122, 150). Sekiz haftalık randomize kontrollü çalışmada ketiyapin XR monoterapisinin BAB depresyon hastalarında etkisinin 7 gün gibi erken bir sürede ortaya çıktığı bildirilmiştir (161). Ayrıca ketiyapin monoterapisi veya DDD'ler ile birlikte kullanımının BAB depresif atak profilaksisinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (162, 163).

Yapılan çalışmalarda olanzapin monoterapisinin BAB depresyonda etkin olduğu bildirilmiştir (164,165-166). Olanzapinin depresyonun çekirdek belirtisi olmayan uyku, iştah değişiklikleri ve gerginlik üzerinde etkin olduğu belirtilmektedir (165, 167). OFK tedavisinin plasebo ve olanzapin monoterapisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (168, 165). BAB depresyon tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada OFK'nın lamotrijinle kıyaslandığında depresif ve manik belirtiler üzerinde daha etkin olduğu, OFK tedavisi ile hiperkolesterolemi ve kilo alımı riskinde artış olduğu belirtilmektedir (168, 169). Diğer bir çalışmada benzer olarak olanzapin monoterapisinin hastalarda metabolik değişiklikler ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (166).

Tedaviye dirençli hastalarda klozapin agmentasyonu uzun dönem depresif atak profilaksisinde kullanılabilir (170). BAB depresyonda lurasidon, lityum veya valproat ekleme tedavisinin ya da monoterapisinin etkin olduğu gösterilmiştir (171).

BAB depresyonda adjuvana aripiprazol tedavisinin yararını gösteren çalışmalar olmakla birlikte yapılan birkaç çalışmada plaseboyla karşılaştırıldığında etkinliği gösterilememiştir (172, 173-174).

BAB 1 depresif atak tanılı 298 hastada yapılan bir çalışmada ziprasidon ekleme tedavisinin (90 mg/gün) plaseboyla benzer etkinliği olduğu belirtilmiştir (175).

Yapılan bir meta-analizde, AAP'lerin sınıf etkisi olarak AD özelliklerinden bahsedilemeyeceğini, öncelikle ketiyapin, daha sınırlı kanıtla olanzapinin etkili olabileceğini, aripiprazolun etkisinin kanıtlanamadığı bildirilmiştir. AAP'lerin sedasyon, akatizi, somnolans, metabolik yan etkileri belirtilmiştir (176).

BAB Depresyon Tedavisinde EKT Kullanımı

EKT kullanımı şiddetli depresyonda, gebelerde, psikotik özellik olanlarda, özkıyım riski yüksek olanlarda, yeme ve içme kısıtlılığı nedeniyle yaşamı tehdit eden medikal komplikasyonu olan hastalarda öncelikli önerilmektedir (112, 115).

EKT'nin BAB ve unipolar depresyonda etkinliğinin benzer olduğu, yanıt oranının sırasıyla %53.2 ve %50.9 olduğu tespit edilmiştir (177, 178). EKT tedaviye dirençli hem BAB hem unipolar depresyonda uygun bir tedavi seçeneğidir (179, 180-181). Farmakolojik tedaviye yanıt alınamayan BAB 1 hastalarında EKT, hem depresyon hem de karma atakta etkili ve benzer yanıt ve remisyon oranlarına sahiptir (180). Tek başına EKT uygulaması ile antikonvülzanlarla birlikte EKT uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki uygulamanın hastalık belirtileri üzerinde etkisinin

benzer, ancak EKT ile antikonvülzan kullanan hastalarda daha fazla EKT seansı gerektiği bildirilmiştir (182).

BAB Depresyon Tedavisinde Diğer Tedaviler

Uyku yoksunluğu, ışık tedavisi ve lityum kombinasyonunun tedaviye dirençli BAB depresyonda AD etkinin artması ve özkıyımı azaltmada etkin olduğu belirtilmiştir (183). BAB depresyonda yapılan bir çalışmada adjuvan kombine kronoterapinin, sadece ilaç (lityum+AD) kullanımı ile karşılaştırıldığında daha hızlı AD etki gözlemlendiği belirtilmektedir. Depresif belirtilerde azalmanın 48 saatte olduğu ve 7 hafta boyunca AD etkinliğinin devam ettiği belirtilmektedir (184).

Riluzol ve N-asetil sistein ile BAB depresif belirtilerde iyileşme gösterilmiştir (185, 186). Tedaviye dirençli BAB depresyonda ketamin infüzyonu ile 40 dakika gibi erken sürede AD etki görülmüştür (187). BAB 1 depresif atakta tedaviye modafinil eklenmesi tüm depresif belirti skalasında olmamakla birlikte bazı depresif belirtiler üzerinde plasebodan üstün bulunmuştur (188).

Koruyucu Tedavi

Dönemlerin yinelemesi, özkıyım riski, dönemlerin doğuracağı psikososyal ve işlevsel bozulmalar nedeniyle koruyucu tedavi gerekliliği vurgulanmaktadır (189, 190).

Koruyucu tedavinin kimlere uygulanacağı ile ilgili çeşitli görüşler söz konusudur. TPD'nin BAB Sağaltım Kılavuzu'na göre: atak şiddetinin ağır ya da psikotik özellikli olması, ailede BAB öyküsü bulunması, dönem sırasında hastanın sergilemiş olduğu davranışların yaşamsal ya da psikososyal alanlarda ağır sonuçlar yaratabilecek potansiyelde olması, hastanın sosyal açıdan kritik bir yaşam döneminde bulunuyor olması durumunda koruyucu tedavi başlanmalıdır. Ayrıca ilk dönemden sonra yaşam kalitesi bozulmuş ya da işlevselliğin hastalık öncesi döneme geri dönememiş olması, hastanın kendisinin korumayı talep ediyor olması durumunda koruyucu tedavi başlanmalıdır (191).

İngiliz Psikofarmakoloji Birliği (British Association Psychopharmacology) BAB Sağaltım Kılavuzu'na göre ilk manik dönem şiddetli ise,

Kanada Duygudurum Bozuklukları ve Anksiyete Bozuklukları Sağaltım Kılavuzu ve Amerikan Psikiyatri Birliği Uygulama Kılavuzu'na göre ilk manik dönem sonrası DDD başlanmalıdır (112, 115, 192).

İngiliz Ulusal Sağlık ve Klinik Uygulama Enstitüsü'ne göre ciddi sonuçlar doğuran bir manik dönem sonrası, 2 ya da daha fazla dönem geçirmiş BAB 1 hastaları, sık dönem geçiren ya da özkıyım riski olan BAB 2 hastalarında koruyucu tedavi önerilmektedir (116).

DSÖ ikinci manik dönemden sonra koruyucu tedavi önermektedir (193).

Tek dönem geçirenlere, hafif dönem geçirenlere, dönem araları uzun olanlara koruyucu tedavi başlanması gerekmediği belirtilmiştir (194). Hastada koruma tedavisine başlanmaması durumunda hastalığın seyri ile ilgili psikoeğitim, ailenin tedaviye dâhil edilmesi ve yapılandırılmış psikoterapilerin düzenli olarak uygulanmasının yararlı olabileceği belirtilmiştir (195).

TPD BAB Sağaltım Kılavuzu, Koruma Tedavisi:

1. Sıra Tedavi: İlk sırada monoterapi uygulanması önerilir. Lityum, valproat, lamotrijin ve olanzapini önermektedir. Öforik grandiyöz maniler, hasta veya ailede ciddi özkıyım riski, ailede lityuma iyi yanıt öyküsü ve depresif ağırlıklı gidiş varsa lityum seçilebileceği, disforik-karma mani, alkol-madde kullanım bozukluğu ek tanısı ve hızlı döngü gibi özellikler varsa valproat seçilebileceği belirtilmiştir. Daha önce tam başarılı olmayan bir koruma denemesi var ise 2. sıra tedaviye geçilebilir.

2. Sıra Tedavi: DDD kısmi yanıtta eklenmesi, yanıtsızlıkta değiştirilmesi önerilmektedir. Depresif yinelemeler önlenemiyorsa lityum veya lamotrijin; manik yinelemeler önlenemiyorsa lityum, valproat veya AAP, karma yinelemeler önlenemiyorsa valproat, karbamazepin veya AAP; psikotik özellikli dönemlerin yinelemesi önlenemiyorsa AAP öncelikle düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. Daha önce tam başarılı olmayan iki koruma denemesi var ise 3. sıra tedaviye geçilir.

3. Sıra Tedavi: DDD kısmi yanıtta eklenmesi, yanıtsızlıkta değiştirilmesi önerilmektedir. AAP, klozapin, AD, sürdürüm EKT'si diğer seçeneklerdir.

4. Sıra Tedavi: Deneysel seçenekler önerilmektedir.

Hızlı döngülü olgularda tedaviyi değiştirmeden önce en az altı ay ya da 2-3 hastalık döneminin beklenmesi önerilmektedir (191).

Kanada Duygudurum ve Anksiyete Bozuklukları Sağaltım Kılavuzu, BAB 1

Koruma Tedavisi:

1. Sıra Tedavi: Monoterapi olarak: lityum, lamotrijin, divalproeks, olanzapine, ketiyapin, risperidon (uzun etkili enjeksiyon formu), aripiprazol önerilmektedir. Ekleme tedavisi olarak: Lityum veya divalproeks, ketiyapin, risperidon (uzun etkili enjeksiyon formu), aripiprazol, ziprasidon eklenebileceği belirtilmiştir.

2. Sıra Tedavi: Monoterapi olarak karbamazepin, paliperidon (uzun salınımlı) önerilmiştir. Kombinasyon tedavisi olarak ise lityum+divalproeks, lityum+karbamazepin, lityum veya divalproeks+olanzapin, lityum+risperidon, lityum+lamotrijin, OFK seçenekler arasındadır.

3. Sıra Tedavi: Monoterapi olarak asenapin, ekleme tedavi olarak ise fenitoin, klozapin, EKT, topiramet, omega-3-yağ asitleri, okskarbazepin, gabapentin, asenapin önerilmiştir.

Kılavuza göre önerilmeyen seçenekler açısından tekli tedavide gabapentin, topiramet, AD'lar, ekleme tedavisinde ise flupentiksol belirtilmiştir. Tedavi seçeneklerinden lamotrijin'in maniyi önlemekte sınırlı etkinliği, risperidon (uzun salınımlı), ziprasidon, aripiprazol'un özellikle mani önleyici etkisi olduğu belirtilmiştir (112).

Kanada Duygudurum ve Anksiyete Bozuklukları Sağaltım Kılavuzu, BAB 2

Koruma Tedavisi:

1. Sıra Tedavi: Lityum, lamotrijin, ketiyapin seçenekleri önerilmiştir.

2. Sıra Tedavi: Divalproeks; lityum/divalproeks/AAP+AD; ekleme ketiyapin; ekleme lamotrijin; lityum, divalproeks veya AAP'lerin ikili kombinasyonu önerilmiştir.

3. Sıra Tedavi: Karbamazepin, okskarbazepin, AAP'ler, EKT ve fluoksetin önermektedir. Kılavuza göre gabapentin önerilmemektedir (112).

BAB tedavisinde kullanılan birçok ilacın iyi bilinen çeşitli yan etkileri vardır. Lityumun terapotik indeksi dardır, böbrek ve tiroid fonksiyonlarını bozabilir, antikonvulsan ilaçlar ve AAP'ler karaciğer enzimlerini yükseltebilir, hematolojik anormalliklere yol açabilir. Ayrıca BAB hastalarında da her türlü tedaviyle metabolik sendrom ciddi bir sorundur. Bu nedenlerle tedaviye başlamadan önce kan basıncı, tiroid fonksiyonları, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri ve kan lipid profili, prolaktin düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Üç ayda bir, tam kan sayımı, kan şekeri

ve kan yağları ve şüpheli bir ilaç kullanılıyorsa prolaktin düzeyi ölçümü, altı ayda bir ise ek olarak tiroid fonksiyonları ve kan basıncı ölçümü tekrarlanmalıdır (69).

BAB depresyonda farmakoterapi başlıca tedavi olmasına rağmen, tek başına kullanımı genellikle kalıntı depresif belirtiler, ilaç uyumu ve psikososyal işleyişin düzenlenmesi için yeterli değildir (196). Bilişsel-Davranışçı-Terapi, Aile-Terapisi ve Sosyal Ritm Terapisi hem belirti hemde işlevselliğe faydalı sonuçları olan ve maliyet etkin seçeneklerdir (196, 197-199). Bilişsel-Davranışçı-Terapi'nin, BAB'da uzun dönem sonuçları iyileştirmede yardımcı olduğu bildirilmiştir (200). Nüksün erken uyarı işaretlerinin tanınmasına odaklanan psiko eğitim, ilaç yönetiminde etkili bir yardımcıdır ve BAB tanılı tüm hastalara önerilmelidir (201).



3.MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya, 2004-2014 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde yatarak tedavi gören, DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre BAB tanısı konulmuş hastaların dosyaları değerlendirmeye alınmıştır. Dosyalar geriye dönük olarak taranarak BAB 1 ve BAB 2 depresyon atağıyla yatan, 18-65 yaş aralığında 62 hasta çalışmamıza dâhil edilmiştir. Genel tıbbi duruma bağlı duygudurumu bozukluğu ve madde kullanımının yol açtığı duygudurumu bozukluğu tanılı hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Hastaların çalışma verileri BAB bozukluk depresyon tanılı hasta bilgi formu kullanılarak, hasta dosyaları ve izlenen notlar değerlendirilerek toplanmıştır. Hastaların yatıştaki son depresif atak tedavi yöntemleri değerlendirilmiştir.

Araştırma protokolü İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmıştır. Çalışma ‘Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi-2001 versiyonu’ ve ‘İyi Klinik Uygulamalar’ prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel yöntem:

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows Versiyon 17.0 yazılım programı ile yapıldı. Nicel değişkenlerin tanımlanmasında Ortalama (Ort.) +/-Standart sapma (SD), Ortanca (min.–max.), nitel değişkenlerin tanımlanmasında ise sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Nicel değişkenler Shapiro Wilk normallik testi ile test edildi. Testin sonucuna göre istatistiksel karşılaştırmalarda Unpaired t testi, Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırması Pearson Ki Kare ve Fisher’in kesin ki kare testi ile test edildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastaların Sosyodemografik Verilerinin Dağılımı

18-62 yaş aralığında, toplam 62 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 39.5 ± 11.6 idi. %53.2'si kadın (n=33), %46.8'i (n=29) erkeklerden oluşmaktaydı.

Hastaların %54.8'inin evli (n=34), %24.2'sinin bekâr (n=15), %8.1'inin boşanmış (n=5), %4.8'inin dul (n=3) ve %8.1'inin ise ayrı yaşadığı (n=5) saptandı. 15 hasta (%24.2) hiç evlilik yapmamışken, 47 hasta (%75.8) hayatları boyunca en az bir evlilik yapmışlardı. Birden fazla evlilik sayısına sahip hasta oranı %8.1 (n=5) olarak saptandı. 26 hasta (%41.9) çocuk sahibi değildi. Kalan 36 hastanın ise 3 tanesi (%4.8) tek çocuk, 7 kişi 2 çocuk (%11.3), 11 kişi 3 çocuk (%17.7), kalan 15 kişi ise (%24.1) 3'den fazla çocuğa sahip idi. 62 hastanın 3 tanesi (%4.8) yalnız yaşarken, 57 hasta (%91.9) çekirdek aile yapısında, 2 hasta ise (%3.2) geniş aile yapısında yaşamlarını sürdürmekteydi.

Hastalar arasında öğrenim durumunun değerlendirildiği tanımlayıcı analizlerde 10 hastanın okur-yazar olmadığı (%16.1), 6 hastanın sadece okur-yazar olduğu (%9.7), 18 hastanın ilkokul mezunu olduğu (%29.0), 3 hastanın ortaokul mezunu olduğu (%4.8), 18 hastanın lise eğitime sahip olduğu (%29.0) ve 7 hastanın da yüksek öğrenim gördüğü (%11.3) saptandı. Hastaların %58.1'i (n=36) çalışmamaktaydı. Çalışanlar arasında ise 5 kişi (%8.1) çiftçi, 8 kişi memur (%12.9), 2 kişi işçi (%3.2), 3 kişi öğrenci (%4.8), 5 kişi emekli (%8.1) ve 3 kişi (%4.8) serbest meslek sahibi idi. Hastalar yaşadıkları yerleşim yeri açısından incelendiğinde 37 tanesinin (%59.7) il

merkezinde yaşadığı görüldü. Kalan 25 hasta ise ilçe, kasaba ve/veya köyde (%40.3) yaşamaktaydı.

Tablo 1. Hastaların Bazı Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı

Sosyodemografik Özellikler		n=hasta sayısı	%
Cinsiyet	Kadın	33	53.2
	Erkek	29	46.8
Öğrenim Durumu	Yok	10	16.1
	Okuryazar	6	9.7
	İlkokul	18	29.0
	Ortaokul	3	4.8
	Lise	18	29.0
	Yüksek Öğrenim	7	11.3
Meslek	Çiftçi	5	8.1
	Memur	8	12.9
	İşçi	2	3.2
	Öğrenci	3	4.8
	Ev hanımı	28	45.2
	Emekli	5	8.1
	Serbest meslek	3	4.8
Medeni Durum	İşsiz	8	12.9
	Evli	34	54.8
	Bekâr	15	24.2
	Boşanmış	5	8.1
	Dul	3	4.8
Evlilik Sayısı	Ayrı	5	8.1
	0	15	24.2
	1	42	67.7
Çocuk Sayısı	2	5	8.1
	0	26	41.9
	1	3	4.8
	2	7	11.3
	3	11	17.7
	4	8	12.9
	5	3	4.8
	6	2	3.2
7	2	3.2	
Yaşadığı Yer	İl	37	59.7
	İlçe	12	19.4
	Kasaba/Köy	13	21.0
Yaşadığı Kişiler	Yalnız	3	4.8
	Çekirdek Aile	57	91.9
	Geniş Aile	2	3.2

n=hasta sayısı

Hastalık Başlangıç Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hastalarda %69.4 oranında BAB 1 %30.6 oranında BAB 2 tanısı saptandı. İstatistiksel analizlerde hastalığın ortalama başlangıç yaşının tüm gruplar arasında 26.4 ± 9.8 olduğu görüldü. Hastaneye ilk başvuru yaşı ortalaması ise 29.1 ± 10.5 idi. Hastalık başlaması ile BAB tanısı alana kadar geçen süre ortalaması 7.9 ± 8.5 yıldır. Hastalar BAB 1 ve BAB 2 tanısı alanlar olarak 2 gruba ayrıldığında ise, BAB 1 grubunda (n=43) hastalığın başlangıç yaş ortalaması 26.5 ± 9.8 , hastaneye ilk başvuru yaş ortalaması 27.8 ± 10.2 ve tanı alana kadar geçen süre ortalama 6.1 ± 7.01 yıl; BAB 2 grubunda (n=19) hastalığın başlangıç yaş ortalaması 26.3 ± 10.2 , hastaneye ilk başvuru yaş ortalaması 32.0 ± 9.5 ve tanı alana kadar geçen süre ortalama 12.0 ± 10.3 yıl idi. İki grup arasında tanı alana kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Hastaların DDD ilaçlar açısından değerlendirildiğinde, ilk DDD alma yaş ortalaması tüm hastalarda 33.6 ± 12.0 idi. Hastalar BAB 1 ve BAB 2 tanısı alanlar olarak 2 gruba ayrıldığında ise, BAB 1 grubunda ilk DDD alma yaş ortalaması 31.7 ± 11.3 , BAB 2 grubunda ilk DDD alma yaş ortalaması ise 38.1 ± 12.6 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Hastalık süresi açısından incelendiğinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tüm grupta ortalama hastalık süresi 13.1 ± 8.3 yıl, BAB 1 tanısı olan grupta 12.4 ± 7.3 yıl, BAB 2 tanısı olan grupta ise ortalama 14.8 ± 10.3 yıl olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Hastalık Başlangıcı ile İlgili Bazı Özelliklerinin Tanı Bakımından Karşılaştırılması

	Tüm Grup (n= 62) ort±SS	BAB 1 (n= 43) ort±SS	BAB 2 (n= 19) ort±SS	p
Yaş	39.5 ± 11.6	38.9 ± 11.4	41.1 ± 12.2	$p > 0.05$
Hastalık başlangıç yaşı	26.4 ± 9.8	26.5 ± 9.8	26.3 ± 10.2	$p > 0.05$
İlk başvurma yaşı	29.1 ± 10.5	27.8 ± 10.2	32.0 ± 9.5	$p > 0.05$
BAB tanısı alana kadar geçen süre (yıl)	7.9 ± 8.5	6.1 ± 7.01	12.0 ± 10.3	$p < 0.05$
İlk duygudurum düzenleyicisi alma yaşı	33.6 ± 12.0	31.7 ± 11.4	38.1 ± 12.6	$p < 0.05$
Hastalık süresi (yıl)	13.1 ± 8.3	12.4 ± 7.3	14.8 ± 10.3	$p > 0.05$

Çalışmamızda hastaların %33.9'unda ilk atak başlangıcında bir yaşam olayı olduğu belirlenmiştir. Yaşam olayları içerisinde sıklık sırasına göre düşük/doğum veya gebeliği sonlandırma amaçlı endometrial küretaj (%8.1) ilk sırayı almaktadır. Yaşam olay çeşitleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların İlk Atakla İlişkili Olarak Belirttikleri Yaşam Olaylarının Dağılımı

Yaşam olayı	n	%
Düşük/endometrial küretaj/doğum	5	8.1
Askerlik	3	4.8
Birinci derece yakın kaybı	3	4.8
Birinci derece yakının kaza/hastalığı	3	4.8
Eşten ayrılma/boşanma	3	4.8
Sevgiliden ayrılma	2	3.2
Kaza/ekonomik zorluklar	2	3.2
Total	21	33.9

4.3. İlk Atak Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hastaların ilk ataklarında aldıkları tanıları değerlendirildiğinde %48.4'ünün (n= 30) ilk atak tanısının depresyon, % 30.6'sının ise (n= 19) mani olduğu saptandı. Tüm hastalar açısından ilk atak tanıları arasında en sık depresyon saptanırken, hastalar BAB 1 ve BAB 2 olmak üzere 2 gruba ayrıldığında, BAB 1 grubunda en sık ilk atak tanısının %44.2 ile (n=19) mani olduğu görüldü. BAB 2 grubunda ise %89.4 ile (n=17) depresyon en sık ilk atak tanısı idi (Tablo 4).

Tüm hasta grubunda ilk ataklar belirti özellikleri açısından incelendiğinde %43.5'inde psikotik, %25.8'inde melankolik, %12.9'unda atipik, %6.5'inde postpartum özellikler olduğu saptandı. Hastaların ilk atak tanıları tablo 4'de ve ilk atak klinik özellikleri tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların İlk Atak Tanılarının Dağılımı

	Tüm hasta grubu (n= 62)	BAB 1 (n= 43)	BAB 2 (n= 19)
Mani	19 (%30.6)	19 (%44.2)	0 (%0)
Karma	6 (%9.7)	6 (%14.0)	0 (%0)
Hipomani	3 (%4.8)	2 (%4.7)	1 (%5.3)
Depresyon	30 (%48.4)	13 (%30.2)	17 (%89.4)
Distimi	2 (%3.2)	1 (%2.3)	1 (%5.3)
Ayırt edilemeyen	2 (%3.2)	2 (%4.7)	0 (%0)

Tablo 5. Tüm hastalarda ilk atak belirti özelliklerinin dağılımı

	Tüm hasta grubu (n= 62)	%
Postpartum Özellik	4	%6.5
Psikotik Özellik	27	%43.5
Katatonik Özellik	0	%0
Melankolik Özellik	16	%25.8
Atipik Özellik	8	%12.9

Hastaların ilk atakta doğru tanı alma oranlarına bakıldığında hastaların %19.4'ünün doğru tanı aldığı, %30.6'sının ise başvuru yapmamış olduğu belirlenmiştir. Hastaların ilk ataklarında aldıkları yanlış tanıları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların İlk Atak Yanlış Tanı Dağılımı

Tanı	Tüm hastalar (n= 62)	BAB 1 (n= 43)	BAB 2 (n= 19)
Doğru tanı	12 (%19.4)	12 (%27.9)	0 (%0)
Kısa Psikotik Atak	10 (%16.1)	10 (%23.3)	0 (%0)
Prepsikoz	2 (%3.2)	2 (%4.7)	0 (%0)
Şizofreni	3 (%4.8)	3 (%6.9)	0 (%0)
Uyum Bozukluğu	1 (%1.6)	0 (%0)	1 (%5.3)
Unipolar Depresyon	15 (%24.2)	8 (%18.6)	7 (%36.8)
Başvurusuz	19 (%30.6)	8 (%18.6)	11 (%57.9)

Tüm hasta grubunda bakıldığında %95.2'si ilk atak sonunda düzelme göstermişlerdir. Hastaların ilk atakta %30.6'sı tedavi almazken, %37.1'i AP, %16.1'si AD, %9.7'si AP-AD kombinasyonu, %4.8'i AP-DDD kombinasyonu, %1.6'sı EKT kullanmışlardır. Hastaların ilk ataklarında aldıkları tedaviler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Tüm hasta grubunda ilk atak tedavilerinin dağılımı

	AD	AP	AD+AP n%	AP+DDD n%	EKT n%
Tüm hasta grubu (n=62)	10 (%16.1)	23 (%37.1)	6 (%9.7)	3 (%4.8)	1 (%1.6)
İlk atak depresyon (n:30)	9 (%14.5)	1 (%1.6)	6 (%9.7)	0 (%0)	0 (%0)
İlk atak Mani (n:19)	0 (%0)	14 (%22.6)	0 (%0)	3 (%4.8)	1 (%1.6)
İlk atak Karma (n:6)	0 (%0)	6 (%9.7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
İlk atak Hipomani (n:3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
İlk atak Distimi (n:2)	1 (%1.6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Ayırtedilemeyen (n:2)	0 (%0)	2 (%3.2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

AD: Antidepresan, AP: Antipsikotik

4.4. Hastalık Dönemleri

Hastaların geçirdikleri ortalama atak sayısı 8.5 ± 6.0 idi. Hastaların ortalama depresif atak sayısı 4.0 ± 3.5 , manik atak sayısı 1.8 ± 2.1 , karma atak sayısı 0.7 ± 1.4 , hipomanik atak sayısı 1.9 ± 3.1 olarak bulunmuştur. BAB 2 tanılı hastaların geçirdikleri ortalama depresif ve hipomanik dönem sayıları BAB 1 tanılı hastalardan anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). BAB 1 ve BAB 2 tanılı hastalar psikotik özellikli depresif atak sayısı açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Geçirilmiş ataklar bakımından tanı gruplarının karşılaştırması tablo 8’de sunulmuştur. Hastaların psikiyatri servisine yatış sayısı ortalaması sırası ile 3.8 ± 2.4 , 2.4 ± 1.4 idi. BAB 1 grubunun yatarak gördüğü tedavi sayı ortalamasının BAB 2 grubundan daha fazla olduğu bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo 8. Hastalık Gruplarının Geçirilmiş Ataklar Bakımından Karşılaştırması

Geçirilmiş ataklar	Tüm Hastalar (n=62) (ort±SD)	BAB 1 (n=43) (ort±SD)	BAB 2 (n=19) (ort±SD)	p
Ortalama Hastalık Süresi (yıl)	13.1 ± 18.3	12.4 ± 7.3	14.8 ± 10.3	$p > 0.05$
Toplam Atak Sayısı	8.5 ± 6.0	7.9 ± 6.5	9.9 ± 4.6	$p > 0.05$
Manik Atak Sayısı	1.8 ± 2.1	2.7 ± 2.1	0	$p < 0.05$
Depresif Atak Sayısı	4.0 ± 3.5	3.1 ± 3.3	6.1 ± 3.2	$p < 0.05$
Karma Atak Sayısı	0.7 ± 1.4	1.0 ± 1.7	0	$p < 0.05$
Hipomanik Atak Sayısı	1.9 ± 3.1	1.0 ± 3.1	3.8 ± 2.2	$p < 0.05$
Psikiyatri Servisine Yatış Sayısı	3.8 ± 2.4	4.5 ± 2.5	2.4 ± 1.4	$p < 0.05$
Kliniğimize Yatış Sayısı	2.4 ± 1.4	2.7 ± 1.5	1.6 ± 0.8	$p < 0.05$

4.5. Hastalık Süreci ile İlgili Klinik Özellikler

Hastaların %37.1’i erken (yirmi yaş ve altı) %6.5’i geç (45 yaş ve sonrası) başlangıçlı idi. %69.4’ü hasta BAB I tanısına sahipti. Geçirmiş olukları toplam atakların %64.5’i psikotik, %6.5’i hızlı döngülü, %14.5’i postpartum, %16.1’i mevsimsel, %77.4’ü melankolik ve %27.4’ü atipik özellik göstermekteydi. Tüm hastaların özkıyım girişimlerinin sayı ortalaması 0.7 ± 1.05 ’di. Hastaların %40.3’ünün en az bir kez özkıyım girişiminde bulunduğu ve girişimlerin en sık depresif (%84.4) ve karma (%28.0) atakta

gerçekleştiği saptandı. Hastalık süreci ve özkıyım girişimleri ile ilgili klinik özellikler tablo 9 ve tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların Hastalık Sürecinde Atak Özellikleri

	Tüm hasta grubu (n= 62)	%
Postpartum Özellik	9	%14.5
Psikotik Özellik	40	%64.5
Katatonik Özellik	0	%0
Melankolik Özellik	48	%77.4
Atipik Özellik	17	%27.4
Hızlı Döngü	4	%6.5
Mevsimsel Özellik	10	%16.1
Özkıyım girişimi	25	%40.3

Tablo 10. Özkıyım Girişimi ile İlgili Verilerin Dağılımı

	Özkıyım Girişimi	Var n=25 (%40.3)	Yok n=37 (%59.7)
Özkıyım girişimi sayısı	1 kez	14 (%56.0)	-
	2 kez	6 (%24.0)	-
	3 kez	3 (%12.0)	-
	4 kez	2 (%8.0)	-
Özkıyım girişiminin gerçekleştiği atak	Manik atak esnasında	0 (%0)	-
	Karma atak esnasında	7 (%28.0)	-
	Depresif atak esnasında	21 (%84.0)	-
Özkıyım girişiminin şekli	ilaçla	21	-
	Ası	3	-
	Yüksekten atlama	3	-

Hastalık süreci değerlendirildiğinde hastaların %27.4’üne EKT uygulandığı görüldü. Hastaların toplam atak sayısı ortalaması 8.5 ± 6.0 , EKT uygulanan atak sayısı ortalaması 0.4 ± 0.9 ’dur.

4.6. Hastaların Öz ve Soygeçmiş Özellikleri

Hastaların %37.1'inde psikiyatrik eş tanı bulunmaktaydı. Psikiyatrik eş tanısı olan hastalarda en sık YAB (%26.1) görülmekteydi. Hastaların psikiyatrik eş tanı dağılımı tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Tüm hasta grubunda psikiyatrik eş tanı dağılımı

Psikiyatrik Eş Tanı	n	%
YAB	6	26.1
OKB	4	17.4
Kişilik Bozukluğu	4	17.4
Panik Bozukluk	3	13.0
Alkol Kullanımı/Bağımlılık	2	8.7
PTSB	1	4.3
Diğer (Sınır Mental Kapasite)	3	13.0
Toplam	23	100

Hastaların %37.1'inde en az bir tıbbi eş tanı bulunmaktaydı. En sık hipertansiyon (%8.1) ve hipotroidi (%8.1) eşlik etmekteydi. Hastaların %6.5'inde dermatolojik hastalık, %3.2'sinde diyabetes mellitus (DM), % 3.2'sinde astım bronşiyale, , % 3.2'sinde diyabetes insipitus, % 3.2'sinde kardiyak aritmi, % 1.6'sında hiperlipidemi, % 1.6'sında migren, % 1.6'sında MS, % 1.6'sında demans, % 1.6'sında osteoporoz, % 1.6'sında erektil disfonksiyon tanısı bulunmaktadır. Hastaların tıbbi eş tanı dağılımları tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların Tıbbi Eş Tanı Dağılımı

Tıbbi Eş Tanı	n	%
Yok	29	62.9
HT	5	8.1
Hipotroidi	5	8.1
Dermatolojik Hastalık	4	6.5
Kranial MR Anormalliği	3	4.8
DM	2	3.2
Astım bronşiyale	2	3.2

Diyabetes İnsipitus	2	3.2
Prostat Hipertrofisi	2	3.2
Kardiyak aritmi	2	3.2
Hiperlipidemi	1	1.6
Migren	1	1.6
MS	1	1.6
Demans	1	1.6
Osteoporoz	1	1.6
Eretil Disfonksiyon	1	1.6

Hastaların %54.8'inin birinci ya da ikinci derecede yakınlarında psikiyatrik hastalık bulunmaktaydı. Hasta yakınlarında en sık BAB ve unipolar depresyon tanısı vardı. Ailede psikiyatrik hastalık özellikleri tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Ailede Psikiyatrik Hastalık Dağılımı

		n	%	
Ailede Psikiyatrik Öykü		Var	34	54.8
		Yok	28	45.2
Ailede Psikiyatrik Tanılar	Birinci Derece Yakında	BAB	17	27.4
		Unipolar	6	9.7
		Şizofreni	3	4.8
		Şizoafektif Bozukluk	1	1.6
		Alkol/Madde Bağımlılığı	1	1.6
		Toplam	28	45.2
		İkinci Derece Yakında	BAB	8
	Anksiyete Bozukluğu		3	4.8
	Şizofreni		3	4.8
	Şizoafektif bozukluk		2	3.2
	Unipolar Depresyon		2	3.2
	Özkıyım		1	1.6
	Total		19	30.6

4.7. Yatış Klinik Özellikler

BAB depresif atak tanılı hastaların %24.2'si psikotik, %3.2'si hızlı döngülü, %3.2'si postpartum, %8.1'i mevsimsel, %62.9'u melankolik ve %12.9'u atipik özellik göstermekteydi. Hastaların %17.7'si özkıyım girişiminde bulunmuş, %35.4'ünde özkıyım düşüncesi vardı. Hastaların klinik özellikleri tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. BAB Depresif Atak Tanılı Hastaların Klinik Özelliklerinin Dağılımı

	Tüm hasta grubu (n= 62)	BAB 1 (n= 43)	BAB 2 (n= 19)
Postpartum Özellik	2 (%3.2)	1 (%2.3)	1 (%5.3)
Psikotik Özellik	15 (%24.2)	12 (%27.9)	3 (%15.8)
Katatonik Özellik	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Melankolik Özellik	39 (%62.9)	23 (%53.5)	16 (%84.2)
Atipik Özellik	8 (%12.9)	8 (%18.6)	0 (%0)
Hızlı Döngü	2 (%3.2)	1 (%2.3)	1 (5.3)
Mevsimsel Özellik	5 (%8.1)	1 (%2.3)	4 (%21.1)
Özkıyım girişimi	11 (%17.7)	8 (%18.6)	3 (%15.8)
Özkıyım düşüncesi	22 (%35.4)	16 (%37.2)	6 (31.6)

Hastaların %17.6'sında başlangıçta yaşam olayı vardır. Yaşam olayı dağılımları tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların Yatış Ataklarıyla İlişkili Yaşam Olayı Dağılımları

Yaşam Olayları	N	%
Düşük/EndometrialKüretaj/Doğum	2	3.2
Birinci Derece Yakın Ölümü	2	3.2
Birinci Derece Yakın Kaza ya da Hastalık	3	4.8
Eşinden Ayrılma/Boşanma	3	4.8
Göç	1	1.6
Toplam	11	17.6

Yatış öncesinde hastaların %59.7'sinde düzenli psikiyatrik ilaç kullanımı vardı. Düzenli psikiyatrik ilaç kullanan %11.3 hasta DDD kullanmamaktaydı. DDD kullanmayan %25.8, yetersiz dozda DDD kullanan %43.5 iken, yeterli dozda ve etkin kan düzeyinde DDD kullananların oranı %30.6'dır.

Yatış öncesi hastaların %48.3'ü valproik asid, %27.4'ü lityum, %11.2'si ikili DDD kullanmaktaydı. Hastaların %20.9'unda AD kullanımı vardı. Hastaların %4.8'i ikili AD kullanmaktaydı. AD kullanan hastaların %46.2'sinde beraberinde DDD kullanımı vardı. Bu hastaların %50'si etkin dozda DDD kullanmaktaydı. Hastaların ketiyapin kullanımı %25.8 olup çoğunluğu (%19.5) 150 mg ve altında kullanmaktaydı. Bir hastanın depo AP kullanımı mevcuttu. Yatış öncesi kullanılan psikiyatrik ilaçların dağılımı tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Yatış Öncesi Kullanılan Psikiyatrik İlaç Dağılımı

	Psikotrop İlaç	Ortalama Doz (mg)	n	%	
DDD	Lityum	960	10	16.1	
	ValproikAsid	840	25	40.3	
	Lamotrijin	75	2	3.2	
	Karbamazepin	800	2	3.2	
	Lityum + ValproikAsid	900+1000	5	8.1	
	Lityum +Lamotrijin	1200+50	1	1.6	
	Lityum + Karabamazepin	600+800	1	1.6	
AP	Atipik	Risperidon	2.2	13	20.9
		Aripiprazol	9	5	8.06
		Olanzapin	11	10	16.1
		RisperidonDep50mg/ay	50	1	1.6
		Ketiyapin	198.4	16	25.8
		Paliperidon	9	1	1.6
	Tipik	Klorpromazin	100	1	1.6
BZ	Alprozolam	1	4	6.4	
AK	Biperiden	3.5	4	6.4	
AD	Venlefaksin	112.5	4	6.4	
	Fluoksetin	20	3	4.8	
	Essitopram	20	2	3.2	
	Sertralın	50	1	1.6	
	Sertralın + Amitriptilin	50+25	1	1.6	
	Paroxetin+ Mirtazapin	20+30	1	1.6	
	Mirtazapin	30	1	1.6	

DDD: Duygudurum Düzenleyici, AD: Antidepresan, AP: Antipsikotik,
BZ: Benzodiazepin,AK: Antikolinergik

4.8. Tedavi Özellikleri

Hastaların yatış süresi ortalaması 26.3 ± 10.9 'du. Hastaların 12'sine (%8) yatışta EKT uygulanmıştı. EKT seans sayısı 6-10 arasında olup ortalama EKT seans sayısı 8.1 ± 1.7 idi.

Yatış sırasında hastaların %41.9'u ikili DDD kullanmaktaydı. Hastaların %50'sinde lityum (%8.1'i tekli, %41.9'u diğer DDD ile birlikte), %74.2'ünde valproik asid (%46.8'i tekli, %27.4'ü lityum ile birlikte), %12.9'unda lamotrijin (%1.6 tekli, %10.5 lityum ile birlikte), %3.2'sinde karbamazepin (lityum ile birlikte) kullanılmaktaydı. Bir hastada DDD kullanılmamıştı, bu hastanın ataklar arası remisyon süresinin 7 yıldan uzun olduğu görüldü.

Hastaların % 3.2'si AD kullanmaktaydı. AD kullanılan hastaların birinde OKB, diğerinde YAB eş tanısı bulunmaktaydı. Hastaların ketiyapin kullanımı %66.1 olup çoğunluğu (%48.3) 300 mg ve üzerinde kullanmaktaydı. Hastaların %70.9'u benzodiazepin/hipnotik kullanmıştır. Yatışta benzodiazepin kullanımı %66.1'di. Yatışta kullanılan psikiyatrik ilaçların dağılımı tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17.Hastaların Yatışta kullandıkları Psikiyatrik İlaçların Dağılımı

		Ortalama Doz (mg)	n	%	
DDD	Lityum	1080	5	8.1	
	Valproik Asid	1017	29	46.8	
	Lamotrijin	100	1	1.6	
	Lityum + Valproik Asid	900+941	17	27.4	
	Lityum + Lamotrijin	1071+107	7	11.3	
	Lityum + Karbamazepin	750+800	2	3.2	
AP	Atipik	Risperidon	2.2	13	20.9
		Amisülpirid	400	1	1.6
		Aripiprazol	12	10	16.1
		Olanzapin	9.2	6	9.6
		Ketiyapin	319.5	41	66.1
		Klozapin	175	1	1.6
	Tipik	Haloperidol	5.6	3	4.8
BZ	Alprozolam	1.3	41	66.1	
	Zopiklon	7.5	10	16.1	
AK	Biperiden	4	4	6.4	
AD	Sertralin	25	2	3.2	
Diğer	Propranolol	40	4	6.4	

DDD: Duygudurum Düzenleyici, AD: Antidepresan, AP: Antipsikotik,

BZ: Benzodiazepin,AK: Antikolinergik, n: hasta sayısı

Hastaların yatış sırasında %3.2'inde (2 hasta) hipomanik kayma gelişmiştir. Bu hastalardan birinin EKT almakta olduğu, diğerinin ise anksiyete bozukluğu ek tanısıyla tedaviye sertralin eklendiği belirlenmiştir.

Hastaların yatış süresi ortalaması 26.3 ± 10.9 'du. EKT kullanımının yatış süresini etkilediği, EKT uygulanlarda yatış süresinin (34.8 ± 9.1) EKT uygulanmayan hastalardan (25.1 ± 10.7) daha uzun olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). AD, benzodiazepin/hipnotik, ketiyapin veya ketiyapin dışındaki AP kullanımının yatış süresine etkisi anlamlı bulunamamıştır. Hastalar DDD kullanımı açısından değerlendirildiğinde, DDD kullanılmaması, tekli DDD kullanımı ve mevcut kombinasyonları arasında yatış süresi açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Hastalar ketiyapin+DDD kullanımı açısından değerlendirildiğinde ketiyapin eklenmiş olan valproik asid, lityum, lityum+valproik asid, lityum+lamotrijin kullanan hastalar arasında yatış süresi açısından farklılık saptanamamıştır.

Tablo 18. Taburculukta Önerilen Psikiyatrik ilaçların Dağılımı

		Ortalama Doz (mg)	n	%	
DDD	Lityum	1020	5	8.1	
	Valproik Asid	1000	29	46.8	
	Lamotrijin	100	1	1.6	
	Lityum +Valproik Asid	900+941	17	27.4	
	Lityum + Lamotrijin	1071+114	7	11.3	
	Lityum + Karbamazepin	750+800	2	3.2	
AP	Atipik	Risperidon	1.5	2	3.2
		Amisülpirid	200	1	1.6
		Aripiprazol	14.4	8	12.9
		Olanzapin	15	1	1.6
		Ketiyapin	285	40	64.5
		Klozapin	175	1	1.6
BZ	Alprozolam	1	1	1.6	
AK	Biperiden	4	1	1.6	
AD	Sertralin	25	1	1.6	
Diğer	Propranolol	4	2	3.2	

Taburculukta yatış sırasında kullanılan DDD'lerin aynı oranda devam ettiği AP, benzodiazepin/hipnotik kullanım oranlarının azaldığı görülmüştür. Taburculukta yatış sırasında kullanılan risperidon (%20.9, %3.2), aripiprazol (%16.1 %12.9), olanzapin (%9.6-%1.6) kullanım oranının azaldığı görülmüştür. Taburculukta ketiyapin %64.5 oranında kullanılmıştır. Yatışta kullanılan haloperidol (%4.8)'un taburculuk sırasında kullanılmadığı, amisülpirid (%1.6) ve klozapinin (%1.6)'nin aynı oranda devam ettiği bulunmuştur. Ketiyapin yatışta (319.5 mg/gün) hastaların %66'ünde kullanılırken, taburculukta (285 mg/gün) hastaların %64.5'inde kullanımına devam edildiği görülmüştür. Taburculukta AD kullanımı %1.6'dır.

Yatış sırasında hastaların %70.9'u benzodiazepin/hipnotik kullanmıştır. Alprozolam (1.3 mg/gün) %66.1 oranında, zopiklon (7.5 mg/gün) %16.1 oranında kullanıldığı, taburculukta ise benzodiazepin/hipnotik kullanım oranlarının azaldığı görülmüştür (alprozolam %1.6).

Hastaların taburculuk öncesi ikili DDD kullanım oranı %11.2 iken yatış sırasında ve taburculukta bu oran %58.1 dir. İkili DDD kullanımı tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. İkili DDD Kullanımı Dağılımı

İkili DDD kullanımı		n	%
Yatış öncesi	Var	7	11.2
	Yok	55	88.8
Yatış	Var	26	41.9
	Yok	36	58.1
Taburculuk	Var	26	41.9
	Yok	36	58.1

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 39.5 ± 11.6 olup, %53.2'si kadın %46.8'i erkeklerden oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalamalarının analiz edildiği çalışmaların birinde yaş ortalaması 37.9 ± 13.2 , cinsiyet dağılımı ise %47'si kadın, %53'ü erkek olarak saptanmıştır (202). Diğer çalışmalarda ise bu oranlar 42.3 ± 13.9 yaş ortalaması ile %58. kadın, %42 erkek (203), 45.96 ± 12.85 yaş ortalaması ile %56 kadın, %44 erkek (204), 44.2 ± 16.0 yaş ortalaması ile %58 kadın, %42 erkek (205), 41.5 ± 12.9 yaş ortalaması ile %57 kadın, %43 erkek (206) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalamasının diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği görülmektedir. BAB'un her iki cinsiyette de eşit oranda görüldüğü bilinmektedir (19). Çalışmamıza alınan hasta grubunun cinsiyet dağılımı da bu veriyi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hastaların %54.8'inin evli, %16.2'sinin boşanmış veya ayrılmış olduğu görüldü. Birden fazla evlilik sayısına sahip hasta oranı %8.1 idi. Yapılan çeşitli çalışmalarda evlilik oranları %59.5 (25), %53.3 (207), %47.6 (202), %48 (205), % 57.6 (206) olarak belirtilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise hastalarda iki ve üzeri evlilik oranının %15.2 olduğu raporlanmıştır (25). STEP-BD çalışmasında hastaların medeni durum açısından değerlendirildiğinde yaklaşık üçte birinin hiç evlenmemiş ve % 20 üzerinde boşanmış veya ayrılmış olduğunu bildirilmiştir (208). Hem bizim çalışmamızın hem de diğer çalışmaların verileri incelendiğinde BAB hastalarının yüksek evlilik oranlarına sahip olduğu, ancak yine aynı derecede yüksek boşanma oranları olduğu görülmüştür. Bu durum hastaların manik ve /veya hipomanik dönemdeki partner arayışının artması ve dışa dönük ilişki paternleri ile ama aynı zamanda ilişkiyi sürdürmekteki güçlükleri ile açıklanabilir.

Hastalar arasında öğrenim durumu değerlendirildiğinde hastaların %16.1'inin okur-yazar olmadığı, %9.7'sinin okur-yazar, %29.0'ın ilkokul mezunu, %4.8'inin ortaokul mezunu, %29'unun lise ve %11.3'ünün ise yüksek öğrenim mezunu olduğu saptandı. Bununla beraber %58.1'inin çalışmadığı görüldü. BAB hastalarında eğitim seviyesinin yüksek olduğunu belirten çalışmalar olmakla birlikte (208, 209), yatan BAB hastalarında yapılan bir çalışmaya göre hastalarda genel nüfusa göre eğitim seviyesi benzer, sosyal ve mesleki işlevselliği daha düşük olduğu belirtilmektedir. Hızlı döngü ve tekrarlayan depresif atakların düşük eğitim düzeyi ile ilişkili klinik özellikler olduğu belirtilmiştir (210). Çalışmamızda saptanan eğitim düzeyleri de bu verileri destekler niteliktedir. Hastaların sadece üçte birinin tam zamanlı olarak çalışabildiği raporlanmıştır (211). Geniş kapsamlı diğer bir çalışmada ise % 49'unun çalıştığı belirtilmektedir (212). İleriye dönük gözlemsel bir başka çalışma, başlangıçta hastaların %41'inde olan çalışma kaybının iki yıl sonra değerlendirildiğinde % 69 oranında görüldüğü belirtilmiştir (213). Bizim verilerimiz doğrultusunda da BAB'da iş gücü kaybının yüksek oranlarda olduğu söylenebilir.

Çalışmamıza katılan hastaların %69.4'ü BAB 1, %30.6'sı ise BAB 2 tanısına sahipti. BAB 1 tanısı olan grubun BAB 2 tanısı olan gruba göre depresyon tanısıyla kliniğimize yatış sayısı daha fazla idi. Literatürde bu bulguyla uyumlu olarak BAB 1 hasta grubunun depresif atak ile hastaneye yatışının daha fazla olduğu bildirilmiştir (214). Bu veriler doğrultusunda BAB 1 tanılı hastaların, geçirilen depresif atakların daha ağır seyrettiği ve hastaneye yatış gerektirdiği söylenebilir.

Çalışmamızda hastalığın başlangıç yaş ortalaması 26.4 ± 9.8 yıl olarak saptandı. Yapılan başka çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak hastalığın başlangıç yaş ortalaması 22 yıl (214), 22.8 yıl (59), 23 yıl (215), 24.7 yıl (216), 25.3 yıl (203), 27.7 yıl (217), 28.5 yıl (205), olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda BAB 1 ve BAB 2 grupları arasında başlangıç yaş ortalaması açısından fark bulunamadı. Benzer olarak BAB 1 ve BAB 2 hastalarında hastalık başlangıç yaşlarının benzer olduğunu bildiren çalışmalar olmakla beraber (49, 61, 17, 218, 214) çelişkili olarak BAB 2'nin BAB 1'e göre daha geç başladığını (24, 52, 205, 219) ve daha erken başladığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (44). Bu çelişki çalışmalar arasında ki metodolojik farklılıklardan ve örneklem sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda tüm hastalarda hastalık başlangıcı ile BAB tanısı alana kadar geçen süre ortalaması 7.9 ± 8.5 yıl olarak belirlendi. Literatürde de hastalık başlangıcından tanı alana kadar geçen süre ortalama 8 yıl olarak belirtilmektedir (220,

221). Veriler bizim sonuçlarımızla uyumludur. Hastalık başlangıcı ile tanı alma arasında ortalama 8 yıl gibi uzun bir sürenin olması hastaların hastaneye geç başvurmalarına ya da yanlış tanı almalarına bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamızda BAB 1 ve BAB 2 tanılı hasta grupları arasında hastalığın başlangıç yaşı ve başvuru yaşının benzer olduğu ancak BAB 2 tanılı hastaların BAB 1'e göre daha geç tanı aldıkları ve daha geç DDD başlandığı saptandı. Benzer olarak BAB 2'nin daha geç tanı aldığı (202), hastalık başlangıcından DDD alana kadar geçen sürenin daha uzun olduğu belirtilmiştir (203, 219). Bir çalışmada da ilk atak tanının depresyon olmasının DDD başlanana kadar geçen süreyi uzattığı bildirilmiştir (203). Çalışmamızın sonuçlarında da BAB 2 tanılı hastaların ilk atak tanılarının %89.4 oranında depresyon olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında BAB 2 hastaların ilk ataklarının depresyon olması geç tanı ve DDD başlanana kadar geçen sürenin uzun olmasının nedeni olarak düşünülebilir. Ayrıca BAB 2'de BAB 1'e göre DDD kullanım oranlarının daha düşük olduğu da belirtilmektedir (44, 222). Çalışmalar BAB'da erken tanı ve tedavinin önemine işaret etmektedirler. Yanlış tanı, tanı ve DDD başlama tedavisinin gecikmesi genellikle kronikleşme, sakatlık ve artmış mortaliteye (223), hızlı döngü, AD'nin indüklediği mani gibi afektif insitabiliteye (203), özkıyım riskinde artışa yol açmaktadır (224, 204). Hastalarda yanlış tanının ilerleyen atak sayısı ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (225).

Yapılan analizlerde tüm hasta grubuna bakıldığında da ilk atak tanısının en sık depresyon (%48.4), ikinci sırada manik atak (% 30.6) olduğu görülmektedir. Bu sonuç literatürde yer alan diğer çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir (52, 203, 205). Ancak hastalar BAB 1 ve BAB 2 tanılı hastalar olarak 2 gruba ayrıldığında, BAB 1 tanılı hasta grubunda ilk atak tanısının sırasıyla %44.2'sinin mani, %30.2'sinin depresyon, %14.0'ının karma ve %4.7'sinin hipomani olduğu saptandı. BAB 2 den farklı olarak BAB 1 tanılı hasta grubunda ilk atağın sıklıkla manik atak şeklinde ortaya çıktığı görülmektedir. Benzer sonuçlar raporlayan çalışmalar olmakla beraber (24), aksine BAB 1 tanılı hastaların ilk atak tanısının %46.4 ile en sık depresyon olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (205). Çalışma sonuçları arasındaki bu çelişki metodolojik farklılık ve örneklem sayısının değişkenliğine bağlı olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarında ilk atakta hastaların %43.5'inde psikotik belirtiler saptandı. Çeşitli çalışmalarda hastalarda ilk ataklarında psikotik özellik varlığı %23.8 (203), %14.5 (52), %9 (24) %8 (205) oranlarında bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımızın belirtilen oranlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada psikotik semptomun erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (61). Çalışmamıza

dahil edilen hastaların %37.1'inin yirmi yaş ve altında olması, ilk atakta psikotik belirti varlığının diğer çalışmalara göre daha yüksek oranlarda görülmesini açıklayabilir.

Yapılan çalışmalar BAB'da hastaların %52 (225), %69 (46), %75 (226), 80 (202) oranında yanlış tanı aldıkları belirtmektedir. Bu bağlamda biz de hastaların ilk ataklarında aldıkları tanıların, uzunlamasına izlem sırasında ne düzeyde değiştiğine bakarak, yanlış tanı alma oranlarına baktık. Tüm hasta grupları değerlendirildiğinde sadece %19.4'ünün doğru tanı aldığı ve bu hastaların tanılarının BAB 1 olduğu görüldü. En fazla konulan yanlış tanı ise %24.2 ile unipolar depresyon, ikinci sırada ise %16.1 ile kısa psikotik atak idi. BAB 2 hasta grubunda ilk atakta yanlış tanı oranları daha yüksek idi ve en fazla konulan yanlış tanı yine %36.8 ile unipolar depresyon olarak belirlendi. Yapılan çalışmalarda BAB hastalarında unipolar depresyon yanlış tanısı konmasının sık olduğu bildirilmiştir (47). Bir çalışmada hastaların ilk ataklarında %62'sinin unipolar depresyon, %41'inin şizofreni (226) tanısı aldığı, diğer bir çalışmada ise %36.4'ünün unipolar depresyon, %6.4'ünün şizofreni, %15.9'unun da kısa psikotik atak tanısı aldığı belirtilmektedir (202).

Hastaların ilk ataklarında aldıkları tedavi protokolünü inceleyen analizlerde %37.1'inin AP, %16.1'inin AD, %9.7'sinin AP-AD kombinasyonu, %4.8'inin AP-DDD kombinasyonu kullandıkları ve %1.6'sına da EKT uygulandığı saptandı. Yapılan bir başka çalışmada, hastaların ilk ataklarında %44.4'ünün AD, %67.2'ünün AP, %39.7'sinin DDD, %30'unun anksiyolitik kullandığı belirtilmiştir (202). Sonuçlar karşılaştırıldığında hastalarımızda AD kullanım oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların ortalama hastalık süreleri olan 13.1 ± 18.3 yılda ortalama 8.5 ± 6.0 atak geçirdikleri saptandı. Bu atakların ortalama 4.0 ± 3.5 tanesi depresif atak, 1.8 ± 2.1 tanesi manik atak, 0.7 ± 1.4 tanesi karma atak ve 1.9 ± 3.1 tanesi hipomanik atak olarak belirlendi. Hastalık süresi boyunca ortalama hastaneye yatış sayısı 3.8 ± 2.4 idi. Ortalama hastalık süresi (13.1 ± 18.3) boyunca en fazla depresif atak geçirildiği görülmektedir. Bu veriler benzer çalışmaların sonuçları ile uyumludur (203). 10 yıllık uzun dönem gözlem çalışması tüm hastaların ortalama depresif atak sayısı 3.5 ± 3.4 , manik atak sayısı 3.3 ± 3.1 , BAB 1 hastaların geçirdikleri ortalama atak sayısı 7.7 ± 5.2 olarak belirtilmiştir (227). Çalışmamızda BAB 2 tanılı hastaların geçirdikleri ortalama depresif ve hipomanik dönem sayılarının, BAB 1 tanılı hastalardan anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak yapılan bir çalışmada BAB 1'de depresif atak ortalamasının daha fazla olduğu bildirilmiştir (214).

Çalışmamızda BAB 1 ve BAB 2 tanılı hastalar psikotik özellikli depresif atak sayısı açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark bulunamamıştır. Yapılan bir çalışma depresyonun psikotik özellikli olmasının BAB 1'in güçlü bir belirteci olduğu, BAB 2'de bunun gözlenmediği belirtilmiştir (228). Türkiye'de yapılan bir çalışmada psikotik özellikli depresyonun BAB 1'de daha sık olduğu belirtilmiştir (229). Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak, BAB 1'de BAB 2'ye göre yaşam boyu psikiyatri kliniğine yatış ortalaması daha yüksek saptanmıştır (44).

Çalışmamızda hastaların yaşamboyu geçirmiş oldukları toplam atakların özelliklerine bakıldığında %64.5'inin psikotik, %6.5'inin hızlı döngülü, %14.5'inin postpartum, %16.1'inin mevsimsel, %77.4'ünün melankolik ve %27.4'ünün atipik özellik gösterdiği görüldü. Yapılan çalışmalarda BAB'da mevsimsel özelliğin %23, %26 ve %37.3 oranlarında olduğu raporlanmıştır (230-231, 205). 2054 BAB hastası ile yapılan bir meta-analizde ise hızlı döngü sıklığı %16.3 olarak belirtilmiştir (232). Başka bir çalışmada hızlı döngü oranı %16,6 olarak belirtilmiştir (41, 203, 205-206). Yapılan bir çalışmada her gebelik veya postpartum süreçte hastalarda atak gelişme riski BAB 1 için %50, BAB 2 için %40 olarak bildirilmiştir (233). Yapılan çalışmalarda hastalarda yaşam boyu psikotik semptom %63.7, %38.4 oranında bildirilmiştir (44, 203). Sonuçlarımız literatürde sunulan verilerle benzerlik göstermekle beraber hızlı döngü sıklığı çalışmamızda diğer çalışmalardan daha az tespit edilmiştir.

Hastaların özkıyım açısından araştırıldığı analizlerde ortalama özkıyım girişimi sayısı 0.6 ± 1.04 olarak tespit edildi. Hastaların %40.3'ünün en az bir kez özkıyım girişiminde bulunduğu, özkıyım girişiminde bulunanların ise %44'ünün 2 ve daha fazla sayıda özkıyım girişiminin olduğu saptanmıştır. Bu konudaki literatür verileri hastalarda hayatları boyunca özkıyım girişimi sıklığını %42.9, %43.5, %31.1 %32-36, %30.8 oranlarında bildirmişlerdir (44, 76, 80, 203, 234). Sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda özkıyım girişimlerin en sık depresif (%84.4) ve karma (%28.0) atakta gerçekleştiği görülmektedir. Hastalarda depresif ve karma atak sayı ortalamaları göz önüne alındığında riskin karma atakta daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızın bu sonucu BAB'da özkıyım girişiminin karma atakta 37 kat, depresyonda 17 kat sık görüldüğü bildirilen çalışmayla benzerlik gösterdiği söylenebilir (78). Çalışmamızda özkıyım girişiminde en sık kullanılan yöntemin ise ilaç içme olduğu görüldü. Bu bulgu literatür verilerini doğrulamaktadır (207).

Atak öncesi bir yaşam olayı olup olmadığını araştıran tanımlayıcı analizlerde ilk atak başlangıcında %33.9 hastada, son atak başlangıcında ise %17.6 hastada bir yaşam

olayı olduğu belirlendi. Hastaların birinci ataklarını tetikleyen yaşam olayı sayısının, ilerleyen dönemlere göre daha fazla olması literatürle uyumlu bir bulgudur (235). Hastalığı başlatan yaşam olaylarının görülme sıklığı, duygudurum dönemlerinin artmasıyla birlikte düşme eğilimi göstermektedir (236).

Çalışmamızda hastaların %37.1'inde psikiyatrik bir eş tanı olduğu görüldü. En sık psikiyatrik eş tanının YAB (%26.1) olduğu saptandı. Bunu sırasıyla OKB (%17.4), kişilik bozukluğu (%17.4), panik bozukluk (%13), alkol kullanımı/bağımlılığı (%8.7), PTSD (%4.39) ve sınır mental kapasite (%13) izlemekte idi. 52 çalışmayı içeren bir meta-analizde BAB'da yaşam boyu herhangi bir anksiyete bozukluğu prevalansı %42.7 olarak belirtilmiştir. Hastalarda panik bozukluğunun %16.8, YAB'nun %14.4, sosyal anksiyete bozukluğunun %13.3, TSSB'nin %10.8, özgül fobinin %10.8, OKB'nin %10.7 ve agorafobinin %7.8 oranında bulunduğu belirtilmiştir (84). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise hastalarda yaşam boyu ve şimdiki eksen 1 eş tanısının %30 oranında olduğu ve YAB ve panik bozukluk tanısının sık görülen eş tanı olduğu belirtilmiştir (237). Başka bir çalışmada BAB'da %46 eksen 1, %48 oranında eksen 2 komorbiditesi olduğu, en sık görülen eksen 1 tanılarının ise sırasıyla OKB (%24), panik bozukluk (%16), sosyal fobi (%16), basit fobi-özgül fobi (%6) ve YAB (%4) ve alkol/madde kötüye kullanımının (%20) olduğu belirtilmiştir (91). Çalışmamızın sonuçları ve literatür verileri doğrultusunda BAB'a anksiyete bozukluklarının çok sık eşlik ettiği söylenebilir. Eş tanı varlığının tanı ve tedavi güçlüğü yaratmasının yanında dikkatli sorgulanması ve göz önünde bulundurulması oldukça önemlidir.

Yapılan analizlerde hastaların %37.1'inde en az bir tıbbi eş tanı olduğu saptandı. En sık hipertansiyon (%8.1) ve hipotiroidi (%8.1) eşlik etmekteydi. Bunu %6.5 ile dermatolojik hastalık, %3.2 ile DM, % 3.2 ile astım bronşiyale, % 3.2 ile diyabetes insipitus, % 3.2 ile kardiyak aritmi, % 1.6 ile hiperlipidemi, % 1.6 ile migren, % 1.6 ile MS, % 1.6 ile demans, % 1.6 ile osteoporoz ve % 1.6 ile erektil disfonksiyon izlemekte idi. BAB 1 tanılı 1548 hastayı içeren bir araştırma sonucuna göre hastalarda bir veya daha fazla genel tıbbi hastalık sıklığı % 32 (238), başka bir çalışmada ise % 58.8 olarak belirtmiştir (239). Hipotiroidi, viral hepatit, dermatolojik, nörolojik, solunum sistemi, kas-iskelet sistemi hastalıkları (240), DM, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, migren, ve hepatit C virüs enfeksiyonu tanısının en sık eşlik eden tıbbi eş tanıları olduğu bildirilmiştir (241, 242). Çalışmamızın sonuçları ve literatür verileri ışığında tıbbi eş tanının oldukça yüksek oranda görüldüğünü söylemek mümkündür.

Tıbbi eş tanı varlığı tedavi protokolünü önemli düzeyde etkileyen bir faktördür. Bu yüzden mutlaka sorgulanması ve göz önüne alınması gerekmektedir.

Ailede psikiyatrik hastalık varlığını araştıran analizlerde hastaların %54.8'inin birinci ya da ikinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalık bulunduğu görüldü. Hasta yakınlarında en sık BAB ve unipolar depresyon tanısı vardı. Literatürde BAB'da ailede psikiyatrik hastalık hikayesi %68.9 (205), %46.6 (204) oranlarında bildirilmektedir. Sonuçlar BAB'un genetik geçişi yüksek olan bir hastalık olduğu bilgisini doğrulamaktadır.

Analizlerde yatış öncesinde hastaların %59.7'sinde düzenli psikiyatrik ilaç kullanımı olduğu görüldü. Hastaların %74.2'sinin DDD kullandığı saptandı (%48.3'ü valproik asid, %27.4'ü lityum, %11.2'si ikili DDD). Ancak ilaç kullanan hastaların sadece %30.6'sının yeterli dozda ve etkin kan düzeyinde DDD kullandığı görüldü. Sonuçlarımız ilaç uyumsuzluğunun BAB'da önemli bir nüks nedeni olduğu bilgisini doğrular niteliktedir (243). Hastaların %20.96'unda ise AD kullanımı vardı. %4.8'i ikili AD kullanmaktaydı. AD kullanan hastaların %46.2'sinin beraberinde DDD kullandığı görüldü. Bu veriler bize yatış öncesi AD kullanan hastalarda beraberinde DDD kullanımının düşük olduğunu göstermektedir. Bu durumda hastalıkta yatışa neden olan atağı başlatan bir etken olduğu söylenebilir. BAB'da AD'ların DDD ile birlikte kullanımı önerilmektedir (112, 114).

Çalışmamızın sonuçlarında hastaların %98.4'ünün DDD kullandığı görüldü. DDD kullanmayan bir hastanın ataklar arası remisyon süresi 7 yıldan uzun ve bu yüzden DDD başlanmamıştı. Dönem araları uzun olanlara koruyucu tedavi başlanması gerekmediği belirtilmiştir (194). Bu bilgi ışığında doğru bir yaklaşım sergilendiği söylenebilir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir çalışmada BAB'da DDD kullanımının 1998-2009 yılları arasında %19 oranında azaldığı belirtilmiştir (1998 %82, 2009 %67) (244). Bizim çalışmamızın bulgularına göre kliniğimizde hastalarda DDD kullanma sıklığının yüksek oranda olduğu söylenebilir. Bu yaklaşım ABD'de sergilenen DDD kullanma oranlarının azalma eğilimi ile ters düşmektedir.

Çalışmamızda hastaların %41.9'u ikili DDD kullanmaktaydı. 1994-2009 yılları arasında BAB depresyon tanısıyla yatan 2231 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %5.7'sinde ikili DDD kullanımı olduğu belirtilmiştir (245). Bu iki bulgu kıyaslandığında hastalarımızda ikili DDD kullanımının sık olduğu söylenebilir.

Kullanılan DDD'ler incelendiğinde en sık valproik asid (%74.2) kullanıldığı saptandı. Bunu %50 sıklıkta lityum, %12.9 oranında lamotrijin, %3.2'lik bir oranla da

karbamazepin izlemekte idi. Literatür verileri ile kıyaslandığında hastalarımızın lityum ve valproik asid kullanım oranının yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek, lamotrijin kullanım oranının ise daha düşük olduğu görüldü (245-249, 156, 250). BAB tanılı hastalarda DDD kullanımının analiz edildiği bir çalışmada valproik asid %58.6, lityum %34.5, karbamazepin %6.9 oranında kullanıldığı belirtilmiştir (247).

Lityum kılavuzlarda BAB depresyonda ilk basamak monoterapi olarak (114, 115, 153) yada lamotrijin gibi ilaçlarla kombine tedavi (117) olarak önerilmektedir. Lityumun özkıyım girişimini önlemedeki koruyucu etkisi de bilinmektedir (251, 252, 253). Buna rağmen yapılan çalışmalar BAB'da lityum kullanım oranının yıllar içinde azaldığını göstermektedir (245, 246). Bu çalışmalardan birinin sonuçları BAB depresyon tanılı 2231 hastanın 1994-1997 ve 2006-2009 tarihlerinde lityum kullanım oranının %44.8'den %33.4'e azaldığı, antikonvülzan kullanım oranının ise %28.6'dan %53'e arttığı belirtilmiştir (245). Yapılan diğer çalışmada ise BAB'da 2007-2013 tarihleri arasında lityum reçete edilme oranının %51'den %41'e düştüğü, lamotrijin reçete edilme oranının %25 den %33'e yükseldiği, valproat kullanım oranının ise değişmediği (%18, %14) bildirilmiştir (246).

Çalışmamızda hastaların lityumu daha çok ikili DDD olarak kullandığı görüldü. BAB depresyon tedavisinde lityuma lamotrijin ekleme tedavisinin, lityuma kıyasla daha etkili olduğu (124) lityumun etkinliğini güçlendirmek amacıyla lamotrijin, valproat ve AD ile kullanımının klinik açıdan uygun olduğu bildirilmiştir (123, 124).

Çalışmamızda hastalarda AP kullanım oranları incelendiğinde ketiyapin (% 66.1) kullanımının en fazla olduğu bunu sırasıyla risperidon (%20.9), aripiprazol (%16.1), olanzapin (%9.6), haloperidol (%4.8), klozapin (%1.6), amisülpirid (%1.6) kullanımının takip ettiği görüldü. Bununla ilgili olarak literatür incelendiğinde BAB depresyon tanılı hastaların incelendiği bir çalışmada 1994-2009 yılları arasında hastaların % 12.6'sı psikotik özellikli olduğu, bunların AP kullanım oranının %58 olduğu belirlenmiştir ve aynı çalışmada 2010 yılında hastalarda en sık kullanılan ilacın %39 ile ketiyapin olduğu belirtilmiştir (248). Yapılan başka bir çalışmada ise BAB'da AAP kullanma oranı %41.6 olarak belirtilmiştir (156). Çalışmamızın sonuçlarıyla karşılaştırıldığında çalışmamızda AP kullanımının daha yüksek oranda olduğu gözlemlenmiş olup bu sonucun çalışmamızda daha yüksek oranda psikotik özellikli hasta bulunmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalar incelendiğinde yapılan bir çalışmada 2007-2013 tarihleri arasında BAB'da ketiyapin kullanım oranının %9'dan

%25'e yükseldiği, olanzapin kullanım oranının ise %21'den %17'ye düştüğü belirtilmiştir (246). Başka bir çalışmada ise AAP kullanımının 1998-2009 yılları arasında %18'den %49'a kadar arttığı belirtilmiştir. 1998-2001 yılları arasında olanzapin ve risperidon yaygın kullanılan AAP iken, 2009 da ketiyapin ve aripiprazol en yaygın kullanılan AAP olarak bildirilmiştir (244). BAB depresif atak tedavisinde etkin olduğu bilinen ketiyapin'in çalışmamızda da yüksek oranda kullanıldığı görüldü. Ayrıca çalışmamızda hastaların %1.6'sında klozapin kullanıldığı da görülmüştür. Klozapin agmentasyonu dirençli vakalarda uzun dönem depresif atak proflaksisinde kullanılabilceği bildirilmiştir (170).

Çalışmamızda hastaların %3.2'sinin tedavisinde AD kullanıldığı görüldü. Yapılan çalışmalarda AD kullanımı %43.72 (216), %20.9 (254), % 81.3 (245), %45 (255), %62.8 (156) olarak bildirilmektedir. 2008-2009 tarihlerinde, 8 farklı ülkeden 1143 psikiyatristin BAB 1'de tedavi tercihlerini sorgulayan anket çalışmasında, akut BAB depresyon tedavisinde psikiyatristlerin %11.7'nin ilk tercihlerinin AD olduğu belirtilmiş ve psikiyatristlerin çoğunluğunun (%74.8) hastaların tedavilerinde AD reçete ettikleri belirtilmiştir (250). Ancak çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalara göre BAB'da AD kullanımının az olduğu görülmektedir. Literatür incelendiğinde BAB depresyonda AD kullanımının depresif atakları önleme idame tedavisinde etkinliğinin olmadığı, akut tedavide kullanımının etkinliği konusunda ise çelişkili sonuçlar bildirmektedir (145-151, 256). Çalışmamızda AD kullanılan hastalar incelendiğinde bir kişide OKB, bir kişide de YAB eş tanısı bulunmaktaydı. BAB tedavisinde AD reçete edilmesinde hastalarda anksiyete bozukluğu eş tanısının olması önemli nedenlerden biridir (141).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada BAB depresyon tanısıyla kliniğe yatan hastalarda EKT kullanım oranı %37.3 olarak belirtilmiştir (257). Başka bir çalışmada ise kliniğe yatan BAB depresyon hastalarında EKT kullanım oranı incelendiğinde %10.7 olarak bildirilmiştir (258). Yapılan çalışmalarda EKT seans ortalaması ise sırayla 7.5 ± 1.6 (259), 6.4 ± 2.4 (260), 8.50 ± 2.5 (257) olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda ise BAB tanısı alan tüm hastalar incelenmiş ve bu hastaların %8'inde EKT kullanımının olduğu ve ortalama EKT seans sayısının 8.1 ± 1.7 olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların yatarak tedavi gördüğü dönemde kullandıkları DDD'lerine taburculuk sonrasında da aynı oranda devam ettikleri ancak AP, benzodiazepin/hipnotik kullanım oranlarının azaldığı görüldü. Hastaların yatarak tedavi gördüğü dönemdeki ve taburculuk sonrasındaki AP kullanım değişim oranları

incelendiğinde risperidon kullanımının %20.9'dan %3.2'ye, aripiprazol kullanımının %16.1'den %12.9'a ve olanzapinin kullanımının %9.6'dan %1.6'ya düştüğü, ketiyapın kullanımının ise hastaların %64.5'inde taburculuk sonrasında ortalama dozların (319,5 mg'dan 285mg'a) azalmasına rağmen devam ettiği görüldü. Amisülpirid (%1.6) ve klozapin (%1.6) kullanımı aynı oranda devam ederken haloperidol (%4.8) kullanımının taburculuk sonrasında kullanılmadığı görüldü. Ayrıca çalışmamızda yatış öncesi uzun etkili risperidon kullanan hastanın tedavisinin taburculukta devam edilmediği görüldü. Uzun etkili risperidonun manik atakları önleyici etkisi gösterilirken, depresif dönemler üzerine böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (261).

Yatış sırasında hastaların büyük çoğunluğunda (%70.9) benzodiazepin/hipnotik kullanımı saptanmış olup, taburculukta ise sadece hastaların %1.6'nın benzodiazepin kullanımının devam edildiği görüldü. BAB depresyon tedavisinde anksiyolitik ve hipnotiklerin kullanımında araştırmaya karşı kanıtlar olmadığı halde, temel ilaçların etkilerinin ortaya çıkışını bekleme süresinde sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle yoğun anksiyete ve uykusuzluğun bulunduğu hastalarda 1-2 hafta anksiyolitik ve hipnotik kullanımı önerilmektedir (114). Ancak yapılan bir çalışmada benzodiazepin ile tedavi edilen hastalar arasında atak yineleme riskinin arttığı belirtilmiştir (262).

BAB'da çoklu tedavi kullanımı siktir (263, 264). Monoterapi kullanımının akut BAB depresyon tedavisinde etkinliği düşüktür, sadece ketiyapın ve daha az oranda olanzapin monoterapisi etkin bulunmuştur (265). Yapılan bir çalışmada BAB depresyon tanılı hastaların %85 inde birden fazla grup psikotropik ilaç kullanıldığı belirtilmiş. Hastalarda DDD (lityum, valproik asid, lamotrijin)+AD (SSRI, mirtazapin, venlafaksin) ve/veya AAP kullanımının yaygın olduğu belirtilmiştir (248).

Yapılan bir çalışma psikiyatristlerin akut BAB 1 depresyon tedavi seçimlerinin net olmayıp ilk tercihleri bir DDD ile AAP veya DDD ile AD kullanımı arasında değişen farklı tercihler belirtilmektedir. Ayrıca çoklu ilaç kullanımı hastalığın her fazında (akut idame) yüksek oranlarda tercih edildiği bildirilmiştir (250).

1994-2009 yılları arasında BAB depresyon tanısıyla yatan 2231 hasta üzerinde farmakolojik tedavi seçeneklerini araştıran bir çalışmada Ayrıca AD, AP, antikonvulzan ve lityumu birleştiren çoklu ilaç kullanımında artış olduğu, 2006 yılından itibaren bu 4 grubun 3'lü kullanımı %37.0, 4'lü kullanımı % 6,4 oranında uygulandığı belirtilmiştir (245).

Yapılan bir çalışmada BAB hastaların çoklu ilaç kullanımının depresif hastalık yükü ve özkiyim eğilimi olan hastalarda özellikle yaygın olduğu belirtilmektedir (266).

Çalışmamızda hastaların yatış süresi ortalaması 26.3 ± 10.9 'du. Çalışmamızda EKT uygulamasının hastalarda yatış süresini uzattığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (257, 258).

Hastaların yatarak tedavi gördükleri sürede yalnızca %3.2'sinde (2 hasta) hipomanik kayma gelişmiştir. Bu hastalardan birinin EKT almakta olduğu, diğerinin ise anksiyete bozukluğu ek tanısıyla tedaviye sertralin eklendiği belirlenmiştir. 2166 hasta üzerinde uzunlamasına kohort çalışmasında hastaların %21.3'ünün manik/hipomanik veya miks döneme geçiş gösterdikleri belirtilmiştir (105).



SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda elde edilen başlıca sonuçlar aşağıdaki gibidir;

1. Çalışmamıza katılan hastaların %69.4'ü BAB 1, %30.6'sı ise BAB 2 tanılıydı.
2. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 26.4 ± 9.8 yıl olarak saptandı. BAB 1 ve BAB 2 hasta grupları arasında ortalama başlangıç yaşı açısından fark bulunmadı.
3. Tüm hasta grubunda hastalık başlangıcı ile BAB tanısı alana kadar geçen süre ortalaması 7.9 ± 8.5 yıl, hastaneye ilk başvuru yaşı ortalaması 29.1 ± 10.5 , ilk DDD alma yaş ortalaması 33.6 ± 12.0 yıl olarak saptandı. BAB 2 tanılı hastaların BAB 1'e göre daha geç tanı aldıkları ve daha geç DDD başladığı saptandı.
4. Hastaların %19.4'ünün ilk ataklarında doğru tanı aldığı görüldü. İlk ataklarında en sık konulan yanlış tanımlar ise unipolar depresyon, kısa psikotik atak ve şizofreni idi.
5. Çalışmamızda hastaların ilk atak tanımlarının sırasıyla depresyon (%48.4) ve manik atak (% 30.6) olduğu saptandı. Hastaların %43.5'inde ilk ataklarında psikotik özellikler saptandı.
6. Hastaların ortalama hastalık süresi 13.1 ± 18.3 yıl, geçirdikleri ortalama atak sayısı 8.5 ± 6.0 idi. Ortalama depresif atak sayısı 4.0 ± 3.5 , manik atak sayısı 1.8 ± 2.1 , karma atak sayısı 0.7 ± 1.4 , hipomanik atak sayısı 1.9 ± 3.1 , hastaneye yatış ortalaması 3.8 ± 2.4 olarak bulundu.
7. Çalışmamızda BAB 2 tanılı hastaların geçirdikleri ortalama depresif ve hipomanik dönem sayıları BAB 1 tanılı hastalardan anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulundu. Psikotik özellikli depresif atak sayısı açısından değerlendirildiğinde ise aralarında anlamlı fark bulunmadı.

8. BAB 1’de BAB 2’ye göre yaşam boyu psikiyatri kliniğine yatış ortalaması daha yüksek saptandı.

9. Çalışmamızda hastaların yaşam boyu geçirmiş oldukları toplam atakların %64.5’i psikotik, %6.5’i hızlı döngülü, %14.5’i postpartum, %16.1’i mevsimsel, %77.4’ü melankolik ve %27.4’ü atipik özellik göstermekteydi.

10. Hastaların yaşam boyu %40.3’ünün en az bir kez özkıyım girişiminde bulunduğu saptandı. Özkıyım girişimlerin en sık depresif ve karma atakta gerçekleştiği saptandı. Özkıyım girişiminde en sık kullanılan yöntemin ilaç içme olduğu saptandı.

11. Hastaların %37.1’inde psikiyatrik eş tanı, %37.1’inde en az bir tıbbi eş tanı saptandı. Psikiyatrik eş tanısı olan hastalarda en sık YAB (%26.1) görülmekteydi.

12. Hastaların %54.8’inin birinci ya da ikinci derecede yakınlarında psikiyatrik hastalık bulunmaktaydı.

13. Yatış öncesinde hastaların %59.7’sinde düzenli psikiyatrik ilaç kullanımı vardı. Ancak hastaların %30.6’sının yeterli dozda ve etkin kan düzeyinde DDD kullandığı görüldü.

14. Çalışmamızda depresyon tedavisinde hastaların %98.4’ünün DDD kullandığı, %41.9’ unun ikili DDD kullandığı saptandı.

15. Hastalarda DDD olarak en sık valproik asit (%74.2) kullanıldığı saptandı. Bunu %50 sıklıkta lityum, %12.9 oranında lamotrijin, %3.2’lik bir oranla da karbamazepin izlemekte idi.

16. AP olarak en sık ketiyapin (%66.1) kullanıldığı saptandı. Bunu sırasıyla risperidon (%20.9), aripiprazol (%16.1), olanzapin (%9.6), haloperidol (%4.8), klozapin (%1.6), amisülpirid (%1.6) kullanımının takip ettiği görüldü.

17. Hastaların %3.2’sinin tedavisinde AD kullanıldığı görüldü. Çalışmamızda AD kullanılan hastaların birinde OKB, diğerinde YAB eş tanısı bulunmaktaydı.

18. Çalışmamızda hastaların %8’inde EKT kullanımı saptandı ve ortalama EKT seans sayısı 8.1 ± 1.7 olarak bulundu.

19. Yatış sırasında hastaların büyük çoğunluğunun benzodiazepin/hipnotik kullanımı saptanmış olup, taburculukta ise sadece hastaların %1.6’sının benzodiazepin kullanımının devam edildiği görüldü.

20. Taburculukta yatış sırasında kullanılan DDD’lerin aynı oranda devam ettiği AP kullanım oranlarının azaldığı görülmüştür. Ancak ketiyapin hastaların çoğunluğunda (%64.5) taburculukta da kullanımına devam edildiği görüldü (319.5 mg dan 285mg).

21. Hastaların yatış sırasında hastaların %3.2'sinde (2 hasta) hipomanik kayma gelişmiştir. Bu hastalardan birinin EKT almakta olduğu, diğerinin ise anksiyete bozukluğu ek tanısıyla tedaviye sertralin eklendiği belirlenmiştir.

22. Çalışmamızda hastaların yatış süresi ortalaması 26.3 ± 10.9 'du. Çalışmamızda EKT uygulamasının hastalarda yatış süresini uzattığı saptanmıştır.

Bu çalışma, geriye dönük bir yöntemle yapılmış olmasından kaynaklanan kısıtlılığın rağmen, kliniğimizde 2004-2014 yılları arasında BAB depresyon tanısı ile yatarak takip edilen hastaların sosyodemografik özellikleri ve ilk atak, hastalığın seyri, son depresif atakta kullanılan tedavi yöntemleri gibi klinik özellikleri sunması açısından önemlidir. BAB'un klinik özelliklerinin ve tedavinin hastalığın seyrine olan etkisinin incelendiği daha geniş örneklem grubu ile yapılacak ileriye dönük çalışmalar literatüre bu konuda daha fazla katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Grande I, Goikolea JM, Dios C, GPinto A, Montes JM, SRuiz J, Prieto E, Vieta E. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand* 2013, 127(5): 403-11.
2. Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Brizee TJ, Smeeding JE. The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry* 2006, 67(8): 1209-18.
3. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, Alhamzawi AO, Viana MC, Angermeyer M, Bromet E, Bruffaerts R, Girolamo G, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hinkov H, Hu C, Karam EG, Kovess V, Levinson D, MMora ME, Nakamura Y, Ormel J, PVilla J, Sagar R, Scott KM, Tsang A, Williams DR, Kessler RC. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry* 2011, 16: 1234-46.
4. Tse S, Chan S, Ng KL, Yatham LN. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014, 16: 217–29.
5. Depp CA, Mausbach BT, Bowie C, Wolyniec P, Thornquist MH, Luke JR, McGrath JA, Pulver AE, Harvey PD, Patterson TL. Determinants of occupational and residential functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012, 136(3): 812-8.
6. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62(12): 1322-30.
7. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59(6): 530-7.
8. Işık E. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. İstanbul, Görsel Sanatlar Matbaası, 2003: 467-509.
9. Sadock BJ, Sadock VA. Duygudurum Bozuklukları. İçinde: *Kaplan &Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Aydın H, Bozkurt A (Çeviri editörleri). Kaplan &Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sadock BJ, Sadock VA. 8. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2007: 1559-1718.

10. Gündoğar D. Duygudurum Bozuklukları. İçinde: *Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*, Bozkurt A (çeviri editörü). Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. 11. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2016: 347-386.
11. Öztürk MO, Uluşahin NA. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 13. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitapevi, 2015: 297-326.
12. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 1976, 133: 905-8.
13. *Amerikan Psikiyatri Birliği*, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, DSM-III-R. Köroğlu E (Çeviren). Hekimler Yayın Birliği. 2.Baskı, Ankara, 1991: 127-139.
14. *Amerikan Psikiyatri Birliği*, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, 4. Baskı (DSM-IV-TR). Amerika Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den Köroğlu E (Çeviren). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001:151-190.
15. *Amerikan Psikiyatri Birliği*, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, 5. Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabından. Köroğlu E. (çeviren). Ankara Hekimler Yayın Birliği, 2014: 63-90.
16. *American Psychiatric Association*. In: Arlington VA, eds. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, 2013.
17. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, MMora ME, Ono Y, PVilla J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011, 68(3): 241-51.
18. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996, 276: 293-9.
19. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutherland AL, Storosum JG, Denys D, Haan L, Sturkenboom MC. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population based cohort study. *Bipolar Disord* 2013, 15: 306-13.
20. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still under diagnosed? Are antidepressants over utilized? *J Affect Disord* 1999, 52(1-3): 135-44.

21. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995, 152(3): 379-84.
22. Mc Donald WM, Nemeroff CB. The diagnosis and treatment of mania in the elderly. *Bull Menninger Clin* 1996, 60(2): 174-96.
23. Liebenluft E. Women with bipolar illness: Clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996, 153(2): 163-73.
24. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, Perez J, Salvatore P, Tohen M, Tondo L, Vieta E. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord* 2010, 121: 143–6.
25. Inanli I, Eren I, Etili T, Arslan M, Er M, Caliskan AM, Yilmaz YE. Mood disorders marriage stories of individuals with bipolar disorder in relation with the illness. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2015, 25: 144-5.
26. Lieberman DZ, Massey SH, Goodwin FK. The role of gender in single vs married individuals with bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry* 2010, 51: 380–5.
27. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009, 373: 234–9.
28. Rasic D, Hajek T, Alda M. Risk of mental illness in off spring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr BULLET* 2014, 40: 28–38.
29. Song J, Bergen SE, KHalkola R, Larsson H, Landen M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord* 2015, 17: 184–93.
30. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W. A family study of schizoaffective, bipolar 1, bipolar 2, unipolar and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982, 39(10): 1157-67.
31. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67(3): 252-7.
32. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Stoneman CK, McCloskey S, Grof P. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014, 204(2): 122-8.
33. Antypa N, Serretti A. Family history of a mood disorder indicates a more severe bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014, 156:178-86.
34. Sournay D, Massat I, Mendlewicz J. Genetics of bipolar disorders. *Acta Neuropsychiatrica* 2000, 12(3): 65-8.

35. Işık U, Açıkürek K, Işık E. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi. İçinde: Işık E, Işık U, İTaner Y (editörler). *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*, 1. Baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 2013: 361-378.
36. Delgado PL, Moreno FA. Duygudurum Bozukluklarının Nörokimyası. İçinde: *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*, Oral ET (Çeviri editörü). 1. baskı. İstanbul, Sigma Publishing, 2007, 6: 101-116.
37. Loosen PT, Shelton RC. Duygudurum Bozuklukları. İçinde: *Psikiyatri Tanı Ve Tedavi*, Candansayar S (Çeviri editörü). Current Diagnosis And Treatment Psychiatry, Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B, Jekcman JF. 2. Baskı, Ankara, Güneş Tıp, 2013: 304-350
38. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, Wessa M. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord* 2011, 132: 344-55.
39. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974, 30: 229-33.
40. Lee S, Tsang A, Kessler RC, Jin R, Sampson N, Andrade L, Karam EG, Mora MEM, Merikangas K, Nakne Y, Popovici DG, Villa JP, Sagar R, Wells EJ, Zarkov Z, Petukhova M. Rapid-cycling bipolar disorder: cross-national community study. *Br J Psychiatry* 2010, 196(3): 217-25.
41. Valenti M, Paccihiarotti, Umdurraga J, Bonnin CM, Popovic D, Goikolea JM, Torrent C, Mazzei DH, Colom F, Vieta E. Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015, 17: 549–59.
42. Erol A, Winham SJ, McElroy SL, Frye MA, Prieto ML, CBarboza AB, Fuentes M, Geske J, Mori N, Biernacka JM, Bobo WV. Sex differences in the risk of rapid cycling and other indicators of adverse illness course in patients with bipolar I and II disorder. *Bipolar Disord* 2015, 17: 670-6.
43. Cruz N, Vieta E, Comes M, Haro JM, Reed C, Bertsch J. Rapid-cycling bipolar I disorder: Course and treatment outcome of a large sample across Europe. *J Psychiatr Res* 2008, 42: 1068-75.
44. Dell’Osso B, Holtzman JN, Goffin KC, Portillo N, Hooshmand F, Miller S, Dore J, Wang PW, Hill SJ, Ketter TA. American tertiary clinic-referred bipolar II disorder compared to bipolar I disorder: More severe in multiple ways, but less severe in a few other ways. *J Affect Disord* 2015, 188: 257-62.

45. Tundo A, Calabrese JR, Marchetti F, Dell'Osso L, Proietti L, De Filippis R. Continuous circular cycling in bipolar disorder as a predictor of poor outcome. *J Affect Disord* 2013, 150(3): 823.
46. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64: 161-74.
47. Stensland DM, Schultz JF, Frytak JR. Depression diagnoses following the identification of bipolar disorder: costly incongruent diagnoses. *BMC psychiatry* 2010, 4: 10-39.
48. Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, Hood, K, Craddock N, Simpson A. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry* 2011, 199(1): 49–56.
49. Xiang YT, Zhang L, Wang G, Hu C, Ungvari GS, Dickerson FB, Kilbourne AM, Si TM, Fang YR, Lu Z, Yang HC, Lai KYC, Lee EHM, Hu J, Chen ZY, Huang Y, Sun J, Wang XP, Li H-C, Zhang JB, Chiu HFK. Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. *Bipolar Disord* 2013, 15: 199–205.
50. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, Young AH. prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 2011, 68(8): 791-9.
51. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Kurdyak P, Cheung A, Levitt A. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010, 125: 103-10.
52. Tondo L, Lepri B, Cruz N, Baldessarini RJ. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2010, 121: 446-52.
53. Hughes T, Cardno A, West R, MFrancis F, Featherstone I, Rolling K, Locker A, McLintock K, House A. Unrecognised bipolar disorder among UK primary care patients prescribed antidepressants: an observational study. *Br J Gen Pract.* 2016, 66: 643.
54. Sağlam E, Özdamar EN. Duygudurum Bozuklukları. İçinde: *Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi*, Uzbay IT (Çeviri editörü). Stahl's Essential Psychopharmacology Of Neuroscientific And Practical Applications, Stahl SM. 3. baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2012: 453-510.

55. Souerya D, Zaninotto L, Calatib R, Linotte S, Mendlewicz J, Sentis O, Serretti A. Depression across mood disorders: review and analysis in a clinical sample. *Comprehensive Psychiatry* 2012, 53: 24–38.
56. Lojko D, Buzuk G, Owecki M, Ruchala M, Rybakowski JK. Atypical features in depression: Association with obesity and bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015, 185: 76-80.
57. Thase ME. Recognition and diagnosis of atypical depression. *J Clin Psychiatry* 2007, 68(8): 11-6.
58. Ruggero CJ, Kotov R, Carlson GA, Karant MT, Gonzalez DA, Bromet EJ. Consistency of the diagnosis of major depression with psychosis across 10 years. *J Clin Psychiatry* 2011, 72(9): 1207-13.
59. Larsson S, Lorentzen S, Mork E, Barrett EA, Steen NE, Lagerberg TV, Berg AO, Aminoff SR, Agartz I, Melle I, Andreassen OA. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *J Affect Disord* 2010, 124(1-2): 174-7.
60. Hamshere ML, Smith KG, Forty L, Jones L, Caesar S, Fraser C, Hyde S, Tredget J, Kirov G, Jones J, Craddock N, Smith JD. Age at onset in bipolar I disorder: Mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *J Affect Disord* 2009, 116: 23-9.
61. Ortiz A, Bradler B, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, O'Donovan C, Hajek T, Alda M. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry Research* 2011, 188: 34–39.
62. Propper L, Ortiz A, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, Calkin CV, O'Donovan C, Hajek T, Alda M. Early onset and very early onset bipolar disorder: distinct or similar clinical conditions? *Bipolar Disord* 2015. 17: 814-20.
63. Tundo A, Musetti L, Benedetti A, Berti B, Massimetti G, Dell'Osso L. Onset polarity and illness course in bipolar I and II disorders: The predictive role of broadly defined mixed states. *Comprehensive Psychiatry* 2015, 63: 15–21.
64. Nivoli A, Pacchiarotti I, Rosa A, Popovic D, Murru A, Valenti M, Bonnin C, Grande I, Moreno JS, Vieta E, Colom F. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord* 2011, 133: 443-9.
65. Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network. *Am J Psychiatry* 2010, 167(6): 708-15.

66. Karamustafalıoğlu N, Alpay N, Tomruk B. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004, 5(1): 28-36.
67. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, Boyken L, Keller M. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry* 2013, 67(4): 339-47.
68. Solomon DA, Solomon, Fiedorowicz JG, Leon AC, Coryell W, Endicott J, Li C, Boland RJ, Keller MB. Recovery from multiple episodes of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2013, 74(3).
69. Malhi GS, Bargh DM, McIntyre R, Gitlin M, Frye MA, Bauer M, Berk M. Balanced efficacy, safety, and tolerability recommendations for the clinical management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012, 14(2): 1-21.
70. Subramanian K, Kattimani S, Rajkumar RP, Bharadwaj B, Sarkar S. What happens to episode duration and cycle length over the course of bipolar disorder?. *Australasian Psychiatry* 2015, 2: 1-5.
71. Finseth PI, Morken G, Malt UF, Andreassen OA, Vaaler AE. Risk factors of cycle acceleration in acutely admitted patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2014, 130: 388-96.
72. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, Rihmer Z, Girardi P. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord* 2013, 15: 457-90.
73. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, Moreno DH, Turecki G, Reis C, Cassidy F, Sinyor M, Azorin JM, Kessing LV, Ha K, Goldstein T, Weizman A, Beautrais A, Chou YH, Diazgranados ND, Levitt AJ, Zarate CJ, Rihmer Z, Yatham LN. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2015, 17: 1-16.
74. Dennehy EB, Marangell LB, Allen MH, Chessick C, Wisniewski SR, Thase ME. Suicide and suicide attempts in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *J Affect Disord* 2011, 133: 423-7.
75. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disorder* 2010, 12(1): 1-9.
76. Tondo L, Pompili M, Forte A, Baldessarini RJ. Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatr Scand* 2015, 1-13.

77. Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Mantere O, Melartin TK, Sokero TP, Oquendo MA, Isometsa ET. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disorders* 2014, 16(6): 652-61.
78. Voltonen HM, Suominen K, Haukka J, Mantere O, Leppamaki S, Arvilommi P, Isometsa ET. Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders* 2008, 10(5): 588-96.
79. Young AH, Eberhard J. Evaluating depressive symptoms in mania: a naturalistic study of patients with bipolar disorder. *neuropsychiatric disease and treatment* 2015, 11: 1137-43.
80. Parmentier C, Etain B, Yon L, Misson H, Mathieu F, Lajnef M, Cochet B, Raust A, Kahn JP, WEIgrabli O, Cohen R, Henry C, Leboyer M, Bellivier F. Clinical and dimensional characteristics of euthymic bipolar patients with or without suicidal behavior. *Eur Psychiatry* 2012, 27: 570-6.
81. Mert DG, Kelleci M, Mizrak A, Semiz M, Demir MO. Factors associated with suicide attempts in patients with bipolar disorder type I. *Psychiatr Danub* 2015, 27(3): 236-41.
82. Tidemalm D, Haglund A, Karanti A, Lande M, Runeson B. Attempted suicide in bipolar disorder: risk factors in a cohort of 6086 patients. *PLoS One*. 2014, 4: 9(4).
83. Dell'Osso B, Buoli M, Bortolussi S, Camuri G, Vecchi V, Altamura AC. Patterns of axis I comorbidity in relation to age in patients with bipolar disorder: A cross-sectional analysis. *J Affect Disord* 2011, 130: 318-22.
84. Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorders: A meta-analysis of 52 Interview-based Studies of Psychiatric Population. *EBioMedicine* 2015, 2(10): 1405-19.
85. Sala R, Goldstein BI, Morcillo C, Liu SM, Castellanos M, Blanco C. Course of comorbid anxiety disorders among adults with bipolar disorder in the U.S. population. *J Psychiatr Res* 2012, 46: 865-72.
86. Fıstıkçı N, Hacıoğlu M, Erek Ş, Saatçioğlu Ö, Tabo A. Bipolar bozukluğu olan ve olmayan obsesif bozukluk hastalarının klinik ve afektif mizaç özelliklerinin karşılaştırılması. *Marmara Medical Journal* 2012, 25(1): 26-31.

87. Ateşçi F, Tüysüzoğulları HD, Özdel O, Oğuzhanoğlu NK. Erişkinlerde bipolar I bozukluk ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu eştanısı: Bir ön çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010, 20(1): 66-73.
88. Özyıldırım İ, Yargıç İ, Berkol T, Karayün D, Yazıcı O. Bir duygudurum bozuklukları biriminde izlenen bipolar bozukluğu olan hastalarda alkol kullanım bozukluğunun sıklığı. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009, 46(4): 140-2.
89. Kesebir S, Şimşek Y, Kalyoncu ÖA. İki uçlu bozukluk ve madde kullanım bozukluğu: siklotimik mizaç yatkınlık belirleyici midir? *Bağımlılık Dergisi* 2007, 8(3): 127-32.
90. Svrakic DM, Cloninger CR. Kişilik Bozuklukları. İçinde: *Kaplan &Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Aydın H, Bozkurt A (Çeviri editörleri). Kaplan &Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sadock BJ, Sadock VA. 8. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2007: 2063-104.
91. Ünal A, Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Tezcan E. Bipolar bozukluğa eşlik eden eksen I ve eksen II tanıları. *Türkiye'de Psikiyatri* 2007, 9: 18-25.
92. Üçok A, Karaveli D, Kundakçı T, Yazıcı O. Comorbidity of personality disorders with bipolar mood disorders. *Compr Psychiatry* 1998, 39: 72-4.
93. Koenigsberg HW, Kaplan RD, Gilmore MM, Cooper AM. The relationship between syndrome and personality disorder in DSM-III: experience with 2.462 patients. *Am J Psychiatry* 1985, 142: 207-12.
94. Turley B, Bates GW, Edwards J, Jackson HJ. MCMI-II diagnosis in recent onset bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 1990, 31: 499-510.
95. Sjastad HN, Grawe RW, Egeland J. Affective disorders among patients with borderline personality disorder. *PLoS One* 2012, 7(12).
96. Fornaro M, Orsolini L, Marini S, De Berardis D, Perna G, Valchera A, Ganança L, Solmi M, Veronese N, Stubbs B. The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016, 195: 105-18.
97. George EL, Miklowitz DJ, Richards JA, Simoneau TL, Taylor DO. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar Disord* 2003, 5: 115-122.
98. Black DW, Winokur G, Hulbert J, Nasrallah A, Hulbert J. Predictors of immediate response in the treatment of mania: the importance of comorbidity. *Biol Psychiatry* 1988, 24: 191-8.

99. Dunayevich E, Sax KW, Keck PE, McElroy SL, Sorter MT, McConville BJ. Twelve month outcome in bipolar patients with and without personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2000, 61: 134-9.
100. McCraw S, Parker G, Graham R, Synnott H, Mitchell PB. The duration of undiagnosed bipolar disorder: Effect on outcomes and treatment response. *J Affect Disord* 2014, 168: 422-9.
101. Yatham LN, Kauer-Sant Anna M, Bond DJ, Lam RW, Torres I. Course and outcome after the first manic episode in patients with bipolar disorder: prospective 12 month data from the systematic treatment optimization program for early mania project. *Can J Psychiatry* 2009, 54: 105-12.
102. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, R Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (step-bd). *Am J Psychiatry* 2006, 163: 217-24.
103. Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in the netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from the netherlands mental health survey and incidence study (nemesi). *J Affect Disord* 2002, 68(2-3): 203-13.
104. Angst J. The course of affective disorders: II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Arch. Psychiatr. Nervenkr* 1978, 226: 65-73.
105. Perlis R.H, Ostacher MJ, Goldberg JF, Miklowitz DJ, Friedman E, Calabrese J, Thase ME, Sachs GS. Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2010, 35: 2545-52.
106. Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG. Clinical and Research implications of the diagnosis of dysforic or mixed mania or hypomania. *American J Psychiatry* 1992, 149: 1633-44.
107. Yazıcı O. Çakır S. Unipolar mani: Ayrı bir antite mi, bir manik baskınlık özelliği mi? *Türk Psikiyatri Dergisi* 2012, 23(3): 201-5.
108. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, Khalsa HM, Lepri B, Ha TH, Chang JS, Tohen M, Vieta E. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2012, 125: 293-302.

109. Keck PE, McElroy S, Strakowski M, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Bourre ML, Haggard P. 12 Month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998, 155: 646-52.
110. Mansell W, Colom F, Scott J. The nature and treatment of depression in bipolar disorder: A review and implications for future psychological investigation. *Clin Psychol Rev.* 2005, 25: 1076–100.
111. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: Phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disord* 2004, 6: 530–9.
112. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and international society for bipolar disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013, 15(1): 1-44.
113. Yazıcı O, Aydemir Ö. Kavramlar ve Terimler. İçinde: Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F (editörler). *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu*, 1. Baskı. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010: 1-4.
114. Vahip S, Aydemir Ö. Depresif Dönemin Sağaltımı. İçinde: Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F (editörler). *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu*, 1. Baskı. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010: 41-62.
115. Goodwin GM. Evidence based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition recommendations from the British association for psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2009, 23(4): 346-88.
116. *National Institute for Health and Clinical Excellence*. Bipolar disorder The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, update 2009.
117. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H, Kasper S. WFSBP task force on treatment guidelines for bipolar disorders 2010. The world federation of societies of biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders on the treatment of acute bipolar depression: Update 2010. *World J Biol Psychiatry* 2010, 11: 81-109.
118. Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A. Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012, 14(2): 37-50.

119. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, Morriss R, Alder N, Juszczak E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open label trial. *Lancet* 2010, 375: 385-95.
120. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013, 27: 346.
121. Isometsa E, Sund R, Pirkola S. Post discharge suicides of inpatients with bipolar disorder in Finland. *Bipolar Disord* 2014, 16(8): 867-74.
122. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M. A double-blind, placebo controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010, 71: 150–62.
123. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000, 157: 124–6.
124. Van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, Keyzer HJ, Notten PJ, Luteijn ML, Timmermans MA, Vieta E, Nolen WA. Efficacy and safety of lamotrigine as add on treatment to lithium in bipolar depression: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009, 70: 223-31.
125. Pfennig A, Schlattmann P, Alda M, Grof P, Glenn T, MOerlinghausen B, Suwalska A, Rybakowski J, Willich SN, Bauer M, Berghöfer A. Influence of atypical features on the quality of prophylactic effectiveness of longterm lithium treatment in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2010, 12: 390-6.
126. Suwalska A, Sobieska M, Rybakowski JK. Serum brain derived neurotrophic factor in euthymic bipolar patients on prophylactic lithium therapy. *Neuropsychobiology* 2010, 62: 229-34.
127. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, Bowden CL. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010, 122(1-2): 1-9.
128. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010, 124: 228-34.

129. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: A double blind placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62: 37–45.
130. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta analysis and meta regression of individual patient data from five randomized trials. *Br J Psychiatry* 2009, 194: 4-9.
131. Kagava S, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Kondo T. Relationship between plasma concentrations of lamotrigine and its early therapeutic effect of lamotrigine augmentation therapy in treatment resistant depressive disorder. *Ther Drug Monit* 2014, 36(6): 730-3.
132. Van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS, Timmermans MA, Vieta E, Nolen WA. Efficacy and safety of two treatment algorithms in bipolar depression consisting of a combination of lithium, lamotrigine or placebo and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 2010, 122: 246-54.
133. Chang JS, Moon E, Cha B, Ha K. Adjunctive lamotrigine therapy for patients with bipolar II depression partially responsive to mood stabilizers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010, 34(7): 1322-6.
134. Swartz HA, Thase ME. Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: current evidence. *J Clin Psychiatry* 2011, 72(3): 356-66.
135. Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 2011, 23: 17-24.
136. Kesebir S, Akdeniz F, Demir A, Bilici M. Uzun süreli sürdürümde lamotrijin öncesi ve sonrası bir karşılaştırma: kan düzeyinin etkisi. *Journal of Mood Disorders* 2013, 3(2): 47-51.
137. El-Mallakh RS, Salem MR, Chopra A, Mickus GJ, Penagaluri P, Movva R. A blinded, randomized comparison of immediate release and extended release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects. *Ann Clin Psychiatry* 2010, 22: 3-8.
138. Chen CH, Lin SK. Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. *BMC Psychiatry* 2012, 12: 47.

139. Saricicek A, Maloney K, Muralidharan A, Ruf B, Blumberg HP, Sanacora G, Lorberg B, Pittman B, Bhagwagar Z. Levetiracetamin the management of bipolar depression: arandomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011, 72: 744-50.
140. Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007, 58: 85-91.
141. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Cheung A, Levitt A. Comparison of antidepressant use between subjects with bipolar disorder and major depressive disorder with or without comorbid anxiety. *J Clin Psychiatry* 2007, 68: 1785-92.
142. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and international society for bipolar disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2009. *Bipolar Disord.* 2009, 11: 225–55.
143. Glauser TA, Cerenzia W, Wiley S, Howson A, Thase M. Identifying psychiatrist's practice patterns when managing depression in patients with bipolar I disorder: a descriptive study to inform education needs. *Postgrad Med* 2013, 125(1): 144-53.
144. Baek JH, Ha K, Yatham LN, Chang JS, Ha TH, Jeon HJ, Hong KS, Chang SM, Ahn YM, Cho HS, Moon E, Cha B, Choi JE, Joo YH, Joo EJ, Lee SY, Park Y. Pattern of pharmacotherapy by episode types for patients with bipolar disorders and its concordance with treatment guidelines. *J Clin Psychopharmacol* 2014, 34(5): 577-87.
145. Tondo L, Baldessarini RJ, Vazquez G, Lepri B, Visioli C. Clinical responses to antidepressant among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2013, 127(5): 355-64.
146. Vazquez G, Tondo L, Baldessarini RJ. Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs. unipolar depression: a meta-analytic review. *Pharmacopsychiatry* 2011, 44(1): 21-26.
147. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *NEngl J Med* 2007, 356(17): 1711-22.

148. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004, 65: 1715-19.
149. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldessarini CF, Kelley ME, Filkowski MM, Hennen J, Sachs GS, Goodwin FK, Baldessarini RJ. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry* 2010, 71(4): 372-80.
150. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A, Young AH. A double blind, placebo controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010, 71(2): 163-74.
151. Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011, 72(2): 156-67.
152. Goldberg JF1, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS, Thase ME. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007, 164(9): 1348-55.
153. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry* 2010, 18(3): 143-57.
154. Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Tondo L, Vazquez G, Vieta E. Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants. *J Affect Disord* 2012, 139(1): 89-93.
155. Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, Araga M, Wisniewski S, Gyulai L, Allen MH, Thase ME, Sachs GS. The prospective course of rapid cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008, 165(3): 370-7.
156. Paterniti S, Bissler JB. Pharmacotherapy for bipolar disorder and concordance with treatment guidelines: survey of a general population sample referred to a tertiary care service. *BMC Psychiatry* 2013, 13: 211.
157. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010, 121(6): 404-14.

158. Leon AC, Fiedorowicz JG, Solomonon DA, Li C, Coryell WH, Endicott J, Fawcett J, Keller MB, Risk of suicidal behavior with antidepressants in bipolar and unipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2014, 75(7): 720-7.
159. El-Mallakh R, Weisler RH, Townsend MH, Ginsberg LD. Bipolar II disorder: current and future treatment options. *Ann Clin Psychiatry* 2006, 18(4): 259-66.
160. Grunze HC. Quetiapine is effective in the treatment of adults in the acute phase of bipolar depression. *Evid Based Ment Health* 2010, 13: 88.
161. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2010, 121: 106-15.
162. Suppes T, Kelly DI, Keck PE Jr, McElroy SL, Altshuler LL, Mintz J, Frye MA, Nolen WA, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Grunze H. Quetiapine for the continuation treatment of bipolar depression: naturalistic prospective case series from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Int Clin Psychopharmacol* 2007, 22(6): 376–81.
163. Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: Open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry* 2009, 9: 4
164. Bobo WV, Epstein RA, Shelton RC. Olanzapine monotherapy for acute depression in patients with bipolar I or II disorder: results of an 8 week open label trial. *Human psychopharmacol* 2010, 25: 30-6.
165. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risperidone R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60(11): 1079-88.
166. Tohen M, McDonnell DP, Case M, Kanba S, Ha K, Fang YR, Katagiri H, Gomez JC. Randomized, double blind, placebo controlled study of olanzapine inpatients with bipolar I depression. *BRJ Psychiatry* 2012, 201(5): 376-82.
167. Cruz N, SMoreno J, Torres F, Goikolea JM, Valenti M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo controlled trials in bipolar depression: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010, 13: 5–14.
168. Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, Deldar A, Adams DH, Tohen M, Williamson DJ. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2006, 67(7): 1025-33.

169. Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E, Tohen M, Houston JP. Olanzapine fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6 month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009, 12(6): 773-82.
170. Chang JS, Ha KS, Young Lee K, Kim Y, Min Ahn Y. The effects of long-term clozapine add on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2006, 67: 461-7.
171. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, Sachs G. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2014, 171(2): 160-8.
172. Mazza M, Squillacioti MR, Pecora RD, Janiri L, Bria P. Beneficial acute antidepressant effects of aripiprazole as an adjunctive treatment or monotherapy in bipolar patients unresponsive to mood stabilizers: results from a 16 week open label trial. *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9: 3145-9.
173. Dunn RT, Stan VA, Chriki LS, Filkowski MM, Ghaemi SN. A prospective, open label study of aripiprazole mono and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2008, 110: 70-74.
174. Quante A, Zeugmann S, Luborzewski A, Schommer N, Langosch J, Born C, Anghelescu I, Wolf J. Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression: a randomized placebo controlled pilot study. *Human psychopharmacol* 2010, 25(2): 126-32.
175. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vanderburg DG, Kasuba B. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011, 72(10): 1413-22.
176. De Fruyt J, Deschepper E, Audenaert K, Constant E, Floris M, Pitchot W, Sienaert P, Souery D, Claes S. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2012, 26(5): 603-17.
177. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhager TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 2012, 14(2): 146-50.

178. Baline S, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Mueller M, McClintock SM, Tobias KG, Kellner CH. Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2010, 121(6): 431-6.
179. Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Cassano GB. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord* 2009, 118(1-3): 55-9.
180. Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Rizzato S, Cassano GB. Comparative response to electro convulsive therapy in medication resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *J ECT* 2010, 26: 82-6.
181. Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, Eide GE, Malt UF, Oedegaard KJ, Morken G, Sundet K, Vaaler AE. The effect of electroconvulsive therapy on neurocognitive function in treatment resistant bipolar disorder depression. *J Clin Psychiatry* 2014, 75(11): 1306-13.
182. Virupaksha HS, Shashidhara B, Thirthalli J, Kumar CN, Gangadhar BN. Comparison of electroconvulsive therapy (ECT) with or without anti epileptic drugs in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010, 127: 66-70.
183. Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspesia S, Colombo C. Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2014, 75(2):133-40.
184. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S, Gillin JC, Potkin SG, Bunney WE. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009, 66(3): 298-301.
185. Brennan BP, Hudson JI, Jensen JE, McCarthy J, Roberts JL, Prescott AP, Cohen BM, Pope HG Jr, Renshaw PF, Ongür D. Rapid enhancement of glutamatergic neurotransmission in bipolar depression following treatment with riluzole. *Neuropsychopharmacology* 2010, 35(3): 834-46.
186. Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS, Kohlmann K, Jeavons S, Hewitt K, Allwang C, Cobb H, Bush AI, Schapkaitz I, Dodd S, Malhi GS. The efficacy of N acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. *J Affect Disord* 2011, 135(1-3): 389-94.

187. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvadore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. A randomized add on trial of an N methyl D aspartate antagonist in treatment resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67(8): 793-802.
188. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double blind, placebo controlled, proof of concept study. *J Clin Psychiatry* 2010, 71: 1363-70.
189. Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999, 60(2): 53-6.
190. Brady KT, Sone SC. The relationship between substance abuse and mood disorder. *J Clin Psychiatry* 1995, 56(3): 19-24.
191. Yazıcı O, Oral ET. Koruyucu Sağaltım. İçinde: Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F (editörler). *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu*, 1. Baskı. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010: 63-82.
192. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. Hirschfeld RMA, Chair, Work Group on Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 1994, 15: 12.
193. World Health Organisation Mental Health Collaborating Centers. Pharmacotherapy of depressive disorders: a consensus statement. *J Affect Dis.* 1989, 17: 197-8.
194. Goodnick PJ. Predictors of treatment response in mood disorders. Washington DC: *American Psychiatric Press.* 1996
195. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2012, 14(2): 51-65.
196. Lauder SD, Berk M, Castle DJ, Dodd S, Berk L. The role of psychotherapy in bipolar disorder. *Med J Aust.* 2010, 193: 31-5.
197. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, RHarrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L, Araga M, Gonzalez JM, Shirley ER, Thase ME, Sachs GS. Psychosocial treatments for bipolar depression: A 1 year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64(4): 419-26.
198. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9 month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007, 164(9): 1340-7.

199. Scott J, Colom F, Vieta E. A meta analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007, 10(1): 123–129.
200. Scott J, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T, Abbott R, Hayhurst H. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006, 188: 313–20.
201. Morriss RK, Faizal MA, Jones AP, Williamson PR, Bolton C, McCarthy JP. Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, 24(1): CD004854
202. Samalin L, Vieta E, Okasha TA, Uddin MJ, Abhari SA, Nacef F, Mishyiev V, Aizenberg D, Ratner Y, Melt L, Sedeki I, Llorca PM. Management of bipolar disorder in the intercontinental region: an international, multicenter, non interventional, cross sectional study in real life conditions. *Sci Rep* 2016, 16;6
203. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, Mathieu F, Gard S, MBailara K, Zanouy L, Kahn JP, Cohen RF, WEIgrabli O, Leboyer M, Scott J, Bellivier F. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013, 127: 136-44.
204. Altamura AC, Dell'Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011, 260: 385-91.
205. Baldessarini RJ, Tondo L, Visioli C. First episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta Psychiatr Scand* 2014, 129: 383-92.
206. Gündüz C, Akkaya C, Deniz D, Cangür Ş, Kırılı S. Bipolar bozuklukta dönem süreleri üzerine sosyodemografik ve klinik özelliklerin etkisi. *Anatol J Clin Investig* 2012, 6(4): 251-5.
207. Eroğlu M.Z, Karakuş G, Tamam L. Bipolar bozukluk ve özkıyım. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2013, 26: 139-47.
208. Kogan JN, Otto MV, Bauer MS, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Zhang HV, Ketter T, Rudorfer MV, Wisniewski SR, Thase ME, Calabrese J, Sachs GS. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Disord* 2004, 6: 460-9.

209. Mitchell PB, Johnston AK, Corry J, Ball JR, Malhi GS. Characteristics of bipolar disorder in an Australian specialist outpatient clinic: comparison across large datasets. *Aust N Z J Psychiatry* 2009, 43: 109-17.
210. Schoeyen HK, Birkenaes AB, Vaaler AE, Auestad BH, Malt UF, Andreassen OA, Morken G. Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socioeconomic status than the general population. *J Affect Disord* 2011, 129(1-3): 68-74.
211. McIntyre RS. Understanding needs, interactions, treatment, and expectations among individual affected by bipolar disorder or schizophrenia: the UNITE global survey. *J Clin Psychiatry* 2009, 70(3): 5-11.
212. L. Elinson, P. Houck, H.A. Pincus. Working, receiving disability benefits, and access to mental health care in individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007, 9: 158-65.
213. Reed C, Goetz I, Vieta E, Bassi M, Haro JM. Work impairment in bipolar disorder patients results from a two year observational study (EMBLEM). *Eur Psychiatry* 2010, 25: 338-44.
214. Bega S, Schaffer A, Goldstein B, Levitt A. Differentiating between bipolar disorder types I and II: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (NESARC). *J Affect Disord* 2012, 138: 46-53.
215. Wang Z. Gao K. Hong W. Xing M. Wu Z. Chen J. Zhang C. Yuan C. Huang J. Peng G. Wang Y. Lu W. Yi Z. Yu X. Zhao J. Fang Y. Guidelines discordance in acute bipolar depression: data from the national bipolar mania pathway survey (BIPAS) in Mainland China. *PLoS One* 2014, 24; 9(4).
216. Kürşat Altınbaş K, Gülöksüz S, Yiğiter S, Kurt E, Oral ET. Uzmanlaşmış bir merkezde izlem iki uçlu depresyon belirti sayısını ve şiddetini etkiler mi? *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010, 23: 13-7.
217. Gültekin B. K, Günderci A. Balç M. V, Kökcü F, Gedikbal C. Özcan M. E. Duygudurum bozukluğu tanısı ile yatan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri: bir ön bildirim. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2008, 18: 183-8.
218. Wells JE, McGee MA, Scott KM, Browne MO. Bipolar disorder with frequent mood episodes in the New Zealand Mental Health Survey. *J Affect Disord* 2010, 126: 65-74.
219. Altamura AC, Buoli M, Albano A, Dell'Osso B. Age at onset and latency to treatment (duration of untreated illness) in patients with mood and anxiety disorders: a naturalistic study. *Int. Clin. Psychopharmacol* 2010, 25 (3): 172-9.

220. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J: Latency and episodes before treatment: response to lithium maintenance in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 1999, 2: 91-7.
221. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Prince RA, Hirshfeld RM: The National depressive and manic depressive association (dmda) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994, 31: 281-94.
222. Arvilommi P, Suominen KS, Mantere OK, Leppamaki S, Valtonen H, Isometsa ET: Adequacy of treatment received by diagnosed and undiagnosed patients with bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2007, 68: 102-10.
223. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: New perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry* 2010, 71(12): 1689- 95
224. N Fernandes F, Quarantini LC, Guimaraes JL, de Oliveira IR, Koenen KC, Kapczinski F, MScippa A. Is there an association between suicide attempt and delay of initiation of mood stabilizers in bipolar I disorder? *J Affect Disord* 2012, 136: 1082-7.
225. V. Knezevic, A. Nedic. Influence of misdiagnosis on the course of bipolar disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013, 17(11): 1542-5.
226. Strejilevic S, Retamal Carrasco P. Perception of the impact of bipolar disorder and its diagnosis in health centers in Argentina and Chile. *Vertex* 2004, 14: 245-52.
227. GPinto A, Alberich S, Barbeito S, Alonso M, Vieta E, M Aran A, Saenz M, Lopez P. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder. The vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord* 2010, 124: 250-5.
228. Goes, F.S, Sadler B, Toolan J, Zamoiski RD, Mondimore FM, Mackinnon DF, Schweizer B, Bipolar Disorder Phenome Group. Psychotic features in bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disord* 2007, 9: 901-6.
229. Aksoy A.E, Kesebir S. Depresif dönem iki uçlu bozukluk tip 1, tip 2 ve tek uçlu bozukluk'ta farklı mıdır? *journal of mood disorders* 2014, 4(4): 143-51.
230. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Boudebese C, Lajnef M, Gard S, Kahn JP, Azorin JM, Henry C, Leboyer M, Etain B. Bipolar Disorder with Seasonal Pattern: Clinical characteristics and gender influences. *Chronobiology International The Journal of Biological and Medical Rhythm Research* 2013, 30(9): 1101-7.
231. Goikolea JM, Colom F, M Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, Vieta E. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10 year follow up of 302 patients. *Psychol Med* 2007, 37(11): 1595-9.

232. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003, 64(12): 1483-94.
233. Di Florio A, Forty L, GSmith K, Heron J, Jones L, Craddock N, Jones I. Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry* 2013, 70(2): 168-75.
234. Finseth PI, Morken G, Andreassen OA, Malt UF, Vaaler AE. Risk factors related to lifetime suicide attempts in acutely admitted bipolar disorder inpatients. *Bipolar Disord* 2012, 14: 727-34.
235. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Kindling and Second Messengers: An approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999, 45: 137-44.
236. Johnson L, Lundman AG, Wistedt AAB, Mathe AA. Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors. *J Affect Disord* 2000, 59: 139-48.
237. Özdemir Ö, Doğan O. Sivas il merkezinde iki uçlu duygudurum bozukluğunun yaygınlığı, psikiyatrik eş tanıları ve hastaların yaşam kalitesi. *Anadolu Psychiatry Derg* 2015, 16(2): 85-94.
238. Perron BE, Howard MO, Nienhuis JK, Bauer MS, Woodward AT, Kilbourne AM. Prevalence and burden of general medical conditions among adults with bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2009, 70: 1407-15.
239. Magalhaes PV, Kapczinski F, Nierenberg AA, Deckersbach T, Weisinger D, Dodd S, Berk M. Illness burden and medical comorbidity in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand* 2012, 125(4): 303-8.
240. Weber NS, Fisher JA, Cowan DN, Niebuhr DW. Psychiatric and general medical conditions comorbid with bipolar disorder in the National Hospital Discharge Survey. *Psychiatr. Serv* 2011, 62(10): 1152-8.
241. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Ortho psychiatry* 1996, 66(1): 17-31.
242. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, Conigliaro J, Haas GL. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004, 6(5): 368-73.

243. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol*. 2008, 23: 95-105.
244. Pillarella J, Higashi A, Alexander GC, Conti R. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the united states, 1998-2009. *Psychiatr Serv* 2012, 63(1): 83-6.
245. Greil W, Haberle A, Haueis P, Grohmann R, Russmann S. Pharmacotherapeutic trends in 2231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. *J Affect Disord* 2012, 136: 534-42.
246. Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landen M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016, 195: 50–6.
247. Banerjee I, Sathian B, Chakraborty PK, Banerjee I, Roy B, Jauhari AC, Saha A. Pharmacotherapy of bipolar disorder: a hospital based study from Sub Himalayan Valley of Nepal. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014, 8(6): 22-7.
248. Haeberle A, Greil W, Russmann S, Grohmann R. Mono and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. Data from the European drug surveillance program AMSP. *BMC Psychiatry* 2012, 12: 153.
249. Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Miyahara S, Sachs G. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP BD participants. *Psychiatr Serv* 2006, 57: 660-5.
250. Heeren O, Sanchez De Carmona M, Vasquez G, Cordoba R, Forero J, Madrid L, Lara D, Medina R, Meza L. Psychopharmacological treatment of bipolar disorder in Latin American. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2011, 4(4): 205-11.
251. Cipriani A, Pretty H, Hawton K. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005, 162: 1805-19.
252. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P. Decreased suicidal risk during long term lithium treatment: Meta-analysis. *Bipolar Disord* 2006, 8: 625-39.
253. Tondo L, Isacson G, Baldessarini RJ. Suicide in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003, 17: 491-511.
254. Atagün Mİ, Altınbaş K, Yeşilyurt S, Yeşilbaş D, Gülöksüz S, Oral T. İki uçlu bozukluğu olan hastalarda depresif belirtilerin tedavisinde antidepresan tercihlerinin değerlendirilmesi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2012, 25: 151-6.

255. Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiatry* 2002, 159: 1005-10.
256. Van Lieshout RJ, MacQueen GM. Efficacy and acceptability of mood stabilizers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatr* 2010. 196: 266-73.
257. Eroğlu ME, İçbay E, Tamam L. Bir üniversite hastanesi psikiyatri kliniğinde elektro konvülfif tedavi uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri. *Dicle Medical Journal* 2012, 39(3): 371-6.
258. A. Yıldız, N. Gökmen, K. Turgut, G. Yücel, Z. Tunca. Bir üniversite hastanesi yataklı psikiyatri servisinde uygulanan somatik tedaviler arasında elektrokonvülfif tedavinin yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003, 13(2): 65- 71.
259. Agarkar S, Hurt S, Lisanby S, Young RC. ECT use in unipolar and bipolar depression. *J ECT* 2012, 28(3):39-40.
260. Narayanaswamy JC, Viswanath B, Reddy PV, Kumar KR, Thirthalli J, Gangadhar BN. Efficacy of ECT in bipolar and unipolar depression in a real life hospital setting. *Asian J Psychiatr* 2014, 8: 43-6.
261. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidon long acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2010, 68(2):156-62.
262. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Smoller JW, Dennehy EB, Cowperthwait C, Nierenberg AA, Thase ME, Sachs GS. Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: A STEP BD report. *J Clin Psychiatry* 2010, 71(2): 194-200.
263. Levine J, Chengappa KN, Brar JS, Gershon S, Yablonsky E, Stapf D, Kupfer DJ. Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2000, 2(2): 120-130.
264. Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in Office based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67: 26-36.
265. Tamayo JM, Zarate CA Jr, Vieta E, Vazquez G, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010, 13: 813-32.

- 266.** Goldberg JF1, Brooks JO, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, Miklowitz DJ, Ketter TA, Sachs GS, Thase ME. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP BD. *J Clin Psychiatry* 2009, 70(2): 155-62.

