



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

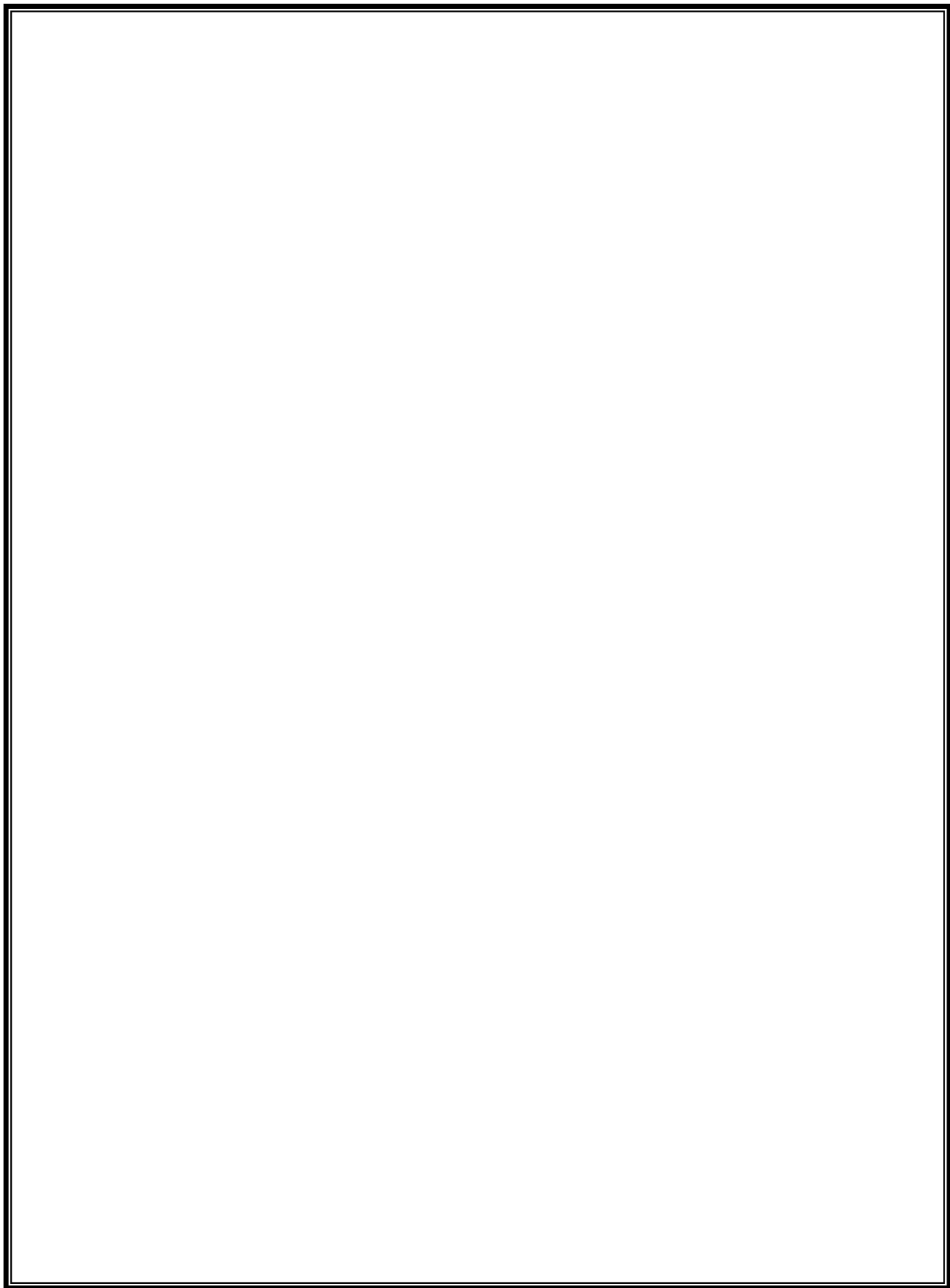
**BİPOLAR BOZUKLUK TİP 1 HASTALARINDA UZUN
ETKİLİ İNTRAMÜSKÜLER ANTİPSİKOTİK
ENJEKSİYONLARIN TEDAVİ UYUMU ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Cansu DOĞAN
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ**

Kasım – 2016



**T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BİPOLAR BOZUKLUK TİP 1 HASTALARINDA UZUN
ETKİLİ İNTRAMÜSKÜLER ANTİPSİKOTİK
ENJEKSİYONLARIN TEDAVİ UYUMU ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Cansu Doğan
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ**

Tez Onay Sayfası



I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ ve Doç. Dr. Ahmet ÜNAL'a teşekkür ederim.

Tez döneminde yaptığı katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma geçirilen güzel günler için ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bütün sıkıntılarıma ortak olan, benden desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Cansu Doğan
Gaziantep, 2016

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bipolar Bozukluk	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etiyoloji	5
2.1.4.1. Genetik	5
2.1.4.2. Organik Nedenler	6
2.1.4.3. Çevresel ve Psikososyal Etkenler	8
2.1.5. Tanısal Özellikler	10
2.1.5.1. DSM-5 Tanı Ölçütleri	11
2.1.5.2. Alt-tipleri	15
2.1.5.3. Komorbidite	16
2.1.6. Gidişi ve Sonlanım	17
2.1.7. Tedavi	19
2.1.7.1. Bipolar Bozuklukta Uzun Etkili Antipsikotiklerin Kullanımı	22
2.2. Bipolar Bozukluk'ta Tedaviye Uyum	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Tipi	28
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	28
3.3. Araştırmanın Evreni	28

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	28
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	29
3.6. Veri Toplama Araçları	29
3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	29
3.6.2. Morisky Tedavi Uyum Ölçeği	29
3.7. Verilerin Ölçümü ve Değerlendirilmesi.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER.....	50

III. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK TİP 1 HASTALARINDA UZUN ETKİLİ İNTRAMÜSKÜLER ANTİPSİKOTİK ENJEKSİYONLARIN TEDAVİ UYUMU ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cansu Doğan

Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdurrahman Altındağ

Kasım 2016, 62 sayfa

Amaç: Bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda ilaç uyumsuzluğu, yaşam kalitesinin düşmesine, hastaneye yatış oranlarının artmasına, bakım masrafları ve mortalitenin yüksek olmasına, depresif ataklara, intiharlara, tedavi sonuçlarının olumsuz etkilenmesinin yanı sıra fonksiyonel durumun bozulmasına ve semptomların artmasına neden olmaktadır. Biz de bu çalışmamızda uzun etkili intramüsküler (UEİ) antipsikotik ve oral antipsikotik kullanan bipolar bozukluk tip 1 hastalarını tedavi uyumu açısından karşılaştırmayı planladık.

Yöntem: DSM-5'e göre bipolar bozukluk tanısı konulan 30 UEİ antipsikotik kullanan ve 30 UEİ antipsikotik kullanmayan hasta sosyodemografik değişkenler ve Morisky Tedavi Uyum Ölçeği (MTUÖ) kullanılarak tedavi uyumu açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastaları yaş, cinsiyet ve hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastaları MTUÖ skorları açısından karşılaştırıldığında UEİ antipsikotik kullanan grubun UEİ antipsikotik kullanmayan gruba göre tedavi uyumunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.028$).

Sonuç: Çalışmamızda hastaların sadece %26.7'sinin tedavi uyumunun yüksek olduğu görülmektedir ve bulduğumuz sonuçlar literatürle uyumludur. Tedaviye uyumu artırmak için depo antipsikotik ilaç kullanımı da günlük uygulamalarda yer almaktadır. UEİ antipsikotik kullanan grupta tedavi uyumu UEİ antipsikotik kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış olup literatürde daha önce belirtilen depo antipsikotik kullanımının tedavi uyumunu artırabileceği yönündeki görüşlerle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde yaş, medeni durum, cinsiyet, eğitim ve çalışma durumu, hastalığın süresi ve MTUÖ skorları arasında herhangi anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Bunun nedeni örneklem sayısının ($n:60$) yeterince büyük olmaması olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Tedavi Uyum, Uzun Etkili İntramüsküler Antipsikotikler

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF THE LONG ACTING INTRAMUSCULAR INJECTIONS OF ANTIPSYCHOTICS OVER TREATMENT COMPLIANCE AMONG BIPOLAR DISORDER TYPE I PATIENTS

Dr. Cansu Doğan

Thesis, Department of Psychiatry

Consultant: Prof. Dr. Abdurrahman Altındağ

November 2016, 62 pages

Objective: Medication noncompliance among bipolar disorder patients reduces quality of life, increases hospitalization rates, treatment costs, mortality, depressive episodes with suicides, deteriorates the treatment outcome as well as the functional state and leads to an increase in symptoms. In this study we aimed to compare bipolar disorder type 1 patients who uses long-acting intramuscular (LAI) antipsychotics and who do not according to the treatment compliance.

Method: Bipolar disorder patients who were grouped as LAI antipsychotic users and non-LAI antipsychotic users and diagnosed by DSM-5 were compared in terms of adherence to treatment by using sociodemographic variables and Morisky Treatment Compliance Scale.

Results: There were no differences between the groups of LAI antipsychotics users and non-users in terms of age, gender and disease duration ($p > 0.05$). When compared in terms of compliance to treatment, LAI antipsychotic user group was found to have statistically significantly higher rates of treatment compliance than non-LAI antipsychotic user group ($p = 0.028$).

Conclusion: Our study shows that only 26.7% of all patients were highly compliant to treatment and these results are consistent with the literature. Depot antipsychotics can also take part in daily practice to increase adherence to treatment. Treatment compliance were statistically significantly higher in the group using LAI antipsychotic treatment which is consistent with the view that depot antipsychotics may increase compliance in the literature. In the correlation analysis there were no significant correlation between Morisky Treatment Compliance Scale results and age, gender, marital status, education level, employment status and duration of disease. This is maybe because our sample size ($n: 60$) may not be large enough.

Keywords: Bipolar Disorder, Treatment Compliance, Long-acting Intramuscular Antipsychotics

V. KISALTMALAR

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

NE: Norepinefrin

5-HT: Serotonin

HVA: Homovalinik Asit

5-HIAA: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit

MHPG: 3- metoksi-4-hidroksifenilglukol

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu

PTSB: Post Travmatik Stres Bozukluğu

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğunun

EKT: Elektro-Konvulsif Terapi

KPRT: Kişilerarası Psikososyal Ritim Terapisi

AOT: Aile odaklı terapi

BDT: Bilişsel davranışçı terapi

MTUÖ: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği

HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği

YMRS: Young Mani Değerlendirme Ölçeği

UEİ: Uzun Etkili İntramüsküler

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Uzun Etkili Antipsikotiklerin Kullanım Endikasyonları	23
Tablo 2: UEİ Antipsikotik Kullanan ve Kullanmayan Bipolar Bozukluk Hastalarının Yaş, Cinsiyet ve Hastalık Süresi Açısından Karşılaştırılması	31
Tablo 3: UEİ Antipsikotik Kullanan ve Kullanmayan Bipolar Bozukluk Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri	32
Tablo 4: UEİ Antipsikotik Kullanan ve Kullanmayan Bipolar Bozukluk Hastalarının Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı	33
Tablo 5: UEİ Antipsikotik Kullanan Hastaların Kullandıkları Depo Antipsikotiklerin Dağılımı	33
Tablo 6: UEİ Antipsikotik Kullanan ve Kullanmayan Bipolar Bozukluk Hastalarının Morisky Tedavi Uyum Ölçeği Skorları Açısından Karşılaştırılması	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk uzun süreli, manik dönemler ve depresif dönemlerden oluşan, belirgin psikososyal bozulmaya ve işlev yitimine neden olabilen bir hastalıktır. Tedaviye uyumsuzluk oranları uzun dönemde %20 ile %60 arasında bulunmuştur. Tedaviye uyumsuzluğun yaygınlığı ise ortalama olarak %41 civarındadır. Bipolar bozukluk tanılı hastaların yaklaşık %60'ı başlanan tedaviyi altı ay içinde bırakıyorken %35 kadarı ise uzun yıllar boyunca tedaviye başvurmamaktadır (62). Bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda ilaç uyumsuzluğu, yaşam kalitesinin düşmesine, hastaneye yatış oranlarının artmasına, bakım masrafları ve mortalitenin yüksek olmasına, depresif ataklara, intiharlara, tedavinin bozulmasının yanı sıra hastanın işlevselliğinin bozulmasına ve hastalığın belirtilerinin artmasına neden olmaktadır (70). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda ilaç uyumu ve uyumu etkileyebilecek ilişkili faktörlerle ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Tedaviye uyumu olmayan veya kötü olan hastalar, genel olarak ilaçlara karşı olumsuz bir tutum içindedirler ve profilaktik ilaç kullanımına direnç göstermektedirler. Hastalığın ciddiyetini inkar ederler. Uyumsuzluğun en önemli nedenleri arasında, hastanın sormadığı soruları ve belirsizliği yer alır. Bunlar arasında yorgunluk, cinsel bozukluk, kilo artışı ve yaratıcılığın düşmesi, aile bireylerinin eleştirileri ve genel olarak damgalanma öne çıkar. Ayrıca unutulmamalıdır ki hastaların ilaç almayı kabul etmesi, ruhsal bir hastalıkla etiketlenmeyi ve ruhsal bir hastalıklığa sahip olduklarını da kabul etmesi anlamına gelmektedir. Sürekli ilaç kullanma durumu bağımsızlık yetisinin ve toplumsal statünün kaybı gibi anlamlar da içerebilmektedir. Çalışmacılar ilaç uyumsuzluğunun neden olduğu yüksek nüks oranları ile hastaneye yatışı azaltmanın, hastaların yaşam kalitelerini arttırmanın ve hastalığın neden olduğu olumsuz yaşam deneyimlerini önlemenin yolu olarak ilaç uyumunu arttırmayı bir çözüm olarak ileri sürmektedirler. Tedavi maliyetini arttıran temel unsurların tedaviye uyumsuzluk sonucu hastanın hastaneye yatışı, yatış süresinin artması gösterilebilir. Tedavi uyumsuzluğunun bir diğer yönü de toplumsal düşünce biçimine dek uzanır. İçinde bulunulan kültürün psikotrop ilaçlara ve ruhsal hastalıklara bakış açısı, anlatılagelen toplumsal olaylar ve hikayeler tedavi uyumunu etkileyebilmektedir. Bilindiği gibi

psikotik bozukluklarda suç işleme oranı toplum ortalaması ile aynı düzeyde iken bu hastalara potansiyel suçlu gözüyle bakılabilmektedir. Bu durum hastalarda kullandığı ilaçları gizleme, hastaneye başvurulardan kaçınma gibi davranışlara neden olabilmektedir.

Klinisyenler tedavi uyumu problemini ilacın hasta tarafından kullanılmasının daha emin bir yolu olan UEİ antipsikotik ilaçlarla aşabilirler (78). Tedavi uyumu kötü olan özgül alt gruplarla yapılan çalışmalarda UEİ risperidon tedavisinin uzun dönemde tedavi uyumunu artırdığı saptanmıştır (79, 80). UEİ antipsikotiklerle yapılan çalışmalar daha çok belirli bir grup antipsikotiğin hastalık tekrarı ve hastaneye yatış gibi parametreler üzerinden değerlendirildiği çalışmalardan oluşmaktadır. Yaptığımız literatür taramasında bipolar bozukluk tip 1 hastalarında çeşitli antipsikotiklerin UEİ ve oral uygulamalarının direk Morisky gibi bir tedavi uyum ölçeğiyle değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Biz de bu çalışmamızda UEİ ve oral antipsikotik kullanan bipolar bozukluk tip 1 hastalarını Morisky Tedavi Uyum Ölçeği kullanarak tedavi uyumu açısından karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

Bipolar bozukluk uzun süreli, manik ve depresif dönemlerin olduğu, belirgin psikososyal bozulmaya ve işlevsellikte yitime neden olabilen bir hastalıktır. Psikososyal işlevsellikte kötüleşme bipolar bozukluğun hem sonucu olabilmekte, hem de hastalık tekrarlarına yol açan bir etken olarak görülmektedir. İyi dönemdeki psikososyal işlev düzeyinin düşük olması hastalığın tekrar hızını arttırmaktadır (1). BB'da remisyon döneminde bile hem bilişsel, hem de toplumsal işlevsellikte bozulmalar olabileceği bildirilmektedir (2). Hastalığın sık sık yinelenmesi sonucunda oluşan intihar riski gibi nedenlerle hasta ve yakınlarının yaşamını olumsuz olarak etkiler (3).

BB bazen mani veya hipomani gibi yükselen, bazen de depresyon gibi çökkün duygudurum dönemleri ile karakterizedir. Hastaların yaşamları boyunca yaşadıkları bütün hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif, daha küçük kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır. Depresif, manik veya hipomanik dönemlerin ortak özellikleri, kişinin duygudurumunda normal gidişten farklı özellikler olmasıdır. Bu fark, depresif dönem duygulanımında izlenen isteksizlik, zevk alamama, keder ve elem şeklinde ya da manik epizotta gözlenen aşırı neşeli durum veya kolay öfkelenme (irritabilite) şeklindedir. Manik belirtilerin süre ve şiddeti bakımından daha hafif seyrettiği durum ise "hipomani" olarak adlandırılır (3). BB, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tüm hastalıklar ele alındığında kalıcı yetiyoitimine neden olan ilk 10 hastalık arasında içerisinde altıncı sırada yer alır (4).

2.1.2. Tarihçe

Duygudurum bozuklukları çok eski tarihlerden beri bilinmektedir. En sık gözlenen hastalıklar arasında yaklaşık olarak 2500 yıldan beri duygudurum bozuklukları yer almaktadır (5). Yunan ve Latin kitaplarıyla eski din kitaplarında, ağır depresif ve

manik dönemler yaşayan hastalar anlatılmıştır. Mani ve melankoli kavramlarını tarihte ilk defa Hipokrat kullanmıştır. Ağır depresyon olarak bilinen duruma Hipokrat tarafından melankoli adını verilmiş ve bunu “kara safra”ya bağlı olduğu öne sürülmüştür. Ruhsal depresyonu en iyi tanımlayanlardan biri de Orta çağda İbni Sina olmuştur ve ilginç vaka örnekleri göstermiştir. M.S. birinci yüzyılda Aretaeus, melankoli ve maninin aynı hastalığın farklı iki durumu olduğunu açıklamış ve bu görüş bugünkü bipolar bozukluk kavramının temellerini atmıştır (6, 7).

Fransız ve Alman ruh hekimleri 19. yüzyılda mani ve depresyonun değişik türlerini ve klinik belirtilerini yazmışlardır ancak Krapelin (1896) hepsini psikoz manyak depresif adı altında toplamıştır, hastalığın belirtilerinin, gidişatının ve sonlanmasının tanımlanmasını ortaya koymuştur. Krapelin aynı zamanda envolüsyon melankolisi adı da verilen yaş dönümü depresyonunu da tanımlamıştır. Krapelin’in erken bunama (dementia praecox) ile manik depresif hastalığı ayırma çabaları düşünce ve duygulanımın ayırımına denk gelmekle birlikte, Krapelin hiçbir yerde manik depresif hastalığı birincil bir duygulanım bozukluğu olarak adlandırmamıştır (8, 9).

2.1.3. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk tip I kadınlar ve erkeklerde eşit oranlarda görülür. Cinsiyet, hastalığın mani ve depresif dönemlerinin görülme sırasıyla ilişkilidir. Erkek hastalarda ilk hastalık dönemi daha çok bir mani olurken kadınlarda ilk hastalık dönemi daha çok bir depresif epizod olmaktadır. Bipolar bozukluk tip I olan kadınlarda sonraki hastalık dönemlerinin postpartum dönemde gelişme olasılığı daha yüksektir. Kimi kadınlar ilk hastalık dönemlerini postpartum dönemde geçirirler. Sürmekte olan majör depresif, manik, mikst yada hipomanik epizod premenstruel dönemde kötüleşebilir. Bipolar bozukluk tip II kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olabilir. Bipolar bozukluk tip II olan kadınların postpartum dönemde sonraki hastalık dönemlerinin ortaya çıkması olasılıkları daha yüksektir (10).

Bipolar bozukluk tip I majör depresif bozukluktan çok daha az sıklıkta görülür. Yaşam boyu hastalanma riski %1 dolaylarındadır. Toplum örneklerinde bipolar bozukluk tip I’in ömür boyu prevalansı %0.4 ile 1.6 arasında değişmektedir. Toplum çalışmaları

bipolar bozukluk tip II'nin ömür boyu prevalansının da yaklaşık %0.5 olduğunu göstermektedir (11, 12). Son yıllarda yapılan çalışmalarda baskın uç (depresif baskın ve manik baskın) terimi ortaya çıkmaktadır (13). Baskın uç; hastanın yaşadığı manik ve depresif ataklar arasındaki oran (manik atak/depresif atak) birin üzerindeyse manik baskın olarak değerlendirip tedaviyi, manik kaymayı önleyici ilaçlardan; birin altındaysa depresif baskın tip olarak değerlendirip depresyona kaymayı önleyici ilaçlardan oluşturmayı ve böylece daha iyi sağaltım sağlamayı amaçlamaktadır (14). Yeni sınıflandırmada Amerika kıtasında ve Avrupa'da bipolar bozukluk hastalarının %50 ve %60 arasında depresyonun baskın olduğu bipolar alttipi, %40'ının ise mani dönemlerinin baskın olduğu bipolar alttipi olduğu öne sürülmektedir (15). Sıklık oranı ise erkekler için kadınlar için 100.000 kişide 7.4 ve 30 arasındayken erkekler için 9 ve 15 arasındadır. Son yıllarda bipolar bozukluk tip I ve II'yi de kapsayan çalışmalar %5'e kadar yükselen yaşam boyu sıklık oranları vermektedir (11). Genelde bipolar bozukluk tip I'in ortalama başlangıç yaşı majör depresif bozukluğunun ortalama başlangıç yaşından daha küçüktür. Bipolar bozukluk tip I'in ortalama başlangıç yaşı çocuklukla (5-6 yaş kadar erken) 50 yaşları arasında yer almakla birlikte ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşlardır (9, 10).

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1. Genetik

Bipolar bozukluk hastalarının birinci derece akrabalarında hem bipolar bozukluk, hem de diğer duygudurum bozukluklarının görülme sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında hastalık görülme oranı %4.5'tir. Normal popülasyonda bu oran çok daha düşüktür (% 0.4-1.6) (16).

Bipolar bozukluk tip I olan hastaların, kardeşlerinde ya da ana babalarında (1. Derece akrabalarında) bipolar bozukluk tip I görülme oranı çeşitli araştırmalarda % 4-24 arasında bulunmuştur. Her iki ebeveynde bipolar bozukluk olması halinde çocukta bipolar bozukluk ortaya çıkma olasılığı %75'tir. Bu çalışmalarda, monozigotik ve dizigotik ikizler karşılaştırılmış ve monozigotiklerde hastalığa dizigotiklerden 3 kat daha fazla rastlandığı öne sürülmüştür (konkordans oranları 0.22'ye karşı 0.67). Bu da hastalığın genetik geçiş gücünün yüksek olduğunu göstermektedir. Yine konkordans oranlarındaki

bu belirgin fark, majör bir genetik bileşenin rol oynadığını desteklemektedir (16). Eğer iki genetik lokus bir koromozomda yakın olarak bir arada bulunuyorsa, genetik olarak bağlantıdan söz edilmektedir. Bağlantı analizlerinde gen haritalanması için bu ilişkiler üzerinde durulmaktadır. Bipolar bozukluğu olan ailelerde yürütülen bir çalışmada 4p kromozomu üzerinde dopamin alfa-2 reseptör ile geni reseptör D5 geni arasında bir bağlantı olabileceği öne sürülmüştür (17). X kromozomu üzerindeki tartışmaların başlangıçtaki kuvveti azalmakla beraber, bazı ailelerde hastalığın X kromozomu ile bağlantılı olabileceği bugün de ileri sürülmektedir. X kromozomu üzerinde yerleşmiş olan faktör IX (koagülasyon faktörü) ile bipolar hastalık arasında olası bir bağlantıdan söz edilmiştir (18). Nörotransmitter metabolizmasında rol alan genlerin 11. Kromozomda yer almasından dolayı bu kromozomun bipolar ve unipolar bozukluklarda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Triptofan hidroksilaz geni serotonin metabolizmasında hız sınırlayıcı basamaktaki enzimi kodlamaktadır. Dolayısıyla bu gen alanının affektif bozukluklar ve intihar davranışı için potansiyel olarak aday olabileceği düşünülmektedir. Bipolar bozukluğun kümелendiği ailelerde 18. kromozomda ortak aleller gösterildiğinden 18p bölgesindeki bir bölgenin hastalıktan sorumlu olabileceği de iddia edilmiştir. Bu bölge, nöral ileti ve kortikotropin reseptörlerinde yer alan G proteininin alfa ünitesini kodladığı için bu ilişki dikkat çekicidir. Antisipasyon fenomeni, genetik kaynağı olan bir hastalığın, sonraki nesillerde daha erken yaşlarda ortaya çıkacağını ve daha ağır biçimlerde seyredeceğini ifade eder. Bu özellik, Mendel yasalarına uyum göstermeden kalıtılan bazı hastalıkları anlamamıza yardım eder. Trinükleotidlerin tekrarlayan serileri bu fenomen için bir göstergedir. Bipolar bozukluk olan hastaların ailelerinde bu varsayım test edildiğinde, bir nesil sonra şiddetlenme gösteren bipolar bozukluk hastalarında sitozin-adenozin-guanin (CAG) trinükleotidlerin ardı sıra tekrarlarında artma saptanmıştır. Bu tekrarlar anneden kalıtılan bipolar hastalıklarda saptanırken, baba yolu ile kalıtılanlarda gösterilememiştir (19).

2.1.4.2. Organik Nedenler

Nörotransmitter çalışmaları; serotonin, dopamin ve norepinefrini işaret etmektedir. Manik epizod sırasında beyin omurilik sıvısında bir dopamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA), bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) ve sodyum düzeyleri yüksek bulunmuştur. Depresif epizodda ise bu metabolitler tersine azalmaktadır. Karma epizodlarda ise bazı olgularda yükselme, bazı olgularda ise azalma gözlenmiştir.

Bipolar bozukluk için biyokimyasal çalışmalar norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) ve dopamin (biyojenik aminler) üzerinde yoğunlaşmıştır. Biyokimyasal çalışmalarda, manik hastaların beyin omurilik sıvılarında ve idrarlarında NE metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Bu artışın lityum sağaltımıyla anlamlı ölçüde normal düzeye inmesi; bipolar bozukluğun manik safhasında NE düzeyinde artış olduğunu düşündürmektedir (20, 21).

Özkıyım da dahil olmak üzere şiddet ve dürtüsellik davranışlarının 5-HT etkinliğinde azalma ile, 5-HT₂ alt tipindeki etkinlik artışının depresyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (20). Bipolar bozukluk nedenleri arasında dopamin etkisinin diğer biyojenik aminlerden daha az olduğu ileri sürülmektedir. Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyon durumunda düştüğü, manik durumda yükseldiği varsayılmaktadır (21).

Bazı ilaçlar manik atağı ortaya çıkarırlar; steroidler, amfetamin, halüsinojenler, baklofen, bromid, simetidin, siklobenzaprin, izoniazid, metoklopramid, metrizamid, prokainamid, prokarbazin, prosiklidin, triazolam ve alprazolam, kokain, bromokriptin, levodopa, fensiklidin, yohimbin (22). Bipolar bozukluğun nöropatolojisi ile ilgili olarak yapılan araştırmalar henüz yeterli ve kesin bilgiler ortaya koymaktan uzak olsa da, hippokampus, amigdala, anterior singulat girus gibi limbik yapılar ve beyaz cevher ile ilgili anormalliklerin varlığına işaret etmektedir. Bipolar bozukluktaki görüntüleme çalışmalarında; ventriküler genişleme, amigdala hacminde artış, singulat korktesin hacminde ve glial hücrelerinde azalma, bazal gangliada hiperintens lezyon artışı, hippokampal alandaki hücre gruplarında atrofi ve yoğunluk azalması izlenmektedir (23).

G Proteinleri: Nörotransmitterlerin büyük kısmı hedef hücrelerdeki etkilerini G proteini ile bağlantılı reseptörler aracılığıyla göstermektedir. Örneğin; bipolar

bozukluğun depresyon döneminde, bu proteinlerin düzeyleri lityum ile değiştirilebilmektedir. Yine post mortem çalışmalarda bipolar bozukluğu olanların frontal-temporal ve oksipital korteksde bir tip G proteini düzeyinin arttığı gösterilmiştir (24).

c AMP: Duygudurum bozukluklarında c AMP'nin önemi olduğu ileri sürülmektedir. Örneğin; Unipolar depresyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda, kan platelet ve lökositlerinde c AMP üretiminin azaldığı dikkat çekmektedir (25).

2.1.4.3. Çevresel ve Psikososyal Etkenler

Bir duyarlılaşma modeli olan kindling modeli duygudurum bozuklukları için ilk dönemlerin psikososyal bir stres sonrasında oluştuğu; ancak bundan sonraki dönemlerin oluşmasında yaşam olaylarının etkisinin daha az olduğu gözleminden yola çıkılarak öne sürülmüştür (10). Bu teoriye göre stres beyinde bazı nöro-kimyasal sistemlerde kronik bozulmalara ya da nöron hücre kayıplarına yol açarak, psikososyal stresörlere bir çeşit hassasiyet ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (11). Bu duyarlılığın hastalığın ilk dönemlerinin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı, daha sonra psikososyal bir kolaylaştırıcı olmaksızın, hastalığın kendiliğinden yineleyebilen bir özellik kazandığı ileri sürülmektedir (11).

Kronik stresörlerin (işsizlik, evlilik sorunları vs.) duygudurum dönemlerini tetiklemede akut stresörlerden daha önemli rol oynadıkları, stres verici olumsuz yaşam olaylarının birikiminin en güçlü yatıklaştırıcı faktör olduğu, yüksek stresli yaşam olaylarının düşük stresli yaşam olaylarına oranla 4.5 kat daha fazla yinelemeye neden olduğu belirtilmektedir (11).

Yaşam olayları ile ilgili yapılan çalışmalarda, bipolar bozukluğun ilk ve tekrarlayan dönemlerinin öncesinde, artan yaşam stresleri olduğu görülmüştür (26). Maddi ya da manevi kayıplar, sevilen birinin kaybı, evlilik ve boşanma gibi medeni hal değişiklikleri, barınma sorunları ve fizik-sağlık durumundaki önemli değişiklikler gibi yaşam olaylarının depresyon riskini artırdığı belirtilmektedir. Günlük ritmi bozan durumlar ya da çok istenilen bir hedefe ulaşmak, bir başarıyı elde etmek gibi durumların ise manik dönemler için risk oluşturduğu düşünülmektedir (27).

Sosyal destek günümüzde baskı altındaki kişiye yakın olan partner, ebeveyn, arkadaş, öğretmen gibi insanların sağladığı hem maddi hem de manevi yönden destek olarak kabul edilmektedir. Sosyal destek, insanın stresli bir olaya hakimiyet sağlamasını ve onun altından kalkmasını kolay hale getiren psikososyal çevreden gelen bir yardımdır. Algılanan sosyal destek kavramı sosyal çevrenin yeterince etkili olup olmadığı konusunda kişinin izlenimlerinden oluşmaktadır. Algılanan sosyal desteğin iki ana bileşeni vardır. Bunlar:

- 1) Gerektiğinde destek alınabilecek kişilerin varlığı,
- 2) Sağlanan destekten kaynaklanan memnuniyetin derecesidir (28).

Duygudurum bozuklukları ve sosyal destek ilişkisini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur. Johnson ve arkadaşları (2003) sosyal destek yokluğu ya da yetersizliğinin duygudurum bozukluğu için ana risk faktörü olabileceğini belirtmişler; düşük düzeyde sosyal desteğin nüks riskini artırabileceğini saptamışlardır (29). Hastalık dönemlerinin başlangıcı, artması ve tekrarları yeterli olmayan sosyal destek ile ilişkilidir (30). Eğer aile, hastalarının tedavisi ile gerektiğince ilgilenmezse tedavi uyumunun daha düşük olduğu ileri sürülmektedir (31).

Psikodinamik perspektiften bakıldığında maninin ortaya çıkması global masif bir regresyonunun sonucu olarak üç temel psikik yapıyı etkiler: İd, ego ve süperego. Regresyon, haz prensibi üzerine şekillenen primitif mental duruma ilerler. Freud grup psikolojisi ve egonun analizi kitabında maniyi ego ve süperegonun füzyonu olarak tanımlar. Bertram D. Lewin'e göre manide ebeveyn ile olan erken ilişkilerin latent dönem süperego formasyonu işlemi sırasındaki deseksualizasyon, manik dönemdeki reseksualizasyona dönüştürür ve manik hasta bu yolla cinsel aktivite sırasında erkek ve kadın arasındaki farkı birleştirir. Bir yazar manik dönemin dayanılmaz acı ve anıların kontrol altına alma arzusu ile ağırlaştığını ifade etmiştir. Böylece depresyondan farklı olarak mani acı ve sıkıntıya karşı bir savunma mekanizmasını temsil eder. M. Klein'e göre depresif pozisyon, kişide önemli sevgi nesnesinin kaybı ile ortaya çıkan ve agresyonun neden olduğu yoğun bir anksiyetedir. Klein, manik savunmanın aslında sevgi nesnesi durumunda olan "iyi nesnenin" korunması ve yeniden inşası amacıyla kullanıldığını ve bunun "kötü nesnenin" kontrolü için gerekli olduğunu düşünmektedir.

Manik hastadaki kendini üstün ve güçlü görme (omnipotens), gerçeği yadsıma, idealizasyon, kurallara karşı gelme, karşıdaki kişileri aşağılama sık izlenen klinik belirtiler olup, bunların gerçekte, kişinin iyi nesneye ihtiyaç duymadan yaşayabileceğini göstermeye yönelik olduğu düşünülmektedir. Özetle; Mani, altta yatan depresyona karşı bir savunma olarak görülmektedir.

2.1.5. Tanısal Özellikler

2.1.5.1. DSM-5 Tanı Ölçütleri

Bipolar Bozukluk tip I

A. Tanı ölçütleri en az bir mani dönemi için karşılanmıştır (yukarıda "Mani Dönemi" başlığı altında yer alan A-D tanı ölçütleri)

B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkması şizoaffectif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ya da tanımlanmamış bir ya da tanımlanmamış diğer bir bipolar bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Mani Dönemi

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

- 1- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
- 2- Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
- 3- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4- Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5- Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.

6- Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevin sel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).

7- Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz yatırımlar yapma)

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da ba kalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli aşırıdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar bozukluk tip I tanısı için yeterli bir kanıttır.

Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. Bipolar bozukluk tip I tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.

Hipomani Dönemi

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan

önemli ölçüde değişiktir:

- 1- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
- 2- Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
- 3- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
- 4- Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
- 5- Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağınılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
- 6- Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevin sel kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
- 7- Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz yatırımlar yapma).

C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan daha çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarına gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli aşırı değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak, mani dönemidir.

F. Bu dönem bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra) ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da kışkırtma belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı

için ne yeterli sayılmal , ne de bipolar bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir (32).

Major Depresyon Dönemi

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1- Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya da kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir).

2- Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3- Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığın % 5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma.

4- Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5- Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşlama duygusu tanım olarak değildir).

6- Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7- Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8- Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9- Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C tanı ölçütleri bir majör depresyon dönemini oluşturur. Bipolar bozuklukta majör depresyon dönemleri sık görülür ancak Bipolar bozukluk tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Not: Önemli bir kayıp (örn. yas, parasal çöküntü, doğal bir yitim sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan kayba göre uygun bulunabilirse de, önemli bir kayba olağan tepkinin yanı sıra majör depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçütlere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

Kodlarken ve Yazarken İzlenecek Yol

Tam olmayan yatışma gösteren: Bir önceki mani, hipomani ya da depresyon döneminin belirtileri vardır, ancak tanı ölçütleri tam karşılanmamaktadır ya da böyle bir dönemin bitmesinden sonra mani, hipomani ya da majör depresyon döneminin belirgin belirtilerinin olmadığı iki aydan daha kısa bir süre vardır.

Tam yatışma gösteren: Son iki ay içinde, bu bozukluğun belirgin belirti ve bulguları yoktur.

- Bunaltılı sıkıntılı
- Karma özellikler gösteren
- Hızlı döngülü
- Melankoli özellikler gösteren
- Atipik özellikleri gösteren
- Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
- Duygudurumla uyumsuz psikoz özellikler gösteren - Katatoni ile giden

- Peripartum başlayan
- Mevsimsel özellik gösteren (32).

2.1.5.2. Alt-tipleri

Klinik uygulamalarda görülen birçok hastanın ve hatta hastaların çoğunun tanımlarla tam olarak açıklanamaması söz konusudur. Bu grup resmi olarak “başka türlü adlandırılmayan” ya da “BTA” olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu durum birçok hasta için bir tek kategori oluşturmakta ve belirtilerinin zenginliği ve karmaşıklığı gözden kaçmaktadır. Bu hastaların tanımlarının, genelde “bipolar yelpazeye”ye ve özellikle Akiskal gibi uzmanlar tarafından ortaya konan birçok ek tanımlama kategorisine ait olarak kabul edilmesi söz konusudur (33).

Bipolar bozukluk tip 1/4: antidepresanlara bazen hızlı ancak uzun sürmeyen şekilde yanıt veren tutarsız bir unipolar depresyon olarak tanımlanır.

Bipolar bozukluk tip 1/2: izobipolar bozukluk olarak tanımlanır. Psikozun pozitif belirtileri ile manik, hipomanik ve depresif dönemler kombine olmaktadır.

Bipolar bozukluk tip II/2: Depresif dönem olmaksızın yineleyen hipomaniler olmaktadır.

Bipolar bozukluk tip III/2: Majör depresif dönem geliştiren siklotimik mizaçlı hastalar için yapılan tanımlamalardır.

Bipolar bozukluk tip III: Antidepresanla birlikte manik veya hipomanik dönem geliştiren hastalar olarak tanımlanır.

Bipolar bozukluk tip III/2: Madde kötüye kullanımı ile ilişkili olan bipolar bozukluk olarak tanımlanır. Madde kötüye kullanımının hipomaniye ulaşmak gayreti ile yapıldığı bipolar bozukluktur.

Bipolar bozukluk tip IV: Önceden var olan hipertimik mizaç ile depresif dönemlerin birleşimidir.

Bipolar bozukluk tip V: Karma hipomani ile birlikte depresyon.

Bipolar bozukluk tip VI: Demans halinde bipolarite (33).

2.1.5.3. Komorbidite

Bipolar bozukluk hastalarının önemli bir kısmında başka ruhsal hastalıklar eşlik eder. Bipolar bozukluk hastalarının %66'sında ömürleri boyunca diğer psikiyatrik bozuklukların beraber görülme ihtimali bulunmaktadır. Amerikan Ulusal Ektanı Taraması'nın yayınladığı çalışmaya göre bipolar bozukluk tip I hastalarının %95.5'ine en az bir ektanı eşlik etmektedir (34). En sık görülen ruhsal ektanılar anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluklarıdır. Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık yarısında farklı anksiyete bozuklukları bulunmaktadır. Bipolar bozuklukla birlikte görülme sıklığına göre ilk sırada panik bozukluğu ardından sırasıyla basit ve sosyal fobiler, travma sonrası stres bozukluğu gelmektedir (35). Bipolar bozukluğu hastalarının %11-21'inde de obsesif kompulsif bozukluk ek tanısı bulunmaktadır (36). Ancak anksiyete bozuklukları teker teker incelendiğinde, bipolar bozukluğa hangi anksiyete bozukluklarının en sık eşlik ettiğini belirlemek kolay değildir. Bipolar bozukluğu ile beraber görülen anksiyete bozukluklarının yaygınlığı hakkındaki bilgiler çeşitlilik göstermektedir (37). Boylan ve arkadaşlarına göre bu belirlemeleri yapmanın önündeki en büyük engellerden biri bipolar bozukluk vakalarının önemli bir kesiminin, aynı anda birden fazla anksiyete bozukluğu belirtilerine sahip olmalarıdır (38). McElroy ve arkadaşlarının 2001 yılında yürüttükleri ve bipolar bozukluğu olan hastaların katıldığı bir komorbidite çalışmasının sonuçlarına göre ömür boyunca en sık beraber görülen anksiyete bozukluğu %20 oranla panik bozukluk olarak belirlenmiş olup, ikinci sırada %16 oranla sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), üçüncü olarak %10 oranda özgül fobi (ÖF), dördüncü sırada obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tespit edilmiştir. Bunları sırasıyla post travmatik stres bozukluğu (PTSB) (%7) ve yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) (%3) takip etmektedir (39). çalışmada yayınlanan komorbidite sıklıklarından farklı olarak, ülkemizde yapılan bir çalışmada %39 oranla OKB bipolar bozukluğa eşlik eden en sık ek tanı olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada komorbid durumlar olarak belirlenen diğer anksiyete bozuklukları sırayla; %26 oranla özgül fobi, %20 oranla sosyal fobi, %14 oranla PTSB, %14 oranla yaygın anksiyete bozukluğu ve %10 oranla panik bozukluğudur (40). Bu yayınların farklı sonuçlar vermesinin nedenlerini 2003 yılında Simon ve arkadaşları araştırmıştır ve çalışmalara katılan hasta sayısının yetersiz olmasına, çalışmaların

dizaynının farklı olmasına ve çalışmaya katılan hastaların farklı örneklemelerden seçilmiş olmalarına bağlamışlardır (41). Bipolar bozuklukta karşılaşılan ek tanılardan biri de alkol ve madde kullanım bozukluklarıdır. Bütün ruhsal hastalıklar içinde madde kullanım bozukluklarının en fazla eşlik ettiği hastalık bipolar bozukluktur. Epidemiyolojik Alan araştırmasının sonuçları alkol bağımlılığı riskinin duygulanım bozukluklarında 1.9 kat daha fazla olduğu yönündedir (42). Bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre alkol kullanım bozukluğu erkek bipolar hastalarda %44, kadın bipolar hastalarda %22 sıklıkta görülebilmektedir (43). Bipolar bozukluğu olanlarda madde kullanımı yaygınlığı ise oldukça yüksek saptanmıştır (%41). Nisbi risk hesaplamalarına göre genel toplumla kıyaslandığında bipolar bozukluğu olanlarda alkol kullanım bozukluğundan daha sık ek tanı riski (odds; 6/11) belirlenmiştir. Bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarında kişilik bozuklukları ek tanısı %28.8 oranında saptanmış olup; B ve C kümesine dahil olan kişilik bozukluklarının A kümesi kişilik bozukluklarına göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bütün hastalar ele alındığında ise obsesif kompulsif kişilik bozukluğunun en sık olarak görülen kişilik bozukluğu olduğu öne sürülmektedir (44).

2.1.6. Gidiş ve Sonlanım

Bipolar bozukluk gidişat, ilerleme ve tedaviye cevap verme oranları düşünüldüğünde hastalar arasında büyük farklılıklar görülen tekrarlayıcı ve ömür boyu devam eden bir bozukluktur. Tecrübe edilen ilk hastalık döneminden itibaren bipolar bozukluğu olan hastalar, klinik durumlarının nasıl devam edeceğini ve tedaviye cevap verme oranlarının ne kadar olduğunu bilmek isteyeceklerdir. Tedavi ekibinin merak ettiği ise hastalara daha doğru tanı koyabilmek adına ve verdikleri tedavinin cevabının nasıl olacağını ve hastalığın gidişatının her hastada nasıl belirlenebileceğini bilmek adına bipolar bozukluğun gidişatı ve sonlanımı hakkında bilgiler oldukça önem kazanmaktadır. Bipolar bozukluk tanısı konulmasından itibaren hastalardan elde edilen bazı bilgilere göre prognoz hakkında bazı öngörülerde bulunabiliriz. Bozukluğun daha erken yaşlarda başlanması, hastanın yaşının ileri olması, hastalık dönemleri arasındaki rezidüel belirtiler, diğer bir psikiyatrik bozukluk ek tanısının olması, manik dönemlerin 10'dan fazla olması, karma epizodların eşlik etmesi, depresif dönemlerin uzun seyretmesi ve hızlı

döngülülüğün olması hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemekte, aynı zamanda uygulanan tedaviden istenilen düzeyde faydalanılmasını engellemektedir (45). Bipolar bozukluğun genetik yüklülüğü bir sonraki nesilde tekrarlayarak hastalık başlangıcı daha da erken olabilmekte, prognoz ise ne yazık ki daha kötü seyredebilmektedir. Bipolar bozukluğa panik ataklar gibi komorbid psikiyatrik bozuklukların eşlik etmesi, alkol ya da madde kötüye kullanımının bulunması, erkek cinsiyette olmak, sosyo-ekonomik seviyenin yeterli olmaması, ailedeki diğer bireylerden benzer benzer hastalık hikayelerinin alınması, partnerinden ayrılan veya daha önce hiç evlenmemiş olanlarda, beyaz ırka dahil olmayan ırklarda bipolar bozukluğun prognozu yüz güldürücü değildir (47). Bunun yanında manik epizodların daha sık olması, tedavi uyumunun yüksek olması, hastalık dönemleri arasındaki ötimik dönemlerin daha uzun seyretmesi, pozitif toplum ve meslek ortamı, ve aile içerisindeki duygu dışavurumunun daha düşük olması yüz güldürücü bir prognozun habercileri olup hastaların tedavilerinin daha olumlu seyretmesini de sağlamaktadır (47). Bipolar bozukluğun hastalık dönemlerinin tekrarlama sıklığı ve bu dönemlerin ağırlığı prognozu belirleyen önemli etkenlerdir. Tedavi yanıtının yüksek olması prognozun ve hastalığın sonlanımının çok daha olumlu olmasını sağlamaktadır. Bipolar bozukluğun ilk ortaya çıkma zamanının erken olması ve tedavinin yüz güldürücü ve etkili olması prognozu olumlu yönde etkiler. Bipolar bozukluğun sonlanımını değerlendirmek için bozukluğun kronik ve tekrarlayan yapısından dolayı 10 yıldan uzun süren uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır. Süresi bir yılı aşmayan çalışmalarda geçerlilik oranı yüksek sonuçlara ulaşmak pek olası olmamakla birlikte süresi kısa olan çalışmalar olsa olsa akut hastalık döneminin gidişi hakkında bilgi sağlayabilir. Danimarka’da yapılan bir vaka kayıt çalışmasında, hastaların geçirdiği her yeni hastalık dönemi sonrasında tekrarlama riskinde %9’a varan bir oranda artış olduğu tespit edilmiştir. 16 yıl süreyle 159 unipolar ve 95 bipolar bozukluk hastasında yapılan bir prospektif çalışmada hastalık dönemleri arasındaki sürenin geçirilen her atak ile birlikte %5 oranında azaldığı tespit edilmiştir (48). Antipsikotik nitelikte ilaçlarla bipolar bozukluğun gidişatının ve prognozunun üzerinde olumlu etkiler elde etmek yönünde tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Antipsikotik ilaçların antimanik etkilerinin kuvvetli olduğu bilinmektedir ancak kronik kullanımda hastalarda depresif belirtilere neden

olabilmektedirler (49). Antidepresan grubu ilaçların hastalık dönemlerini hızlandırabileceği öne sürülmekle birlikte hastaların önemli bir kesiminde günlük klinik uygulamalarda antidepresanlar kullanılmaya devam edilmektedir. Bipolar bozukluk hastaları işlevsellik düzeyi yüksek olan ve hayata uyum sağlayan bireyler olabildikleri gibi işlevsellik düzeyleri düşük, sosyal hayata uyum sağlayamayan, kalıntı belirtilerle sık hastalık dönemlerinin tekrar edip durduğu kronik hastalar da olabilmektedirler (49). Bipolar bozukluğun seneler içerisinde düzeliş düzelmediğini, bazı alt tiplerinin diğerlerine göre daha olumsuz bir seyir takip edip etmediğini, bununla ilgili mekanizmaların neler olduğunu, geçirilen hastalık dönemlerinin bozukluğun belirtilerinde kalıcı etkilerinin olup olmadığını anlayabilmek için daha uzun süreli prospektif nitelikte çalışmalar ihtiyaç olduğu aşikardır.

2.1.7. Tedavi

Manik Dönem Tedavisi

Psikotik belirtilerin varlığında, hızla ortaya çıkan mani tablolarında, hızlı bir şekilde yatışması gereken saldırgan akut mani dönemindeki hastalarda tedavinin başlangıcında antidepresan kullanılıyorsa antidepresan ilaç azaltılarak kesilmelidir ve duygudurum dengeleyicileri ve antipsikotiklerle tedavi başlanmalıdır. Duygudurum dengeleyici ilaçların manik belirtileri azaltmadaki etkileri 5-12 gün içinde ortaya çıkar. Ancak manik belirtilerin olduğu nöbetlerin antipsikotik ilaçlarla yatışması birkaç saat ile birkaç gün içinde elde edilebilir. Duygudurum dengeleyici ilaçlar olarak ilk tercih edilen ilaçlar lityum ve valproik asittir, karbamazepin ise sıklıkla ikinci basamakta tercih edilen bir ilaçtır. Lityum, öforik belirtilerle seyreden mani ya da hipomani dönemlerinde ilk basamak tedavide seçilecek duygudurum dengeleyici ilaç olarak görülmektedir. Akut manik dönemin sağaltımında lityum için önerilen başlangıç dozu günde 2-3 sefer 300 mg olup kan düzeyinin 0,8-1,2 mEq/l arasında tutulması önerilmektedir. Lityum tedavisine genellikle 7-10 gün içerisinde hastalar olumlu yanıt verirler (50). Valproik asitin tedavideki etkili dozu günde 900 ile 3000 mg arasında değişebilmektedir. Genellikle 1250 mg başlangıç dozu ile başlanması önerilir ve kan düzeyinin 50 ile 100 mgr/ml arasında olmasını gerektirecek şekilde dozu ayarlanabilir. Valproik asitin manik dönem

belirtilerini azaltıcı etkileri 3 ile 5 gün içerisinde başlamakla birlikte tam etkisini göstermesi 5 ile 12 günü bulabilir (50). Karbamazepin ile tedaviye günlük 600-1200 mg dozda başlanır ve kan düzeyine göre ilacın dozu 7-12 ug/ml kan düzeyi ayarlanacak şekilde düzenlenir. Lityum tedavisinden sonra bipolar bozukluğun idame tedavisinde FDA tarafından onay verilen ikinci ajan lamotrijindir. Manik dönem belirtilerini önlemedeki etkisi lityumdan daha azdır fakat depresyon ataklarını önlemede lityumdan daha etkilidir (51). Manik dönem belirtilerini tedavide önerilen başlıca antipsikotikler ise risperidon, olanzapin ve haloperidol olarak sıralanabilir (52). Bu ilaçların etkilerini güçlendirmek için tedaviye benzodiazepinler de eklenebilir. Oral alımı kısıtlı olan veya tedavi uyumu kötü olan hastalarda intramusküler olarak uygulanan antipsikotik tedaviler gerekebilmektedir. Klinik belirtilerde yatışma sağlandıktan sonra antipsikotik nitelikte ilaçlar tedavi sürecinde azaltılarak kesilebilir ve duygudurum düzenleyici kullanılarak tedaviye devam edilir. Belirtilerin direnç gösterdiği hastalık durumlarında, oral alımı azalmış olan, sıvı alımı ileri derecede azalmış olan, saldırgan davranışları çevreye ve kendisine zarar verebilecek düzeyde yüksek olan, antipsikotik kullanılmasına rağmen yeterli düzeyde iyileşme göstermeyen ve gebelik döneminde hastalık dönemi geçiren hastaların tedavisinde ise elektrokonvulsif terapi (EKT) kullanılabilir (8).

Akut mani / hipomani dönemi tedavisinde ilk tercih edilen tedavi monoterapi olarak lityum, valproat, olanzapin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon ve aripiprazoldür. Birden fazla ilacın kullanılması gereken durumlarda lityum veya valproat ile birlikte olanzapin, risperidon, ketiyapin veya aripiprazolden biri kullanılabilir. İkinci basamak tedavide seçilebilecek ilaçlar ise tekli tedavide karbamazepin, asenapin, paliperidon veya EKT, kombinasyon tedavisinde lityum ile beraber valproik asid, lityum veya valproik asitle beraber asenapin şeklinde olabilir. Üçüncü basamakta tercih edilecek tedavi tekli ilaç kullanımında haloperidol, klorpromazin, klozapin, okskarbazepin veya tamoksifen olurken birden çok ilaç kullanmak gerektiğinde lityum veya valproik asid yanında haloperidol veya lityuma ek olarak karbamazepin şeklinde olmalıdır. Önerilmeyen tedaviler arasında tekli tedavide verapamil, gabapentin, lamotrijin, topiramet ve tiagabin yer alırken birden fazla ilaç kullanmak gerektiğinde risperidone ek olarak karbamazepin, olanzapine ek olarak karbamazepindir (53).

Depresif Dönem Tedavisi

Depresif dönem belirtilerinin tedavisindeki amaç özkıym riskini göz önünde bulundurularak olabilecek en etkin ve çabuk bir şekilde hastada depresif belirtileri azaltmaktır. Bipolar bozukluğun uzun dönemli gidişatında olumsuz olabilecek bir etki ortaya çıkarmamak ve manik dönemi tetiklememek için bipolar depresyon tedavisi tekuçlu depresyon tedavisinden farklı düzenlenmelidir (54). Eğer hasta antidepresan nitelikte bir ilaç tedavisi altındaysa bir manik epizodun tetiklenebileceği ihtimali unutulmamalıdır ve hasta yakından takip edilmelidir (55). Depresif dönem hafif seyrediyorsa tedaviye öncelikle lityum ile başlanması ve lityumun kandaki seviyesinin etkinlik açısından gerekli sınırlarda tutulması gerekmektedir. Başka bir duygudurum düzenleyicisi alıyorsa kesilmesine gerek yoktur. Etkin kan düzeyindeki lityuma 2-3 hafta içinde yanıt alınamaması halinde antidepresan ilacın tedaviye eklenmesi önerilir. Tedaviye yanıt alınamıyorsa veya belirtiler şiddetli seyrediyorsa tedaviye lamotrijin eklenerek devam edilebilir. Antidepresan ilaçların daha düşük dozlarda başlanması, etkili olabilecek mümkün olan düşük bir doz kullanılması ve antidepresan ilaçların uzun süre kullanılmaması önerilmektedir. Antidepresan seçiminde manik kayma ihtimalini en aza indirmek amacıyla seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) veya bupropiyon tercih edilmelidir. Şiddetli, katatoni özellikleri gösteren ya da psikotik özelliklerin olduğu depresif dönemlerde ve gebe olanlarda elektrokonzülzif tedavi uygulanmalıdır. Antidepresan ilaç tedavisinin, depresif belirtiler yatıştıktan 3-6 ay sonra kesilmesi önerilmektedir (8).

Karma Özellikli Bipolar Bozuklukta Tedavi

Karma dönemin tedavisi temel olarak manik dönem tedavisine benzemekle beraber lityuma yanıt klasik maniye göre daha azdır ve bu nedenle valproat tercih edilmelidir. Bir diğer nokta karma dönemdeki depresif belirtilere yönelik antidepresan tedavinin başlanmaması, duygudurum dengeleyiciler ile bu dönemin atlatılması, uykusuzluk, ajitasyon durumlarında benzodiazepin tercih edilmesi yönündedir (8).

İdame Dönem Tedavisi

Bipolar bozukluk tekrarlayan duygudurum dönemlerinin olduğu uzun süreli gidişat gösteren bir bozukluktur. Hayatı boyunca tek hastalık dönemi geçiren hasta sayısı çok azdır. Bipolar bozukluk eğer tedavi edilmezse iki yılda tekrarlama oranı %50 iken bu oran 5 yılda ise %70-90 gibi değerlere ulaşmaktadır (56). Çalışmalarda, önleyici tedaviye rağmen hastaların %37 kadarında bir sene içerisinde, %60 kadarında 2 sene içerisinde depresif veya manik dönemlerin tekrarlayabileceği bildirilmiştir. Hastalar diğer yandan, psikotik belirtilerle, işlevsellik düzeylerindeki azalmayla, yaşam kalitelerinin düşmesiyle ve damgalanma sorunlarıyla mücadele ettikleri bilinmelidir. Bu nedenle hastaların sık hastalık dönem atakları geçirmelerini azaltmak için idame tedaviye de ihtiyaç vardır. Bu nedenle sürdürüm tedavisindeki hedefleri önceden belirleyip ilgili hedeflere ulaşmak için gerekenin yapılması gerekmektedir. İlgili hedefler arasında hastalık dönemlerini ve duygudurum dalgalanmalarını azaltmak, atak sayısını mümkün olan en düşük seviyede tutmak, atak şiddetini minimize etmek, atak süresini kısaltmak, hastalık dönemleri arasında duygudurum dengesini sağlamak, özkıyım riskini ortadan kaldırmak şeklinde sıralanabilir. Sürdürüm tedavisinin niteliği saptanırken bipolar bozukluğun süresi, daha önceki atakların sayı ve özellikleri, atakların sıklığı, hızlı başlangıçlarının olup olmadığı, mevsimselere göre değişen özellikleri, beraberinde görülen bedensel hastalıklar ve bunların gerektirdiği tedaviler, hastanın öncesinde koruyucu tedavi kullanıp kullanmadığı, koruma tedavisine yanıt verme oranı, ailesinde bipolar bozukluk hastalık hikayesi ve eğer varsa tedaviye verdikleri yanıtlar, hastanın ve ailesinin kooperasyon derecesi, hastanın sosyal çevresinin niteliği belirlenmelidir (57). Koruyucu tedaviye genellikle hastanın ikinci hastalık dönemini takiben başlanır. Bunun nedeni hastalığın doğal seyrinin kişiler arasında farklılık gösterebilmesidir. Bu sayede klinisyen hastalık dönemleri arasındaki süreci gözleyebilir ve koruyucu ilacın etkinliğiyle ilgili fikir sahibi olabilir. Diğer yandan hastanın özellikleri de düşünülerek geçirilen ilk hastalık döneminden sonra da koruyucu sağaltıma geçilebilir. İdame tedavide tercih edilen duygudurum düzenleyicileri lityum, valproik asit ve lamotrijindir. Lityum daha çok tipik bipolar bozukluk gidişatına uyan hastalarda etkindir. Ailede bipolar bozukluk hikayesi varlığı, manik dönem, depresyon ve sonrasında ötimik dönem gidişatı gösteren, orta yaşta

başlangıçlı ve dönemlerin arasında tam remisyon ve iyileşme ile seyreden hastalarda lityum tedavisinin daha etkili olduğu düşünülmektedir (58). Atipik özellikleri olan ve atipik seyreden hastalarda lityum önleyici tedavisi kötü yanıtla karakterizedir. Depresif belirtilerle giden ataklardan ziyade manik atakları önlemekte daha etkilidir. Valproik asit bipolar bozukluğun idame tedavisinde sıklıkla kullanılmasına rağmen FDA tarafından bu endikasyonda onay verilmemiştir ve plasebo kontrollü randomize çalışması mevcut değildir. Akut manik dönemin tedavisinde etkili olduğu için manik atak baskın tip bipolar bozukluğun idame tedavisinde kullanılabilir. Hızlı döngülü seyreden bipolar bozukluk hastalarında lityum tedavisi ile benzer etkinliktedir. Lamotrijin ise lityum tedavisinden sonra bipolar bozukluğun idame tedavisinde FDA tarafından onay verilen ikinci ajan olarak bilinmektedir. Manik dönem atakları önlemek için lityum kadar etkili değildir fakat depresyon dönem ataklarını önlemek için lityuma göre daha etkili bir ilaçtır (8). İdame tedavide tercih edilen antipsikotikler; olanzapin, aripiprazol, ketyapin, ziprasidon ve uzun etkili risperidondur. Olanzapin; bipolar bozukluktaki etkinliği atipik antipsikotikler arasında en çok araştırılmış olan ilaçtır. Depresif ve karma atakları önlemede etkili olmasının yanında manik atakların önlemede daha da güçlü bir ajandır. Aripiprazol; idame tedavide manik atakları önlemede etkilidir, fakat depresif atakları önlemede plaseboya üstünlük gösterememiştir (59). Ketyapin duygudurum dönemlerini önlemede etkili bir ilaçtır. Manik ve depresif atakları önlemedeki etkinliği hemen hemen eşittir ve bu özelliği sayesinde diğer atipik antipsikotiklerden farklı bir yerde yer alır. Ziprasidonun manik atakları önlemedeki etkinliği gösterilmiştir. Depresif dönem atakların önlemede ise etkili değildir. Uzun etkili intramüsküler uygulanan risperidon manik atakları önlemede etkilidir. Depresif atakların tedavisinde ve önlemede ise istenilen derecede etkili değildir.

Tekli tedavinin etkili olmadığı durumlarda kombinasyon tedavilerine geçilmelidir. Çoklu tedavi klinisyenler tarafından sık sık tercih edilmektedir. Gitlin ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları doğal izlem çalışmasında hastaların önemli bir kısmının lityum, karbamazepin ve valproik asit kullanıyor iken beş yıllık manik ya da depresif dönem riskinin %73 olduğunu tespit etmişlerdir (60). Sonuç olarak baktığımızda bipolar bozukluğun tedavisinde idame tedavinin yeri tartışılmazdır. Ve eğer imkanı varsa

tekli tedavi tercih edilmelidir. Tekli tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ise ekleme tedavileri kullanılabilir (60).

2.1.7.1. Bipolar Bozukluk'ta Uzun Etkili Antipsikotiklerin Kullanımı

Uzun etkili antipsikotikler kronik seyreden çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklarda birinci ve ikinci basamakta kullanılabilir (Tablo 1). Bipolar bozukluk hastalarında birinci basamakta ikinci jenerasyon uzun etkili enjeksiyon (UEİ) antipsikotik ilaç seçim kriterleri: uzun dönem oral tedaviyi kabul etmeyen tedavi uyumu düşük hastalar, UEİ tedavisini seçen veya geçmişte UEİ antipsikotik tedavisi ile etkili tedavi sağlanan hastalardır. İdame tedavide hastaların çoğunda ikinci jenerasyon UEİ antipsikotikler ikinci basamak tedavide önerilmektedir. Birinci jenerasyon UEİ antipsikotik ilaçlar ise idame tedavide önerilmemektedir (61).

Tablo 1: Uzun Etkili Antipsikotiklerin Kullanım Endikasyonları

	Birinci jenerasyon UEİ AP	İkinci Jenerasyon UEİ AP
Birinci		Şizofreni
Basamak		Hezeyanlı Bozukluk Şizoaffektif Bozukluk
İkinci	Şizofreni	Bipolar Bozukluk
Basamak	Şizoaffektif Bozukluk Hezeyanlı Bozukluk Kişilik Bozukluğu	Kişilik Bozukluğu

UEİ: Uzun Etkili Enjeksiyon, **AP:** Antipsikotik

2.2. Bipolar Bozukluk'ta Tedaviye Uyum

Bildirilen uyumsuzluk oranları uzun dönem ilaç tedavisi için %20 ile %60 arasında değişmektedir (62). Ortalama uyumsuzluk yaygınlığı ise %41 civarındadır. Bazı araştırmacılara göre idame dönem tedavisinde ilaçların kullanımının bırakılması bipolar bozukluk için manik dönem belirtilerinin daha erken tekrarlanmasına yol açmaktadır (63). Yaklaşık 1500 hastanın dahil edildiği büyük çaplı bir çalışmanın sonuçlarına göre Johnson ve McFarland, lityum tedavisinin ilk reçete edildiği tarihten itibaren sürekli kullanımının süresinin, ortalama olarak sadece 76 gün olduğunu rapor etmişlerdir (64). Jamison ve arkadaşları ise 2 yıllık bir izlem sürecinde, bipolar bozukluk olan hastaların yarısının en az bir kez, %30 kadarının da en az iki kere olmak üzere profilaktik amaçlı lityumlarını kullanmayı bırakıp tekrar almaya başlamışlardır (65). Karbamazepin ve valproik asit kullanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise (n=140), tedavinin idame döneminde tedaviye uyumsuzluk oranları %50'nin üzerinde saptanmıştır (66). Bipolar bozukluk tanılı hastaların ortalama %60'ı başladıkları tedaviyi 6 ay içerisinde bırakırken %35'i ise uzun yıllar boyunca tedaviye başlamayı reddetmektedirler (67). Bipolar bozukluk tanısı olan hastaların üçte birinden fazlası kendi doktoru ile işbirliği yapmadan ilaçlarını iki veya daha fazla kez bırakmıştır ve her on bipolar bozukluk hastasından dokuzu hayatlarında en az bir kez ilaçlarını kullanmayı bıraktığını ifade etmiştir. Ayrıca bipolar bozukluk tanısı olan hastaların en az üçte biri kendi reçeteli ilaçlarını alma konusunda %70 oranında başarısız olmaktadır (68). Bipolar bozukluk tanısı olan hastaların %33'ünün düzensiz ilaç kullandığını, hastaneye yatış oranının, düzensiz kullanıcılarda %73 iken düzenli kullananlarda ise bu oranın %31 olduğunu, ortalama hastanede yatış süresinin düzensiz kullanıcılarda 37 gün iken düzenli kullanıcılarda 4 gün olduğunu ve hastane maliyetinin de düzenli kullanıcılarda 1657 dolar iken, düzensiz kullanıcılarda ise 9701 dolar olduğu bildirilmiştir (69). Bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda ilaç uyumsuzluğu, hastaların yaşam kalitelerinin düşmesine, hastaneye yatış oranlarının yükselmesine, bakım masraflarının ve hastalığa bağlı ölüm oranının yüksek olmasına, depresif belirtilerin alevlenmesine, özkıyımlara, tedavi düzeninin bozulmasının yanı sıra işlevselliğin bozulmasına ve belirtilerin artmasına neden olmaktadır (70).

İlaç uyumu ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmalar ise sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda uyumsuzluk nedenleri olarak depresif hastalarda %42 ile bilgi eksikliği, %39 ile ilaç yan etkileri, psikotik hastalarda ise büyük oranda tedavinin yararına ola güvensizlik, ilaçların yan etkileri, hastaneye ulaştıracak kimselerinin olmaması ve hastanın aileye sorun çıkarmıyor olması olarak bildirilmiştir (71). Yurt dışında psikiyatrik hastalarla yapılan çalışmalarda ilaç uyumsuzluğu ile ilgili 4 ana faktör tespit edilmiştir. Hasta ile ilgili faktörler: yaş, cinsiyet, medeni hal, madde bağımlılığı, psikoz, kişilik bozukluğu, hasta rolü kazancı. Hastalıkla ilişkili faktörler: ruhsal hastalığı olan kişilerde içgörü eksikliği, uzun süre ilaç kullanımının gerekliliği konusunda farkındalık eksikliği, duygudurum hastalıklarının kronik olması, hastalıkla ilgili bilgi eksikliği, stigma, hastalığı kabul/reddi, hastalık aşaması. İlaç ile ilgili faktörler: iyileşme veya hiçbir iyileşme belirtisi olmaması, yan etkiler, ilaç bağımlılığı konusundaki endişeler. Bunlar arasında en çok öne çıkanı ilaca bağlı yan etkilerdir. Bu konuda hastanın bilgilendirilmesi, güvende hissetmesine yol açar. Birçok ilaç için düşük dozlarda başlamak ve kademeli olarak dozu arttırmak ile yan etki olasılığı azaltılabilir. Bu birden çok ilacın kullanıldığı durumlarda daha bir önem kazanır. Bipolar bozuklukta kullanılan ilaçlarla sıklıkla gözlenen yan etkiler arasında kilo artışı, gastrointestinal sorunlar, deri döküntüleri, titreme, hafıza ve konsantrasyonda bozukluk sayılabilir. Kilo artışıyla ilgili olarak, kalori alımının azaltılması, karbonhidratların kısıtlanması ve düzenli egzersiz önerilebilir. Lityuma bağlı susama artışı varsa, yüksek kalorili içeceklerden kaçınılmalıdır. İlaçların yemeklerle birlikte ya da yemekten sonra alınması gastrointestinal tahrişe bağlı bulantı, kusma ve ishal gibi yan etkileri azaltır. Döküntü birçok ilaçta görülebilen bir yan etkidir ve sıklıkla ciddi değildir. Yine de ilaç derhal kesilip doktora danışılmalıdır. Tremor durumunda, ilaç dozu azaltılabilir, gerekirse propranolol gibi bir beta-bloker eklenebilir. Odaklanma sorunları gelişmişse, bipolar bozukluğun kendisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı ayırt edilmelidir. Gerekirse doz azaltılmasına gidilebilir. Hekim ve hasta arasındaki ilişki de dahil olmak üzere-hekim ile ilgili faktörler: hekimler tarafından yetersiz açıklama yapılması, ortak tedavi ittifakı, klinisyene güven, önceden tedavi uyumsuzluğunun olması, bakımın algılanan sürekliliği, yardımcı psikososyal müdahalelerdir (72). Terapötik ilişki, hem ilaç hem de psikososyal girişimlere uyumu

arttıran önemli bir unsurdur. Bu sadece karşılıklı güveni değil, aynı zamanda sınırları koruyarak beraber karar verme görüşmelerini de içermelidir. İlacın dozu üzerine birkaç miligramlık pazarlıklar, hastanın tedavisinde kendisinin de sözü olduğu algısını ve ilaca uyumunu arttırabilmektedir.

Yapılan bir çalışmada klinik/demografik değişkenler; bireysel, psikolojik, sosyal nedenler ve sağlık inançları; tedavi ile ilişkili faktörler; klinisyen hasta ilişkisi; bilişsel ve nöropsikolojik defektler ilaç uyumu ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir (74). Bu faktörlerle birlikte hastaların ilaç uyumlarını etkileyebilecek bir neden olarak stresle baş etme biçimleri yer alabilir. Duygulanım ile stres ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Çevresel olaylar, depresif epizodların muhtemel tetikleyicisi olarak görülür. Depresyon ataklarından önce birçok kez şiddetli bir stresörün olduğu, ayrıca kronik stresin de stresli yaşam olaylarının depresyona neden olduğu bilinmektedir (74). Manik epizod oluşumunda stres etkenleri rol oynamaktadır ve stres düzeyi yüksek olan hastalarda yineleme 4,5 kat daha fazladır. Yeterli sosyal destek sayesinde hastaların sağlığının idamesi, ilerlemesi, tedavi ve topluma kazandırılmalarının olumlu yönde etkilenecek hastalıklarının gidişatına olan uyumları artırılmakta ve sosyal izolasyonları geriletilerek hastaların yaşam kaliteleri artırılmaktadır. Aile ve sosyal destek sistemlerindeki eksiklikler uyum sorunlarına ve tedavide kötü gidişata neden olmaktadır (75).

Tedaviye uyumu olmayan hastalar, genel olarak ilaçlara karşı olumsuz bir tutum içindedirler ve profilaktik ilaç kullanımına direnç gösterirler. Hastalığın ciddiyetini inkar ederler. Bazı araştırmacılar yan etkileri uyumsuzluğun önemli bir nedeni olarak görürken, asıl unsur yan etkilerin ortaya çıkma korkusu da olabilir. Bilişsel terapinin, bipolar bozukluk hastalarının ilaçlarını düzenli almalarında etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bipolar bozuklukta tedaviye uyumu arttırmaya yönelik ilk adımlar için de yeterli psikoeğitim verilmesi sayılabilir. Hastaların çoğu, hem akut epizodda hem de profilakside, klinisyenin tanıya nasıl vardıklarını ve tedavinin güçlü rasyonelini duymaktan yarar görürler. Klinisyen empati, ilgi ve doğru anlama gibi temel danışmanlık yeteneklerini sergileyebilmesi gerekir.

Uyumsuzluğun en önemli nedenleri arasında, hastanın sormadığı soruları ve belirsizliği yer alır. Bunlar arasında yorgunluk, cinsel bozukluk, kilo artışı ve yaratıcılığın

düşmesi, aile bireylerinin eleştirileri ve genel olarak damgalanma öne çıkar. Ayrıca unutulmamalıdır ki hastaların ilaç almayı kabul etmesi, ruhsal bir hastalıkla etiketlenmeyi ve ruhsal bir hastalıklığa sahip olduklarını da kabul etmesi anlamına gelmektedir. Sürekli ilaç kullanma durumu bağımsızlık yetisinin ve toplumsal statünün kaybı gibi anlamlar da içerebilmektedir. Çalışmacılar ilaç uyumsuzluğunun neden olduğu yüksek nüks oranları ile hastaneye yatışı azaltmanın, hastaların yaşam kalitelerini arttırmanın ve hastalığın neden olduğu olumsuz yaşam deneyimlerini önlemenin yolu olarak ilaç uyumunu arttırmayı bir çözüm olarak ileri sürmektedirler (76).

Görüldüğü üzere yukarıda bahsedildiği gibi bipolar bozukluğun ortaya çıkışını ve seyrini etkileyen birçok değişken bulunmaktadır. Değişkenlerin bu kadar fazla olması ve rahatsızlığın psikolojik bir hadise olması sebebiyle hastalık tanısıyla birlikte kişilerde toplum tarafından damgalanma korkusundan dolayı kaçınma davranışı ortaya çıkabilir. Kişiler hastalığı reddedip tedavi arayışına girmek istemeyebilirler. Tedavi arayışına giren birçok hasta ise rahatsızlığın kronik bir süreç olması sebebiyle ileriki dönemlerde önerilen tedaviye uyumsuzluk yapabilirler.

Erken, yani 18 yaşından önce başlayan olgular, 40 yaşından sonra yani geç başlayan olgulara göre daha fazla psikotik atak, daha fazla karma atak, daha fazla panik bozukluk birlikteliği gösterirler. Bu hastalar koruyucu lityum tedavisine daha düşük yanıt verirler. Daha düşük yanıtla birlikte hastaların ilaç tedavisine inancı azalır ve ilaç uyumsuzluğu ortaya çıkar. Bu kısır döngü sonucu ataklar daha da kötüleşir. Geçirilen her atak yeni bir atak geçirme riskini artırır ve hastalığın neden olduğu yeti yitimi ve kayıplar her atakla birlikte ağırlaşır (77).

Tedavi uyumsuzluğunun bir diğer yönü de toplumsal düşünce biçimine dek uzanır. İçinde bulunulan kültürün psikotrop ilaçlara ve ruhsal hastalıklara bakış açısı, anlatılagelen toplumsal olaylar ve hikayeler tedavi uyumunu etkileyebilmektedir. Bilindiği gibi psikotik bozukluklarda suç işleme oranı toplum ortalaması ile aynı düzeyde iken bu hastalara potansiyel suçlu gözüyle bakılabilmektedir. Bu durum hastalarda kullandığı ilaçları gizleme, hastaneye başvurulardan kaçınma gibi davranışlara neden olabilmektedir.

Klinisyenler tedavi uyumu problemini ilacın hasta tarafından kullanılmasının daha emin bir yolu olan UEİ antipsikotik ilaçlarla aşabilirler (78). Tedavi uyumu kötü olan özgül alt gruplarla yapılan çalışmalarda UEİ risperidon tedavisinin uzun dönemde tedavi uyumunu artırdığı saptanmıştır (79, 80). UEİ antipsikotiklerle yapılan çalışmalar daha çok belirli bir grup antipsikotiğin hastalık tekrarı ve hastaneye yatış gibi parametreler üzerinden değerlendirildiği çalışmalardan oluşmaktadır. Yaptığımız literatür taramasında bipolar bozukluk tip 1 hastalarında çeşitli antipsikotiklerin UEİ ve oral uygulamalarının direk Morisky gibi bir tedavi uyum ölçeğiyle değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Biz de bu çalışmamızda UEİ ve oral antipsikotik kullanan bipolar bozukluk tip 1 hastalarını Morisky tedavi uyum ölçeği kullanarak tedavi uyumu açısından karşılaştırmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve intramüsküler uzun etkili antipsikotik tedavisi alan bipolar bozukluk tip 1 hastalarını, intramüsküler uzun etkili antipsikotik tedavisi almayan bipolar bozukluk tip 1 hastaları ile tedavi uyumu açısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 2016/234 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2013 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1.884.438'dir. Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki en büyük araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve bipolar bozukluk tip 1 tanısı almış olan hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen hastalar içerisinde DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tip 1 tanısı almış ve intramüsküler uzun etkili antipsikotik tedavisi alan 30 hasta ve kontrol grubu olarak intramüsküler uzun etkili antipsikotik tedavisi almayan 30 hasta çalışmaya alınmıştır.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Araştırmanın dahil edilme ölçütleri:

18-65 yaş arasında olmak, DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tip 1 tanısı almış olmak, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmek, son kontrol muayenesinde Hamilton Depresyon Ölçeği (HAMD) skorunun 7'nin altında olması ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği Skoru'nun (YMRS) 5'in altında olması, yaygın

gelişimsel bozukluklar, mental retardasyon gibi herhangi bir psikiyatrik bozukluk ve ek tıbbi hastalığı veya öyküsü olmamak.

Araştırmanın dışlama ölçütleri:

18 yaşından küçük 65 yaşından büyük olmak, ağır tıbbi rahatsızlığı olmak, gebe olmak, orta ve ağır derecede zeka geriliği olmak.

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen hastalar arasından Eylül 2016 ile Ekim 2016 tarihleri arasında muayene için gelen bipolar bozukluk tip 1 hastaları içerisinde araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 30 intramüsküler uzun etkili antipsikotik tedavi alan ve 30 intramüsküler uzun etkili antipsikotik tedavi almayan hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu hasta grubuna yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ve vücut kitle indeksi bakımından benzer insanlardan oluşmuştur.

3.6. Veri Toplama Araçları:

3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Hastanın sosyodemografik verilerini, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğunu, hikayesini, özgeçmişini, mental durum muayenesini, DSM-5 ölçütlerine göre tanımlarını içermektedir. Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleki durumu, alkol ve sigara kullanımı gibi sosyodemografik veriler ile ilk tanı zamanı, hastalık süresi, ilaç kullanım hikayesi, ailede DEHB varlığı, kullanılan tedavi ve ek ilaçlar, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı, boy ve kilo değerleri ve vücut kitle indeksi gibi klinik veriler kaydedildi (Bkz Ek-1).

3.6.2. Morisky Tedavi Uyum Ölçeği

D.E. Morisky tarafınca oluşturulup, Morisky ve arkadaşları tarafınca geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiştir (81). Tüberküloz tedavisi alan hastalar arasında yapılan grup değerlendirmeleri sonucunda, suçlayıcı bir ton içerdiği için orijinal ölçekte yer alan ikinci madde 'ilaçlarınızı almayı anımsamak konusunda sorun yaşıyor musunuz?' ölçeğe eklenmiştir (82). Ölçek hasta tarafından doldurulur ve hastanın tedaviye olan uyumunu değerlendirir. Ölçek evet ve hayır sorularından oluşan dört adet sorudan oluşturulmuştur.

Bu soruların ölçmek istediği soru tedavi uyumunun azalmasının ilaçları unutmaya, dikkatsizliğe, kendini daha iyi hissedince ilacı artık kullanmak istememeye veya ters bir olay yaşanmasına bağlı olduğuna dair öne sürülen değişkenlerdir (83). Sorular evet ya da hayır şeklinde cevaplanmaktadır. Bütün sorulara “hayır” yanıtı verilmişse tedaviye uyum yüksek, bir ya da iki soruya “evet” yanıtı verilmişse ilaç uyumu orta, üç veya dört soruya “evet” yanıtı verilmişse ilaç uyumu düşük olarak değerlendirilmektedir. Doldurulması zor olmayan bir ölçektir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bipolar bozuklukta tedaviye uyumunu değerlendirmek üzere Bahar ve arkadaşları tarafından kliniğimizde test edilmiştir (84), (Bkz Ek-2).

3.7. Verilerin Ölçümü ve Değerlendirilmesi

Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corp., Armonk, New York) 13.0 numaralı sürümü kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yürütüldü. Sürekli özellikte değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolleri Kolmogorov Smirnov testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin ikili bağımsız grup karşılaştırılmasında t-testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin ise ikili bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin ikiden fazla grupta karşılaştırılması Kruskal Wallis testi yardımıyla yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon katsayısı ile test edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30 uzun etkili intramüsküler (UEİ) antipsikotik tedavi alan bipolar bozukluk hastası ve 30 UEİ antipsikotik tedavi dışında tedavi alan bipolar bozukluk hastası dahil edildi. UEİ antipsikotik kullanan grubunun 17'si (%56.6) erkek, 13'ü (%43.4) kadın iken UEİ antipsikotik kullanmayan grubun 15'i (%50.0) erkek, 15'i (%50.0) kadındı. UEİ antipsikotik kullanan grupta yaş ortalaması 33.10 ± 9.48 iken, UEİ antipsikotik kullanmayan grupta 36.20 ± 9.08 'di. UEİ antipsikotik kullanan hastalık süresi ortalaması 10.03 ± 7.20 iken, UEİ antipsikotik kullanmayan grupta 10.07 ± 6.35 'di. UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastaları yaş, cinsiyet ve hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$), (Tablo 2).

Tablo 2: UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastalarının yaş, cinsiyet, ve hastalık süresi açısından karşılaştırılması.

		UEİ AP kullanan (n:36)	UEİ AP kullanmayan (n:32)	p değeri
Cinsiyet (%)	Kadın	13 (%43.4)	15 (%50.0)	0.605
	Erkek	17 (%56.6)	15 (%50.0)	
Yaş (ortalama $\pm$ ss)		33.10 ± 9.48	36.20 ± 9.08	0.199
Hastalık Süresi (ortalama $\pm$ ss)		10.03 ± 7.20	10.07 ± 6.35	0.985

UEİ: Uzun Etkili İntramüsküler, AP: Antipsikotik

UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastalarının diğer sosyodemografik özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında eğitim durumu, medeni durum ve çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 3: UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastalarının sosyodemografik özellikleri

		UEİ AP kullanan (n:30)	UEİ AP kullanmayan (n:30)	p değeri
Eğitim Durumu	İlköğretim	13 (%43.3)	13 (%43.3)	0.403
	Lise	10 (%33.3)	6 (%20.0)	
	Üniversite	7 (%23.4)	11 (%36.7)	
Medeni Durum	Bekar	14 (%46.6)	12 (%40.0)	0.602
	Evli	16 (%53.4)	18 (%60.0)	
Çalışma Durumu	Var	17 (%56.6)	11 (%36.6)	0.121
	Yok	13 (%43.4)	19 (%63.4)	

UEİ: Uzun Etkili İntramüsküler, AP: Antipsikotik

UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastalarının kullandıkları ilaçlara göre dağılımı Tablo 4’te gösterilmiştir. UEİ antipsikotik kullanan grupta oral antipsikotik kullanım oranı %56.6 iken UEİ antipsikotik kullanmayan hastaların %100’ü oral antipsikotik kullanmaktaydı. UEİ antipsikotik kullanan grupta duygudurum dengeleyici kullanım oranı %50.0 iken UEİ antipsikotik kullanmayan hastaların %70.0’i duygudurum dengeleyici kullanmaktaydı. UEİ antipsikotik kullanan grupta hastaların hiçbirisi antidepresan kullanmıyorken diğer grupta 3 hasta antidepresan ilaç kullanmaktaydı.

Tablo 4: UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastalarının kullandıkları ilaçlara göre dağılımı

	UEİ AP kullanan (n:30)	UEİ AP kullanmayan (n:30)
Antipsikotik kullananlar	17 (%56.6)	30 (%100)
Duygudurum dengeleyici kullananlar	15 (%50.0)	21 (%70.0)
Antidepresan kullananlar	0 (%0.0)	3 (%10)

UEİ: Uzun Etkili İntramüsküler, AP: Antipsikotik

UEİ antipsikotik kullanan hastaların kullandıkları depo antipsikotiklerin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. Hastaların 22'si (%73.3) paliperidon palmitat, 6'sı (%20) risperidon uzun etkili enjeksiyon ve 2'si (%6.4) haloperidol dekanat kullanmaktaydı.

Tablo 5: UEİ antipsikotik kullanan hastaların kullandıkları depo antipsikotiklerin dağılımı

	UEİ AP (n:30)
Risperidon uzun etkili enjeksiyon	6 (%20)
Paliperidon palmitat	22 (%73.3)
Haloperidol dekanat	2 (%6.4)

UEİ: Uzun Etkili İntramüsküler, AP: Antipsikotik

UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastaları Morisky Tedavi Uyum Ölçeği skorları açısından karşılaştırıldığında UEİ antipsikotik kullanan grubun tedavi uyumunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.028$) (Tablo 6).

Tablo 6: UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan bipolar bozukluk hastalarının Morisky Tedavi Uyum Ölçeği skorları açısından karşılaştırılması

		UEİ AP kullanan (n:30)	UEİ AP kullanmayan (n:30)	p değeri
MTUÖ Puan Sınıflaması	Düşük	3 (%10)	9 (%30)	0.028
	Orta	15 (%50)	17 (%56.7)	
	Yüksek	12 (%40)	4 (%13.3)	

UEİ: Uzun Etkili İntramusküler, **AP:** Antipsikotik, **MTUÖ:** Morisky Tedavi Uyum Ölçeği

Yapılan korelasyon analizinde yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, hastalık süresi ve Morisky Tedavi Uyum Ölçeği skorları arasında herhangi bir anlamlı korelasyon tespit edilememiştir.

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk yaygın olarak görülmesi, sık relaps ve rekürrenslerle yüksek morbiditeye neden olması ve intihar riskinin yüksek olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Bipolar bozukluk hastalarının sağlık harcamaları, genel tıbbi hastalıklar, diyabet ve depresyonun neden olduğu harcamaların iki katıdır (85). Bir mani atağını takip eden dönemde ilaç tedavisi uygulanmadığı zaman relaps oranı %90'ı aşmaktayken (86), depresyon atağı sonrası %70'i aşar (87). 5 yıl boyunca ilaç tedavisine rağmen relaps oranı %70'den fazladır. Bunun en önemli nedeninin tedaviye kısmi yada tam uyumsuzluk olduğu düşünülmektedir. Tedaviye kısmi ve tam uyumsuzluk, semptomların rekürrensine ve relapsa neden olarak işlevsellik kaybına ve tekrarlayan hastane yatışlarına neden olmaktadır (88). Aynı şekilde Colom ve arkadaşları ilaç uyumsuzluğunun bipolar bozukluk hastaları arasında %64'lere vardığını ve tedavi sırasında en sık yinleme nedeni olduğunu bildirmiştir (89). Çalışmamızda UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan tüm hastalar Morisky Tedavi Uyumu Ölçeği'ne göre değerlendirildiğinde 12 hastanın (%20) tedavi uyumunun düşük, 32 hastanın (%53.3) tedavi uyumunun orta ve ancak 16 hastanın (%26.7) tedavi uyumunun yüksek olduğu görülmektedir ve bulduğumuz sonuçlar literatürle uyumludur.

Bipolar bozukluk akut döneminin tedavisi sonrasında atakların tekrarlaması, özkiyım riski, atakların doğuracağı psikososyal sonuçlar ve eşlik eden bozukluklar (alkol ve madde kullanım bozuklukları) nedeniyle idame tedavi çok önemlidir. Mevcut veriler akut dönemde hangi tedavi uygulanmışsa bu tedavinin idame dönemde de etkili olacağını göstermektedir. İdame tedavide risperidon uzun etkili enjeksiyon monoterapisi ve ekleme tedavisi CANMAT 2013 tedavi rehberinde birinci sıra tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (50). İdame tedavide en büyük sorunlardan biri ilaç uyumunun sağlanmasıdır. Tedaviye uyumu artırmak için hasta eğitimi, aile eğitimi, ruhsal toplumsal beceri eğitimi, destekleyici girişimler, toplum temelli girişimler ve bilişsel davranışçı tedavilerin yanı sıra depo antipsikotik ilaç kullanımı da günlük uygulamalarda yer almaktadır (90). Depo antipsikotik kullanımının kararlı ilaç kan düzeyinin sağlanması

tedaviden kopma riskinin azaltılması ve yinelemelerin önlenmesi gibi önemli avantajları vardır. Depo antipsikotikler, belli aralarla yapılan enjeksiyonlar sayesinde, hastanın en azından sürekli olarak bir sağlık görevlisi ile temasını sağlamaktadır. Yakın zamanlı yapılan bir yıllık izlem çalışmasında UEİ risperidon tedavisi alan hastalar oral antipsikotik kullanan hastalara göre hem manik hem de depresif dönemlerle hastaneye anlamlı derecede daha az yatış gerektirmişler ayrıca acil servislere başvuru oranları daha düşük olarak bulunmuştur (91). Başka bir çalışmada uzun etkili paliperidon palmitat tedavisi kullanan hastaların yaklaşık üçte ikisinin bir yılın sonunda tedavilerine devam ettikleri, hastaneye tekrar yatış oranlarının ise önemli derecede azalmış olduğu tespit edilmiştir (92).

UEİ antipsikotik kullanımının tedavi uyumu üzerine etkisi diğer bir kronik psikiyatrik hastalık olan şizofrenide iki çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları kısıtlı olsa da tedavi uyumuna pozitif bir etkiden söz etmektedirler (93, 94). Çalışmamızda UEİ antipsikotik kullanan bipolar bozukluk hastalarının %10'unun tedavi uyumu düşük, %50'sinin tedavi uyumu orta ve %40'ının tedavi uyumu yüksek olarak saptanmışken bu oranlar UEİ antipsikotik kullanmayanlarda sırasıyla %30, %56.7 ve %13.3 olarak saptanmıştır. UEİ antipsikotik kullanan grupta tedavi uyumu UEİ antipsikotik kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış olup literatürde daha önce belirtilen depo antipsikotik kullanımının tedavi uyumunu artırabileceği yönündeki görüşlerle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Şizofreni hastalarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da bipolar bozuklukta UEİ antipsikotik kullanımının tedavi uyumunu arttırdığı görülmektedir. Yaptığımız literatür taramasında depo antipsikotik kullanan ve kullanmayan hastaların standardize bir tedavi uyumu ölçeği ile karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma yoktur, bu nedenle çalışmamız literatüre önemli katkılar sağlayabilir. Ancak bu sonuçlar dikkatlice değerlendirilmelidir çünkü literatürde yapılan benzer çalışmalarda tedavi uyumunu artırmak için çok çeşitli girişimler değerlendirilmiştir ve sonuçlar net değildir. Özellikle bipolar bozuklukta bu konuda yapılan çalışmalar çok kısıtlıdır. Teknolojiyi veya sistem seviyesinde girişimleri değerlendiren çalışmaların yanında çalışılan hastaların kültürüne ve tedavi ortamına göre değişen esnek davranışçı girişimler mevcuttur. Bunların anksiyete ve depresyon gibi

rahatsızlıklarda olumlu etkileri daha net olmakla birlikte şizofreni ve bipolar bozukluk gibi daha kronik seyirli rahatsızlıklardaki etkilerini değerlendirmek için daha standardize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bipolar bozuklukta tedavi uyumuna etki eden çeşitli sosyo-demografik ve klinik değişkenin değerlendirildiği bir çalışmada genç yaşta olmak, erkek cinsiyeti, düşük eğitim seviyesi, kalıntı belirtilerin bulunması, bilişsel defisitler, komorbid madde kullanım bozukluğu veya kişilik bozukluğu olmasının tedavi uyumsuzluğunu artırdığı tespit edilmiştir (95). Çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, hastalık süresi ve Morisky Tedavi Uyum Ölçeği skorları arasında herhangi bir anlamlı korelasyon tespit edilememiştir. Bunun nedeni çalışmaya örneklem büyüklüğünün (n:60) yeterince büyük olmaması olabilir.

Çalışmacılar ilaç uyumsuzluğunun neden olduğu yüksek nüks oranları ile hastaneye yatışı azaltmanın, hastaların yaşam kalitelerini arttırmanın ve hastalığın neden olduğu olumsuz yaşam deneyimlerini önlemenin yolu olarak ilaç uyumunu arttırmayı bir çözüm olarak ileri sürmektedirler (76). Tedavi uyumsuzluğunun nedenleri görüldüğü üzere çok faktörlüdür, bu nedenle tedavi uyumsuzluğunu gidermek için çok çeşitli stratejiler kullanılması önerilmektedir. Bipolar bozuklukta yapılan çalışmalarda psikoeğitim ve bireyselleştirilmiş problem çözme eğitimi gibi girişimlerin tedavi uyumu üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (96, 97). Yapılan çalışmalarda relaps önleme açısından UEİ antipsikotik tedavilerin etkinliği gösterilse de klinik pratikte kullanımları halen sınırlıdır. Klinisyenler tedavi uyumu problemini ilacın hasta tarafından kullanılmasının daha emin bir yolu olan UEİ antipsikotik ilaçlarla aşabilirler (78). Tedavi uyumu kötü olan özgül alt gruplarla yapılan çalışmalarda UEİ risperidon tedavisinin uzun dönemde tedavi uyumunu artırdığı saptanmıştır (79, 80). UEİ antipsikotiklerle yapılan çalışmalar daha çok belirli bir grup antipsikotiğin hastalık tekrarı ve hastaneye yatış gibi parametreler üzerinden değerlendirildiği çalışmalardan oluşmaktadır. Çalışmaların çoğunda tedavi uyumu hasta bildirimi gibi sübjektif verilere dayandığı için daha önce bipolar bozuklukta geçerlik ve güvenilirliği gösterilen Morisky tedavi uyumu ölçeğini kullanmamız sonuçlarımızın daha büyük ölçekli başka çalışmalarla sınanmasını kolaylaştıracaktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın sonuçlarının genelleştirilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca tedavi uyumunun kültür farklılığı, hastalığın alt-tipi, hekim ve hasta arasındaki terapötik ilişki gibi çok çeşitli etkenlerden etkilenmesi nedeniyle sonuçlar daha dikkatli değerlendirilmelidir. Ayrıca çalışmamızın kesitsel doğasından dolayı UEİ antipsikotik kullanan gruptaki hastaların halihazırda tedavi uyumunun daha düşük hastalar olması olasıdır. Bu alanda daha çok sayıda hastayla yapılacak prospektif nitelikte çalışmalarla daha kuvvetli sonuçlara ulaşılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kliniğimizde yapılan bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Çalışmamızda UEİ antipsikotik kullanan ve kullanmayan tüm hastalar Morisky Tedavi Uyum Ölçeği'ne göre değerlendirildiğinde 12 hastanın (%20) tedavi uyumunun düşük, 32 hastanın (%53.3) tedavi uyumunun orta ve ancak 16 hastanın (%26.7) tedavi uyumunun yüksek olduğu görülmektedir.
2. UEİ antipsikotik kullanan grupta tedavi uyumu UEİ antipsikotik kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.
3. Bipolar bozuklukta tedavi uyumunu artırmak için UEİ antipsikotikler kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Can Saka M, Özer S, Uluşahin A. Bipolar bozukluk bir yıllık izlem çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 2001; 283-292.
2. Kaya E, Aydemir Ö, Selçuk D. Remisyonundaki iki uçlu hastalarda kalıntı duygudurum belirtilerinin bilişsel ve toplumsal işlevsellik üzerine etkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2009; 124-130.
3. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2000; 445-457.
4. Demirel A. Neurocognitive Deficits in Euthymic Bipolar Patients. Current Approaches in Psychiatry. 2012; 4(3):381-395.
5. Akiskal HS. Duygudurum bozuklukları: tarihsel gelişimi ve kavramın tanıtımı. İçinde: Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan ve Sadock Klinik Psikiyatri. (8nded). Çev. Aydın H, Bozkurt A (Eds). Ankara: Güneş Kitabevi; 2007:1559-1574.
6. Skeppar P, Adolfsson R. Bipolar II and the bipolar spectrum. Nordic journal of psychiatry. 2006; 2006/02/28, 60(1):7-26.
7. Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania. A longitudinal analysis of the manic episode. Archives of general psychiatry. 1973; 1973/02/01, 28(2):221-228.
8. Öztürk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 9.Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002; 291-343.
9. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 1. Ankara: Nova Danışmanlık, 2011; 337-428.
10. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı 1. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997; 429-449.
11. Kaplan H, Sadock. Klinik Psikiyatri. Abay E (Editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004; 159-183.

12. Yüksel N. Ruhsal Hastalıklar. 3. Baskı. Ankara: MN Medikal ve Nobel, 2006; 183-215.
13. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. The American journal of psychiatry. 1996; 153(2):163-173.
14. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno J. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. Journal of affective disorders. 2008; 107(1-3):45-51.
15. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. Bipolar disorders. 2009; 11:453-473.
16. McInnis MG. Recent advances in the genetics of bipolar disorder psychiatric Annals, 1997; 27, 482- 488.
17. Blackwood DH, Visscher PM, Muir WJ. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. Br J Psychiatry suppl. 2001; 134-136.
18. Mendlewicz J. Genetic linkage in bipolar illness. Am J Psychiatric. 1985; 142(4):520.
19. Berretini WH, Ferraro TN, Goldin LR ve ark. A linkage study of bipolar illness, Arch Gen Psychiatry 1997; 54, 27.
20. Özdemir Ö. Sivas Ş Merkezinde İki Uçlu Duygudurum Bozukluğunun Yaygınlığı, Eş Tanılar Ve Hastaların Yaşam Kalitesinin İncelenmesi. 2007, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 63 sayfa, Sivas, (Prof.Dr.Orhan Doğan).
21. Turhan N. Bipolar Bozukluk: Kesitsel Bir Değerlendirme. 2007, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 84 sayfa, Adana, (Prof.Dr.Nurgül Özpoyraz).

22. Larson EW, Richelson E. Organic cause of mania, Mayo Clin Proc. 1988; 63:908-912.
23. Harrison PJ. Neuropathological studies of bipolar disorder. Acta Neuropsychiatrica, 2000; 12 (3), 96-98.
24. Young LT, Li PP, Kish SJ. Cerebral cortex Gs alpha protein level and forskolin stimulated formulation ara increased in bipolar affective disorder, Neurochemistry 1993; 61:690-698.
25. Young LT, Joffe RT. Bipolar disorder: Biological Model and their clinical aplication Newyork, Marcel Dekker 1997; 41-79.
26. Kim EY, Miklowitz DJ, Biuckians A, Mullen K. Life stress and the course of early- onset bipolar disorder. Journal Affect Disord. 2007; 99:37-44.
27. Alloy LB, Lyn Y, Urosevic S, Rachel E, Wagner CA. Longitudinal predictors of bipolar spectrum disorders: A behavioral approach System perspective. Clinical Psychology. Science and practice. 2009; 16:206-226.
28. Örsel S. Psikiyatri Polikliniğine Başvuran Hastalarda Sosyodemografik Özellikler ve Yaşam Olaylarının Tanı ve Cinsiyet Grupları Açısından Ėncelenmesi. 2008, Ankara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü,Doktora tezi, 137 sayfa, Ankara, (Prof.Dr. Zafer İlbars).
29. Johnson L, Lundström O, Aberg-Wistedt A, Mathe AA. Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse. Bipolar Disord. 2003; 5:2:129-137.
30. Cohen AN, Hammen C, Henry RM, Daley SE. Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder Journal Affect Disord. 2004; 82:143-147.
31. Ünal S, Çakıl G, Elyas Z. Taburculuk sonrası tedaviye gelmeyen psikotik hastaların özellikleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2006; 69-75.
32. DSM- 5 Tanı ölçütleri başvuru el kitabı, Amerikan psikiyatri birliği, çeviren: Prof. Dr. Ertuęrul Köroğlu, Hekimler yayın birliği, boylam psikiyatri enstitüsü, s.63-73.

33. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. 3 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2012.
34. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Bridge J, Keller M. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Oct; 63(10):1139-1148.
35. Vazquez, G.H., ve ark., Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview *Depress Anxiety*, 2014. 31: s. 196-206.
36. Amerio, A, ve ark., Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 2014. 129: s 343-358.
37. Issler CK, Sant'anna MK, Kapczinski F, Lafer B. Anxiety disorders comorbidity in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004 Oct; 7., 26 Suppl 3:31- 36.
38. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, et all. (2004) Anxiety disorder on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 65: 1106-1113.
39. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR, Rush AJ, Post RM. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar; 158(3):420-426.
40. Tamam L, Özpoyraz N (2002) Comorbidity of anxiety disorder among patients with bipolar I disorder in remission. *Psychopathology*, 35:203-209.
41. Simon NM, Smoller JW, Fava M ve ark. (2003) Comparing anxiety disorders and anxiety-related traits in bipolar disorder and unipolar depression. *J Psychiatr Res*, 37:187-192.
42. Brown SE, Suppes T, Adinoff B, Thomas NR. (2001) Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis. *J. of Affec. Dis.* , 65: 105-115.

43. Di Florio, A. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *Eur Psychiatry*, 2014. 29: s. 117-124.
44. Ünal AK, M. Atmaca, M. Geçici, Ö. Tezcan, E. Axis I and Axis II disorders accompanying bipolar disorder. *Türkiye'de Psikiyatri*. 2007; 9:18-25.
45. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1995; 152:1635-1640.
46. Cusin, C. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. *Psychiatry Res*. 2000; 97: s. 217-227.
47. Crump, C., ve ark., comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*, 2013; 70:931-939.
48. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders*. 2001; 67(1-3):3-19.
49. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:1218-1226.
50. Yatham, L.N., ve ark., 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 Feb; 15(1):1-44.
51. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2012; 14:51-65.
52. Ciprani, A. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2011. 378: s. 1306-1315.
53. Aydemir AU, A. Akdeniz, F.İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Klavuzu. Ankara: TPD Yayınları; 2010.

54. Sartorius NM, M. Loperbor, J. Akiskal, A. İki uçlu bozukluk. Akiskal A, editor. Istanbul: WPA Press; 2006.
55. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. The American journal of psychiatry. 2004; 161(1):163-165.
56. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five year prospective follow-up. The Journal of nervous and mental disease. 1993; 181:238-245.
57. Meliha Zengin Eroğlu, Nurgül Özpoyraz . Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi 2010; 2(2):206236 © 2010.
58. Gershon S, Chengappa KN, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. Bipolar disorders. 2009; 44, 11 Suppl 2:34-35.
59. Popovic D, Reinares M, Goikolea JM, Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2012; 22:339-346.
60. Gitlin MJ, Abulseoud O, Frye MA. Improving the design of maintenance studies for bipolar disorder. Current medical research and opinion. 2010; 26:1835-1842.
61. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. BMC Psychiatry. 2013 ; 13:340.
62. Scott J, Predicting Medication Non-Adherence In Severe Affective Disorders. Acta Neurolpsychiatr 2000; 12:128-130.
63. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M, Risk of Recurrence Following Discontinuation of Lithium Treatment In Bipolar Disorder, Arch Gen Psychiatry 1991; 48:1082-1088.

64. Johnson R, Mcfarland B, Lithium Use And Discontinuation In A Health Maintenance Organisation, *Am J Psychiatry* 1998; 153:993-1000.
65. Jamison KR, Gerner RH, Goodwin FK, Patient and Physician Attitudes Toward Lithium, *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:866-9.
66. Keck P, Mccelroy S, Strawkoski S, Bourne M, West S. Compliance with Maintenance Treatment In Bipolar Disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:87-91.
67. Işık, E. Duygu Durumu Bozuklukları Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, Görsel sanatlar, Matbaacılık, İstanbul, 2003.
68. Colom, F., Vieta, E., Tacchi, M.J., Sanchez-Moreno, J., Scott, J. Identifying and improving non- adherence in bipolar disorders, *Bipolar Disord*, 7/Suppl 2005; 5, 24–31.
69. Svarstad, B.L., Shireman, T.I. and Sweeney, J.K. Using Drug CUEİms Data to Assess the Relationship of Medication Adherence With Hospitalization and Costs, *Psychiatric Services*, 2001; 52/6, 805–811.
70. Zeber, J.E., Copeland, L.A., Good, C.B., Fine, M.J., Bauer, M.S., Amy, M. ve Kilbourne A.M. Therapeutic Alliance Perceptions And Medication Adherence In Patients With Bipolar Disorder, *Journal Of Affective Disorders*, 2008; 107, 53–62.
71. Ünal S, Çakıl G, Elyas Z. Taburculuk sonrası tedaviye gelmeyen psikotik hastaların özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2006; 69-75.
72. Johnson, F.R., Özdemir, S., Manjunath, R., Hauber, A. B., Burch, S. P., and Thompson, T.R. Factors That Affect Adherence To Bipolar Disorder Treatments A Stated-Preference Approach, *Med Care*, 2007; 45/6, 545–552.
73. Sajatovic, M., Chen, P., Dines, P. and Shirley, E.R. Psychoeducational Approaches to Medication Adherence in Patients with Bipolar Disorder, *Dis Mofioge Health Outcomes*, 2007a; 15/3, 181–192.

74. Kılıç, C. ve EĞel, E. Stres Tepkisi Süreci, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2002; 12/1, 41–48.
75. Velligan, D.I., Weiden, P.J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R. and Docherty, J.P. Assessment Of Adherence Problems İn Patients With Serious And Persistent Mental Illness: Recommendations From The Expert Consensus Guidelines, Journal Of Psychiatric Practice, 2010; 16/1, 34–45.
76. Clatworthy, J., Bowskill, R., Rank, T., Parham, R. and Horne, R. Adherence To Medication İn Bipolar Disorder: A Qualitative Study Exploring The Role Of Patients Beliefs About The Condition And Ğts Treatment, Bipolar Disord, 2007; 9, 656–664.
77. Eroğlu, M.Z. ve Özpoyraz, N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2010; 2/2, 206 – 236.
78. El-Mallakh PL1, El-Mallakh RS. Adherence and assured administration of medications in bipolar patients. Curr Drug Deliv. 2013 Dec; 10(6):706-712.
79. Benabarre A, Castro P , Sanchez-Moreno J , Martinez-Aran A , Salamero M , Murru A. Efficacy and safety of long-acting injectable risperidone in maintenance phase of bipolar and schizoaffective disorder . Actas Esp Psiquiatr 2009;37 : 143-147.
80. Vieta E, Nieto E , Autet A , Rosa AR , Goikolea JM , Cruz N. A long-term prospective study on the outcome of bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone . World J Biol Psychiatry 2008; ., 9 : 219-224.
81. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986; 24:67-74.
82. Morisky DE. Dimatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: Final response. J Clin Epidemiol 2011; 64:262-263.
83. Rigby D. Adherence assessment tools: Drugs don’t work when they’re not taken. Australian Journal of Pharmacy 2007; 88:32-33.

84. G. Bahar, H. A. Savaş, A. Ünal, E. Savaş, H. Kaya, A. Bahar: Anadolu Psikiyatri Derg 2014; 15:141-149.
85. Simon GE1, Unützer J. Health care utilization and costs among patients treated for bipolar disorder in an insured population. *Psychiatr Serv.* 1999;1303-1308.
86. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:392–400.
87. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1013–1024.
88. Coryell W, Endicott J, Maser JD. The likelihood of recurrence in bipolar affective disorder: The importance of episode recency. *J Affect Disord* 1995; 33:201–206.
89. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:549-555.
90. Yıldız M, Yüksel AG. Psikotik bozuklukların tedavisinde depo antipsikotik ilaç (flufenazin dekanat) kullanımı neden hala önemlidir? Klinik sonuç açısından bir inceleme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006; 98-103.
91. Chan HW, Huang CY, Feng WJ, Yen YC. Clinical outcomes of long-acting injectable risperidone in patients with bipolar I disorder: A 1-year retrospective cohort study. *J Affect Disord.* 2016; 205:360-364.
92. Taylor D, Olofinjana O. Long-acting paliperidone palmitate - interim results of an observational study of its effect on hospitalization. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014 Jul; 29(4):229-234.
93. Sajatovic M, Levin J, Ramirez LF, et al. Prospective trial of customized adherence enhancement plus long-acting injectable antipsychotic medication in homeless or recently homeless individuals with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74(12):1249-1255.

94. Lee S-H, Choi TK, Suh S, et al. Effectiveness of a psychosocial intervention for relapse prevention in patients with schizophrenia receiving risperidone via long-acting injection. *Psychiatry Res.* 2010; 175(3):195-199.
95. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006; 8(3):232-241.
96. Sajatovic M, Davies MA, Ganocy SJ, et al. A comparison of the life goals program and treatment as usual for individuals with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 2009; 60(9):1182-1189.
97. Javadpour A, Hedayati A, Dehbozorgi G-R, Azizi A. The impact of a simple individual psycho-education program on quality of life, rate of relapse and medication adherence in bipolar disorder patients. *Asian J Psychiatr.* 2013; 6(3):208-213.

8. EKLER

Ek-1: Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Tarih:

Dosya numarası:

Telefon no 1:

Telefon no 2:

Adı Soyadı:

Yaş:

Medeni hal:

Eğitim durumu:

Hastalık süresi:

Halen kullanmakta olduğu ilaçlar:

Kullandığı depo antispikotik:

Ek-2: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği

1. İlaç almayı hiç unuttuğunuz oldu mu? Evet/Hayır
2. İlacınızı almayı hatırlamak konusunda sorun yaşıyor musunuz? Evet/Hayır
3. Kendinizi iyi hissettiğinizde ilacınızı almayı kestiğiniz olur mu? Evet/Hayır
4. Bazen ilacınızı aldığınızda kendinizi kötü hissederseniz, ilaç kullanmayı bırakır mısınız? Evet/Hayır

