

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Kliniği

**LİTYUM TEDAVİSİ ALAN BİPOLAR BOZUKLUK
HASTALARININ MİZAÇ ÖZELLİKLERİNİN LİTYUM
TEDAVİSİNE YANIT İLE İLİŞKİSİ**

Dr. H. Ezgi DEĞERLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erhan KURT
Uz. Dr. H. Turan KARATEPE

İSTANBUL-2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Kliniği

**LİTYUM TEDAVİSİ ALAN BİPOLAR BOZUKLUK
HASTALARININ MİZAÇ ÖZELLİKLERİNİN LİTYUM
TEDAVİSİNE YANIT İLE İLİŞKİSİ**

Dr. H. Ezgi DEĞERLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erhan KURT
Uz. Dr. H. Turan KARATEPE

İSTANBUL-2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. HATİCE EZGİ DEĞERLİ

UZMANLIK DALI: RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

TEZİN ADI: LİTYUM TEDAVİSİ ALAN BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARININ
MİZAÇ ÖZELLİKLERİNİN LİTYUM TEDAVİSİNE YANIT İLE İLİŞKİSİ

1-Sayfa Sayısı: : 80
2-Tablo Sayısı : 19
3-Şekil Sayısı: : 1
4-İstatistik Sayısı: : 7
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 154, BAŞARILI
6-Yazı Tertibi : BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı : ORJİNAL

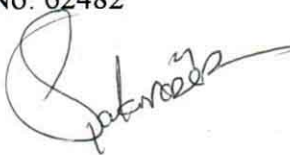
SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye
Doç. Dr. Erhan KURT
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 54082

Üye
Doç. Dr. İ. Ömer SAATÇIOĞLU
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt. ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 34518

Üye
Prof. Dr. Şakir ÖZEN
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Psikiyatri Kliniği Koordinatörü
Eğitim Görevlisi
Sicil No: 62482



ONAY
...../...../2014
Doç. Dr. Murat ERKİRAN
Başhekim



I. ÖNSÖZ

Hastane Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Murat ERKIRAN'a,

Psikiyatri eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum klinik şefim Doç. Dr. Erhan KURT'a,

Üyesi olmaktan onur duyduğum 5. Psikiyatri kliniğindeki ve rotasyonlarım sırasında çalışma fırsatı bulduğum birimlerdeki tüm klinik şefler, uzman ve asistan doktorlar, hemşireler, sağlık memurları, psikologlar, tıbbi sekreterler ve hastane personeline,

Tezimin oluşturulma aşamasında bilgi ve emeğini cömertçe sunan, beraber çalışma şansı bulduğum, psikiyatriye dair çok şey öğrendiğim Yrd. Doç. Dr. Kürşat ALTINBAŞ ve tez danışmanım Uzm. Dr. H. Turan KARATEPE'ye,

Tezimi hazırlamam esnasında desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım İ. Ethem OVALI, Alparslan CANSIZ, Hüseyin Ş. BURHAN, Merve TERZİOĞLU, Mehmet ORDU ve Özgür BÜYÜKTAŞ'a,

Hayatımın her aşamasında varlıklarını hissettiren anneme, babama ve ablama,

Asistanlığım boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarım,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. H. Ezgi DEĞERLİ

İstanbul 2014

I. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. ÖNSÖZ	I
I. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Sınıflandırma.....	6
2.1.4. Epidemiyoloji.....	8
2.1.5. Etiyoloji.....	9
2.1.5.1. Biyokimyasal Etkenler	9
2.1.5.2. Psikososyal Etkenler.....	9
2.1.6. Klinik Gidiş ve Sonlanım.....	10
2.1.7. Komorbidite	11
2.1.8. Tedavi.....	11
2.2. LİTYUM	13
2.2.1. Tarihçe	13
2.2.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik	13
2.2.3. Bipolar Bozukluk Tedavisinde Etkinliği.....	14
2.2.4. Lityum Tedavisine Yanıtın Öngörülmesi	15
2.3. MİZAÇ	18
2.3.1. Tanım	18
2.3.2. Tarihçe	18

2.3.3. Mizaç Özellikleri.....	19
2.3.4. Bipolar Bozuklukta Mizaç	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma Evreni ve Katılımcılar	26
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler	27
3.2.1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ).....	27
3.2.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	28
3.2.3. Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu	28
3.2.4. Mizaç Özelliklerini Değerlendirilme Ölçeği (TEMPS-A) (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego Autoquestionnaire).....	28
3.2.5. ALDA Lityuma Yanıt Değerlendirme Ölçeği	29
3.3. İşlem Yolu	29
3.4. İstatistik Yöntemi.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER	71
EK 1-Etik Kurul Onayı	71
EK 2-Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	72
EK 3-Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu.....	73
EK 4-TEMPS-A Mizaç Ölçeği	74
EK 5-Alda Lityuma Yanıt Değerlendirme Ölçeği.....	79

III. ÖZET

LİTYUM TEDAVİSİ ALAN BİPOLAR BOZUKLUK HASTALARININ MİZAÇ ÖZELLİKLERİNİN LİTYUM TEDAVİSİNE YANIT İLE İLİŞKİSİ

Dr. H. Ezgi DEĞERLİ

AMAÇ: Günümüzde bipolar bozuklukta farklı etki düzeneklerine sahip yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine karşın, altmış yıl önce keşfedilen lityum tedavideki yerini ve önemini korumaktadır. Öte yandan, dikkate değer sayıda bipolar hastanın da lityuma yanıtı olmadığı bilinmektedir. Lityuma terapötik yanıtındaki bu çeşitliliğin altında yatan sebepleri anlamak için biyolojik, klinik ve psikososyal değişkenleri araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda lityum tedavisine yanıtın belirli bir mizaç profili ile ilişkili olup olmadığı araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamış olsa da konu ile ilgili literatürde henüz çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu noktadan hareketle bu çalışma bipolar bozukluk tanılı hastaların afektif mizaç özellikleri ile lityum tedavisine yanıt arasındaki olası ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (BRSHH) Raşit Tahsin Duygudurum Bozuklukları Merkezi'nde takip edilen, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış, tedavisinde en az bir ilacı lityum olan toplam 120 ötimik hasta dahil edildi. Hastalara mizaç özelliklerini değerlendirme ölçeği (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego Autoquestionnaire) (TEMPS-A) verilerek ortalama afektif mizaç puanları tespit edildi. Hastaların lityum yanıt puanları, ALDA Lityuma Yanıt Ölçeği kullanılarak retrospektif olarak hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmamızda katılımcıların TEMPS-A ile değerlendirilen siklotimik, hipertimik, anksiyöz mizaç alt ölçek puanları ile lityum yanıt grupları arasında anlamlı fark saptandı. Kötü yanıt grubunda siklotimik, hipertimik, anksiyöz mizaç alt ölçek puanları kısmi ve iyi yanıt grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Kısmi yanıt grubunda siklotimik, hipertimik, anksiyöz mizaç alt ölçek puanları iyi yanıt grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Lityum yanıtı ile siklotimik, hipertimik ve anksiyöz alt ölçek puanları arasında anlamlı negatif ilişki saptandı.

SONUÇ: Bu çalışma bipolar bozukluk tanılı hastalarda, mizaç özelliklerine göre uzun dönem lityum tedavisine verilen yanıtta farklılıklar olabileceğini ve mizaç puanları yüksek hastalarda lityum monoterapisine yanıtın düşük olabileceğini göstermektedir. Bipolar bozukluk hastalarında mizacı tarama, klinisyenlere daha etkili tedavi seçeneklerini değerlendirmede ve böylelikle hastalığın uzun dönem sonuçlarını iyileştirmede yararlı bir temel sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, Mizaç, Lityum

İletişim Adresi: ezgidegerli80@hotmail.com

IV. ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN TEMPERAMENTAL CHARACTERISTICS OF THE LITHIUM TREATED BIPOLAR PATIENTS WITH RESPONSE TO THE LITHIUM TREATMENT

Dr. H. Ezgi DEĞERLİ

OBJECTIVE: 60 years ago discovered Lithium remains its place and importance in the treatment, although the new treatment options with different effects in bipolar disorder have been developed in the recent years. On the other hand, a considerable number of bipolar patients are known to be non-responders to lithium. The numerous studies have been conducted in order to understand the underlying causes of this diversity of biological, clinical, and psychosocial variables concerning the therapeutic response to lithium. Recently, although the attention of the researchers was drawn to the issue whether the response to lithium treatment is associated with a specific temperament profile, the available studies are very few yet. Starting from this point, this study was conducted to examine the possible relation between the response to lithium treatment and the affective temperament characteristics of the bipolar patients.

METHOD: The study includes totally 120 euthymic patients with the bipolar disorder diagnosis according to DSM-IV-TR diagnostic criteria whose treatment contains at least one lithium based drug and the said study was monitored by the Mood Disorders Center of Raşit Tahsin in Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital (BRSHH). By means of Patients temperamental characteristics rating scale (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego Autoquestionnaire) (TEMPS-A) an average score of affective temperaments were determined. Scores of patients responds to lithium were calculated retrospectively using ALDA Lithium Response Scale.

RESULTS: A significant difference was detected between the subscale scores of cyclothymic, hyperthymic, anxious temperament and lithium response groups. Cyclothymic, hyperthymic, anxious temperament subscale scores in the poor response group were significantly higher than partial and good response group and cyclothymic, hyperthymic, anxious temperament subscale scores in the partial response group were significantly higher than good response group. A significant negative relation was detected between lithium response and cyclothymic, hyperthymic, anxious subscale scores.

CONCLUSION: This study indicates that responses to the long-term lithium treatment may be different in patients diagnosed with bipolar disorder, and the response to lithium monotherapy may be low in the patients with high temperament scores. Temperament Screening in patients with bipolar disorder may provide a useful basis for evaluation of the more effective treatment options by the clinicians and thus may improve the long term consequences.

KEY WORDS: bipolar disorder, temperament, lithium

CONTACT ADDRESS: ezgidegerli80@hotmail.com

V. KISALTMALAR

AD	: Antidepresan
AP	: Antipsikotik
BB	: Bipolar Bozukluk
BRSHH	: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi
D	: Dopamin
DDB	: Duygudurum Bozukluğu
DDD	: Duygudurum Dengeleyici
DSM	: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
NE	: Norepinefrin
RTDDM	: Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi
TEMPS-A	: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego Autoquestionnaire
5 HT	: Serotonin
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

VI. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Çalışmaya Katılanların Sosyodemografik Verilerinin Dağılımı	31
Tablo 2: Çalışmaya Katılanların Tanılarına ve Kullandıkları İlaçlara İlişkin Verilerin Dağılımı	31
Tablo 3: Çalışmaya Katılanların Klinik Özelliklerine İlişkin Verilerin Dağılımı	32
Tablo 4: Çalışmaya Katılanların Klinik Özelliklerine İlişkin Verilerin Dağılımı	32
Tablo 5: Çalışmaya Katılanların Eşlik Eden Tıbbi Hastalık Değişkeninin Lityum Tekli ve Çoklu tedavi alan Gruplar Açısından Karşılaştırılması	33
Tablo 6: Çalışmaya Katılanların TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Puan Dağılımı.....	33
Tablo 7: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçekleri ve bazı Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişki	34
Tablo 8: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Cinsiyet Değişkeni Açısından Karşılaştırılması.....	35
Tablo 9: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin İlk Hastalık Dönemi Açısından Karşılaştırılması	35
Tablo 10: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Eşlik Eden Tıbbi Hastalık Değişkeni Açısından Karşılaştırılması.....	36
Tablo 11: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Aile Öyküsü 1 Değişkeni Açısından Karşılaştırılması.....	36
Tablo 12: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Aile Öyküsü 2 Değişkeni Açısından Karşılaştırılması.....	37
Tablo 13: Çalışmaya Katılanların LYÖ Puanlarının Lityum Tekli ve Çoklu tedavi alan Gruplar Arasında Karşılaştırılması	37
Tablo 14: Çalışmaya Katılanların Klinik Özelliklerine İlişkin Verilerin Lityum Yanıt Grupları Açısından Karşılaştırılması	38
Tablo 15: Çalışmaya Katılanların LYÖ Puanlarının İlk Hastalık Dönemi ve Eşlik Eden Tıbbi Hastalık Değişkeni Açısından Karşılaştırılması.....	39
Tablo 16: Çalışmaya Katılanların LYÖ Puanlarının Cinsiyet, Aile Öyküsü 1 ve Aile Öyküsü 2 Değişkenleri Açısından Karşılaştırılması	39
Tablo 17: Çalışmaya Katılanların TEMPS-A Alt ölçeklerinin LYÖ grupları açısından Karşılaştırılması	40

Tablo 18: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan Lityum Yanıt Ölçeği ve TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Puanları Arasındaki İlişki	41
Tablo 19: Çalışmaya Katılanların TEMPS-A Alt Ölçeklerinin, Lityum İle Birlikte Alınan Ek Psikotrop İlaçlar Açısından Karşılaştırılması.....	41

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Akiskal Tarafından Oluşturulmuş Bipolar Bozukluk Yelpazesi..... 7

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mizaç (huy, temperament); kişinin kalıtımla geçen ve yaşam boyunca çok az oranda değişen yapısal özellikleridir (1).

Eski çağlardan beri doğuştan gelen bazı mizaç özelliklerinin belirli psikiyatrik bozukluklara yatkınlık yarattığı düşünülmüştür (2). Mizaç kavramının temeli Hipokrat'ın ilkel humoral teorisine kadar uzansa da ilk olarak Kraepelin tarafından formüle edilerek klinik psikiyatriye sunulmuştur (3). Kraepelin ve Kretschmer duygudurum bozuklukları (DDB) ve hastalık öncesi mizaçlar arasında bir süreklilik varsayımında bulunmuş, afektif mizaçları, manik-depresif psikozun yaşam boyu, erken başlangıçlı, zayıflatılmış, subklinik formları ve öncülleri olarak tanımlamıştır (4).

Akiskal ve Mallya; mizaç özelliklerinin, duygudurum dönemlerinin ortaya çıkmasına yatkınlık yarattığını belirtmiş ve 'silik iki uçluluk' yelpazesi içinde Kretschmer ve Kraepelin'in çalışma ve klinik gözlemlerini genişleterek beş temel afektif mizacı tanımlamıştır: Depresif, hipertimik, siklotimik, irritabl (sınırlı) ve anksiyöz (endişeli) mizaç (5). Günümüzde ailesel, genetik, biyolojik ve tedavi yanıtı araştırmalarının sonuçları da bipolar bozukluk (BB) yelpazesinin bir ucunda afektif mizaçların yer aldığını düşündürmektedir (6,7,8).

Afektif mizaç bir duygudurum hastalık dönemi ölçütlerini karşılamamakla birlikte tanısal geçerliliği vardır ama tedavi gerektirmemektedir (9). Mizaç özelliklerinin afektif hastalık ile birlikte aile içinde aktarılabilirliği ve hasta olmayan aile bireylerinde genel toplumdan daha yüksek oranda bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir (10,11,12,13).

Mizaç ve BB arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda mizaç özelliklerinin BB'nin hem klinik ifadesi hem de seyir ve prognozunu etkilediği, bu nedenle mizaç özellikleri ve BB'nin eş zamanlı ele alınması gerektiği belirtilmiştir (1,8,9,14,15,16,17,18).

Klinik ve sağlıklı popülasyonda yapılan birçok araştırmada depresif, siklotimik ve anksiyöz mizacın kadınlarda, hipertimik ve iritabl mizacın erkeklerde daha sık görüldüğü (3,4,15,19), bipolar I bozuklukta hipertimik ve daha az oranda siklotimik mizacın (2,20,21), bipolar II bozuklukta siklotimik mizacın (22,23,24,25), unipolar depresyonda ise depresif mizacın daha yaygın olduğu gösterilmiştir (7,16). Ayrıca mizaç ile kutuplar arasında bir süreklilik olduğu, hipertimik mizacı olanlarda manik dönemlerin, depresif mizacı olanlarda depresif dönemlerin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (11,12,13,26).

Herhangi bir mizaca sahip olmayan bipolar hastaların daha iyi klinik, demografik ve prognostik özellikler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (17). Literatürde hipertimik özellikler ile iyi gidiş arasında bir ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (9,15,26,27,28,29). Ancak çoğu mental hastalık üzerinde koruyucu etkisi olduğu belirtilen hipertimik mizacın, BB'ye duyarlı kişilerde koruyucu etkisinin ortadan kalkarak bir risk faktörü olabileceği farklı çalışmalarda ifade edilmiştir (5,7). Afektif mizaç özelliklerinin, BB için nispeten kötü gidiş ve tedaviye zayıf yanıtla ilişkili olan karma dönemlerin ve hızlı döngülü seyrin ortaya çıkışında rol oynadığı ve hızlı döngülü hastalar ile karma dönem gözlemlenen hastaların benzer mizaç özelliklerine sahip oldukları gösterilmiştir (30).

Günümüzde BB'de farklı etki düzeneklerine sahip yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine karşın, altmış yıl önce keşfedilen lityum tedavideki yerini ve önemini korumaktadır (12). Öte yandan, dikkate değer sayıda bipolar hastanın lityuma yanıtızsız olduğu ifade edilmiştir (31). Başlangıçta, Lityum monoterapisinin bipolar hastaların %60-80'inde etkili olduğu kabul edilse de zaman içinde BB'nin belirli alt tiplerine, eşlik eden hastalıklara, demografik özelliklere ve hastalığın gidiş özelliklerine bağlı olarak lityum tedavisine yanıtın değiştiği gösterilmiştir (32,33). Son çalışmalarda bipolar hastaların yaklaşık üçte birinin lityum monoterapisi ile tam remisyona ulaştığı belirtilmiştir (32,34,35). Lityumun terapötik yanıtındaki bu çeşitliliğin altında yatan sebepleri anlamak için biyolojik, klinik ve psikososyal değişkenleri araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (34,36,37,39,40,41,42).

Lityuma yanıtın klinik öngörücülerini araştıran birçok çalışmanın sonucunda, mani-depresyon-ötimi şeklindeki hastalık seyri, öforik manik dönemlerin bulunması,

geçirilmiş dönem sayısının az olması, aile öyküsünün bulunması, bipolar bozukluğu olan aile bireylerinin lityuma iyi yanıt vermesi, lityuma iyi yanıtın öngörücüleri olarak kabul edilirken, karma dönemlerin bulunması, psikotik özelliklerin bulunması, depresyon-mani-ötimi şeklindeki hastalık seyri, eşlik eden alkol, madde kullanımı, anksiyete ve kişilik bozukluklarının bulunması lityuma kötü yanıtın öngörücüleri olarak saptanmıştır (36,37,38).

Son zamanlarda lityum tedavisine yanıtın belirli bir mizaç profili ile ilişkili olup olmadığı araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamış olsa da konu ile ilgili literatürdeki tek çalışma Rybakowski ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada hipertimik mizaç ile uzun süreli lityum koruma tedavisine yanıt arasında anlamlı pozitif ilişki bulunurken, anksiyöz ve siklotimik mizaçlar ile anlamlı negatif ilişki gösterilmiştir (43).

Sonuç olarak yapılan çalışmaların ışığında, BB tanılı hastaların, mizaç özelliklerine göre lityum tedavisine verilen yanıtta farklılıklar olacağını ve mizaç puanları yüksek hastalarda lityum monoterapisine yanıtın düşük olacağını, başka bir deyişle lityum monoterapisi grubunda, çoklu kombinasyon kullananlara kıyasla mizaç puanlarının daha düşük olacağını ve bunun lityum tedavi yanıtı ile ters bağıntı göstereceğini hipotez ettik.

Bu bilgilerden hareketle, bu çalışmada DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre BB tanısı almış ve tedavisinde lityum monoterapisi alan ya da en az bir ilacı lityum olan hastaların ötimik durumdayken saptanan afektif mizaç özellikleri ve retrospektif olarak belirlenen lityum yanıtları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım

BB belirli bir düzen olmaksızın yineleyen mani, hipomani, karma (mikst) ve depresyon dönemleri ile seyreden ve bu dönemler arasında kişinin bazen eşik altı belirtiler gösterdiği bazen de tamamen sağlıklı duygudurumu haline (ötimi) dönebildiği kronik seyirli bir bozukluğu tanımlar (44).

2.1.2. Tarihçe

İnsanlık tarihi boyunca DDB'ye, değişik çağlarda, değişik toplumlarda, çeşitli mitolojilerde, eski ve semavi dinlerde rastlanmış, DDB bütün adlandırma ve sınıflandırmalarda değişik başlıklar altında yer almıştır (45).

Mani ve melankoli kavramlarını ilk kez sistematik olarak tanımlayan Hipokrat (M.Ö. 460-377) depresif bozukluk tablosuna melankoli adını vermiş ve bunu kara safraya bağlamıştı. Orta çağlarda ise depresif bozukluğu en iyi tanımlayanlardan biri İbni-Sina olmuş ve ilginç olgu örnekleri vermiştir (46).

Kapadokyalı Arestus (M.S. 150) melankolinin, maninin bir başlangıcı ve parçası olduğunu belirterek iki temel duygudurum arasındaki bağlantıyı açıkça tanımlamıştır. Öforik maniyi ve daha ciddi taşkınlık durumlarını da bildiğimiz haliyle tanımlayan Arestus'tur. Jean-Philippe Esquirol (1840) depresyon ve maninin kronik akıl hastalıklarından farklı olduğunu ortaya koymuş bu tabloları tarif etmek için öğrencileri Jean-Pierre Falret "döngüsel ruh hastalığı" ve Jules Baillarger "çifte biçimli ruh hastalığı" terimlerini kullanmıştır (44,47).

19. Yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini, klinik belirtilerini yazmışlarsa da Emil Kraepelin psikozları "demantia precox" ve "manik depresif delilik" olarak ayırmıştır (46). Kraepelin'in manik depresif

hastalık kavramı yalnızca bütünleyici olmakla kalmamış, hastalığın görünümünün mizaç özelliklerinden başlayarak depresif, karma, manik ve psikotik durumlara varan bir yelpazade yer aldığını öne sürerek bugün BB spektrum dediğimiz kavramı formüle etmiştir (47).

“Afektif bozukluk” deyimini ilk kez 1924 yılında Bleuler kullanmıştır. 1960’larda hastalığın yineleyici tipleri monopolar ve bipolar olarak iki alt gruba ayrılmış 1966’da monopolar teriminin yerini unipolar sözcüğü almıştır. 1976 yılında Dunner ve arkadaşları manik dönemler olmadan hipomanik ve depresif dönemlerle giden bipolar II bozukluğu tanımlamışlardır. İlk kez 1980 yılında Mental bozuklukların tanısallık ve sayımsal el kitabının, yeniden gözden geçirilmiş üçüncü baskısı’nın (Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders III) (DSM-III) kullanıma girmesiyle afektif bozukluklar tanımı kabul edilmiş, majör depresif bozukluk (MDB) ve BB iki ayrı hastalık olarak resmi sınıflandırma kapsamına alınmıştır (44). 1987 yılında yayınlanan DSM-III-Revizyon’da DDB tanımı tercih edilmiş, BB; bipolar I bozukluk ve bipolar II bozukluk şeklinde iki alt tipe ayrılmıştır. 1987 yılında Akiskal ve Mallya BB için daha kapsayıcı olan ılımlı (silik, soft) bipolar spektrum (yelpaze) kavramını ortaya atmıştır. 1994 yılında DSM-IV’ te BB alt tiplerine siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan BB eklenmiştir (1,6). 2000 yılında yayınlanan DSM-IV-Text Revizyon(TR) DSM-IV’ ten farklı değildir (46).

Günümüzde BB’nin sınıflandırılmasında sıklıkla başvuru alan iki temel kaynak, Hastalıkların ve bunlarla ilişkili sağlık sorunlarının uluslararası istatistiksel sınıflandırılması, onuncu versiyon (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (ICD-10) ve 2013 yılında yayınlanan DSM-V kılavuzlarıdır. DSM-V’te, DSM-IV-TR’den farklı olarak bipolar ve ilişkili bozukluklar terimi kullanılırken, karma dönem yerini, karma özellikli mani/hipomani ya da depresif dönem’e bırakmıştır. Madde/ilaçla ortaya çıkan, diğer tıbbi durumlardan kaynaklanan, diğer belirlenmiş/belirlenmemiş bipolar ve ilişkili bozukluklar ayrı başlıklar altında yer almıştır (44).

2.1.3. Sınıflandırma

DSM-IV-TR sınıflandırma sisteminde BB başlığı altında

1. Bipolar I bozukluğu
2. Bipolar II bozukluğu
3. Siklotimik bozukluk
4. Genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı DDB
5. Başka türlü adlandırılmayan BB

yer almaktadır (48).

DSM-IV-TR' e göre BB özgül belirti ölçütleri dizisi ile tanımlanır. Bipolar I bozukluğu en az bir manik ya da karma (mikst) dönemin varlığını gerektirirken, Bipolar II bozukluğu, en az bir majör depresif dönem ile en az bir hipomanik dönemin varlığı, ama manik ya da karma dönemin bulunmaması ile karakterizedir. Siklotimik bozukluk ise orta şiddetteki kısa depresif dönemleri birkaç gün ile birkaç hafta süreli hipomanik dönemlerin izlemesidir (48).

ICD-10 sınıflandırma sisteminde ise bipolar I ve siklotimik bozukluk yer almakta bipolar II bozukluk ayrı bir tanı kategorisi olarak bulunmamaktadır. Halen dünyada kullanılan bu iki resmi sınıflandırma sisteminin, BB'ye kısıtlı ve daraltılmış bir kavram içinde baktığını ileri süren Akiskal, bipolar spektrum görüşünü geliştirme eğiliminde olup Şekil 1'deki spektrumu önermektedir (49).

Bipolar Bozukluk	Klinik Özellikler
BP 1/4	Sadece Major depresyon (MD) semptomları ile kendini gösterir. Depresif semptomlar antidepresan (AD) ilaç tedavilerine hızlı yanıt verir ancak bir süre sonra bu ilaçlara karşı direnç gelişir.
BP 1/2	Bu hastaların süregelen (+) psikotik belirtileri ve zaman zaman bunlara eşlik eden duygudurum dönemleri vardır. Psikotik belirtiler duygudurum dönemlerinden bağımsızdır. Şizoafektif bozukluğa karşılık gelmektedir.
BP 1	BP 1 tanısı koyabilmek için en az 1 manik veya karma dönem geçirmiş olmak gerekmektedir. MD dönemleri de sıklıkla hastalığa eşlik edebilmekle birlikte tanı için gerekli değildir.
BP 1½	MD dönemlerinin eşlik etmediği hipomanik dönemleri olan hastalardır. Bu hastalara duygudurum dengeleyici (DDD) ilaç tedavisi başlama endikasyonu yoktur.
BP 2	En az 1 hipomanik dönem ve mutlaka en az 1 MD dönemi olması şartı gerekmektedir. BP 1'den farklı olarak MD dönemi tanı için olmazsa olmazdır.
BP 2½	Hipomanik ve distimik duygudurum dalgalanmalarını içeren siklotimiye eklenmiş en az 1 MD dönemi olması gerekmektedir. Bu kişilerin MD dönemleri genellikle AD ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılmakta ve bu durum manik kayma riskini arttırmaktadır.
BP 3	AD ilaç tedavileri ile ortaya çıkan hipomani/mani dönemleri olması halinde bu alt gruptan söz edilebilir. Bu hastalar ilaçtan bağımsız şekilde manik/hipomanik atak geçirmediği koruyucu tedavi başlanması önerilmez. Ancak tekrar AD ilaç tedavisi başlanacaksa dikkatli olunmalıdır.
BP 3½	Madde/alkol kullanımı ile tetiklenen hipomani dönemleri için kullanılan bir tanımdır. Bu hastaların bir kısmı depresif belirtilerini tedavi etmek için madde kullanırlar.
BP 4	Hipertimik mizaca eşlik eden MD dönemleri varlığında kullanılan bir terimdir. Bu hastaların AD ilaç tedavisi ile manik kayma riski oldukça yüksektir.
BP 5	MD dönemler sırasında hipomanik semptomlar görülen durumlardır. Hipomanik dönemler MD dönemleri haricinde bulunmamaktadır.
BP 6	İleri yaşta başlayan irritabilite ve ajitasyonun eşlik ettiği depresif dönemler vardır. Ancak bu hastaların belirtileri, AD tedaviler ile kötüleşirken DDD ilaçlardan fayda görmektedir. Bu hastaların ayrıca dikkat, yürütücü işlevleri ve uykularında da belirgin bozulma bulunmaktadır.

Şekil 1: Akiskal Tarafından Oluşturulmuş Bipolar Bozukluk Yelpazesi (49).

2.1.4. Epidemiyoloji

Çeşitli araştırmalarda BB'nin yaşam boyu yaygınlığı %0,5-1,6 oranları arasında değişmekle birlikte yapılan son klinik ve epidemiyolojik çalışmalar bipolar spektrum bozukluklarının toplumun yaklaşık %6'sını etkilediğini göstermektedir (50).

BB'nin sıklık çalışmaları daha az olmakla birlikte yıllık sıklığı çeşitli çalışmalarda yüz binde 3-10 arasında bulunmuştur (51). BB'nin ilk döneminin çoğunlukla depresyon olması ve hipomanik dönemlerin gözden kaçması nedeniyle görülme sıklığının yanlış hesaplandığı ileri sürülmektedir (52).

BB I'in yaygınlığı her iki cinsiyette benzer oranlarda bulunmuştur. Bipolar II alt tipinin kadınlarda daha fazla olduğu belirtilmektedir. Çalışmalarda hastalığın dönemsel özellikleri ve seyrinin cinsiyetler arasında farklı olduğu, kadınlarda hızlı döngülülük, depresif ve karma dönemler, komorbid olarak yeme bozukluklarının, erkeklerde ise hastalığın manik dönemle başlaması komorbid olarak da alkol kötüye kullanımı/bağımlılığı, patolojik kumar oynama ve davranım bozukluğunun daha sık izlendiği gösterilmiştir (20,53). Postpartum dönemin BB tanılı kadın hastalar için hastalık alevlenmesi açısından risk oluşturduğu bilinmektedir (49).

BB herhangi bir yaşta başlayabilirse de başlangıç yaşı genel olarak yirmili yaşların başıdır. Ailede BB öyküsü olan kişilerde başlangıç yaşı daha erken olmaktadır (2,51).

Çalışmalarda bekâr, dul veya boşanmış kişilerde BB yaygınlığı evlilere göre daha yüksek bulunmuştur. Hastalığın şehirlerde yaşayanlarda köylerde yaşayanlara oranla daha fazla görüldüğü ileri sürülmüştür. Irklar arasında fark gösterilememiştir (54).

Hastaların büyük bir yüzdesinde, genetik geçişi düşündürecek şekilde, aile öyküsü pozitifdir (55). Bipolar I bozukluğu tanısı almış hastaların birinci derecede akrabalarında bipolar I bozukluğu görülme olasılığı ortalama %15 olup, bipolar II bozukluk için oran daha düşüktür (%1-5). Her iki ebeveynde BB varsa çocukta hastalık olasılığının %75'e çıkabileceği bildirilmiştir. Aile öyküsü varlığında hastalığın prognozu daha kötü olmaktadır (44).

2.1.5. Etiyoloji

BB'nin etiyojisi multifaktöriyeldir.

2.1.5.1.Genetik Etkenler

BB'de kalıtım şekli halen net bir şekilde ortaya koyulamamakla birlikte, klasik Mendelian yasalara göre gerçekleşmediği, çok genli ve çok etkenli bir genetik geçişin olduğu düşünülmektedir (56).

2.1.5.1. Biyokimyasal Etkenler

Çoğunlukla nörotransmitterler üzerinde çalışılmıştır. Hastalıkta özellikle norepinefrin (NE), serotonin (5HT), dopamin (DA) ve melatonin mekanizmalarındaki anormalliklerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Dopaminerjik-noradrenerjik aktivasyonda artış ve noradrenerjik-kolinerjik sistem arasındaki dengenin bozulması (kolinerjik yetersizlik) manide görülen biyokimyasal süreçlerdir.

Melatoninin gece salınımının düşük olması, triptofana yetersiz prolaktin yanıtı, Foliküler Stimulan Hormon ve testosteron seviyelerinin düşüklüğü, kortizol salınımının sirkadiyen ritminin bozulması da ileri sürülen nöroendokrin düzensizlikler arasındadır.

Çok sayıda çalışmada hızlı döngülü bipolar hastalık ile klinik ve subklinik hipotiroidi arasında ilişki olduğunun saptanması ve bu hastalarda yüksek tiroid peroksidaz otoantikör seviyesine rastlanması da biyokimyasal etkenler arasında belirtilmektedir (56).

2.1.5.2. Psikososyal Etkenler

BB'de ilk dönem genellikle stresli bir yaşam olayı ile tetiklenir. Sonraki dönemlerde beyin biyokimyasında meydana gelen değişikliklerle kişi stresör etkenlere daha duyarlı hale geldiğinden ataklar kendiliğinden ortaya çıkabilmektedir (Duyarlılaşıma Modeli). Bu durum hastalığın ilerlemesine paralel olarak epizodlardaki sıklığın da artmasını açıklamaktadır (56).

2.1.6. Klinik Gidiş ve Sonlanım

BB gidiş, sonlanım ve tedaviye yanıt verme açısından kişiler arası büyük farklılıklar gösterse de, yineleyici ve yaşam boyu süren bir hastalıktır. Tek bir atak görülme olasılığı düşüktür. Hastaların %90'ında ilk manik dönem sonrasında hastalık dönemleri tekrarlamaktadır. Döngü sayısı arttıkça ve kişi yaşlandıkça döngü uzunluğu kısalma eğilimi göstermektedir (49,51).

BB tanılı hastaların çoğunda ilk hastalık dönemi depresyondur (kadınlarda %75, erkeklerde %67). BB'nin depresif dönemleri, unipolar depresyondan farklı olarak atipik depresyon belirtileriyle seyredir. Son araştırmalar bu hastaların %69'unda tedavi için ilk psikiyatrist başvuruları sırasında tanılarının atlandığını ortaya koymaktadır. Hastaların üçte birinden fazlasında belirtilerin başlangıcından tanı konana kadar geçen süre ortalama 10 yıldır (57).

BB tanılı hastaların %50'si yaşamlarının yarısını semptomatik yaşarlar. %32 oranında depresyonda, %9 oranında mani ya da hipomanidedirler. Yaşam boyu ortalama 8-10 epizod geçirirler. Ancak hızlı döngülü bipolar hastalarda olduğu gibi, bazı hastalar çok fazla sayıda atak geçirmektedirler (44). BB için kötü gidiş ve tedaviye zayıf yanıtla ilişkili olduğu belirtilen hızlı döngülülüğün yaygınlığı %16.3 (%12-24) olarak bulunmuştur (58,59).

Bazı hastalarda hastalık dönemleri mevsimsel özellikler gösterebilmekte depresyon ilk ve sonbaharda, mani dönemleri yaz aylarında artmaktadır (49). Yapılan çalışmalarda hastaların ortalama %25'inde epizodların mevsimsel özellik gösterdiği, bu hastaların çoğunun da bipolar II bozukluk tanılı hastalar olduğu gösterilmiştir (44).

Hastaların çoğunluğu hastalık dönemleri arasında işlevsellik düzeylerine tam olarak geri dönerse de, yaklaşık %20-30'u aile ve sosyal ilişkilerinde ve mesleki yaşamlarında zorluklar yaşamaya devam etmektedir (49). Büyük çoğunluğunu toplumun iş gücünü oluşturan genç-orta yaş grubu hastalardaki işlevsellikte azalma, hastalığın topluma getirdiği mali yükü artırmaktadır (60). Hastalığın yıkıcı etkileri hastalık dönemleri tekrarladıkça daha da belirginleşmektedir (61). BB'nin Dünya Sağlık Örgütü tarafından, toplumda yeti yitimi oluşturan hastalıklar arasında sekizinci sırada olduğu bildirilmiştir (62).

BB'nin gidiş her olguda aynı değildir. BB'de kötü gidiş ve sonlanmanın göstergeleri; erken başlangıç yaşı, aile öyküsü, tedaviye geç yanıt, geçirilen dönem sayısının fazlalığı, psikotik özellikli ve karma dönem, dönemler arasında eşik altı belirtilerin sürmesi, eşlik eden fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar, stresli yaşam olayları, hastalık öncesi düşük işlevsellik düzeyi, tedavi uyumsuzluğu, hızlı döngülülüktür (51).

BB'de intihar girişimi toplumdakinin yirmi katıdır. Hastaların %25-50'sinin intihar girişiminde bulunduğu, %15-19'unun intiharla yaşamını kaybettiği bildirilmektedir. İlk hastalık dönemi ve karma dönemin intihar girişimi riskini artırdığı ve intihar girişiminin depresif dönemde daha sık olduğu belirtilmektedir (21,63).

2.1.7. Komorbidite

BB tanıli hastalarda diğer psikiyatrik ve fiziksel hastalık ek tanıları topluma göre daha sıktır. BB'ye eşlik eden hastalıkların, BB'nin tanısı, tedavisi ve seyri üzerine olumsuz etkileri vardır. Dolayısıyla ilk görüşme sırasında bu tür bir durumun tespiti önemlidir. BB'ye en sık olarak anksiyete bozuklukları, alkol ve madde kullanım bozuklukları ve davranış bozuklukları eşlik etmektedir (60). Migren, obezite, tip II diabetes mellitus ve hipotiroidizm, multipl skleroz BB'ye eşlik eden fiziksel hastalıklardır. Özellikle tiroid hastalıkları ve obezite kadınlarda daha fazladır. Migren bipolar II bozukluğunda daha sık görülmektedir. BB tanıli kişilerde metabolik sendrom görülme sıklığı yaklaşık %32'dir (49,64). Bipolar hastalarda yaşanan bir diğer sorun da bilişsel fonsiyonlardaki bozulmalar olup işlevsellikle ve hastalığın seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65).

2.1.8. Tedavi

BB tanıli hastalarda tedaviyi planlamadan önce hastalığın seyri ve mevcut döneme ilişkin özelliklerin yanında hastanın davranışları, duygu durumu, genel olarak olaylara gösterdiği tepkiler, başa çıkma becerileri, güçlü olduğu yönler, yaşamdaki hedefleri ile bireysel ve aile öyküsü de sorgulanmalıdır (66).

BB tedavisi akut tedavi ve koruma tedavisi olmak üzere iki aşamada planlanmaktadır.

Akut tedavi evresi; mevcut hastalık döneminin tedavi edilmesi olup dönemin başlangıcından belirtilerin tümüyle silinip, hastalık öncesi işlevselliğe dönüşe kadar süren

ortalama 6-12 haftalık bir süreyi kapsar. Bu evrede ilk seçilecek ilaç bir duygudurum dengeleyici (DDD) olup gereksinim doğrultusunda buna diğer psikotrop ilaçlar eklenebilir (66).

Koruma tedavisi (profilaksi) ise; gelecek hastalık dönemlerini önlemeyi amaçlar. Süresi ‘‘belirsiz uzun bir süre’’ şeklinde ifade edilmekle birlikte genelde yaşam boyu olarak planlanmaktadır. Koruyucu tedavi temelde DDD ilaçlar ile yapılmaktadır. Günümüzde DDD kavramı BB’nin hastalık dönemlerini tedavi eden, bir dönemi tedavi ederken bir diğer dönemin gidişini kötüleştirmeyen ve tam düzelme sağladıktan sonra her türlü hastalık döneminin yinelenmesinden koruyan ilaçlar için kullanılmaktadır (66). Bu amaçla lityum ve bazı antiepileptikler (valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) kullanılmaktadır. Son dönemde atipik antipsikotikler de koruyucu tedavide tercih edilmeye başlanmıştır (9).

BB’nin uzun dönem koruyucu tedavisinde öncelikle tekli ilaç tedavisi önerilse ve desteklense de hemen hemen yarı yarıya çoklu ilaç tedavisine başvurulmaktadır. Post ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışmada 258 ayaktan takipli hastanın bir yıl boyunca ileriye dönük izleminde, ortalama 4,1 ilaçla tedavi edildiğini gözlemlemişlerdir. Eğer hasta monoterapi ve basit kombinasyon yaklaşımlarına yanıt vermiyorsa karışık kombinasyon seçenekleri düşünülmelidir (67).

BB’de etkin bir koruyucu tedavi mortalite ve morbiditeyi düşürür ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır (9).

2.2. LİTYUM

60 yıl önce keşfedilen lityum yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine ve son dekatlarda ilaç endüstrisi tarafından teşvik edilmemesine karşın, hem akut dönemde tedavi edici hem de sürdürüm tedavisi döneminde koruyucu olarak BB tedavisindeki yerini ve önemini korumaktadır

2.2.1. Tarihçe

Lityum tuzlarının tıpta ilaç olarak kullanılması 150 yıl öncesine dayanmaktadır. Psikiyatri alanında ilk keşfi ise 1949 yılında Cade' in lityumun manik dönem üzerinde özgül tedavi edici etkisi olduğunu saptamasıyla olmuştur. İki yıl sonra, Noack ve Tautner; lityumun uzun dönem koruyucu etkileri olduğunu ve hastalığın rekürrensini önleyebildiğini bildirmişlerdir. Lityum 1970 yılında akut manide, 1974 yılında ise sürdürüm tedavisinde Amerikan Federal ilaç ve Gıda Dairesi (FDA) onayı almış ve BB tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (68). BB tedavisinde lityumun kullanılış tarihçesi ülkemizde de dünyadaki kullanımına paralel seyretmiştir (69).

2.2.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik

Lityum en yaygın olarak karbonat tuzu şeklinde kullanılır. Ağız yoluyla alındıktan sonra bağırsaklardan hızla ve tama yakın oranda emilen lityum, plazmadaki en yüksek düzeyine 2-4 saatte ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz, aktif metaboliti yoktur. Ortalama yarı ömrü 18-24 saat olmakla birlikte bu süre yaşlılarda 36 saate kadar uzayabilmektedir. Kararlı plazma düzeyine 4-6 günde ulaşır. Çoğu idrarla atılan lityumun bir kısmı feçes, tükürük, sperm, ter ve anne sütü ile atılır. Böbrekten atılan lityumun %70-80'i proksimal tübüllerden geri emilir. Böbreklerden atılımı ilk 12 saatte hızlıdır, sonraki 12 saatte yavaşlar, yaklaşık %90'ından fazlası 48 saatte atılmaktadır. Böbrek yetmezliği, yaşlılık, lohusalık hiponatremi, dehidratasyon, Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri ve diüretiklerle birlikte kullanımı, lityum klerensini azaltarak lityum toksisitesine yol açabilir. Lityumun Merkezi Sinir Sistemi'ne geçişi ve buradan ayrılışı yavaştır. Terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle kan düzeyleri terapötik sınırlar içindeyken de toksik etkilerle karşılaşılabilineceğinden lityumun klinik kullanımda kan düzeyine bakılması zorunludur. Tremor, bulantı, iştahsızlık, diyare, poliüri, polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, guatr, hipotiroidi ve kilo artışı en sık görülen yan etkilerdendir (44,61)

Günümüzde lityumun etki düzeneğiyle ilgili yapılan çalışmalarda, hücre içi inozitol, enzimler ve ikinci haberciler üzerine yoğunlaşmıştır. 5-HT, DA, glutamat, gama-amino bütirik asit (GABA)'e olan etkisi, nörotransmitter salınımı ve aksonal morfolojide değişiklik yaparak nöroplastisiteyi etkilemesi gibi birçok konuda yayın olmasına rağmen, lityumun etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir (68).

2.2.3. Bipolar Bozukluk Tedavisinde Etkinliği

Lityumun antimanik etkinliği iyi bilinmektedir. Lityum tedavisine başlandıktan yaklaşık 1-3 hafta sonra manik belirtilerde klinik iyileşme gözlenir. Ancak antimanik etkinliğin uzun sürede ortaya çıkması, toksisite riski nedeniyle kan monitörizasyonu gerektirmesi ve aşırı ajite hastalarda yetersiz yanıt nedeniyle, manik dönemin akut tedavisinde lityum monoterapisi sınırlı bir yere sahiptir. Bu dönemde lityumun, benzodiyazepinler ve antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmektedir (61).

Lityumun antidepresan etkinliğinin antimanik etkinliğinden zayıf olduğu ve daha geç (3-8 hafta) ortaya çıktığı bilinmektedir. Akut bipolar depresyon belirtilerinin tedavisinde ilk basamak olarak, dönemin şiddetine göre tek başına ya da antidepresan ve/ve ya antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmektedir (66).

Lityumun koruyucu etkisini araştıran çalışmalar, etkinliğinin manik yinelemeleri önlemede yüksek, depresif yinelemeleri önlemede düşük olduğunu belirtmiştir (70,71) Meta-analiz sonuçları ise lityumun maniye karşı seçici sanılmasının sebebinin ilaç kesme yönteminin sonuçları yanıltmasına bağlamıştır (79). Rasmus tarafından 2011 yılında yapılan bir yeniden gözden geçirme çalışmasında ise; lityumun bipolar depresyonun akut dönemini tedavi etmesiyle ilgili sonuçların çelişkili olduğu, ancak uzun dönemde akut yanıtı bağımsız olarak hem mani hem de depresyon dönem yinelemelerini önleyebildiği belirtilmiştir (72).

Koruyucu tedavinin hedefi ilaca başlandıktan sonra hastanın hiç bir hastalık dönemi ya da belirtisi yaşamaması olsa da günümüzdeki DDD ilaçların hiç biri bu hedefi karşılamamaktadır. Başlangıçta, lityum monoterapisinin bipolar hastaların %60-80'inde etkili olduğu kabul edilse de, zaman içinde bu oranın hastalığın daha silik ve daha az karışık formlarını kapsadığı anlaşıldı (32). Tek başına lityum tedavisine alınan yanıtın, BB'nin belirli alt tiplerine, eşlik eden hastalıklara, demografik özelliklere ve hastalığın

gidiş özelliklerine bağlı olarak azaldığı ve dikkate değer sayıda bipolar hastanın lityuma yanıt vermediği gösterildi (31,33).

Natüralistik çalışmalar BB hastalarının yaklaşık üçte birinin lityum monoterapisi ile tam remisyona ulaştığını göstermektedir (32,34). Rybakowski ve arkadaşları lityum tedavisi alan ve 10 veya daha fazla yıl afektif atak yaşamayan hastalarda mükemmel lityum yanıtından söz etmiş ve bu yanıtın lityum ile tedavi edilen hastaların %30'unda görüldüğünü belirtmiştir (35).

Lityumun koruyucu etkisinin doz bağımlı olup olmadığı tartışma konularından biridir. Severus ve arkadaşları BB'nin uzun dönem tedavisinde optimal lityum düzeyini araştırdıkları çalışmalarında, 1966-2006 yılları arasında konu ile ilgili randomize kontrollü veya kontrollü klinik çalışmaları yeniden gözden geçirmişler ve başlangıçta 0.60-0.75/0.80 mEq/L serum lityum düzeylerinin en iyi profilaktik etki ve kabul edilebilir yan etki düzeyi olduğunu belirtmişlerdir (73).

Lityumun DDD etkisinin yanında antiagresif, antisuisidal, mortalite azaltıcı potansiyel antidepresan güçlendirici etkileri olduğu da kanıtlanmıştır (68,74).

2.2.4. Lityum Tedavisine Yanıtın Öngörülmesi

Lityumun terapötik yanıtındaki çeşitliliğin altında yatan sebepleri anlamak için biyolojik, klinik ve psikososyal değişkenleri araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (34,36,37,38,39,40,41,42).

Kleindienst ve arkadaşlarının yaptığı bir yeniden gözden geçirme çalışmasında incelenen 42 potansiyel klinik belirleyiciden, 5 değişken, profilaktik lityum tedavisine olası yanıt belirleyicileri olarak tespit edilmiştir. Bunlardan mani-depresyon-ötimi epizodik seyri ve geç hastalık başlangıç yaşı lityum tedavisi altında nükse karşı koruyucu olarak tanımlanırken, önceki hastane yatış sayısının fazla olması, depresyon-mani-ötimi şeklinde bir epizodik seyir ve sürekli döngü lityuma zayıf yanıt için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (37).

Aynı çalışmacılar tarafından yapılan ve psikososyal ve demografik faktörlerin profilaktik lityum tedavisine yanıt ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada incelenen 27 değişkenden 9'u lityum tedavisine yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek sosyal statü,

sosyal destek, iyi tedavi uyumu ve baskın kişilik özellikleri lityum tedavisi altında yinelemelere karşı koruyucu olarak tanımlanırken, stres, yüksek duygu dışavurumu, nevrotik kişilik özellikleri, işsizlik ve çok sayıda yaşam olayı kötü yanıt için olası risk faktörleri olarak belirlenmiştir (41).

Her iki çalışmada potansiyel belirleyicilerin hiç birinin yanıt üzerinde çok güçlü bir etkisi olmadığı, lityum yanıtının çok sayıda değişkene bağlı olduğu ve bu değişkenlerin beraberce ele alınması gerektiği belirtilmiştir (37,41).

Grof'un uzun süreli lityum tedavisine yanıt veren hastaların klinik profil ve biyolojik belirteçlerini araştırdığı yeniden gözden geçirme çalışmasında lityum profilaksisinde en güçlü yordayıcının ailede BB öyküsü ve düşük psikiyatrik komorbiditenin eşlik ettiği tam remisyonlu hastalık seyri olduğunu ancak önceki çalışmalarla benzer şekilde tek bir değişken yerine çok sayıda değişkenin prognoz üzerinde etkili olabileceğini ifade etmiştir (39).

Konu ile ilgili Backlund ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; tedaviye başlamadan önceki karma dönem, hızlı döngü, yüksek ilk yük (dönem süresi ve şiddetinin kombinasyonu) yokluğunun ve 20 yaş ve ya daha geç başlayan hastalığın lityuma iyi yanıtı öngördüğü belirtilmiştir (36).

Yapılan bir dizi çalışmada BB'nin lityuma iyi yanıt veren bir alt tipinin olabileceği ileri sürülmüştür (42). Lityuma iyi yanıt veren hastaların BB tanılı çok sayıda akrabalarının olması bu alt türün kalıtsal yönünün güçlü olduğunu düşündürmektedir. Ancak lityuma yanıtın biyolojik belirteçlerinin araştırıldığı çalışma sonuçları şimdiye kadar pratik kullanım için ne kullanışlı ne de tekrarlanabilir olmuştur. Özellikle moleküler genetik çalışmaların sonuçları daha umut verici olsa da henüz lityumun koruyucu etkisi için belirlenmiş bir gen bulunmamaktadır (39).

Son zamanlarda lityum tedavisine yanıtın belirli bir mizaç profili ile ilişkili olup olmadığı araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamış, bunda lityum yanıtını kantitatif olarak değerlendiren ölçeklerin bulunmasının katkısı olmuştur. Günümüzde profilaktik lityum tedavisine yanıt retrospektif olarak Grof ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş "ALDA Ölçeği" ile değerlendirilmektedir. Bu ölçek koruyucu tedavinin hastalık seyri üzerindeki iyileştirici etkisini, klinik faktörleri de hesaba katarak değerlendirir (34).

Ölçek lityum yanıtını farmakogenetik olarak değerlendiren oldukça geniş örneklemlili Lityum Genetiği Konsorsiyumu (ConLiGen) çalışmasında kullanılmıştır (40).

Mizaç özelliklerinin lityum yanıtı ile ilişkisini araştıran literatürdeki tek çalışma Rybakowski ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılmıştır. Çalışmada hipertimik mizaç ile uzun süreli lityum koruma tedavisine yanıt arasında anlamlı pozitif ilişki bulunurken, anksiyöz ve siklotimik mizaç ile anlamlı negatif ilişki saptanmıştır (43). Yine Lasevoli ve arkadaşları tarafından yapılmış, güncel bir çalışmada afektif mizaçların DDB'si olan hastaların akut dönem tedavisinde kullanılan ilaç seçimi üzerine etkisi değerlendirilmiş ancak tedavi seçenekleri açısından zayıf ilişki bulunmuştur (14).

Lityum korumasının uzun süreli etkinliği konusunda görüş farklılıkları bulunmaktadır. Lityum tedavisi kesildikten sonra ortaya çıkan dönemlerde, lityumun etkili olmadığı görüşünün yanında uzun süre lityum kullanımı sonucunda koruyucu etkinliğinde azalma olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (75,76). Son çalışmalarda uzun süreli lityum tedavisine cevabın stabilitesinin zaman içinde devam ettiği ve özellikle klasik bipolar hastalarda hastanın klinik özellikleri ne olursa olsun etkinlik kaybı olduğuna dair bir kanıt olmadığı gösterilmiştir (39).

Koruyucu tedavi sırasında en büyük sorunlardan biri tedavi uyumudur. Colom ve arkadaşları BB hastalarında tedavi uyumsuzluğunun %64'lere ulaştığını ve yinelemenin en önemli nedeni olduğunu bildirmiştir (77).

Günümüzde antiepileptik ilaçlar ve atipik antipsikotikler gibi yeni tedavi yaklaşımlarının yaygınlaşması ile yeri sarsılır gibi görünse de lityum hala bipolar bozukluğun uzun süreli tedavisi için bir köşe taşı olmaya devam etmektedir.

2.3. MİZAÇ

2.3.1. Tanım

Mizaç (huy, temperament), karakter ve kişilik kavramları çoğu zaman eş anlamda kullanılmakla birlikte birbirlerinden farklı anlam taşımaktadırlar. Mizaç; kişinin kalıtımla geçen ve yaşam boyunca çok az oranda değişen yapısal özellikleridir. Karakter ise; çevrenin ve eğitimin etkisi altında gelişmiş, öğrenilmiş tutumlar olup zaman içinde değiştirilebilecek özellikleri içerir. Kişilik ise; doğuştan gelen mizaç ile sonradan kazanılmış karakter özelliklerinin birleşiminden oluşan davranış biçimleridir (1).

2.3.2. Tarihçe

Eski çağlardan beri doğuştan gelen bazı mizaç özelliklerinin belirli psikiyatrik bozukluklara zemin hazırladığı düşünülmektedir (2). Mizaç kavramının temeli Hipokrat'ın ilkel dört sıvı (kara safra, kan, sarı safra, lenf) kuramına kadar uzansa da ilk olarak Kraepelin tarafından formüle edilerek klinik psikiyatriye sunulmuştur (3). 1921 yılında Kraepelin dört temel afektif eğilim tarif etmiş (depresif, manik, siklotimik ve irritabl), bunların majör afektif psikozların subklinik formları, çoğu zaman öncülleri olduğunu ve temellerinin ergenlik döneminde atıldığını ifade etmiştir. Kraepelin ayrıca afektif eğilimlerin manik depresif hastalarla kan bağı olan kişilerde sıkça bulunabileceğini açıklamıştır (15). Schneider 1958 yılında Kraepelin'in gözlemlerini genişleterek, depresif ve hipomanik mizaçları tanımlamış, ancak bu iki afektif mizacın DDB ile genetik bağlantısı olmadığını savunmuştur. Kretschmer ise psikopatolojilerin, normal mizaç tiplerinin patolojik olarak belirginleşmiş türevleri olduğunu ileri sürerek bir süreklilik varsayımında bulunmuştur (1).

1987 yılında Akiskal ve Mallya mizaç özelliklerinin DDB'nin temelini oluşturduğunu savunmuş ve 'silik iki uçluluk' yelpazesi içinde Kretschmer ve Kraepelin'in çalışma ve klinik gözlemlerini genişleterek beş temel afektif mizacı tanımlamıştır: depresif, hipertimik, siklotimik, irritabl (sınırlı) ve anksiyöz (endişeli) mizaç (16).

2.3.3. Mizaç Özellikleri

Aşağıda hipertimik, irritabl, depresif, siklotimik ve anksiyöz mizaç özellikleri özetlenmiştir (78):

Hipertimik Mizaç:

- Erken başlangıç (<21 yaş)
- Nadiren araya giren ötimiyle birlikte aralıklı eşik altı hipomanik özellikler
- Az uyuma alışkanlığı (<6 saat/gün, hafta sonları da dahil)
- Yadsımanın çok fazla kullanılması
- Schneiderian hipomanik kişilik özellikleri:
 - ❖ İrritabl, neşeli, aşırı iyimser veya coşkulu
 - ❖ Saf, kendine fazla güvenen, övüngeç, abartılı, gösterişli
 - ❖ Gayretli, çok plan yapan, tedbirsiz ve bitmez tükenmez bir dürtüyle koşuşturan
 - ❖ Aşırı konuşkan
 - ❖ Sıcakkanlı, insan arayan veya dışa dönük
 - ❖ Aşırı karışan ve başkalarının işine burnunu sokan
 - ❖ Baskılanmayan, uyaran arayan veya rasgele cinsel ilişkide bulunan

Depresif Mizaç:

- Erken başlangıç (<21 yaş)
- Başka bir duruma ikincil olmayan aralıklı, düşük şiddette depresyon

- Çok uyuma alışkanlığı (Günde 9 saatten fazla uyuma)
- Derin derin düşünme, anhedoni ve psikomotor enerji azlığına meyil (hepsi sabah saatlerinde daha belirgin)
- Schneiderian depresif kişilik özellikleri:
 - ❖ Ümitsiz, kötümser, neşesiz veya eğlenmeyen
 - ❖ Sessiz, pasif ve kararsız
 - ❖ Şüpheli, aşırı eleştiren veya şikâyet eden
 - ❖ Derin derin düşünen ve endişelenen
 - ❖ Vicdanlı, kendi kendini disipline eden
 - ❖ Kendini eleştiren, kendini cezalandıran, kendini küçülten
 - ❖ Başarısızlıkları, yetersizlikleri ve olumsuz olaylar hakkında aşırı kafa yoran

İrritabl Mizaç:

- Erken başlangıç (<21 yaş)
- Nadiren ötimik, çoğunlukla karamsar (irritabl ve çabuk kızan olma)
- Derin düşüncelere dalmaya meyil
- Aşırı eleştiren ve şikâyet eden
- Mizahtan yoksun şakalar yapan
- İstenmediği halde sokulup sıkıntı veren
- Disforik yerinde duramama
- Dürtüsellik

Siklotimik Mizac:

- Erken başlangıç (<21 yaş)
- Nadiren ötiminin olduğu, sık, kısa döngüler
- Bir fazdan diğerine öznel ve davranışsal görünümeler arasında ani geçişlerin olduğu iki dönemli durum
- Öznel görünümeler:
 - ❖ Bitkin, halsiz / Canlı, öforik
 - ❖ Kötümserlik / İyimserlik
 - ❖ Zihinsel konfüzyon / Keskinleşmiş ve yaratıcı düşünce
 - ❖ Düşük kendine güven / Aşırı kendine güven arasında değişen benlik saygısı
- Davranışsal görünümeler:
 - ❖ Azalmış sözel dışavurum / Çok konuşma
 - ❖ Aşırı uykulu / Aşırı uyanık
 - ❖ Nedensiz sulu gözlülük / Aşırı şakacılık
 - ❖ İçedönük kendini soyutlama / Sınırsız insan arama
 - ❖ Üretkenlikte belirgin değişkenlik

Anksiyöz Mizac:

- Erken başlangıç (21 yaşından önce)
- Davranışsal inhibisyona yatkınlık
- Yeni uyaranlar ve mücadele gerektiren durumlar karşısında psikolojik tepkisellik

- Anksiyete duyumlarının zararlı biyolojik ve psikolojik sonuçların göstergesi olabileceğine inanç
- Günlük değişimlere adaptasyonda zorluk
- Uykuya dalmakta zorluk ve dinlendirici olmayan uyku
- Psikosomatik rahatsızlıklara yatkınlık

Akiskal ve Mallya tarafından hasta ve sağlıklı popülasyondaki mizaç özelliklerini incelemek için ilk olarak yarı yapılandırılmış olan TEMPS-I (The semistructured affective temperament interview of the temperament evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego) daha sonra, Akiskal tarafından anksiyöz mizacı da içeren kişinin kendi başına doldurduğu 110 maddeden oluşan (erkeklerde 109 madde) TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego Autoquestionnaire) ölçekleri geliştirilmiştir (80,81). Bu ölçeğin Türkçe çevirisi ve Türk toplumunda geçerlilik güvenirlik çalışması 2005 yılında Vahip ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (9).

Günümüzde klinik izlem çalışmalarının ve klinik örneklerde yapılan ailesel, genetik, biyolojik ve tedavi yanıtı araştırmalarının bulguları, özgül mizaç tiplerinin (depresif, siklotimik, hipertimik, irritabl ve anksiyöz) minör ve majör DDB'nin subsendromal belirtileri ve sıklıkla öncülleri olduğunu, BB yelpazesinin bir ucunda afektif mizaçların yer aldığını göstermektedir (6,7,8). Yakın zamanda Rovai ve arkadaşlarının, normallik ve psikopatoloji arasındaki süreklilik içinde, afektif mizaçların konumuna açıklık kazandırmak amacıyla yaptığı bir yeniden gözden geçirme çalışmasında; özünde patolojik olmaktan uzak olan ve adaptif eğilimleri temsil eden afektif mizaçların işlevsizliğinin, tam gelişmiş afektif patolojiye yol açabileceği ifade edilmiştir. Çalışmada afektif mizaçların ılımlı formlarında herhangi bir probleme yol açmadığı, şiddetli formlarında ise duygudurum, anksiyete ve madde kullanım bozuklukları ile yakından ilişkili olan siklotimik, depresif, irritabl ve anksiyöz mizacın somatik hastalıklar ve yaşamsal stresörlere duygusal ve davranışsal uyum gücüne sebep olurken, hipertimik mizacın ise daha işlevsel ve tercih edilebilir olduğu belirtilmiştir (4).

Walsh ve arkadaşları tarafından yakın zamanda hasta olmayan örnekleme yapılan ve mizaçların günlük yaşamdaki ifadesini araştıran tek çalışmada siklotimik/irritabl mizacın günlük yaşamda en fazla uyum güçlüğüne neden olan mizaç tipi olduğu belirtilmiştir (82).

2.3.4. Bipolar Bozuklukta Mizaç

DDB'si olan hastalarda afektif mizaçları araştıran çalışmalarda bipolar hastalarda siklotimik, irritabl ve depresif mizaçlara sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranlarda rastlandığı bildirilmiştir (10,11,83,84,85). Kesebir ve arkadaşlarının çalışmasında hipertimik mizaçta da benzer bir eğilimin olduğu gösterilmiştir (12). Hipertimik mizacı, bipolar hastalarda depresif hastalardan daha yüksek oranda saptayan çalışmalar da mevcuttur (7,86,87).

Klinik ve sağlıklı popülasyonda yapılan bir çok araştırmada depresif, siklotimik ve anksiyöz mizacın kadınlarda, hipertimik ve irritabl mizacın erkeklerde daha sık görüldüğü bulunmuştur (3,4,19,88,89,90).

Mizaç özelliklerinin afektif hastalık ile birlikte aile içinde aktarılabildiği ve hasta olmayan aile bireylerinde genel toplumdaki daha yüksek oranda bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir (10,11,12,13). Yakın zamanda Paris ve arkadaşlarının bipolar hastalar, unipolar depresif hastalar, hastaların sağlıklı akrabaları ve sağlıklı kontrol grubunda yaptığı bir çalışmada bipolar ve unipolar depresif hastaların sağlıklı akrabalarının, hasta gruba göre daha düşük ancak sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek siklotimik mizaç puanlarına sahip olduğu gösterilmiştir (7).

Mizaç ve BB arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, mizaç özelliklerinin BB'nin hem klinik ifadesi hem de seyir ve prognozunu etkilediği, bu nedenle mizaç ve BB'nin eş zamanlı ele alınması gerektiği belirtilmiştir (1,8,9,14,15,16,17,18).

Hastalık öncesi var olan afektif mizaç tiplerinin epizod kutbunun yönünü, epizodlardaki belirti oluşumunu ve epizod şiddetini etkilediği bilinmektedir. Çalışmalarda hipertimik, daha az derecede siklotimik mizacın bipolar I bozukluk için karakteristik olduğu ancak baskın depresif polariteli bipolar I bozukluk hastalarında depresif mizacın,

baskın manik polariteli olanlarda hipertimik mizacın daha yaygın olduğu belirtilmiştir (11,12,13). Siklotimik mizacın, bipolar II bozukluk hastalarında en sık görülen mizaç tipi olduğu ve depresif hastalarda BB gelişmesini yordayabileceği ileri sürülmüştür (22,23,24,25). Unipolar depresif bozukluk tanılı hastalarda depresif mizacın daha yaygın olduğu, anksiyöz mizaca bipolar hastalardan daha sık rastlandığı gösterilmiştir (7,16). Depresif ve anksiyöz mizacın örtüştüğünü ve doğada birlikte bulunduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (3,91). Karma dönem hastalarında depresif ve siklotimik mizacın daha sık görüldüğü, irritabl mizaç özelliklerine sahip hastalarda psikotik bulgulu dönem varlığının daha sık olduğu ileri sürülmüştür (9,92).

Afektif mizaç özelliklerinin, BB için nispeten kötü gidiş ve tedaviye zayıf yanıtla ilişkili olan karma dönemlerin ve hızlı döngülü seyrin ortaya çıkışında rol oynadığı ve hızlı döngülü hastalar ile karma dönem gözlemlenen hastaların benzer mizaç özelliklerine sahip oldukları gösterilmiştir (30).

BB'nin depresif döneminin tedavisinde manik kayma riski dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Mizacın eşlik ettiği hastaların manik kayma açısından yüksek risk grubu oluşturduğunu bildiren çalışmalarda siklotimik ve hipertimik mizacın ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (9,26).

2012 yılında Vöhringer ve arkadaşları bipolar hastalarda mizacı değerlendirmenin klinik yararını araştırdıkları çalışmalarında herhangi bir mizaca sahip olmayan bipolar hastaların daha iyi klinik, demografik ve prognostik özellikler ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (17). Literatürde hipertimik özellikler ile iyi gidiş arasında bir ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (9,15,26,27,28,29). Ancak çoğu mental hastalık üzerinde koruyucu etkisi olduğu belirtilen hipertimik mizacın, BB'ye duyarlı kişilerde koruyucu etkisinin ortadan kalkarak bir risk faktörü olabileceği farklı çalışmalarda ifade edilmiştir (5,7).

Mizaçın intihar eğilimi, madde kullanım bozuklukları ve yeme bozuklukları gibi kendine zarar verici davranış şekilleri üzerinde de etki göstererek, BB'nin uzun dönemli seyir ve sonlanımını etkilediği çalışmalarda bildirilmiştir (4). Siklotimik mizacın madde kullanım bozuklukları ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (18). Kesebir ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada madde kullanım bozukluğu ek tanısı olan bipolar hastalarda siklotimik mizacın daha sık bulunduğu belirtilmiştir (93). Alkol

bağımlılarında hipertimik mizaç puanlarının yüksek bulunduğunu gösteren çalışmaların aksine yakın zamanda hipertimik mizacın alkol bağımlılığı üzerinde koruyucu etkisinin olduğunu ileri süren bir çalışma da yayınlanmıştır (14,94). Afektif mizaç özellikleri ve intihar davranışı arasındaki ilişkiyi araştıran güncel çalışmalarda siklotimik, depresif ve anksiyöz mizaçların önceki suisid girişimi ve suisidal yatkınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (95). Hipertimik mizacın intihar girişimleri üzerinde koruyucu olduğunu bildiren çalışmaların aksine Vöhringer ve arkadaşları hipertimik mizacın intihar girişimini daha fazla öngördüğünü belirtmiştir (17,95,96).

Klinik örnekleme yapılan mizaç incelemelerinin, farklı klinik şekillerdeki BB'nin alt tiplerini ayırmaya, hastalığın uzun dönem sonuçlarını öngörmeye ve olası tedavi yaklaşımlarını geliştirmeye olanak sağlarken, sağlıklı bireylerde yapılan mizaç araştırmalarının bipolar spektrum bozuklukları için yüksek risk altındaki bireyleri öngörmeye yardımcı olabileceği belirtilmiştir (15). Walsh ve arkadaşları tarafından 2012 yılında hasta olmayan örnekleme yapılan çalışmada siklotimik/irritabl mizaç, BB ve bipolar spektrum bozukluklarıyla ilişkili bulunurken, hipertimik mizaç sadece bipolar spektrum bozukluklarıyla, depresif mizaç ise depresif semptomlar ile ilişkili bulunmuştur (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ VE KATILIMCILAR

Çalışmamıza Kasım 2013 ve Ocak 2014 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi'nde (RTDDM) takip ve tedavi edilen, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre BB tanısı almış, tedavisinde en az bir ilacı lityum olan, en az bir yıldır tam iyilik döneminde olan hastalar arasından, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve yazılı olur veren, toplam 120 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma için Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 05.11.2013 tarihinde 41340010/52798-351 protokol no ile Etik Kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri;

1. 18-65 yaş arasında olmak
2. En az bir yıl süreyle DSM-IV-TR ölçütlerine göre eşik altı belirti göstermeksizin ötimik olmak (Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nde beş ve altında, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde sekiz ve altında puan almak)
3. Tek başına lityum ya da lityum+antipsikotik / lityum + antidepresan / lityum + başka bir DDD almak;
4. En az ilkokul mezunu olmak
5. Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri;

1. Okuma yazma bilmemek
2. Mental retardasyonu olmak
3. Demans ve diğer organik mental bozukluğu olmak
4. 18 yaş altı ve 65 yaş üstünde olmak
5. Kafa travması, epilepsi ve başka bir major nörolojik bozukluk ya da nörolojik komponenti bulunan bir somatik bozukluk öyküsü olmak
6. BB dışında I. eksen ek psikiyatrik bozukluğu olmak,
7. Çalışma sırasında ya da son bir yıl içinde eşik altı belirtiler gösteriyor olmak (Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nde beşten yüksek, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde yediden yüksek puan almak)

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.2.1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Depresyonun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçek Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)' dir. Depresyon şiddetini ölçmek amacıyla kullanılır. Tanı koydurucu değildir, depresyonun seyrini izlemek amacıyla kullanılır. Hamilton (1960) tarafından hazırlanan orijinal ölçek 17 maddelidir. HDDÖ' nin en sık olarak kullanılan 17 maddeli formu dışında bulunan diğer formları da zaman zaman kullanımda kendine yer bulmaktadır. Somatik yakınmaları daha ön planda değerlendirmeye eğilimlidir. Her item için 0-4 arası puanlar verilir. En yüksek puan 53' tür. Ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (98).

3.2.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik ölçekler 1970’li yıllarda geliştirilmeye başlanmış ve Young ve arkadaşları 1978 yılında mani derecelendirme ölçeğini (Young Mani Derecelendirme Ölçeği, YMDÖ) geliştirmişlerdir (99). Oluşturulan birçok ölçeğe rağmen, günümüzdeki klinik araştırmalarda en yaygın olarak kullanılan manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik ölçek Young Mani Derecelendirme Ölçeği’ dir. Young Mani Ölçeği 11 maddeden oluşun ve her biri beş şiddet derecesi ölçen bir derecelendirme ölçeğidir. Young Mani Derecelendirme Ölçeği’nin ülkemiz için güvenilirlik ve geçerliliği Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (100).

3.2.3. Sosyodemografik ve Klinik Veri Toplama Formu

RTDDM’de takip edilen hastalar, Türkiye Psikiyatri Derneği Duygudurum Bozuklukları Bilimsel Çalışma biriminden Özerdem ve Yazıcı tarafından ülkemizdeki duygudurum merkezlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bulunan Sistematize Kayıt İzleme Programı Türkiye (SKIP-Türk) formu temelinde oluşturulmuş ve geniş bir değerlendirme içeren hasta takip dosyası ile izlenmektedir (101). Bu dosyalardan çalışma için geliştirilmiş sosyodemografik ve klinik veri toplama formu için gerekli olan; yaş, cinsiyet, medeni durum, toplam öğrenim yılı, şu an tedavide kullanılan ilaçlar, son bir yıldır ortalama serum lityum düzeyleri, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, ötimide geçirilen süre, toplam dönem sayısı, manik-depresif-karma-hipomanik dönem sayısı, ilk dönem türü, en son geçirilmiş dönem türü, tanı alma süresi, lityum tedavisine başlama süresi, ek tıbbi hastalık, birinci ve ikinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsüne ait veriler alınmıştır.

3.2.4. Mizaç Özelliklerini Değerlendirilme Ölçeği (TEMPS-A) (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego Autoquestionnaire)

Baskın afektif mizacı değerlendirmek için Akiskal ve arkadaşları tarafından 1997’de düzenlenmiştir. Orijinal ölçek erkekler için 109, kadınlar için 110 maddedir. Türkçe’ye uyarlanmış şekli depresif, hipertimik, siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaçları belirlemek için 100 maddeden oluşur. Türkçe çevirinin test tekrar test güvenilirliği 0,73

ile 0,93 ve Cronbach-alpha katsayısı 0,75 ile 0,84 arasındadır (3). Kişi tüm yaşamını düşünerek maddelere evet veya hayır şeklinde yanıt verir. Evet yanıtları 1 puan, hayır yanıtları 0 puan ile değerlendirilir. Ankette depresif mizaç 18 madde; siklotimik mizaç 19 madde; hipertimik mizaç 20 madde; irritabl (sınırlı) mizaç 18 madde ve anksiyöz (endişeli) mizaç 24 madde ile sorgulanmaktadır. Baskın mizacı değerlendirmek için kesim noktaları sırası ile 13, 18, 20, 13 ve 18 puandır.

3.2.5. ALDA Lityuma Yanıt Değerlendirme Ölçeği

ALDA Lityuma Yanıt Değerlendirme Ölçeği (ALDA) 2002 yılında Grof ve arkadaşları tarafından BB'de lityum yanıtını uzunlamasına değerlendirmek için geliştirilmiştir (34). A ve B ölçütleri olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. A ölçütü tedavi yanıtını değerlendirmeye yararken B ölçütleri tedavi yanıtı ile lityum kullanımı arasındaki nedensel ilişkiyi değerlendirmektedir. B ölçütleri sırasıyla lityum tedavisi öncesi dönem sayısı, lityum tedavisi öncesi dönem sıklığı, lityum tedavisinin süresi, lityum tedavisine uyum ve lityum tedavisi sırasında ek ilaç kullanımını değerlendiren 5 maddeden oluşmaktadır. A ölçütü toplam puanı ile B ölçütleri toplam puanı 0 ile 10 arasındadır. Toplam ALDA puanı A ölçütü puanından B ölçütleri puanlarının çıkarılması ile bulunur ve 0 ile 10 arasında puanlanır. En düşük puan sıfırdır ve negatif puanlar sıfır olarak kabul edilir. Lityum yanıtını farmakogenetik olarak değerlendiren oldukça geniş örneklemlili Lityum Genetiği Konsorsiyumu (ConLiGen) çalışmasında 0-1 puanları lityuma kötü yanıt, 2-6 arası puanlar lityuma kısmi yanıt, 7-10 arası puanlar lityuma iyi yanıt olarak belirlenmiştir (40). Orijinal ölçeğin değerlendiriciler arası güvenilirliği oldukça yüksek, konkordans oranları %90'lar civarında ve kappa değeri 0.80'dir. Ölçek Çalışmamızda Gülöksüz ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan ölçeğin Türkçe uyarlaması kullanılmıştır (102).

3.3. İŞLEM YOLU

Çalışmaya katılan DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre BB tanısı olan hastaların çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma ölçütlerine uygunlukları değerlendirildi. Psikiyatrik görüşme, HDDÖ ve YMDÖ ile hastaların ötimik dönemde oldukları doğrulandı. Hastalara TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San

Diego Autoquestionnaire) ölçeği verilerek ortalama afektif mizaç puanları tespit edildi. Hastaların lityum yanıt puanları, hastalardan, hastaların ailelerinden, eski tıbbi kayıtlarının, yatış ve izlem dosyalarının incelenmesinden elde edilen bilgiler doğrultusunda retrospektif olarak hesaplandı. Hastalar lityum yanıtlarına göre üç gruba ayrıldı. 0-1 puanları lityuma kötü yanıt, 2-6 arası puanlar lityuma kısmi yanıt, 7-10 arası puanlar lityuma iyi yanıt olarak değerlendirildi (40).

3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 16 for Windows kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodları (Ortalama, Standart sapma, frekans) kullanıldı.

Sürekli değişkenler için, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup açısından karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, beklenen frekansların karşılanmaması durumunda Fisher Exact testi kullanıldı.

Çalışmada nitel ve nicel ilişkilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde Pearson Momentler Çarpımı Korelasyon Katsayısı, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Sperarman's rho kullanılmıştır.

Anlamlılık $p < 0.05$ ve $p < 0.01$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Kasım 2013 ve Ocak 2014 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi'nde (RTDDM) takip ve tedavi edilen, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre BB tanısı almış, tedavisinde en az bir ilacı lityum olan, en az bir yıldır tam iyilik döneminde olan toplam 120 hasta dahil edilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya Katılanların Sosyodemografik Verilerinin Dağılımı

N=120		N	%
Cinsiyet	Erkek	53	44.2
	Kadın	67	55.8
Eğitim Durumu	Okur-yazar	2	1.7
	İlk	45	37.5
	Orta-Lise	35	29.2
	Y.Okul/Üniversite	38	31.7
Medeni durum	Evli	73	60.8
	Bekar	28	23.3
	Dul/boşanmış/ayrı	19	15.8

Çalışmaya katılanların yaşları 20 ila 61 arasında değişmekte olup, ortalama 40.02 ± 9.53 olarak saptanmıştır.

Tablo 2: Çalışmaya Katılanların Tanılarına ve Kullandıkları İlaçlara İlişkin Verilerin Dağılımı

N=120		N	%
Tanı	Bipolar I	112	93.3
	Bipolar II	2	1.7
	Bipolar diğer	6	5
İlaç	Li	60	50
	+DDD	22	18.3
	+AP	25	20.8
	+AD	2	1.7
	+DDD+AP	11	9.2

Çalışmaya katılanların tanılarına ve kullandıkları ilaçlara ilişkin veriler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya Katılanların Klinik Özelliklerine İlişkin Verilerin Dağılımı

N=120		Min-Max	Ort±SS
Başlangıç Yaşı (yıl)		13-46	22.39±6.88
Hastalık Süresi (yıl)		2-42	17.62±8.07
Tanı Alma Süresi (ay)		1-324	46.31±58.80
Lityum Tedavisine Başlama Süresi (ay)		1-324	60.53±65.67
		N	%
İlk Hastalık Dönemi	Hipomani	3	2.5
	Mani	52	43.3
	Depresyon	62	51.7
	Karma	3	2.5

Çalışmaya katılanların hastalık başlangıç yaşı 13 ila 46 arasında değişmekte olup hastalıkları 2 ila 42 yıl sürmüştür. Tanı alma ve lityum tedavisine başlama süreleri 1 ay ila 324 ay arasında değişmektedir. 62 (% 51.7) katılımcının ilk hastalık dönemi depresyondur. Çalışmaya katılanların klinik özelliklerine ilişkin bazı verilerinin dağılımı Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya Katılanların Klinik Özelliklerine İlişkin Verilerin Dağılımı

N=120		Min-Max	Ort±SS
Ötisi Süresi (yıl)		1-16	4.47±3.18
Hipomani dönem sayısı		0-10	0.80±1.35
Mani dönem sayısı		0-22	2.92±3.05
Depresyon dönem sayısı		0-10	1.94±1.86
Karma dönem sayısı		0-3	0.26±0.55
Toplam Dönem Sayısı		1-22	5.87±3.51
Lityum Düzeyi (mEq/L)(son 1 yıl ort.)		0.60-0.99	0.78±0.07
		N	%
Eşlik eden tıbbi hastalık	Yok	68	56.7
	Var	52	43.3
Aile Öyküsü 1*		47	39,2
Aile Öyküsü 2*		34	28,3

*Aile Öyküsü 1/2: Birinci/ikinci derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü

Çalışmaya katılanların ötimi süresi 1 ila 16 yıl arasında değişmektedir. Toplam 1 ila 22 arasında hastalık dönemi yaşamışlardır. 52 (%43.3) katılımcıda eşlik eden tıbbi hastalık bulunmaktadır. Diğer dağılımlara ilişkin veriler Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 5: Çalışmaya Katılanların Eşlik Eden Tıbbi Hastalık Değişkeninin Lityum Tekli ve Çoklu tedavi alan Gruplar Açısından Karşılaştırılması

N=120		Lityum (60)		Lityum + (60)		X ²	P
		N	%	N	%		
+Eşlik eden tıbbi hastalık	Yok	40	66.7	28	46.7	4.887	0.027*
	Var	20	33.3	32	53.3		

*Ki-Kare , *p<0.05

Çalışmaya katılanların eşlik eden tıbbi hastalık durumları gruplar açısından istatistiksel olarak farklılaşmaktadır (p<0.05). Tek başına lityum tedavisi alan grupta ek hastalık oranı anlamlı derecede düşüktür. Karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya Katılanların TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Puan Dağılımı

N=120		Min-Max	Ort±SS
TEMPS_A	Depresif	1-14	5.46±2.76
	Siklotimik	0-19	6.08±4.66
	Hipertimik	0-18	8.53±4.19
	İrritabl	0-13	2.78±2.97
	Anksiyöz	0-16	3.82±3.80

TEMPS-A alt ölçeklerinden aldıkları puanların minimum-maksimum değerleri, ortalama ve standart sapmaları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 7: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçekleri ve bazı Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Arasındaki İlişki

N=120	Depresif	Siklotimik	Hipertimik	İrritabl	Anksiyöz
	r/p	r/p	r/p	r/p	r/p
Yaş	⁺ 0.045	-0.061	-0.015	-0.169	-0.176
	0.627	0.506	0.873	0.065	0.055
Başlangıç Yaşı	0.165	0.074	-0.058	-0.075	0.026
	0.071	0.421	0.530	0.418	0.774
Hastalık Süresi	⁺ -0.040	-0.066	-0.002	-0.081	-0.158
	0.666	0.477	0.987	0.379	0.084
Tanı Alma Süresi	0.020	0.207*	0.128	0.105	0.148
	0.828	0.023	0.162	0.254	0.106
Lityum Tedavisine Başlama Süresi	-0.059	0.147	0.090	0.047	0.096
	0.524	0.110	0.327	0.607	0.297
Hipomani dönem sayısı	0.000	0.191*	0.122	0.118	0.112
	0.992	0.037	0.185	0.198	0.224
Mani dönem sayısı	-0.215*	-0.207*	0.109	-0.097	-0.154
	0.018	0.023	0.235	0.294	0.093
Depresyon dönem sayısı	0.190*	0.336**	-0.012	0.175	0.292**
	0.038	0.000	0.893	0.056	0.001
Karma dönem sayısı	0.090	0.265**	0.258**	0.170	0.290**
	0.329	0.004	0.004	0.063	0.001
Toplam dönem sayısı	-0.014	0.206*	0.202*	0.132	0.140
	0.876	0.024	0.027	0.150	0.127

Spearman's rho Korelasyon analizi ⁺*Pearson Korelasyon analizi* **p*<0.05, ***p*<0,01

Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçekleri ile bazı sosyodemografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında; depresif alt ölçek puanları ile mani dönem sayıları ($p<0.05$) arasında negatif yönde, depresyon dönem sayıları ($p<0.05$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Siklotimik alt ölçek puanları ile mani dönem sayısı ($p<0.05$) negatif yönde, hipomani dönem sayısı ($p<0.05$), depresyon sayısı ($p<0.01$), karma dönem sayısı ($p<0.01$), toplam dönem sayısı ($p<0.05$) ve tanı alma süreleri ($p<0.05$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Hipertimik alt ölçek puanları ile karma dönem ($p<0.01$) ve toplam dönem sayıları ($p<0.05$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Anksiyöz alt ölçek puanları ile depresyon ($p<0.01$) ve karma dönem sayısı ($p<0.01$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Dağılımlara ilişkin veriler Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 8: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Cinsiyet Değişkeni Açısından Karşılaştırılması

N=120		Kadın (N=67)	Erkek (N=53)		
		Ort±SS	Ort±SS	^b t/ ^a z	P
TEMPS_A	⁺ Depresif	6.00±2.76	4.77±2.64	^b -2.461	0.015*
	⁺ Siklotimik	6.73±4.80	5.26±4.38	^b -1.726	0.087
	⁺ Hipertimik	8.63±4.07	8.42±4.38	^b -0.273	-0.212
	İrritabl	2.27±2.61	3.43±3.29	^a -2.083	0.037*
	⁺ Anksiyöz	3.96±3.76	3.66±3.89	^b -0.420	0.675

Mann-Whitney U ⁺Student t test, * $p<0.05$ ** $p<0.01$

Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçeklerinden aldıkları puanlar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kadın hastaların depresif mizaç puanları ($p<0.05$), erkek hastaların iritabl mizaç puanları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$). Diğer gruplar açısından ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 9: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin İlk Hastalık Dönemi Açısından Karşılaştırılması

N=120		Hipomani (N=3)	Mani (N=52)	Depresyon (N=62)	Karma (N=3)		
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	X ²	P
TEMPS_A	Depresif	3.33±2.51	5.06±2.37	5.89±3.05	5.67±2.30	3.947	0.267
	Siklotimik	6.67±7.63	4.63±3.80	7.32±4.95	5.00±3.46	8.905	0.031*
	Hipertimik	8.67±6.11	8.87±4.14	8.08±4.13	12.00±5.00	2.559	0.465
	İrritabl	1.33±1.15	2.52±2.71	3.13±3.27	1.67±0.57	1.714	0.634
	Anksiyöz	3.00±3.00	2.60±2.83	4.82±4.32	5.33±1.52	10.581	0.014*

Kruskal-Wallis , * $p<0.05$

Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçeklerinden aldıkları puanlar ilk hastalık dönemi açısından karşılaştırılmıştır. İlk hastalık dönemi mani olan hastalarda siklotimik ve anksiyöz mizaç alt ölçek puanları, ilk hastalık dönemi depresyon olan grubun puanlarından ($p<0.01$), ilk hastalık dönemi mani olan hastaların anksiyöz mizaç alt ölçek puanları ilk hastalık dönemi karma olan grubun puanlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer karşılaştırmalar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Genel karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Eşlik Eden Tıbbi Hastalık Değişkeni Açısından Karşılaştırılması

N= 120					
Eşlik eden tıbbi hastalık		Yok (N=68)	Var (N=52)		
		Ort±SS	Ort±SS	^b t/ ^a z	P
TEMPS_A	⁺ Depresif	5.56±2.70	5.33±2.87	^b 0.453	0.651
	⁺ Siklotimik	6.16±4.82	5.98±4.48	^b 0.210	0.834
	⁺ Hipertimik	8.74±4.00	8.27±4.45	^b 0.601	0.549
	⁺ İrritabl	3.19±3.20	2.25±2.58	^a -1.681	0.093
	⁺ Anksiyöz	3.87±3.77	3.77±3.87	^b 0.140	0.889

Mann-Whitney U ⁺Student t test,

Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçeklerinden aldıkları puanlar eşlik eden tıbbi hastalık açısından karşılaştırıldığında; gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 11: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Aile Öyküsü 1 Değişkeni Açısından Karşılaştırılması

N=120					
Aile Öyküsü 1*		Yok (N=73)	Var (N=47)		
		Ort±SS	Ort±SS	^b t/ ^a z	P
TEMPS_A	⁺ Depresif	5.53±2.56	5.34±3.08	^b 0.373	0.710
	⁺ Siklotimik	6.10±4.95	6.06±4.21	^b 0.037	0.971
	⁺ Hipertimik	8.49±4.07	8.60±4.42	^b 0.876	0.897
	⁺ İrritabl	3.21±3.42	2.13±1.97	^a -1.153	0.249
	⁺ Anksiyöz	3.86±4.04	3.77±3.44	^a -0.382	0.702

Mann-Whitney U ⁺Student t test, * Aile Öyküsü 1: Birinci derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü

Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçeklerinden aldıkları puanlar Aile Öyküsü 1 değişkeni açısından karşılaştırıldığında; gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 12: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Aile Öyküsü 2 Değişkeni Açısından Karşılaştırılması

N=120		Yok (N=86)		Var (N=34)			
Aile Öyküsü 2*		Ort±SS		Ort±SS		^b t ^a z	P
TEMPS_A	+Depresif	5.63±2.82	5.03±2.62	^b 1.068	0.288		
	+Siklotimik	6.12±4.48	6.00±5.16	^b 0.123	0.903		
	+Hipertimik	8.84±4.43	7.76±3.46	^b 1.265	0.208		
	İrritabl	3.05±3.28	2.12±1.88	^a -0.812	0.417		
	Anksiyöz	4.08±3.98	3.18±3.28	^a -1.074	0.283		

Mann-Whitney U *Student t test, Aile Öyküsü 2: İkinci derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü

Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçeklerinden aldıkları puanlar Aile Öyküsü 2 değişkeni açısından karşılaştırıldığında; gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 13: Çalışmaya Katılanların LYÖ Puanlarının Lityum Tekli ve Çoklu tedavi alan Gruplar Arasında Karşılaştırılması

N=120		Lityum (N=60)		Lityum + (N=60)			
		N	%	N	%	X ²	P
LYÖ	Kötü yanıt	0	-	13	21.7	83.745	0.001**
	Kısmi yanıt	4	6.7	41	68.3		
	İyi yanıt	56	93.3	6	10		

Ki-Kare ** $p<0.01$

Çalışmaya katılanların Lityum Yanıt Ölçeği puanları tek başına lityum ve lityum ile birlikte ek psikotrop ilaç alan gruplar arasında karşılaştırıldığında iyi yanıt verme oranı tek başına lityum tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0.01$). Karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 14: Çalışmaya Katılanların Klinik Özelliklerine İlişkin Verilerin Lityum Yanıt Grupları Açısından Karşılaştırılması

N=120	Kötü Yanıt (N=13)	Kısmi yanıt (N=45)	İyi yanıt (N=62)	X ²	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Lityum Düzeyi	0.76±0.06	0.78±0.6	0.78±0.08	0.341	0.843
Başlangıç yaşı	21.85±7.47	24.02±7.06	21.32±6.49	5.424	0.066
Hastalık Süresi	18.69±9.69	17.09±8.28	17.77±7.66	0.476	0.788
Tanı alma süresi	75.46±88.27	46.58±54.30	40.00±53.51	3.629	0.163
Lityum tedavisine başlama süresi	85.62±86.02	60.47±63.10	55.32±62.64	2.045	0.360
Depresyon dönem sayısı	2.77±1.64	1.87±1.90	1.82±1.86	5.146	0.076
Mani dönem sayısı	4.85±7.01	2.91±1.99	2.52±2.17	2.471	0.291
Hipomani dönem sayısı	1.54±1.76	1.07±1.71	0.45±0.76	8.477	0.014*
Karma dönem sayısı	0.62±0.65	0.33±0.64	0.13±0.42	13.361	0.001**
Toplam dönem sayısı	9.54±5.33	6.16±2.72	4.89±3.03	20.023	0.001**

Kruskal-Wallis , *p<0.05 **p<0.01

Çalışmaya katılanların klinik özelliklerine ilişkin veriler LYÖ grupları açısından karşılaştırılmıştır. Kötü yanıt grubunda toplam dönem sayısı (p<0.05) kısmi yanıt grubundan, hipomanik dönem (p<0.05), karma dönem sayısı (p<0.01), toplam dönem sayısı (p<0.01), iyi yanıt grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Kısmi yanıt veren grupta hipomani dönem sayısı (p<0.05), karma dönem sayısı (p<0.05), toplam dönem sayısı (p<0.01) iyi yanıt veren gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Diğer ikili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Genel karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 15: Çalışmaya Katılanların LYÖ Puanlarının İlk Hastalık Dönemi ve Eşlik Eden Tıbbi Hastalık Değişkeni Açısından Karşılaştırılması

N=120	Kötü Yanıt (N=13)	Kısmi yanıt (N=45)	İyi yanıt (N=62)	X ²	P
	N(%)	N(%)	N(%)		
İlk Hastalık Dönemi					
Hipomani (N=3)	1(%7.7)	1(%2.2)	1(%1.6)	7.699	0.166
Mani (N=52)	2(%15.4)	19(%42.2)	31(%50)		
Depresyon (N=62)	10(%76.9)	23(%51.1)	29(%46.8)		
Karma (N=3)	0	2(%4.4)	1(%1.6)		
*Eşlik Eden Tıbbi Hastalık					
Yok (N=68)	8(%61.5)	21(%46.7)	39(%62.9)	2.940	0.230
Var (N=52)	5(%38.5)	24(%53.3)	23(%37.1)		

*Fisher's Exact Ki-Kare *Ki-Kare*

Çalışmaya katılanların ilk hastalık dönemi ve ek hastalık durumları LYÖ grupları açısından istatistiksel olarak farklılaşmamaktadır ($p>0.05$). Karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 16: Çalışmaya Katılanların LYÖ Puanlarının Cinsiyet, Aile Öyküsü 1 ve Aile Öyküsü 2 Değişkenleri Açısından Karşılaştırılması

N=120		Kötü Yanıt (N=13)	Kısmi yanıt (N=45)	İyi yanıt (N=62)	X ²	P
		N(%)	N(%)	N(%)		
Cinsiyet	Kadın	7(%10.4)	25(%37.3)	35(%52.2)	0.032	0.984
	Erkek	6(%11.3)	20(%37.7)	27(%50.9)		
Aile Öyküsü 1 *	Yok	8(%11)	29(%39.7)	36(%49.3)	0.448	0.799
	Var	5(%10.6)	16(%34)	26(%55.3)		
Aile Öyküsü 2 *	Yok	10(%11.6)	32(%37.2)	44(%51.2)	0.199	0.905
	Var	3(%8.8)	13(%38.8)	18(%52.9)		

*Ki-Kare *Aile Öyküsü 1/2: Birinci/ikinci derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü*

Çalışmaya katılanların Cinsiyet, Aile Öyküsü 1 ve Aile Öyküsü 2 durumları LYÖ grupları açısından istatistiksel olarak farklılaşmamaktadır ($p>0.05$). Karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 17: Çalışmaya Katılanların TEMPS-A Alt ölçeklerinin LYÖ grupları açısından Karşılaştırılması

	N=120	Kötü Yanıt	Kısmi yanıt	İyi yanıt	X ²	P
		(N=13)	(N=45)	(N=62)		
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
TEMPS_A	Depresif	6.69±3.88	5.71±2.42	5.02±2.67	3.016	0.221
	Siklotimik	11.92±6.10	6.67±4.14	4.44±3.52	19.931	0.001**
	Hipertimik	12.38±4.40	9.02±4.19	7.37±3.62	13.558	0.001**
	İrritabl	5.23±4.78	2.73±2.94	2.31±2.25	4.375	0.112
	Anksiyöz	7.54±5.41	4.33±3.84	2.68±2.71	13.109	0.001**

*Kruskal-Wallis **p<0.01*

Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçek puanları LYÖ grupları açısından karşılaştırılmıştır. Siklotimik ($p<0.01$), hipertimik ($p<0.01$), anksiyöz ($p<0.01$) mizaç alt ölçek puanları ve LYÖ grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Diğer alt ölçeklerin LYÖ grupları açısından farklılaşmamaktadır ($p>0.05$).

Farkın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Gruplarda yapılan Student T test ve Mann-Whitney U karşılaştırmasına göre; Kötü yanıt veren grubu siklotimik ($p<0.01$), hipertimik ($p<0.05$), anksiyöz ($p<0.05$) kısmi yanıt grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Kötü yanıt grubunun siklotimik ($p<0.01$), hipertimik ($p<0.01$), anksiyöz ($p<0.01$) mizaç alt ölçek puanları, iyi yanıt grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Kısmi yanıt grubunda siklotimik ($p<0.01$), hipertimik ($p<0.05$), anksiyöz ($p<0.01$) mizaç alt ölçek puanları iyi yanıt grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Genel karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 18: Çalışmaya Katılanlara Uygulanan Lityum Yanıt Ölçeği ve TEMPS-A Alt Ölçeklerinin Puanları Arasındaki İlişki

N=120		Lityum Yanıt Ölçeği	
		r	p
TEMPS_A	Depresif	-0.123	0.182
	Siklotimik	-0.363 ^{**}	0.000
	Hipertimik	-0.303 ^{**}	0.001
	İrritabl	-0.135	0.141
	Anksiyöz	-0.307 ^{**}	0.001

Spearman's rho Korelasyon analizi ^{**}p<0,01

Çalışmaya katılanlara uygulanan LYÖ ve TEMPS-A alt ölçekleri arasındaki ilişki incelendiğinde LYÖ ile siklotimik, hipertimik ve anksiyöz alt ölçeklerinden alınan puanlar arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.01). LYÖ alınan puanlar arttıkça alt ölçeklerden alınan puanlar azalmaktadır. Analize ilişkin veriler Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 19: Çalışmaya Katılanların TEMPS-A Alt Ölçeklerinin, Lityum İle Birlikte Alınan Ek Psikotrop İlaçlar Açısından Karşılaştırılması

N=58	+DDD (N=22)	+AP (N=25)	+DDD+AP (N=11)	X ²	P	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS			
TEMPS_A	Depresif	5.55±2.94	5.64±2.09	7.38±3.04	4.155	0.125
	Siklotimik	7.95±4.94	6.48±5.01	9.38±5.25	2.824	0.244
	Hipertimik	10.91±4.49	7.64±4.88	9.38±4.29	5.931	0.052
	İrritabl	3.05±3.53	2.72±3.64	4.15±3.53	2.412	0.299
	Anksiyöz	4.59±3.71	4.40±4.99	5.85±4.63	2.400	0.301

Kruskal-Wallis * p<0.05

Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçek puanları, lityum ile birlikte ek ilaç alan grupta, ek ilaçlar açısından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Genel karşılaştırmalara ilişkin verilerin dağılımları Tablo 19'da verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma; en az bir yıldır tam iyilik dönemindeki, tedavisinde en az bir ilacı lityum olan BB tanılı hastalarda, TEMPS-A ölçeği kullanılarak saptanan mizaç özellikleri ile lityum yanıt ölçeği ile saptanan ALDA puanlarının karşılaştırılması yoluyla yapılmıştır. Çalışmamızda lityum yanıtı ile siklotimik, hipertimik ve anksiyöz alt ölçek puanları arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır.

Çalışmamıza katılanlarda hastalığın başlangıç yaşı 13 ila 46 arasında değişmekte olup, ortalama 22.39 ± 6.88 yıl olarak saptanmıştır. Birçok yerel ve uluslar arası çalışmada BB başlangıç yaşının 19-25 yaş arası olduğu bildirilmiştir (2,9,83,103,104). Ancak BB' de hastalığın başlangıç yaşının tam olarak belirlenmesinin zor olduğu, çünkü belirtilerin başlama zamanı ile doktora ilk başvuru arasında gecikme olduğu belirtilmiştir (49). Konu ile ilgili kaynaklar ışığında katılımcılarımızın yaş dağılımının BB tanılı hasta evrenini genel olarak temsil ettiği söylenebilir.

Çalışmamızda BB tanısı alma süresi ortalama 46.31 ± 58.80 ay olarak saptanmıştır. Ülkemizde İbiloğlu ve Çayköylü tarafından yapılan çalışmada hastalık belirtilerinin ilk ortaya çıktığı zamandan, BB tanısı konulana kadar geçen süre bipolar I bozuklukta 5.5 ± 2.9 yıl, bipolar II bozuklukta ise 5.7 ± 2.8 yıl olarak belirtilmiştir (2). Yaptıkları çalışmalarda, BB'nin ilk atağıyla tanı konma arasındaki gecikme süresini Hauser ve arkadaşları 6 yıl, Hirschfeld ve arkadaşları yaklaşık 10 yıl olarak bildirmişlerdir (57,105). Yine çalışmamızda, belirtilerin ortaya çıkması ile lityum tedavisinin başlanması arasındaki süre ortalama 60.53 ± 65.67 ay olarak bulunmuştur. Baldessarini ve arkadaşları 345 bipolar I bozukluk ve bipolar II bozukluk tanılı hastada yaptıkları bir çalışmada, hastalığın başlangıcıyla lityum tedavisi arasında ortalama 8.35 yıl olduğunu göstermişlerdir (106). Ülkemizde Akdeniz ve arkadaşlarının çalışmasında BB tanılı hastalarda hastalık başlangıç yaşı ortalama 21.8, koruyucu amaçla ilaç başlama yaşı 27.4 olarak belirtilmiştir (16). Ancak literatürde koruyucu tedaviye başlamada gecikmenin daha uzun olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (107,108). Backlund ve

arkadaşları 100 BB tanıli hastada yaptıkları çalışmada ilk afektif dönem ile bir DDD ilaca başlama arasında geçen süreyi ortalama 14.1 yıl olarak bildirmişlerdir (36). Bulgularımız, literatürdeki bipolar depresyonun başta MDB olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluk belirtileri ile örtüşmesi, hastaların BB'yi tanımlayan hipomani ve mani belirtilerini az bildirme ve hekimlerin de az sorma eğiliminden dolayı BB'nin tanınmasının güçleştiği bu nedenle hastalığın başlangıcıyla, tanı ve tedavi alması arasında epeyce gecikme olduğu bilgisini destekler niteliktedir (109).

BB'nin çoğunlukla (kadınların %75'i, erkeklerin %67'si) depresif dönem ile başladığı belirtilmektedir (46,61,109). Ülkemizde Kesebir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 100 BB tanıli hastanın 48'inde ilk hastalık döneminin depresyon, 42'sinde manik dönem olduğu belirtilmiştir (9). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada BB tanıli hastalarda ilk hastalık döneminin %54 oranında depresyon olduğu bildirilmiştir (2). Çalışmamıza katılan hastaların %51.7'sinde hastalığın depresyon dönemi ile başladığı saptanmıştır. Literatür bilgisi ve mevcut bulgumuz doğrultusunda, BB'nin erken tanı ve tedavisi açısından, klinisyenler tarafından sıklıkla gözden kaçırılan bipolar depresyonun tanınmasının önemine tekrar vurgu yapılabilir.

Çalışmamıza katılan hastaların psikiyatrik özgeçmişlerinde manik dönemlerin, depresif dönemlerden daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Ülkemizde Akkaya ve arkadaşları tarafından 584 bipolar I bozukluk tanıli hastada yapılan çalışmada manik dönemlerin, depresif dönemlerden daha sık olduğu gözlenmiştir (60). Bulgumuz literatürde bulunan ve hastalık sürecinde manik dönemleri daha sık saptayan çalışmalar ile uyumludur (30,60,110). Ancak son çalışmalar bipolar hastaların yaklaşık %60'ında baskın depresif polarite, %40'ında baskın hipomanik/manik polarite olduğunu göstermektedir (87). Di Florio ve arkadaşlarının çalışmasında bipolar I ve bipolar II bozukluk tanıli hastalarda depresif epizodların hipomanik/manik epizodlardan daha fazla sayıda görüldüğü bildirilmiştir (83)

BB yüksek komorbiditeye sahip bir hastalık olup, komorbidite hastalığın gidiş ve sonlanımını kötüleştirmektedir. BB'ye sıklık sırasına göre aşırı kilo, obezite, tip II diabetes mellitus, hipotiroidinin eşlik ettiği ve bipolar hastaların yaklaşık %32'sinde metabolik sendroma rastlandığı bildirilmiştir (49,64). İkinci nesil antipsikotik ilaçların metabolik ve endokrin bozukluğa ve özellikle metabolik sendroma neden olduğu bilinmektedir (111,112). Yine lityumun karbonhidrat metabolizması üzerine karmaşık

etkisi ve lityuma bağılı olası hipotiroidi durumu da kilo alımına sebep olabilir (113). Amerika'da 1548 bipolar I bozukluk hastasında yapılan bir ulusal epidemiyolojik çalışmada hastaların %32'sinde bir veya daha fazla genel tıbbi durum varlığı tespit edilmiştir (114). Çalışmamızda BB'ye eşlik eden tıbbi hastalık olarak; diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon, hipotiroidi ve obezite tanılarının varlığı değerlendirilmiş ve katılımcıların %43.3'ünde eşlik eden tıbbi hastalık saptanmıştır. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise; tek başına lityum tedavisi alan grupta ek tıbbi hastalık olma oranı (%33.3), lityumla birlikte ek psikotrop ilaç alan gruba oranla (%53.3) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Literatür ve bulgularımız ışığında, özellikle çoklu ilaç kullanan hastalarda, BB'ye seyir ve prognozu etkileyebilen tıbbi hastalıkların sık olarak eşlik ettiği ve hastaların takibinde bu durumun tesbitinin önemli olduğu söylenebilir.

Çalışmamıza katılan hastaların birinci derece akrabalarında %39.2, ikinci derece akrabalarında %28.3 oranında psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Akkaya ve arkadaşlarının bipolar I bozukluk tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %50.8'inin birinci derece akrabalarında bir psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu, en sık %40.4 oranında BB'nin saptandığı belirtilmiştir (20). Andrews ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BB tanılı hastaların akrabalarında bipolar veya unipolar bozukluk görülme oranı %25 olarak bulunmuştur (115).

Afektif mizaç özellikleriyle ilgili yapılan çalışmalarda, mizaç özellikleri ile BB'nin etiyolojisi, fenomenolojisi ve tedavisi arasında ilişki saptanmıştır. Afektif mizaç ve BB ilişkisinde öne sürülen özellikler arasında ailesel yüklülük, erken başlangıç, yüksek oranda yinleme ve antidepresan etkisi altında manik kaymaya yatkınlık sayılmaktadır (92,99,116). Çalışmamızda ilk olarak afektif mizaç özellikleri ile bazı sosyodemografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Afektif mizaç özelliklerinin zaman içinde kalıcılık gösterdiği, genç, orta yaşlı ve yaşlı kişilerden oluşan hasta ve sağlıklı gruplarda yapılan çalışmalarda baskın afektif mizaç sıklığında fark bulunmadığı ya da çok küçük farklar saptandığı gösterilmiştir (14,43,88,117,118). Kawamura ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada afektif mizaçların yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak uzun dönem stabil olduğu gösterilmiştir (118). Çalışmamızda mizaç özellikleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, bizim verimiz de bu görüşleri desteklemektedir.

Hasta ve sağlıklı popölasyonda yapılan birçok çalışmada depresif, siklotimik ve anksiyöz mizacın kadınlarda, hipertimik ve irritabl mizacın erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3,4,19,88,89,90). Çalışmamızda önceki çalışmalarla benzer şekilde kadın hastalarda depresif mizaç alt ölçek puanları, erkek hastalarda irritabl mizaç alt ölçek puanları anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Literatürde mizaç ile cinsiyet arasında ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (14,36).

Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ve mizaç özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde afektif mizacın erken hastalık başlangıç yaşıyla ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (1,5,119). Oedegaard ve arkadaşları tarafından 119 DDB hastası ile yapılan bir çalışmada afektif mizaç özellikleri gösteren her dört hastanın üçünün erken başlangıç grubunda olduğu saptanmıştır (120). Bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde afektif mizaç ile hastalık başlangıç yaşı arasında ilişki gösterilememiştir (9,14,121).

Çalışmamızda hastalık süresi ile mizaç özellikleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kesebir ve arkadaşlarının 100 BB tanılı hastada mizaç ile klinik özelliklerin ilişkisini araştırdıkları çalışmada, hastalık süresi ve mizaç özellikleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (9). Yine Lasevoli ve arkadaşlarının 129 hasta ile yaptığı çalışma sonuçları da bulgumuz ile uyumlu olup mizaç tipleri ile hastalık süresi arasında bir ilişki gösterilmemiştir (14).

Çalışmamızda siklotimik mizaç alt ölçek puanları ile tanı alma süresi arasında pozitif yönde ilişki saptandığı yani siklotimik mizacı olan bireylerin daha geç BB tanısı aldığı gözlemlenmiştir. Literatürde afektif mizaçların BB tanısı alma süresine etkisi ile ilgili bir veriye rastlanmamış olmakla birlikte Vöhringer ve arkadaşlarının DDB tanılı 123 hastada yaptığı mizaç çalışmasında hipertimik mizaç özelliklerinin en az yanlış MDB tanısı almayla ilişkili olduğu belirtilmiştir (17). Perugi ve arkadaşlarının çalışmasında siklotimik özellikleri olan BB hastaların sıklıkla uçlarda duygudurum kararsızlıkları ve tepkiselliklerinden dolayı sınırda kişilik bozukluğu ile karıştırlarak yanlış tanı aldıkları ifade edilmiştir (122). Konu ile ilgili mevcut veriler ve bulgumuz doğrultusunda, siklotimik mizacın yanlış tanıya neden olarak, BB hastalarda tanı alma süresini geciktirebileceği ileri sürülebilir.

Çalışmamızda ilk hastalık dönemi depresyon olan hastaların siklotimik ve anksiyöz mizaç alt ölçek puanları, ilk hastalık dönemi mani olan grubun puanlarından, ilk hastalık dönemi karma olan grubun anksiyöz mizaç alt ölçek puanları ilk hastalık dönemi mani olan grubun puanlarından anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Azorin ve arkadaşlarının 1089 bipolar I bozukluklu yatan hastada yaptıkları çalışmada manik dönem başlangıçlı hastalarda hipertimik mizaç, depresif dönem başlangıçlı hastalarda depresif mizaç, karma dönem başlangıçlı hastalarda siklotimik mizaç oranları daha yüksek saptanmıştır (123). Kesebir ve arkadaşlarının çalışmasında irritabl mizacı olan hastalarda ilk hastalık döneminin %67 mani, hipertimik mizaçlı hastalarda %60 mani, %40 depresyon, siklotimik mizaçlı hastalarda %50 depresyon, %50 mani olduğu belirlenmiş, ancak bu sonuçlardan sadece irritabl mizacı olanların, ilk döneminin mani olması anlamlı bulunmuştur (9). Literatürde ilk hastalık dönemi ve afektif mizaçlar ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte mevcut veriler birbiriyle ve bulgularımızla karşılaştırıldığında sonuçların uyumlu olmadığı, daha sağlıklı değerlendirme yapabilmek için konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Perugi ve arkadaşları tarafından 106 bipolar I bozukluk tanılı hastada yapılan çalışmada siklotimik mizaç daha fazla depresif ve hipomanik dönem sayısı ile ilişkili bulunurken, hipertimik mizaç daha fazla sayıda manik dönem ile ilişkili bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda siklotimik alt ölçek puanları ile hipomani sayısı arasında pozitif yönde, mani sayısı arasında negatif yönde anlamlı fark saptanmış olup bulgumuz Perugi ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralellik göstermektedir.

Literatürde mizaç ile kutuplar arasında bir süreklilik olduğu, ağırlıklı olarak depresif seyirli bipolar I hastalar arasında karakteristik mizaç tipinin depresif iken, manik dönemlerin daha yüksek sıklıkta olduğu hastalar arasında hipertimik mizacın daha yaygın olduğu belirtilmiştir (11,12,13,26). Vöhringer ve arkadaşlarının çalışmasında depresif mizaç 20 den fazla depresif dönem sayısı ile ilişkili bulunmuştur (17). Çalışmamızda depresif mizaç ve anksiyöz mizaç alt ölçek puanları ile depresif dönem sayıları arasında pozitif yönde, depresif mizaç alt ölçek puanları ile manik dönem sayıları arasında negatif yönde fark saptanmıştır. Bulgumuz bipolar I bozuklukta depresif mizacın daha fazla depresif dönem ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Depresif ve anksiyöz mizacın örtüştüğünü ve doğada birlikte bulunduğunu ileri süren yayınlar bulunmaktadır (3,91). Çalışmamızda ilk hastalık dönemi depresyon olan ve depresif dönem sayısının fazla

olduğu hastalarda anksiyöz mizaç alt ölçek puanlarının yüksek saptanması, depresif ve anksiyöz mizacın örtüştüğü varsayımı ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda siklotimik, hipertimik ve anksiyöz mizaç alt ölçek puanları ile karma dönem sayısı arasında pozitif yönde anlamlı fark saptanmıştır. Rötting ve arkadaşları, karma dönemleri olan ve olmayan remisyondaki 135 bipolar I bozukluk tanılı yatan hastanın mizaç profilinin incelenmesinde karma dönemleri olan hastalarda depresif, siklotimik, irritabl ve anksiyöz mizaç puanlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmiştir (13). Brieger ve arkadaşları da karma dönem geçiren tam düzelmiş bipolar hastalarda daha sık depresif ve anksiyöz mizaç, daha az sıklıkta hipertimik mizaç saptamışlardır (92). Afektif mizaçlar ile ilgili güncel bir çalışmada Lasevoli ve arkadaşları ortalama anksiyöz, depresif, hipertimik ve irritabl mizaç puanlarını, akut karma dönem hastalarında, akut mani ve akut depresif dönem hastalarına göre daha yüksek bulmuştur (14). Bu çalışma BB tanılı akut dönem hastalarında yapılmış olsa da akut hastalık döneminin TEMPS-A puanlarını etkilediğini belirten çalışmaların yanında afektif mizaçların uzun dönem stabilite gösterdiği ve akut dönem veya ötimi durumundan etkilenmediğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (118,124,125,126). Sonuç olarak; bulgumuz karma dönem hastalarında hemen tüm mizaç puanlarının yüksek saptandığı çalışmalarla benzerlik göstermektedir (13,14,30,92).

Çalışmamızda siklotimik mizaç ve hipertimik mizaç alt ölçek puanları ile toplam dönem sayısı arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Koukopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında BB için nispeten kötü gidiş ve tedaviye zayıf yanıtla ilişkili olan hızlı döngülü seyrin ortaya çıkışında, hastalık öncesi var olan hipertimik ve siklotimik mizaçların etkisinin olduğu gösterilmiştir (127). 2005 yılında Kochman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama toplam afektif dönem sayısının siklotimik mizaca sahip hastalarda (ortalama 2.28), olmayanlardan (ortalama 1.3) anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir (128). Coşkun 2008 yılında yaptığı çalışmada hızlı döngülü seyir gözlemlenen hastalarda tüm mizaç puanlarını anlamlı derecede yüksek bulmuş ve hızlı döngülülüğün ortaya çıkışında afektif mizaç özelliklerinin rol oynayabileceğini ileri sürmüştür (30). 2012 yılında Vöhringer ve arkadaşlarının bipolar hastalarda mizacı değerlendirmenin klinik yararını araştırdıkları çalışmalarında siklotimik mizacı hızlı döngülülük, 20'den fazla depresif dönem sayısı, atipik depresyon ve daha önce antidepresan kullanımı ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Herhangi bir mizaca sahip

olmamak ise 20 den az depresif ve manik dönem sayısı, iş sahibi olmak, daha yüksek işlevsellik düzeyi, erkek olmakla ilişkili bulunmuştur. (17). Bulgumuz mizaç ve BB ilişkisinde öne sürülen; altta yatan afektif mizacın yüksek oranda yinelemeye neden olduğu hipotezini, siklotimik ve hipertimik mizaç açısından doğrulamaktadır. Ancak bununla birlikte literatürde hipomani/mani, depresyon, karma ve toplam hastalık dönemi sayıları ile herhangi bir mizaç arasında ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır. (9,87).

Literatürde özellikle yaşam tarzı ve davranış özellikleri ile ilişkili olan somatik hastalıklarda mizaç profilleri araştırılmıştır (4,15). Mizaç ile kilo alımı ve metabolik sendrom ilişkisini araştıran çalışmalarda, mizaç özellikleri ile glukoz ve/veya lipid metabolizmasında bozukluğa eğilim arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (129,130,131). Paretta ve arkadaşlarının ileri obez hastalarda yaptığı bir çalışmada hipertimik ve siklotimik mizaçların bu hastalar arasında çok yaygın olduğu bulunmuştur (154). Ancak bizim çalışmamızda katılımcıların TEMPS-A alt ölçeklerinden aldıkları puanlar, eşlik eden tıbbi hastalık açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda BB'ye eşlik eden tıbbi hastalık olarak katılımcılardaki DM, HT, HL, hipotiroidi ve obezite tanılarının varlığı değerlendirilmiş olmakla birlikte, bulgumuz spesifik bir hastalık grubu araştırması yapılmamış olmasından kaynaklanabilir. Konu ile ilgili daha sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için tıbbi hastalık tanılarının homojen gruplarını içeren analizlerin yapılması daha uygun görünmektedir.

Literatürde mizaç ve kalıtım ile ilgili çalışmalar genellikle DDB tanılı bireylerin yakınlarında mizaç sıklığının araştırılması şeklindedir. Mizaç özelliklerinin afektif hastalık ile birlikte aile içinde aktarılabilirdiği ve hasta olmayan aile bireylerinde genel toplumdaki daha yüksek oranda bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir (7,10,11,12,13). Kesebir ve arkadaşlarının çalışmasında siklotimik mizaca sahip olgularda aile öyküsü daha sık bulunmuştur (93). 106 bipolar I hastada yapılan çok merkezli bir İtalyan çalışmasında siklotimik ve hipertimik bireyler karşılaştırılmış; siklotimik grubun birinci derece akrabalarında, hipertimik gruptan daha fazla oranda DDB ve anksiyete bozukluğu öyküsü saptanmıştır (8). Özalmete'nin 2009 yılında 154 bipolar I bozukluk tanılı hastada yaptığı tez çalışmasında ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve mizaç puanları yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (121). Çalışmamızda Özalmete'nin çalışması ile benzer

şekilde, katılımcıların mizaç alt ölçek puanları, birinci derece ve ikinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü açısından anlamlı fark göstermemiştir.

Çalışmamızda katılımcıların Lityum Yanıt Ölçeği ile değerlendirilen lityum yanıtları ile bazı sosyodemografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza katılanların Lityum Yanıt Ölçeği puanları tek başına lityum ve lityum yanında ek ilaç alan gruplar arasında karşılaştırıldığında öngördüğümüz şekilde iyi yanıt verme oranı tek başına lityum tedavisi alan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo12). Katılımcılarımızı koruma tedavisine lityum ile başlanan bipolar hastalar oluşturduğundan, tek başına lityum ile koruma sağlanamayan hastaların tedaviye daha az cevap veren hastalar olması beklenen bir bulgudur. Başlangıçta, lityum monoterapisinin bipolar hastaların %60-80'inde etkili olduğu kabul edilse de, zaman içinde bu oranın hastalığın daha silik ve daha az karışık formlarını kapsadığı anlaşılmıştır (32). Natüralistik çalışmalar BB hastalarının yaklaşık üçte birinin tek başına lityum tedavisi ile tam remisyona ulaştığını göstermektedir (32,34). Rybakowski ve arkadaşları lityum tedavisi alan ve 10 veya daha fazla yıl afektif atak yaşamayan hastalarda mükemmel lityum yanıtından söz etmiş ve bu yanıtın lityum ile tedavi edilen hastaların %30'unda görüldüğünü belirtmiştir (35). Çalışmalarda tek başına lityum tedavisine alınan yanıtın, BB'nin belirli alt tiplerine, eşlik eden hastalıklara, demografik özelliklere ve hastalığın gidiş özelliklerine bağlı olarak azaldığı ve dikkate değer sayıda bipolar hastanın lityuma yanıt vermediği gösterilmiştir (31,33).

Literatürde hastalık başlangıç yaşı ile lityum yanıtı arasında ilişki olup olmadığını araştıran çalışma sonuçları çelişkilidir. Yakın zamanlı çalışmaların çoğu geç hastalık başlangıç yaşının lityuma iyi yanıtı öngörerek, lityum tedavisi altında rekürrense karşı potansiyel bir koruyucu olduğunu belirtmektedir. (36,132,133,134,135). Kleindeinst ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı 1966'dan 2003'e kadar yayınlanmış araştırmaların meta analiz çalışmasında geç başlangıç yaşı lityuma daha iyi yanıtla ilişkili bulunmuştur (37). Rybakowski ve arkadaşları 2007 yılında 111 bipolar hastada yaptıkları vaka kontrol çalışmasında hastalık başlangıç yaşının lityum yanıt grupları arasında anlamlı farklılık oluşturmadığını bulmuşlardır (136). Çalışmamızda ortalama hastalık başlangıç yaşı ile lityum yanıtı arasında anlamlı fark saptanmamış olup bulgumuz literatürdeki benzer sonuçları içeren çalışmalarla uyumludur (137,138,139,140).

Çalışmamızda cinsiyet ve lityum yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bulgumuz literatürde bulunan cinsiyetin lityum tedavisine verilen yanıtla ilişkisini araştıran çalışmalarla uyumludur (41,141). Viguera ve arkadaşları cinsiyetin lityum yanıtını nasıl etkilediği sorusuna yanıt aramış ve 229 kadın, 131 erkek BB tanılı hastada yaptıkları çalışmada, tanı ve tedavideki gecikmeye rağmen kadın hastalarda, lityumun uzun dönem tedavide yeterli dozda kullanıldığında, erkek bipolar hastalarda olduğu kadar etkili bir ilaç olduğu sonucuna ulaşmıştır (141).

Lityumun koruyucu etkisinin doz bağımlı olup olmadığı tartışma konularından biridir. Severus ve arkadaşları BB'nin uzun dönem tedavisinde optimal lityum düzeyini araştırdıkları çalışmalarında, 1966-2006 yılları arasında konu ile ilgili randomize kontrollü veya kontrollü klinik çalışmaları yeniden gözden geçirmiş ve başlangıçta 0.60-0.75/0.80 mEq/L serum lityum düzeylerinin en iyi profilaktik etki ve kabul edilebilir yan etki düzeyi olduğunu belirtmişlerdir (73). Çalışma evrenimiz; sadece DDB tanısı olan hastaların ayaktan takibi için oluşturulmuş bir takip merkezinde izlenmekte olan ve lityum düzenlemeleri aynı klinikte yapılan hastalardan oluşmaktadır. Bu merkezde koruyucu dönemde BB tanılı hastaların serum lityum düzeyleri 0.60-0.80 mEq/L arasında muhafaza edilmektedir. Katılımcılarımızın son bir yıl içindeki ortalama serum lityum düzeyleri 0.78 ± 0.07 mEq/L olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kan lityum düzeyleri ile lityum yanıt grupları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda BB tanısı alma ve lityum tedavisine başlama süresi ile lityum yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde erken tedavinin önemi hala tartışma konusudur. Lityum tedavisine erken başlamanın tedavi yanıtını ve morbiditeyi etkilediğini belirten çalışmaların yanında aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (107,108,142,143). Backlund ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tanı alma süresi ve lityum tedavisine başlama süresi ile lityum yanıtı arasında ilişki bulunamamıştır (36). Çalışmamızın bulgusu BB tanısı alma ve lityum tedavisine başlama arasındaki sürenin lityum yanıtını etkilemediğini bildiren çalışmalarla uyumludur (36,107,108,136).

Çalışmamızda hastalık süresi ile lityum yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde lityum korumasının uzun süreli etkinliği konusunda görüş farklılıkları bulunmaktadır (75,76,144). Ancak son çalışmalarda, bulgumuzla benzer sonuçlar elde edilmiş olup, uzun süreli lityum tedavisine cevabın stabilitesinin zaman içinde devam ettiği ve özellikle klasik bipolar hastalarda hastanın klinik özellikleri ne

olursa olsun etkinlik kaybı olduğuna dair bir kanıt olmadığı gösterilmiştir (39). Kleindest ve arkadaşları tarafından yapılan bir yeniden gözden geçirme çalışmasında da uzun hastalık süresi, lityum yanıtı için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmamıştır (37).

Çalışmaya katılanların ilk hastalık dönem tipleri ile lityum yanıtları karşılaştırılmış anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde ilk hastalık döneminin lityum yanıtı üzerine etkisiyle ilgili kısıtlı sayıda veri bulunmakla birlikte mevcut yayınlarda da BB'de ilk hastalık dönemi tipinin profilaktik lityum yanıtı için yordayıcı olmadığı belirtilmiştir. (37,140,145).

Çalışmamızda kötü yanıt grubunda hipomanik dönem sayısı, iyi yanıt grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bulgumuz doğrultusunda BB'nin hipomani dönemi sırasında, hastaların yaşadıkları yaratıcılık ve üretkenliği kaybetmek istememesi, hasta yakınlarının da fazla gürültülü olmayan bu dönemi depresyon ve mani dönemleri kadar önemsememesi gibi nedenlerle, tedavisiz geçirilen hipomanik dönemlerin lityum yanıtını düşürerek hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkileyebileceği, bu nedenle klinisyenler tarafından hasta ve yakınlarının hipomanik dönemlerin tedavisi hakkında bilinçlendirilmeleri gerektiği söylenebilir.

Çalışmamızda manik dönem ve depresif dönem sayıları ile lityum yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde lityum yanıtıyla ilgili çalışmalarda, lityum tedavisine başlamadan önceki mani ve depresyon dönem sayılarının lityum yanıtını etkileyip etkilemediği değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda katılımcının hastalığı süresince yaşadığı dönem sayıları değişken olarak kullanılmıştır. Bu konuda daha sağlıklı değerlendirme yapabilmek için hastalık öncesi ve sonrası dönem sayılarının bilinmesinin gerekli olduğu görünmektedir.

Çalışmamızda karma dönem sayısı ile lityum yanıtı değerlendirildiğinde; kötü yanıt ve kısmi yanıt veren grupta, karma dönem sayısı iyi yanıt veren gruptan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Lityumun gidiş özelliği açısından karma dönem baskınlığı gösteren hastalarda koruma gücünün diğer DDD ilaçlara göre daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (44,66). Backlund ve arkadaşları 100 BB tanılı hastada yaptıkları çalışmada tedaviye başlamadan önceki karma dönem yokluğunun lityuma iyi yanıtı öngördüğünü belirtmiştir (36). Çalışmamızda lityum tedavisine başlamadan önceki karma dönem

sayıları belirlenmemiş olsa da bulgumuzun mevcut verilerle benzerlik gösterdiği söylenebilir.

Çalışma evrenimizi koruma tedavisine lityum ile başlanan hastalar oluşturduğundan yalnızca lityum ile koruma sağlanamayan yani tedaviye daha az cevap veren hastalarda dönem sayılarının fazla olması beklenmektedir. Çalışmamızda toplam dönem sayısı ve lityum yanıtı değerlendirilmiş ve kötü yanıt grubunda toplam dönem sayısı, kısmi yanıt grubundan ve iyi yanıt grubundan, kısmi yanıt grubunda toplam dönem sayısı, iyi yanıt grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmış olup, bulgumuz hipotezimizle uyumludur.

Literatürdeki çoğu çalışmada ailede BB öyküsü olması lityuma iyi yanıtla ilişkili bulunmuştur (34,135,146). Grof, uzun süreli lityum tedavisine yanıt veren hastaların klinik profil ve biyolojik belirteçlerini araştırdığı yeniden gözden geçirme çalışmasında lityum profilaksisinde en güçlü yordayıcının, ailede BB öyküsü ve düşük psikiyatrik komorbiditenin eşlik ettiği tam remisyonlu hastalık seyri olduğunu ifade etmiştir (39). Ancak çalışmamızda birinci ve ikinci derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü ve lityum yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

BB'ye eşlik eden tıbbi hastalıkların uzun dönem lityum tedavisine yanıtı düşürdüğü gösterilmiştir (147). Literatürde düşük tiroid fonksiyonu veya klinik hipotiroidi ile lityum tedavisine nispeten daha az cevap veren hızlı döngülü BB arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (148). Lityum tedavisi altındaki bipolar hastalardaki obezitenin yüksek oranda manik ve depresif yinelemeyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (149). Çalışmamızda eşlik eden tıbbi hastalık ile lityum yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bulgumuz katılımcılardaki eşlik eden tıbbi hastalık tanılarının spesifik gruplara ayrıştırılmamasından kaynaklanmış olabilir. Konu ile ilgili daha sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için homojen tanı gruplarını içeren analizlerin yapılması daha uygun görünmektedir.

Çalışmamıza katılanların TEMPS-A alt ölçek puanları LYÖ grupları açısından karşılaştırılmış; siklotimik, hipertimik, anksiyöz mizaç alt ölçek puanları ile lityum yanıt grupları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Kötü yanıt grubunda siklotimik, hipertimik, anksiyöz mizaç alt ölçek puanları kısmi ve iyi yanıt grubundan, kısmi yanıt grubunda

siklotimik, hipertimik, anksiyöz mizaç alt ölçek puanları iyi yanıt grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Mizaç özelliklerinin lityum yanıtı ile ilişkisini araştıran literatürdeki tek çalışma yakın zamanda Rybakowski ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmada hipertimik mizaç ile uzun süreli lityum koruma tedavisine yanıt arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunurken, anksiyöz ve siklotimik mizaç ile negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Depresif mizaç ile lityum yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (43). Siklotimik ve anksiyöz mizacın lityum yanıtını düşürdüğü bulgumuz Rybakowski ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Benzer şekilde çalışmamızda depresif mizaç ile lityum yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde herhangi bir mizaca sahip olmayan bipolar hastaların daha iyi klinik, demografik ve prognostik özellikler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (17). Anksiyöz, depresif, siklotimik ve irritabl mizacın bipolar hastalarda semptomatolojinin daha şiddetli olmasına neden olduğu ifade edilmiştir (14). Çalışmamızda siklotimik mizaç alt ölçek puanları ile hipomanik, karma ve toplam dönem sayıları, anksiyöz mizaç alt ölçek puanları ile karma dönem sayısı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış, hipomanik, karma ve toplam dönem sayıları fazla olan hastalarda lityum yanıtının düştüğü gözlenmiştir. Siklotimik ve anksiyöz mizacın lityum yanıtını düşürdüğü bulgumuz altta yatan afektif mizaçların bipolar hastalarda hastalık dönem sayılarını artırdığı, karma dönemlere neden olduğu ve karma dönem ve toplam dönem sayıları fazla olan hastalarda lityum yanıtının düştüğü literatür bilgisi ile uyumlu görünmektedir (8,13, 14,30,33,36,92,127,128,148,150).

Rybakowski ve arkadaşlarının bildirdiğinin aksine bizim çalışmamızda hipertimik mizacın da lityum yanıt oranlarını düşürdüğü ve lityum yanıtı ile negatif yönde anlamlı ilişki gösterdiği gözlenmiştir. Literatürde hipertimik özellikler ile iyi gidiş arasında bir ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır. (9,15,26,27,28,29). Ancak hipertimik mizacın çoğu mental hastalık üzerinde koruyucu etkisi olmakla birlikte BB'ye duyarlı kişilerde bir risk faktörü olabileceği farklı çalışmalarda ifade edilmiştir (5,14, 151). Ferreira ve arkadaşları hipertimik mizacın bipolar bozukluk geliştirmeye yatkınlık varlığında koruyucu etkisini kaybedip bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür (7). Akiskal ve arkadaşlarının çalışmasında zemindeki hipertimik mizacın manik dönem şiddetinin artışına yol açarken, depresif mizacın ise maniye disforik nitelik kattığı, diğer

bir deyişle maniye ‘sessizleştirdiği’ ileri sürülmüştür (152). Yine Perugi ve arkadaşları hipertimik mizacın manik hızlanmayla, depresif mizacın ise depresif-manik görüngüyle ilişkili olduğunu göstermiştir (153). Çalışmamızda hipertimik mizaç alt ölçek puanları ile karma ve toplam dönem sayıları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış, karma ve toplam dönem sayısı fazla olan hastalarda lityum yanıtının düştüğü gözlenmiştir. Sonuç olarak bulgumuz BB tanılı hastalarda zemindeki hipertimik mizacın toplam dönem sayısı ve karma dönem sayısını artırarak Rybakowski ve arkadaşlarının aksine lityum yanıtını düşürebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçek puanları, lityum ile birlikte ek psikotrop ilaç alan hasta grubunda ek ilaçlar açısından karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Lasevoli ve arkadaşları tarafından yapılan güncel bir çalışmada, afektif mizaçların DDB’si olan hastaların akut dönem tedavisinde kullanılan ilaç seçimi üzerine etkisi değerlendirilmiş; ilk nesil AP ilaçlar ve benzodiazepinlerin öncelikli olarak hipertimik mizaç, AD ilaçların depresif mizaç, ikinci nesil AP ve DDD ilaçların ise tüm mizaç gruplarında reçete edildiği, ancak tedavi seçenekleri ile mizaç özellikleri ve duygudurum dönemleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir (14). Bulgumuz Lasevoli ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu görünmekte olup, mevcut verilerin genelleştirilebilmesi için konu ile ilgili daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Çalışmamızın kabul edilen bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle BB hastalarında mizaç özelliklerini değerlendirmenin bazı zorlukları vardır. Hastalar her ne kadar ötimik dönemde değerlendirilmiş olsalar da hastalığın etkilerini ya da kalıntı belirtilerin mizaç özelliklerine etkisini dışlamak olanak dışıdır. Ayrıca TEMPS-A pek çok dilde ve dilimizde mizacı değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir ölçek olarak kanıtlanmakla birlikte, afektif mizaç değerlendirmesi hastanın kendi beyanına dayanmaktadır.

Çalışmamıza katılanların lityum yanıt puanları, hastalardan, hastaların ailelerinden, eski tıbbi kayıtlarının, yatış ve izlem dosyalarının incelenmesinden elde edilen bilgiler doğrultusunda retrospektif olarak hesaplanmış olmakla birlikte, lityum yanıtlarını prospektif olarak değerlendiren ve klinik özellikler açısından daha homojen olan hasta gruplarını içeren bir çalışma dizaynının mevcut verilerin güvenilirliğini artırarak, daha sağlıklı değerlendirme olanağı sağlayacağı söylenebilir.

Çalışmamızda dönem sayılarının lityum yanıtı üzerine etkisi değerlendirilirken katılımcıların hastalığı süresince yaşadığı hipomanik, manik, depresif, karma ve toplam dönem sayıları değişken olarak alınmıştır. Dönem sayılarının lityum yanıtına etkisini daha sağlıklı değerlendirebilmek için lityum tedavisi başlanmadan önceki dönem sayılarının kullanılması daha uygun görünmektedir.

Çalışmamızda katılımcılardaki BB'ye eşlik eden tıbbi hastalık olarak DM, HT, HL, hipotiroidi ve obezite tanılarının varlığı değerlendirilmiş olmakla birlikte, tıbbi hastalık tanılarının homojen gruplarını içeren analizlerin yapılması konu ile ilgili daha sağlıklı sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir.

Çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılık ise; katılımcıların hastanemiz özel dal polikliniği olan, duygudurum merkezinde takip edilen hastalardan oluşmasıdır. Genel olarak tedavi ve takibinde sorun yaşanan hastaların duygudurum merkezine yönlendirilmiş olma olasılığı nedeniyle çalışılan hasta grubunun hastanemizde takip edilen bütün bipolar hasta grubunu yansıtmadığı düşünülebilir. Hastanemiz eğitim ve araştırma hastanesi olduğundan, üçüncü basamak sağlık hizmetine yönlendirilen ya da başvuran hastaların belli bir sosyo-ekonomik-kültürel seviyeye kümelenmiş olabileceği de göz önüne alınmalıdır. Bu nedenlerden dolayı bulgularımızın tüm bipolar bozukluğa sahip hastalara genellenemeyeceği dikkate alınmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar özetlenecek olursa;

1. Çalışmamıza katılanların Lityuma Yanıt Ölçeği puanları tek başına lityum ve lityum yanında ek ilaç alan gruplar arasında karşılaştırıldığında iyi yanıt verme oranı tek başına lityum tedavisi alan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
2. Çalışmamıza katılanların TEMPS-A alt ölçek puanları LYÖ grupları açısından karşılaştırılmış; kötü yanıt grubunda siklotimik, hipertimik, anksiyöz mizaç alt ölçek puanları kısmi ve iyi yanıt grubundan, kısmi yanıt grubunda siklotimik, hipertimik, anksiyöz mizaç alt ölçek puanları iyi yanıt grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
3. Çalışmamızda kadın hastalarda depresif mizaç alt ölçek puanları, erkek hastalarda irritabl mizaç alt ölçek puanları yüksek olarak saptanmıştır.
4. Çalışmamızda siklotimik mizaç alt ölçek puanları ile tanı alma süresi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış yani siklotimik mizacı olan bireylerin daha geç BB tanısı aldığı gözlenmiştir.
5. Çalışmamızda siklotimik alt ölçek puanları ile hipomani sayısı, karma dönem sayısı ve toplam dönem sayısı arasında pozitif yönde, mani sayısı arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.
6. Çalışmamızda anksiyöz mizaç alt ölçek puanları ile depresif dönem ve karma dönem sayısı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.
7. Çalışmamızda hipertimik mizaç alt ölçek puanları ile karma dönem sayısı ve toplam dönem sayısı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.
8. Çalışmaya katılanların TEMPS-A alt ölçek puanları, lityum ile birlikte ek psikotrop ilaç alan hasta grubunda ek ilaçlar açısından karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları, bipolar bozukluk tanılı hastalarda, mizaç özelliklerine göre uzun dönem lityum tedavisine verilen yanıtta farklılıklar olabileceğini ve mizaç puanları yüksek hastalarda lityum monoterapisine yanıtın düşük olabileceğini göstermektedir. Bipolar bozukluk hastalarında mizacı tarama, klinisyenlere daha etkili tedavi seçeneklerini değerlendirmede ve böylelikle hastalığın uzun dönem sonuçlarını iyileştirmede yararlı bir temel sağlayabilir. Bununla birlikte bipolar bozuklukta uzun dönem lityum tedavisine yanıtta, mizaç özelliklerinin rolünü anlamak için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Sayın A, Aslan S. Duygudurum bozuklukları ile huy, karakter ve kişilik ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16(4):276-283.
2. İbiloğlu AO, Çayköylü A. Bipolar-I, bipolar-II ve majör depresif bozuklukta ayrışan sosyodemografik, klinik ve mizaç özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2011;22(3):159-165.
3. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazıcı O, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005;85:113-125.
4. Rovai L, Maremmani AGI, Rugani F, Bacciardi S, Pacini M, Dell'osso L, Akiskal HS, Maremmani I. Do Akiskal & Mallya's affective temperaments belong to the domain of pathology or to that of normality? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;17:2065-2079.
5. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the 'soft' bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
6. Kelsoe JR. Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003;73:183-197.
7. Ferreira A, Vasconcelos AG, Neves FS, Laks J, Correa H. Affective temperaments: familiarity and clinical use in mood disorders. *J Affect Disord* 2013;148:53-56.
8. Perugi G, Toni C, Maremmani I, Tusini G, Ramacciotti S, Madia A, Fornaro M, Akiskal HS. The influence of affective temperaments and psychopathological traits on the definition of bipolar disorder subtypes: a study on bipolar I Italian national sample. *J Affect Disord* 2012;136:41-49.
9. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F ve ark. Bipolar bozuklukta mizaç ile klinik özelliklerin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;16(3):164-169
10. Evans L, Akiskal HS, Keck Jr PE, McElroy SL, Sadovnick AD, Remick RA, Kelsoe JR. Familiarity of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *J Affect Disord* 2005;85:153-168.
11. Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Kelsoe JR, Akiskal HS. A comparison of recovered bipolar patients, healthy relative soft bipolar probands and normal controls using the short TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005;85:147-151.

12. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z, Alkan M, Akiskal H. Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first degree relatives: a controlled study. *J Affect Disord* 2005;85:127-133.
13. Röttig D, Röttig S, Brieger P, Marneros A. Temperament and personality in bipolar I patients with and without mixed episodes, *J Affect Disord* 2007;104:97-102.
14. Iasevoli F, Valchera A, Di Giovambattista E, Marconi M, Rapagnani MP, De Berardis D, Martinotti G, Fornaro M, Mazza M, Tomasetti C, Buonaguro EF, Di Giannantonio M, Perugi G, de Bartolomeis A. Affective temperaments are associated with specific clusters of symptoms and psychopathology: a cross-sectional study on bipolar disorder inpatients in acute manic, mixed, or depressive relapse. *J Affect Disord* 2013;151(2):540-550
15. Rihmer Z, Akiskal KK, Rihmer A, Akiskal HS. Current research on affective temperaments. *Current Opinionin Psychiatry* 2010;23:12-18.
16. Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S Gönül AS. Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı? *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004;15:183-190.
17. Vöhringer PA, Whitham EA, Thommi SB, Holtzman NS, Khrad H, Ghaemi SN. Affective temperaments in clinical practice: a validation study in mood disorders. *J Affect Disord* 2012;136:577-580.
18. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. Afektif mizaç özelliklerinin bipolar bozukluğun fenomenolojisi, seyri ve eş tanılar üzerine etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005;24:4-8.
19. Vázquez GH, Tondo L, Mazzarini L, Gonda X. Affective temperaments in general population: a review and combined analysis from national studies. *J Affect Disord* 2012;139:18-22.
20. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, Bonnin CM, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E, Colom F. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord* 2011;133:443-449.
21. Post R. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with BPD in Stanley Foundation Bipolar Network. *J Affect Disorder* 2000;48:304-317.
22. Akiskal HS. Validating 'hard' and 'soft' phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord*;73:1-5.
23. Mechri A, Kerkeni N, Touati I, Bacha M, Gassab L. Association between cyclothymic temperament and clinical predictors of bipolarity in recurrent depressive patients. *J Affect Disord* 2011;132:285-288.

24. Goto S, Terao T, Hoaki N, Wang Y. Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict bipolarity in major depressive disorder: a supportive evidence for bipolar II/2 and IV. *J Affect Disord* 2011;129:34-38.
25. Maina G, Salvi V, Rosso G, Bogetto F. Cyclothymic temperament and major depressive disorder: a study on Italian patients. *J Affect Disord* 2010;121:199-203.
26. Henry C, Lacoste J, Belliver F, Verdoux H, Bourgeois ML, Leboyer M. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *J Affect Disord* 1999;56:103-108.
27. Akiskal HS, Hantouche EG. Validating antidepressant-associated hypomania (Bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (Bipolar II). *J Affect Disord* 2003;73:65-74.
28. Chiaroni P, Hantouche EG, Gouvernet J. Hyperthymic and depressive temperaments study in controls, as a function of their familial loading for mood disorders. *Encephale* 2004;30:509-514.
29. Mendlowicz MV, Akiskal HS, Kelsoe JR, Rapaport MH, Jean-Louis G, Gillin JC. Temperament in the clinical differentiation of depressed bipolar and unipolar major depressive patients. *J Affective Disord* 2005a;84:219-223.
30. Coşkun KŞ. Hızlı döngülü bipolar I hastalarının afektif mizaç özellikleri. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2011;12:86-94.
31. The BALANCE Investigators and Collaborators, Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375,385-395.
32. Baldessarini RJ, Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:187-190.
33. Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 1995;56 (Suppl 3):25-30.
34. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002;63:942-947.
35. Rybakowski JK, Ch"opocka-Woz'niak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001;3:63-67.
36. Backlund L, Ehnvall A, Hetta A, Isacson G, Agren H. Identifying predictors for good lithium response: a retrospective analysis of 100 patients with bipolar disorder using a life-charting method. *European Psychiatry* 2009;24:171-177.

37. Kleindienst N, Engel RR, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium: a systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:404-417.
38. Smith DJ, Evans R, Craddock N. Predicting response to lithium in bipolar disorder: a critical review of pharmacogenetic studies. *Journal of Mental Health* 2010;19(2):142-156.
39. Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010;62:8-16.
40. Schulze TG, Alda M, Adli M, Akula N, Ardan R, Bui ET, Chillotti C, Cichon S, Czerski P, Del Zompo M, Detera-Wadleigh SD, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Hoban R, Iwata N, Kassem L, Kato T, Kittel Schneider S, Kliwicky S, Kelsoe JR, Kusumi I, Laje G, Leckband SG, Manchia M, Macqueen G, Masui T, Ozaki N, Perlis RH, Pfennig A, Piccardi P, Richardson S, Rouleau G, Reif A, Rybakowski JK, Sasse J, Schumacher J, Severino G, Smoller JW, Squassina A, Turecki G, Young LT, Yoshikawa T, Bauer M, McMahon FJ, The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): an initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2010;62:72-78.
41. Kleindienst N, Engel RR, Greil W. Psychosocial and demographic factors associated with response to prophylactic lithium. A systematic review for bipolar disorders. *Psychol Med* 2005;35(12):1685-1694.
42. Alda M. Genetic factors and response to prophylactic treatment in bipolar disorder. In *Pharmacogenetics drugs*. Cambridge University J Affect Disord 2001;44:153-157.
43. Rybakowski JK, Dembinska D, Kliwicky S, Akiskal KK, Akiskal HH. TEMPS-A and long-term lithium response: Positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 2013;145:187-189.
44. Işık E, Işık U. *Depresif ve Bipolar Bozukluklar*. 1. Baskı, Rotatıp kitabevi, Ankara, 2013, 325-457.
45. Köknel Ö. Duygudurum bozukluklarının tarihçesi. *Duygudurum Dizisi* 2000;1:5-11.
46. Öztürk MO, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları Kitabı I*. 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008, 337-428.
47. Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N. İki uçlu bozuklukların sınıflandırılması, tanısı ve sınırları: gözden geçirme, Oral ET (editör). *İki uçlu Bozukluk*. 2002, 1-52.

48. Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş 4.Baskı (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington D.C, 2000'den ÇE: Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2001.
49. Akdeniz F. Bipolar Bozukluk: Işık E, Taner E, Işık U (editörler). Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara, 2008, 157-171.
50. Kessler RC, Akiskal HS, Angst J, Guyer M, Hirschfeld RM, Merikangas KR, Stang PE. Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. J Affect Disord 2006;96:259-269.
51. Doğan O. Psikiyatrik Epidemiyoloji, Esform Ofset, Sivas, 2011, 253.
52. Carta MG, Angst J. Epidemiological and clinical aspects of bipolar disorders: controversies or a common need to redefine the aims and methodological aspects of surveys. Clin Practice Epidemiol in Mental Health 2005;1:1-4.
53. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, Walsh AE, Olds RJ. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity and symptom presentation. Bipolar Disord 2005;7(2):119-125.
54. Ceylan ME ve Oral ET. Duygudurum bozuklukları. 1. baskı, İstanbul, 2001.
55. Morselli PL, Elgie R, Cesana BM. GAMIAN-Europe/BEAM survey-II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. Bipolar Disord 2004;6(6):487-497.
56. Turhan N. Bipolar Bozukluk: kesitsel bir değerlendirme. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, 2007 (yayınlanmamış).
57. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64:161-174.
58. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. J Clin Psychiatry 2003;64:1483-1494.
59. Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, Lafer B, Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder diagnostic concepts. Bipolar Disord 2008;10:153-162.
60. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, Kurt E. Türkiye'de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2012;22(1):31-42.

61. Eroğlu MZ, Özpoyraz N. Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010;2(2):206-236.
62. Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR. Rationale, design and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2003;53(11):1028-1042.
63. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003;17:491-511.
64. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. *J Affect Disord* 2007;98:247-252.
65. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, M Salamero, GS Malhi. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9(1-2):103-113.
66. Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F. İki Uçlu Bozukluk Sağaltım klavuzu. 1. baskı. Türkiye Psikiyatri Derneği, Ankara, 2010.
67. Post RM, Denicof KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Rush AJ, Keck PE, McElroy SL, Luckenbaugh DA, Pollio C, Kupka R, Nolen WA. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH Life Chart Method. *J Clin Psychiatry* 2003a;64:680-690.
68. Şengül C, Şengül CB, Okay T, Dilbaz N. Ellibeşinci yılında lityumun öyküsü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;Cilt:14, Sayı:1.
69. Nebioğlu M, Konuk N. 40 years history of lithium treatment in bipolar disorder in Turkey. *Journal of Mood Disorders* 2011;1(2):49-54.
70. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Waasef A, Petty F. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-489.
71. Calabrese JR, Goldberg JF, Ketter TA, Suppes T, Frye M, White R. Recurrence in bipolar I disorder: A post hoc analysis excluding relapses in two double-blind maintenance studies. *Biol Psychiatry* 2006;59:1061-1064.
72. Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012;18:219-226.
73. Severus WE, Kleindienst N, Seemüller F, Frangou S, Möller HJ, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder-a review? *Bipolar Disord* 2008;10:231-237.

74. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005;162:1805-181
75. Post RM, Leverich GS, Althuler L, Mikaluskas K. Lithium-discontinuation-induced refractoriness. *Am J Psychiatry* 1992;149:1727-1729.
76. Berghoefer A, Alda M, Mazda A, Baethge Ch, Bauer M, Bschor T, Glenn T, Grof P, Muller-Oerlinghausen B, Rybakowski JK, Suwalska A, Pfennig A. Long-term effectiveness of lithium in bipolar disorder: a multicenter investigation of patients with typical and atypical features. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1860-1868.
77. 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.
78. Sadock BJ ve Sadock VA. *Klinik Psikiyatri*, Aydın H, Bozkurt A (Çeviri Ed.). 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2005, 173- 210.
79. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3:CD003013.
80. Akiskal HS, Placidi GF, Marenmani I, Signoretta S, Liguori A, Gervasi R, Mallya G, Puzantian VR. TEMPS-I: delineating the most discriminant traits of the cyclothymic, depressive and irritable temperaments in a nonpatient population. *J Affect Disord* 1998;51:7-19.
81. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and SanDiego Autoquestionnaire. *J Affect Disord* 2005;85:3-16.
82. Walsh MA, Brown LH, Vidal NB, Kwapil TR. The expression of affective temperaments in daily life. *J Affect Disord* 2013;145: 179-186.
83. Di Florio A, Hamshere M, Forty L, Green EK, Grozeva D, Jones I, Caesar S, Fraser C, Gordon-Smith K, Jones L, Craddock N, Smith DJ. Affective temperaments across the bipolar-unipolar spectrum: examination of the TEMPS-A in 927 patients and controls. *J Affect Disord* 2010;123:42-51.
84. Dolenc B. Affective temperaments and trait impulsivity in the group of bipolar outpatients and healthy volunteers: could it also be relevant in the early diagnostic picture of bipolar mood disorder? *Psychological Review* 2010;17:91-95.

85. Nowakowska C, Strong CM, Santosa CM, Wang PW, Ketter TA. Temperamental commonalities and differences in euthymic mood disorder patients, creative controls, and healthy controls. *J Affect Disord* 2005;85:207-215.
86. Gassab L, Mechri A, Bacha M, Gaddour N, Gaha L. Affective temperaments in the bipolar and unipolar disorders: distinctive profiles and relationship with clinical features. *Encephale* 2008;34:477-482.
87. Mazzarini L, Pacchiarotti I, Colom F, Sani G, Kotzalidis GD, Rosa AR, Sanna L, De Rossi P, Girardi N, Bonnin CM, Sanchez-Moreno J, Vazquez GH, Gasto C, Tatarelli R, Vieta E. Predominant polarity and temperament in bipolar and unipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2009;119:28-33.
88. Figueira ML, Caeiro L, Ferro A, Severino L, Duarte PM, Abreu M, Akiskal HS, Akiskal KK. Validation of the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego (TEMPS-A): Portuguese-Lisbon version. *J Affect Disord* 2008;111:193-203.
89. Pompili M, Girardi P, Tatarelli R, Iliceto P, De Pisa E, Tondo L, Akiskal KK, Akiskal HS. TEMPS-A (Rome): psychometric validation of affective temperaments in clinically well subjects in mid-and South Italy. *J Affect Disord* 2008;107:63-75.
90. Erfurth A, Gerlach AL, Hellweg I, Boenigk I, Michael N, Akiskal HS. Studies on a German (Munster) version of the temperament autoquestionnaire TEMPS-A: construction and validation of the brief TEMPS-M. *J Affect Disord* 2005;85:53-70.
91. Akiskal HS. The temperamental foundations of affective disorders. Interpersonal origin and course of affective disorders. Mund C ve ark. (editors), London, Gaskell, Royal College of Psychiatrists, 1996, 3-30.
92. Brieger P, Roettig S, Ehrt U, Wenzel A, Blöink R, Marneros A. TEMPS-A scale in mixed and pure manic episodes: new data and methodological considerations on the relevance of joint anxious depressive temperament traits. *J Affect Disord* 2003;73:99-104.
93. Kesebir S, Şimşek Y, Kalyoncu ÖA. İki uçlu bozukluk ve madde kullanım bozukluğu: siklotimik mizaç yatkınlık belirleyici midir? *Bağımlılık Dergisi* 2007;8:127-132.
94. Khazaal Y, Gex-Fabry M, Nallet A, Weber B, Favre S, Voide R, Zullino D, Aubry JM. Affective temperaments in alcohol and opiate addictions. *Psychiatric Quarterly* 2013; 84(4):429-438.
95. Rihmer Z, Gonda X, Torzsa P, Kalabay L, Akiskal HS, Eory A. Affective temperament, history of suicide attempt and family history of suicide in general practice patients. *J Affect Disord* 2013;149:350-354.

96. Pompili M, Rihmer Z, Akiskal H, Amore M, Gonda X, Innomorati M, Lester D, Perugi G, Serafini G, Telesforo L, Tatarelli R, Girardi P. Temperaments mediate suicide risk and psychopathology among patients with bipolar disorders. *Compr Psychiatry* 2012;53(3):280-285.
97. Walsh MA, Royal AM, Vidal NB, Kwapil TR. The association of affective temperaments with impairment and psychopathology in a young adult sample. *J Affect Disord* 2012;141:373-381.
98. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-259.
99. Young RC, Bigss T, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-435
100. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13(2):107-114.
101. Tırpan K, Ozerdem A, Tunca Z ve ark. A computerized registry program for bipolar illness in Turkey. *J Affect Disord* 2004; 78(suppl):142.
102. Guloksuz S, Altinbas K, Cetin EA, Kenis G, Gazioğlu SB, Deniz G, Oral ET, Van Os J. Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium responses. *J Affect Disord* 2012;143(1-3):148-152.
103. Kupka RW, Nolen WA, Altshuler LL, Denikoff KD, Frye MA, Leverich GS. The Stanley Foundation Bipolar Network 2. Preliminary summary of demographics, course of illness and response to novel treatments. *Br J Psychiatry* 2001;41(Suppl. 1):177-183.
104. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:326-337.
105. Hauser M, Pfennig A, Özgürdal S, Heinz A, Bauer M, Juckel G. Early recognition of bipolar disorder. *European Psychiatry* 2007; 22: 92-98.
106. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment delays in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 1999;156:811-812.
107. Baethge C, Smolka MN, Gruschka P, Berghofer A, Schlattmann P, Bauer M. Does prophylaxis-delay in bipolar disorder influence outcome? Results from a long-term study of 147 patients. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:260-267.

108. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:169-179.
109. Sadock BJ, Sadock VA. Klinik Psikiyatri, Aydın H, Bozkurt A. (Çeviri Ed.), 8. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2007, 1498-1580.
110. Erkıran M, Sönmez G, Evren C. Aytaçlar S, Oral T. Manik dönemin faktör analizine dayanan alt tipleri ve mizaçla ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008;19(2):157-166.
111. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10:788-797.
112. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1041-1050.
113. Livingstone C, Rampes H. Lithium: A review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006;20:347-355.
114. Perron BE, Howard MO, Nienhuis JK, Bauer MS, Woodward AT, Kilbourne AM. Prevalence and burden of general medical conditions among adults with bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1407-1415.
115. Andrews G, Issakidis C, Sanderson K, Corry J, Lapsle H. Utilizing survey data to inform public policy: comparison of the cost-effectiveness of treatment of ten mental disorders. *Br J Psychiatry* 2004;184:526-533.
117. Rozsa S, Rihmer Z, Gonda X, Szili I, Rihmer A, Ko N, Németh A, Pestality P, Bagdy G, Alhassoon O, Akiskal KK, Akiskal HS. A study of affective temperaments in Hungary: internal consistency and concurrent validity of the TEMPS-A against the TCI and NEO-PI-R. *J Affect Disord* 2008;106:45-53.
118. Kawamura Y, Akiyama T, Shimada T, Minato T, Umekage T, Noda Y, Ukawa K, Hashidume C, Sakai Y, Otowa T, Sasaki T, Akiskal HS. Six-year stability of affective temperaments as measured by TEMPS-A. *Psychopathology* 2010;43, 240-247.
119. Cassano GB, Akiskal HS, Perugi G, Musetti L, Savino M. The importance of measures of affective temperaments in genetic studies of mood disorders. *J Psychiatr Res* 26 1992; 257-268.


120. Oedegaard KJ, Syrstad V, Morken G, Akiskal HS, Fasmer OB. A study of age at onset and affective temperaments in a Norwegian sample of patients with mood disorders. *J Affect Disord* 2009;118:229-233.
121. Özalmete EO. Bipolar Bozuklukta Başlangıç Yaşının Afektif Mizaç Özellikleri ve Bozukluğun Boyutsal Özellikleri İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2009 (yayınlanmamış).
122. Perugi G, Toni C, Traversio MC, Akiskal HS. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord* 2003;73(1-2):87-98.
123. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients: Role of temperaments and triggering events. *J Affect Disord* 2011;129:139-146.
124. Vazquez GH, Kahn C, Schiavo CE, Goldchuk A, Herbst L, Piccione M, Saidman N, Ruggeri H, Silva A, Leal J, Bonetto GG, Zaratiegui R, Padilla E, Vilaprino JJ, Calvo M, Guerrero G, Strejilevich SA, Cetkovich-Bakmas MG, Akiskal KK, Akiskal HS. Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the “endophenotype” and “subaffective” theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *J Affect Disord* 2008;108:25-32.
125. Marenmani I, Dell'Osso L, Rovai L, Arduino G, Montagnari A, Abbenante D, Popovic D, Marenmani AG, Perugi G, Akiskal K, Akiskal HS. Discriminant and convergent validity of TEMPS-A[P] correlation with MMPI and the emotional-affective state following a stressful situation. *J Affect Disord* 2011;129:27-33.
126. Chiaroni P, Hantouche EG, Gouvernet J, Azorin JM, Akiskal HS. The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? *J Affect Disord* 2005;85:135-145.
127. Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980;13:156-167.
128. Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P, Lancrenon S, Bayart D, Akiskal HS. Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005;85:181-189.
129. Niegel S, Ystrom E, Vollrath ME. Is difficult temperament related to overweight and rapid early weight gain in infants? A prospective cohort study. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:462-466.

130. Sovio U, King V, Miettunen J, Ek E, Laitinen J, Joukamaa M. Cloninger's temperament dimensions, socio-economic and lifestyle factors and metabolic syndrome markers at age 31 years in Northern Finland Birth Cohort 1966. *J Health Psychol.* 2007;12:371-382.
131. Altinbas K, Guloksuz S, Oral ET. Metabolic syndrome prevalence in different affective temperament profiles in bipolar-I disorder *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2013;35:131-135.
132. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, Leboyer M. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manicdepressive illness? *J Affect Disord* 2000;58:215-221.
133. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001;178 (Suppl.41):184-190.
134. Coryell W, Akiskal H, Leon AC, Turvey C, Solomon D, Endicott J. Family history and symptom levels during treatment for bipolar I affective disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47:1034-1042.
135. Tighe SK, Mahon PB, Potash JB. Predictors of lithium response in bipolar disorder. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011 May;2(3):209-226.
136. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Response to lithium prophylaxis: interaction between serotonin transporter and BDNF genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:820-823.
137. Okuma, T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993;27:138-145.
138. Yang, YY. Prophylactic efficacy of lithium and its effective plasma levels in Chinese bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:171-175.
139. Maj M, Starace F, Nolfi G, Kemali D. Minimum plasma lithium levels required for effective prophylaxis in DSM III bipolar disorder: A prospective study. *Pharmacopsychiatry* 1986;19:420-423.
140. Kato T, Inubushi T, Kato N. Prediction of lithium response by 31P-MRS in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:83-85.
141. Viguera AC, Baldessarini RJ, Tondo L. Response to lithium treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord* 2001;3:245-252.

142. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:227-230.
143. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:638-645.
144. Baldessarini RJ, Tondo L. Reduced morbidity after gradual discontinuation of lithium treatment for bipolar II: A replication study. *Am J Psychiatry* 2000; 154:551-555
145. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-478.
146. Grof, P. Selecting effective long-term treatment for bipolar patients: monotherapy and combinations. *J Clin Psychiatry* 2003;64:53-61.
147. Kemp DE, Gao K, Chan PK, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Medical comorbidity in bipolar disorder relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord* 2010;12:404-413.
148. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:4-14.
150. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, Dilsaver SC, Davis JM: Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37-42.
151. Karam EG, Salamoun MM, Yerezian JS, Mneimneh ZN, Karam AN, Fayyad J, Hantouche E, Akiskal K, Akiskal HS. The role of anxious and hyperthymic temperaments in mental disorders: a national epidemiologic study. *World Psychiatry* 2010;9(2):103-110.
152. Akiskal HS, Azorin JM, Hantouche EG. Propose multidimensional structure of mania: beyond the euphoric-dysphoric dichotomy. *J Affect Disord* 2003;73:7-18.
153. Perugi G, Maremmani I, Toni C, Madaro D, Mata B, Akiskal HS. The contrasting influence of depressive and hyperthymic temperaments on psychometrically derived manic subtypes. *Psychiatr Research* 2001;101:249-258. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patient with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160,112-117.
154. Parretta P, Akiskal HS, Nisita C, Lorenzetti C, Zaccagnini E, Della Santa M, Cassano GB. The high prevalence of bipolar II associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients. *J Affect Disord* 1998;50:215-224..

8. EKLER

EK 1-ETİK KURUL ONAYI


BRSİH

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

SAYI : 41340010/52798-351
KONU: Etik Kurul Başvurusu Hakkında





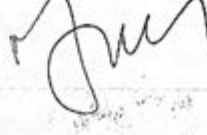
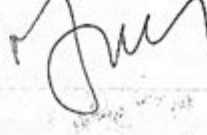
05.11.2013

KARAR

Sayın A. Dr. H. Ezgi DEĞERLİ,

İlgi: 30.10.2013 tarih ve 52798 sayılı Etik Kurul başvuru dilekçeniz.

İlgi yazınızda belirttiğiniz "Lityum Tedavisi Alan Bipolar Hastaların Mizaç Özellikleri ve Lityum Tedavisine Yantıt ile İlişkisi" konulu tez protokolünüz, 05.11.2013 tarihinde hastanemiz Etik Danışma Kurulu'na sunulmuş makale ve ekleri, Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre incelenmiş ve tez protokolünüzün sonuçlarının yayın yapılması Etik Kurulumuz tarafından uygun görülmüştür.

<i>Etik Kurul Üyeleri</i>	<i>Katılım Durumu</i>	<i>Onay</i>
BAŞKAN Uz. Dr. Nihat ALPAY Psikiyatri Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu		
Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ Nöroloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu		
Doç. Dr. Erhan EMEL Nöroşirürji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu		
Doç. Dr. M. Cem İLNEM Psikiyatri Kliniği 7. Ünite Koordinatörü		
Uz. Dr. Şahap N. ERKOÇ Psikiyatri Kliniği 2. Ünite Koordinatörü		
Uz. Dr. N. Buket TOMRUK Psikiyatri Kliniği 14. Ünite Koordinatörü		

EK 2-BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Bipolar bozukluk toplumda sık görülen bir hastalıktır. Tekrarlayan depresif, manik ve karma dönemlerle seyretmektedir. Günümüzde mizaç özelliklerinin duygudurum dönemlerinin ortaya çıkmasına yatkınlık yarattığı düşünülmektedir.

Lityum, bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan duygudurum dengeleyici bir ilaç olmakla birlikte, hastaların bir kısmında tek başına lityum tedavisi yetersiz kalmaktadır. Tek başına lityum tedavisine yanıt alınmayan hastalarda, tanımlanmış mizaç tiplerinin bulunabileceği, iyi bilinen klinik öngörücülerinin yanında, mizaç tiplerinin de sağaltıma yanıtın yordanmasında kullanılabileceği gösterilmektedir.

Bu çalışmada bipolar bozukluk tanımlı hastaların mizaç özellikleri ile lityum tedavisine yanıt arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaç edinilmiştir.

Bu çalışmada herhangi bir laboratuvar tetkiki, görüntüleme yöntemi ya da ilaç uygulaması yapılmayacaktır. Size verilecek formlardan ikisi araştırmacı tarafından diğer bir tanesi sizin tarafınızdan doldurulacaktır.

Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Araştırmaya katıldığınız takdirde kişisel bilgileriniz araştırmacı tarafından gizli tutulacaktır.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Çalışma hakkında tarafıma yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı altında olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Bilgilendirmeyi yapan kişi

Katılımcının adı soyadı:

İmza

EK 3-SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİ TOPLAMA FORMU

Adı-Soyadı:

Cinsiyet: 1) Kadın

2) Erkek

Doğum tarihi (gg/aa/yyyy):

Medeni Durum: 1) Evli

2) Bekar

3) Dul/Ayrı Yaşıyor

Toplam öğrenim yılı:.....yıl

Tanı: 1) Bipolar I

2) Bipolar II

3) Bipolar, Diğer

99) Kontrol

Kullandığı ilaçlar ve dozları

.....
.....

Son bir yıldır ortalama serum lityum düzeyleri:.....meq/l

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:.....yıl

Ötimide geçirilen süre:.....hafta

Toplam geçirilmiş episod sayısı:

1)manik/hipomanik

2).....depresif

3).....karma

Hastanın ilk episoduyla bipolar bozukluk tanısı alması arasında geçen

zaman:..... (ay)

Hastalık başlangıcından lityum başlanana dek geçen zaman:..... (ay)

Ek tıbbi hastalık/durum (obesite gibi) varlığı (Lüten var olan durumu yazınız sonra

gruplandırılacaktır):

Birinci ve ikinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü:

EK 4-TEMPS-A MİZAÇ ÖLÇEĞİ

Ad-Soyad:

Soruları Nasıl Yanıtlayacaksınız?

Lütfen her cümleyi dikkatle okuduktan sonra **yaşamınızın büyük bir bölümü** için size uyup uymadığına karar verin.

“Nasıl birisi olduğunuzu, çevrenizdeki insanların sizi nasıl anlattığını, çocukluğunuzda ve gençliğinizde nasıl birisi olduğunuzu, bu özelliklerin sizin huyunuzu suyunuzu anlatıp anlatmadığını” düşünerek:

- Eğer cümle size “**kesinlikle uyuyorsa**” → (D) Doğru’yu daire içine alınız.
- Eğer cümle size “**tam olarak uymuyorsa**”
- ya da “**yaşamınızın yalnızca bazı bölümleri için uyuyorsa**” → (Y) Yanlış’ı daire içine alınız.
- Her cümleyi Doğru ya da Yanlış olarak cevaplayınız. Lütfen boş bırakmayınız.
- Bu cümlelerin herkes için geçerli doğru ya da yanlış cevabı yoktur. Size uyan cevabı işaretleyiniz.

Teşekkür ederiz

Yaşamınızın büyük bir bölümü için size “**kesinlikle uyuyorsa**”→ (D) Doğru

“**tam olarak uymuyor**” ya da

“**yaşamınızın yalnızca bazı bölümleri için uyuyorsa**” → (Y) Yanlış

1. D Y Üzgün, mutsuz bir insanım.
2. D Y İnsanlar bana olayların komik yanlarını göremediğimi söylerler.
3. D Y Hayatım boyunca çok çektim.
4. D Y İşlerin sonu sıklıkla kötüye varır diye düşünürüm.
5. D Y Kolay pes ederim.
6. D Y Kendimi bildim bileli başarısız hissetmişimdir.
7. D Y Başkalarının sorun saymadıkları konularda ben kendimi daima suçlamışım.
8. D Y Başka insanlar kadar çok enerjim olduğunu sanmıyorum.
9. D Y Değişikliği pek sevmeyen tipte bir kişiyim.
10. D Y Grup içinde konuşmaktansa, başkalarını dinlemeyi tercih ederim.
11. D Y Sıklıkla önceliği başkalarına veririm.
12. D Y Yeni insanlarla karşılaştığımda kendimi oldukça rahatsız hissederim.
13. D Y Eleştirildiğimde ya da reddedildiğimde duygularım çok kolay zedelenir.
14. D Y Ben her zaman güvenilebilecek tipte bir insanım.
15. D Y Başkalarının ihtiyaçlarını kendiminkilerin önüne koyarım.
16. D Y İşlerin başında olmaktansa başkasının altında çalışmayı tercih ederim.
17. D Y Hiçbir şeyden emin olamayan tipte bir kişiyim.
18. D Y Cinsel arzularım her zaman az olmuştur.
19. D Y Çoğu zaman sebepsiz yorgunluk hissederim.
20. D Y Ruh halimde ve enerjimde ani değişiklikler olur.
21. D Y Ruh halim ve enerjim ya yukarılarda ya da aşağılardadır, ender olarak ikisinin arasındadır.
22. D Y Ortada görünür bir neden yokken zihnim bazen çok açık bazen de donuk olur.
23. D Y Birisini gerçekten çok sevebilir ve sonra ona olan ilgimi

- tamamen kaybedebilirim.
24. D Y Sıklıkla insanlara parlarım ve sonra suçluluk duyarım.
25. D Y Sıklıkla birşeylere başlar ve onları bitirmeden ilgimi kaybederim.
26. D Y Ruh halim (duygularım) sebepsiz yere sık sık değişir.
27. D Y Canlılık ve uyuşukluk arasında sürekli gider gelirim.
28. D Y Bazen yatağa çökkün girer, fakat sabah müthiş iyi hissederek uyanırım.
29. D Y Bazen yatağa kendimi çok iyi hissederek girer ve sabahleyin yaşamın yaşanmaya değer olmadığı duygusuyla uyanırım.
30. D Y Bana olaylar karşısında sıklıkla karamsarlığa kapıldığım ve eski mutlu zamanları unuttuğum söylenir.
31. D Y Aşırı kendine güven ile bir türlü kendinden emin olamama duyguları arasında gider gelirim.
32. D Y Dışa dönüklükle içe kapanma arasında gider gelirim.
33. D Y Tüm duyguları yoğun olarak yaşarım.
34. D Y Bazen herşeyi çok canlı, bazen yaşamdan yoksun denecek kadar renksiz algılarım.
35. D Y Aynı anda hem mutsuz, hem de mutlu olabilen tipte bir kişiyim.
36. D Y Başkalarının ulaşılmaz saydıkları şeyler hakkında uzun uzun hayaller kurarım.
37. D Y Kolay aşık olup, kolay vazgeçen bir kişiyim.
38. D Y Çoğunlukla havamda ya da neşeli bir ruh halindeyimdir.
39. D Y Yaşam, sonuna kadar tadını çıkardığım bir şölendir.
40. D Y Fıkra anlatmayı, espriler yapmayı severim, insanlar bana şakacı olduğumu söylerler.
41. D Y Herşeyin zamanla iyi olacağına inanan tipte bir kişiyim.
42. D Y Kendime müthiş güvenirim.
43. D Y Sıklıkla büyük fikirler üretirim.
44. D Y Her zaman birşeylerle meşgulümdür.
45. D Y Birçok işi hem de yorulmadan yapabilirim.
46. D Y Konuşmaya doğuştan yetenekliyim. Konuşmam başkaları için ikna edici, etkileyici ve ilham vericidir.
47. D Y Riskli bile olsalar yeni projelere atlamaya bayılırım.

48. D Y Bir şey yapmayı bir kez kafama koyduğumda, beni hiçbir şey durduramaz.
49. D Y Doğru dürüst tanımadığım insanlarla bile son derece rahatım.
50. D Y İnsanlarla birlikte olmayı çok severim.
51. D Y İnsanlar bana sıklıkla burnumu başkalarının işine soktuğumu söylerler.
52. D Y Cömertim ve başkaları için bol para harcarım.
53. D Y Birçok alanda yetenekli ve uzmanım.
54. D Y Canımın istediğini yapma hakkım ve ayrıcalığım olduğunu hissederim.
55. D Y İşin patronu, “tepedeki adam” olmayı seven tipte bir kişiyim.
56. D Y Birisiyle bir konu üzerinde anlaşamadığım zaman ateşli bir tartışmaya girebilirim.
57. D Y Cinsel isteklerim daima fazladır.
58. D Y Huysuz (sinirli) bir kişiyim.
59. D Y Bir türlü hoşnut olmayan tabiatta bir kişiyim.
60. D Y Çok yakınıyorum.
61. D Y Başkalarını çok eleştiririm.
62. D Y Kendimi sıklıkla patlamaya hazır, gergin hissederim.
63. D Y Kendimi sıklıkla keman yayı gibi gerilmiş hissederim.
64. D Y Adeta hayatımı anlayamadığım, hoş olmayan bir huzursuzluk yönlendiriyor.
65. D Y Sık sık öylesine sinirleniyorum ki, gözüm hiç bir şey görmüyor.
66. D Y Terslendiğimde kavga edebilirim.
67. D Y İnsanlar bana hiç yokken parladığımı söylerler.
68. D Y Sinirlendiğimde insanlara bağırırım.
69. D Y İğneleyici şakalarım beni zor durumda bırakır.
70. D Y O kadar öfkelenebilirim ki birilerine zarar verebilirim.
71. D Y Eşimi (ya da sevgilimi) o kadar kıskanırım ki buna dayanamıyorum.
72. D Y Küfürbaz olarak bilinirim.
73. D Y Birkaç kadeh içkiyle saldırganlaştığım söylenmiştir.
74. D Y Çok kuşkucu bir kişiyim.
75. D Y Cinsel isteklerim sıklıkla o kadar yoğundur ki gerçekten rahatsızlık yaratır.
76. D Y Kendimi bildim bileli endişeli biriyim.
77. D Y Her zaman endişelenecek bir şey bulurum.

78. D Y Başkalarının ufak tefek saydığı günlük şeyler hakkında endişelenir dururum.
79. D Y Endişelenmenin önüne geçemiyorum.
80. D Y Birçok insan bana bu kadar endişelenmememi söylemiştir.
81. D Y Zorda kaldığımda çoğu kez kafam durur, bloke olurum.
82. D Y Gevşemeyi beceremiyorum.
83. D Y Sık sık içimde huzursuz bir kıpırtı hissederim.
84. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda sıklıkla ellerim titrer.
85. D Y Sık sık midem bozulur.
86. D Y Heyecanlandığımda ishal olabilirim.
87. D Y Heyecanlandığımda sıklıkla bulantı hissederim.
88. D Y Heyecanlandığımda tuvalete dah sık gitmek zorunda kalırım.
89. D Y Birisi eve geç kaldığı zaman başına bir kaza gelmiş olabileceğinden korkarım.
90. D Y Sıklıkla ailemden birileri ciddi bir hastalığa yakalanacak diye çok korkarım.
91. D Y Devamlı olarak aile üyelerinden biriyle ilgili kötü bir haber alacakmışım gibi geliyor.
92. D Y Uykum dinlendirici değil.
93. D Y Sıklıkla uykuya dalmakta güçlük çekerim.
94. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda hemencecik başım ağrır.
95. D Y Zor durumda kaldığımda, sıkıldığımda göğsüm sıkışır.
96. D Y Kendimi güvende hissetmiyorum.
97. D Y Günlük işleyişteki küçük değişiklikler bile beni çok zorlar.
98. D Y Araba kullanırken yanlış herhangi bir şey yapmasam bile, polis beni durduracakmış gibi bir korku duyarım.
99. D Y Ani sesler beni kolayca irkiltir.

EK 5-ALDA LİTYUMA YANIT DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

A Kriteri

A kriteri klinik iyileşme ve tedavi arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılır. Puanlama, doz ve süre yönünden yeterli tedavi sürecine karşılık gelmelidir. Hastalık aktivitesi sıklık, şiddet ve atak süresi ile değerlendirilmelidir.

- 10= Tam yanıt, yeterli tedavi sırasında nüks yok,rezidüel semptom yok, tam fonksiyonel iyileşme
- 9= Çok iyi yanıt, nüks yok, fakat hastanın herhangi bir müdahale gerektirmeyen minimal rezidüel semptomu var (geçici anksiyete, uyku bozukluğu, disfori, irritabilite)
- 8= Çok iyi yanıt, hastalık aktivitesi %90'dan daha fazla azalmış
- 7= İyi yanıt, hastalık aktivitesinde %80-90 azalma
- 6= İyi yanıt, hastalık aktivitesinde %65-80 azalma
- 5= Orta derecede yanıt, hastalık aktivitesinde %50-65 azalma
- 4= Orta derecede iyileşme, hastalık aktivitesinde %35-50 azalma
- 3= İlimli iyileşme, hastalık aktivitesinde %20-35 azalma
- 2= Hafif iyileşme, hastalık aktivitesinde %10-20 azalma
- 1= Minimal iyileşme, hastalık aktivitesinde %0-10 azalma
- 0= Değişiklik yok ya da kötüleşme

A Kriteri puanı: _____

B Kriteri

B Kriteri klinik iyileşme ve tedavi arasında nedensel bir ilişki olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Her madde 0,1 veya 2 puan olarak hesaplanır.

B1. Tedavisiz hastalık dönemi sayısı

- 0= 4 ya da daha fazla hastalık dönemi
- 1= 2 ya da 3 hastalık dönemi
- 2= 1 hastalık dönemi

B1: _____

B2. Tedavisiz hastalık dönemi sıklığı

- 0= Ortalama yüksek arası: hızlı döngülüğü içeren
1= Düşük, ortalama 3 ya da daha fazla yıl spontan remisyonlar
2= Sadece 1 dönem, nüks riski belirlenemiyor

B2: _____

B3. Tedavi süresi

- 0= 2 ya da daha fazla yıl
1= 1-2 yıl
2= 1 yıldan az

B3: _____

B4. Stabil dönem(ler)deki tedavi uyumu

- 0= Mükemmel, örneğin ilaç düzeyleri terapötik aralıkta
1= İyi, %80'den fazlası terapötik aralıkta
2= Zayıf, %80'den az terapötik aralıkta, tekrarlayan yetersiz tedavi

B4: _____

B5. Stabil dönemde ek ilaç kullanımı

- 0= Nadir, seyrek olarak uyku için ilaç kullanımı(haftada 1 veya daha az)
1= Koruma için düşük doz antidepresan ya da antipsikotik kullanımı veya uyku için uzun dönemli ilaç kullanımı
2= Uzun süreli veya sistematik antidepresan ya da antipsikotik kullanımı

B5: _____

B Kriterleri toplam puanı _____

Toplam ölçek puanı _____

(A'dan B'yi çıkararak hesaplanır)