



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK İLE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. OKTAY KOCABAŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Levent SEVİNÇOK

AYDIN-2017

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK İLE ANKSİYETE
BOZUKLUKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. OKTAY KOCABAŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Levent SEVİNÇOK

AYDIN-2017

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimlerini aktaran ve tezimin oluşmasında büyük katkıları olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Levent SEVİNÇOK'a, bu süreçte bana mesleki bilgilerini aktaran, desteğini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Çağdaş Öykü MEMİŞ'e sonsuz teşekkür ederim. Aynı şekilde, uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgilerini, her türlü katkılarını, zamanlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ferhan DEREBOY, Prof. Dr. Çiğdem DEREBOY, Prof. Dr. Mehmet ESKİN, Doç. Dr. Vesile ALTINYAZAR, Yrd. Doç. Dr. Bilge DOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Yaşan Bilge ŞAİR'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimimde önemli bir yer tutan dış rotasyonlarım sırasında her türlü mesleki birikimlerini ve misafirperverliklerini sunan başta Prof. Dr. Ali AKYOL olmak üzere Prof. Dr. M. Cengiz TATAROĞLU, Prof. Dr. Nefati KIYLIOĞLU, Doç. Dr. Ayça ÖZKUL, Yrd. Doç. Dr. Utku Oğan AKYILDIZ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet ŞAİR ve tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına; başta Yrd. Doç. Dr. Hatice AKSU olmak üzere Yrd. Doç. Dr. Sibelnur AVCİL, Yrd. Doç. Dr. Sevcan KARAKOÇ ve tüm Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına ve başta Yrd. Doç. Dr. Mücahit AVCİL ve Yrd. Doç. Dr. Bekir DAĞLI olmak üzere tüm Acil Servis çalışanlarına teşekkürü borç bilirim. Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor, psikolog, hemşire, diğer personel arkadaşlarıma ve kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm hastalarıma teşekkür ederim.

Dr. Oktay KOCABAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
EKLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Bipolar Bozukluk (BPB)	2
2.1.1. Tarihsel Gelişim	2
2.1.2. Tanım ve Sınıflandırma	4
2.1.3. Epidemiyoloji, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	12
2.1.4. Semptomatoloji ve Gidiş	14
2.1.5. Düzenleyici Nörotransmitterler	20
2.1.6. Nörogörüntüleme.....	22
2.1.7. Genetik	23
2.1.8. Nöroimmunoloji	24
2.2. Bipolar Bozuklukta Ek Tanı Kavramı	25
2.2.1. Anksiyete Bozukluğu Ek Tanısı	26
2.2.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk Ek Tanısı	28
2.2.3. Yaygın Anksiyete Bozukluğu Ek Tanısı	31
2.2.4. Panik Bozukluk Ek Tanısı	32
2.2.5. Travma Sonrası Stres Bozukluğu Ek Tanısı.....	34
2.2.6. Sosyal Anksiyete Bozukluğu Ek Tanısı	35
2.2.7. BPB ve AB Birlikteliğini Açıklamaya Yönelik Model Önerileri	36

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Örnekleme	38
3.2. Veri Toplama Araçları.....	38
3.2.1. Klinik Tanı ve Değerlendirme	38
3.3. Kullanılan Ölçekler.....	39
3.3.1. DSM-IV Eksen I Tanıları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I).....	39
3.3.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	39
3.3.3. Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ)	40
3.4. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1. Örneklemin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	41
4.2. BPB Tanılı Hastalarda AB Ek Tanı Sıklığı.....	42
4.3. Şu Anda AB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması	44
4.4. Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	47
4.5. Yaşam Boyu SAB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	50
4.6. Yaşam Boyu OKB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	53
4.7. Yaşam Boyu YAB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	56
5. TARTIŞMA.....	59

5.1. BPB Tanılı Hastalarda AB Ek Tanı Sıklığı	59
5.2. BPB Tanılı Hastalarda Şu Anda AB Ek Tanısı	62
5.3. BPB Tanılı Hastalarda Yaşam Boyu AB Ek Tanısı	64
5.4. BPB Tanılı Hastalarda Yaşam Boyu SAB Ek Tanısı	69
5.5. BPB Tanılı Hastalarda Yaşam Boyu OKB Ek Tanısı	71
5.6. BPB Tanılı Hastalarda Yaşam Boyu YAB Ek Tanısı	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
ÖZET	80
ABSTRACT	82
KAYNAKLAR	84
EKLER	107

TABLO DİZİNİ

Tablo I: Örneklemin sosyodemografik ve klinik özellikleri	41
Tablo II: BPB hastalarında şu anda ve yaşam boyu AB ek tanı sıklığı.....	44
Tablo III: Şu anda AB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması.....	46
Tablo IV: Yaşam boyu AB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması	49
Tablo V: Yaşam boyu sadece SAB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması	52
Tablo VI: Yaşam boyu sadece OKB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması	54
Tablo VII: Yaşam boyu sadece YAB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması	57

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: BPB hastalarında AB ek tanı dağılımı43

Şekil 2: BPB hastalarında saptanan AB ek tanı oranları43



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BPB	: Bipolar Bozukluk
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
UPB	: Unipolar Bozukluk
UPD	: Unipolar Depresyon
AB	: Anksiyete Bozukluğu
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
PB	: Panik Bozukluk
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
SAB	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
ÖF	: Özgül Fobi
DSM	: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ICD	: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
BTA	: Başka Türü Adlandırılmayan
ECA	: Epidemiyolojik Catchment Area
STEP-BD	: The Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder
SCID-I	: The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

EKLER DİZİNİ

Ek 1: Sosyodemografik Klinik Veri Formu	107
Ek 2: Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	109
Ek 3: Young Mani Değerledirme Ölçeği (YMDÖ).....	111



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu araştırmanın amacı Bipolar Bozukluk (BPB) hastalarında Anksiyete Bozukluğu (AB) ek tanı oranlarını belirlemek, eşlik eden AB'nin sosyodemografik değişkenler ile ilişkisini araştırmaktır. Aynı zamanda BPB'ye eşlik eden AB'nin, BPB klinik şiddetine etkisi, AB'nin eşlik edip etmemesine göre BPB gidişi ve eşlik eden AB'nin hastalık üzerine etkisi incelenecektir. Literatür bilgileri değerlendirildiğinde BPB'de yaşam boyu ve şu anda AB ek tanı oranları belirlenmiş ve AB ek tanısının sosyodemografik değişkenler ile ilişkisi ve BPB klinik özelliklerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca her bir AB için yapılmış farklı çalışmalarda ek tanı durumunun sosyodemografik değişkenler ile ilişkisi ve klinik özelliklere etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda yapılan değerlendirmelere ek olarak yaşam boyu ve şu anda eşlik eden AB tanısı ile BPB, sosyodemografik ve klinik değişkenler ile ilişkileri incelenecektir. Böylece eşlik eden her bir AB [Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB), Panik Bozukluk (PB), Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), Sosyal Anksiyete Bozukluğu (SAB), Özgül Fobi (ÖF)] ayrı ayrı tek bir çalışma altında değerlendirilmiş olacaktır. Elde edilecek verilerin bu alanda önemli bulgular sağlayacağı ve daha sonra yapılacak araştırmalar için ciddi bir veri ve başvuru kaynağı olabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tarihsel Gelişim

Yaklaşık olarak 2500 yıldan bu yana duygudurum bozuklukları en sık görülen hastalıklar arasında tanımlanmıştır. Depresyon ve maninin tarihçesinin antik Yunan ve Roma dönemlerine kadar uzandığı bilinmektedir. Maninin melankoli ile ilişkisi 2000 yıldır bilinmektedir (1). Romalı Aurelianus, melankolide saldırganlığın önemli bir rolünün olduğunu ve intihar ile ilişkisi olduğunu vurgulamıştır. Homeros İlyada destanında, öfke ve gazap anlamına gelen "mani" sözcüğünü kullanmıştır (2). Latin ve Yunan eserlerinde ağır depresyon ve taşkınlık nöbetleri geçiren kişiler tanımlanmıştır (3). Mani ve melankoli kavramları ilk kez sistematik olarak Hipokrat (M.Ö. 460 - 357) tarafından tanımlanmıştır. Hipokrat "kara safra" olarak ilişkilendirdiği melankoliyi "iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, çabuk sinirlenme ve huzursuzluk" hali olarak tanımlamıştır (4). Beden sıvıları ile insanın duygudurumu arasında bağlantı kurmuş, hafif kanlı mizaç, ağır kanlı mizaç, kara sevdalı mizaç ve irritabl mizaç olarak birbirinden farklı mizaç türleri tanımlamıştır (5). Bununla birlikte anksiyete ve depresif durumlar arasındaki bağlantılar Hipokrat tarafından tanımlanmıştır (2).

Grek literatüründe, mani ve/veya depresyona yatkın mizacın kinik etkilerinin fizyolojik bir bozukluğa bağlı olduğu kabul görmüştür (3). Milattan sonra birinci yüzyılda eski Yunanlılarda Soranus, yüksek duygudurumla kendini belli eden bir "delilik" durumunun melankoliyle bağlantısına dikkat çekmiştir (6). Soranus maniyi kimi hastalarda melankoliyle nöbetleşe seyreden, azalıp çoğalan bir hastalık olarak; kimi zaman da sürekli uyanık olma hali ve aynı dönemde birbirinin yerini alan kızgınlık ve neşe, isteksizlik ve hüznün halleri olarak tanımlamıştır. Bu tanımlama günümüzdeki mikst atak tanımının ön habercisi niteliğindedir (3, 7). Kapadokyalı Aretus milattan sonra yaklaşık 150 yılında melankoli ve mani arasında bir ilişki olduğunu gözlemlemiş ve "Bana öyle geliyor ki melankoli, maninin başlangıcı ve bir parçasıdır" diyerek aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki durumu yaşadıklarını söylemiştir (1, 8, 9). Öforik maniyi çağdaş psikiyatride bildiğimiz haliyle tanımlayan Aretaeus, bu temelden gelişen daha ciddi taşkınlık

durumlarını da betimlemiştir (1, 10). İlk kez W. Griesinger tarafından dönemsels hastalık kavramı gündeme getirilmiştir (11).

Klinik tarihçiler BPB kavramının 19. yüzyılda geliştiğini ileri sürmektedir ve bu dönemde akıl hastalarının hastane yatışları başlamıştır (10). Yatan hastaların gözlemlenmesi ile birlikte bazı psikotik hastaların diğer hastalardan farklı olarak kendiliğinden iyileştiği ya da hastalığın birbirine zıt şekiller içinde dalgalanan bir kliniğe sahip olduğu saptanmıştır. Bu gözlemler Philippe Pinel tarafından akıl hastanelerinde yapılan reformlar neticesinde ortaya çıkmıştır. 17. yüzyılda Pinel akıl hastalarının tedavileri sırasında klinik gözlem yapılmasının ve vaka raporları yazılmasının gerekliliğini dile getirmiştir ve böylelikle Fransız psikiyatristler aynı hastayı farklı ataklar sırasında uzunlamasına takip etme şansı elde etmişlerdir. Böylelikle hastalığın başlangıcı, gidişi ve sonucunun göz önünde bulundurulmasını öneren Hipokratik yaklaşımın uygulanmasıyla hastalık süreçleri açıklık kazanmaya başlamıştır (2).

Falret 1854 yılında, bazı psikotik hastaların diğerlerinden farklı bir şekilde kendiliğinden iyileşmeler gösterdiğini, hastalığın periyodik olarak tekrarladığını gözlemlemiş ve bu hastalıklara "folie circulaire-sirküler delilik" adını vermiştir. Aynı yıllarda Baillarger aynı durumu tanımlamak için "folie a double forme-çift biçimli delilik" terimini kullanmıştır (8). "Folie circulaire-sirküler delilik" kavramı dünyada geniş oranda kabul görmüş ve bilimsel dergilerde yer almaya başlamıştır. Alman ve Fransız psikiyatri hekimleri melankoli ve maninin farklı çeşitlerini ve klinik belirtilerini tanımlamışlardır. 1896 yılında Emil Kraepelin, fonksiyonel psikozları "dementia prekoks" ve "manik-depresif psikoz" olarak ikiye ayırmış ve hastalığın belirtilerini, gidiş ve sonlanışının tanımlanmasını ve tüm klinik varyasyonları Psikoz Manik Depresif (PMD) adı altında tanımlamıştır (1, 12). Bu açıdan değerlendirildiğinde, manik depresif hastalığı tanımlayan ilk kişi Kraepelin'dir. Manideki temel patolojiyi ruh halinde yükselme ile mental ve fiziksel işlevlerde artma, depresyondaki temel patolojiyi ise ruh halinde düşme ile mental ve fiziksel işlevlerde yavaşlama olarak tanımlamıştır. Kraepelin manik-depresif hastalık için üç önemli tanı ölçütü olarak; depresyon ya da öfori şeklinde yoğun emosyonel tonus, daha önceki sağlıklı işlevselliğe geri dönebilme, hastanın yaşamı boyunca tekrarlayan birçok atağının olması gibi özellikleri belirlemiştir (11). Böylelikle sadece melankolinin ve maninin bütün çeşitlerini gruplandırmakla kalmamış, manik depresif rahatsızlığı nozolojik olarak ve

bir hastalık olarak ortaya koymuş ve rol oynayan biyolojik etkenler üzerinde durmuştur (2, 8). Karma durumları ilk tanımlayan kişi yine Kraepelin'dir. Daha sonra 1930'larda Bleuler depresif ve manik semptomlar ile seyreden bu hastalığı "affektif bozukluklar" başlığı altında toplamıştır (1). 1938'de elektrokonvulzif tedavinin keşfedilmesi ve depresyon üzerine olumlu etkisi, kafa travmalarının ardından depresyon ve mani benzeri klinik tabloların oluşması, dikkatleri bu hastalardaki subkortikal düzensizliğin önemine çekmiştir. Ardından antipsikotiklerin, antidepresanların ve lityumun bu hastalıklar için kullanıma girmesi; birçok biyokimyasal kuramın öne sürülmesine neden olmuştur (7, 13). Leonard K. 1959 yılında unipolar ve bipolar hastalık ayrımını yaparak halen güncel kullanımda olan bipolarite kavramını klinik kullanıma kazandırmıştır. Unipolar hastalığı sadece depresif ataklar ile seyreden tablo, bipolar hastalığı ise manik ve depresif ataklar ile ya da sadece manik ataklar ile seyreden tablo olarak tanımlamıştır (14). 1970'de psikopatolojilerin sınıflandırılması ile ilgili önemli çalışmalar yapılmış bipolar bozukluk ve major depresyon ayrı olarak ele alınmaya başlanmıştır (7).

2.1.2. Tanım ve sınıflandırma

BPB, belirli bir düzen olmaksızın tekrar eden depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) ataklarla seyreden ve ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı duygudurumu (ötimi) haline dönebildiği süreğen bir hastalıktır (11). BPB, zaman zaman yükselmiş (mani, hipomani) ve çökkün (depresyon) duygudurum değişiklikleri, dürtüsellik ve riskli davranışlar (madde kötüye kullanımı, aşırı para harcama, cinsel istek artışı) ile karakterizedir. Sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma, intihar riski, sık tekrarlar gibi nedenlerle hasta ve çevresindekilerin yaşamını olumsuz etkiler (15, 16). BPB çoğu kaynakta bipolar affektif (duygulanım) bozukluk olarak isimlendirilmesine rağmen, bu bozukluklarda önemli patoloji kişinin o anki emosyonel içeriğinin dışavurumu olan "affekt"te değil kişinin sürekli içsel durumu olan "mizaç"tır (duygudurum, mood) (17).

Majör Depresif Bozukluğun (MDB) ve BPB'nin iki ayrı hastalık olduğu ilk defa 1980 yılında DSM'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (18) resmi sınıflandırma kapsamına alınmıştır (19). "Affektif bozukluklar" tanımlaması kabul edilmiş ve affektif bozukluklar kapsamında BPB ile depresyon arasında ayrım yapılmıştır. Dunner ve arkadaşlarının (20) önerisiyle BPB kendi içinde BPB-I ve BPB-II olarak iki alt

tipe ayrılmıştır. DSM-III-R (21) ile birlikte affektif bozukluklar tanımı yerine halen tanı sınıflamalarında kullanılan "duygudurum bozuklukları" tanımı gündeme gelmiştir (22). Sadece şimdiki durumla sınırlı kalmaması ve sürekli bir emosyonel durumu tanımlaması nedeniyle duygudurum bozuklukları tanımı kabul edilmiştir (1, 23). 1994 yılında DSM-IV sınıflandırmasında bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk şeklinde dörde ayrılmıştır. DSM-IV antidepresan tedavinin yol açtığı manik nöbetleri "maddenin neden olduğu manik epizod" tanımı altında ayrıca ele alarak, bunları bipolar I bozukluğunun içine dahil etmemiştir. Öte yandan mikst ve hipomanik epizodlar için de ayrı ölçütler getirilmiştir. 2000 yılında yapılan DSM-IV-TR sınıflandırmasında da DSM-IV'teki sınıflandırma esas alınmıştır (11).

DSM-IV-TR "Duygudurum Bozuklukları" başlığı altında şu tanımları getirmiştir (24);

1. Depresif Bozukluklar

- MDB
- Distimik Bozukluk
- Başka Türlü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk

2. Bipolar Bozukluklar

- BPB-I*
- BPB-II**
- Siklotimik Bozukluk***
- Başka Türlü Adlandırılmayan BPB****

3. Diğer Duygudurum Bozuklukları*****

- Genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu
- Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu
- Başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu

*BPB-I: Bir ya da daha fazla manik ya da karma (mikst) tip dönem geçirilmesi.

**BPB-II: En az bir majör depresif dönem ile en az bir hipomanik dönemin varlığı

***Siklotimik Bozukluk: Manik dönem ölçütlerine ulaşamayan (hipomanik) ve majör depresif dönem ölçütlerine ulaşamayan depresif belirtilerin, süregelen bir şekilde sürmesi.

****Başka Türü Adlandırılmayan BPB: Herhangi özgül bir BPB'nin tanı ölçütlerini karşılamayan, bipolar özellikler gösteren bozukluklar.

*****Genel Tıbbi Duruma ya da Madde Kullanımına Bağlı Duygudurum Bozukluğu
Başka Türü Adlandırılmayan Duygudurum Bozukluğu: Duygudurumu belirtileriyle giden ancak herhangi özgül bir duygudurum bozukluğunun tanı ölçütlerini karşılamayan bozukluklar.

BPB-I tanısı için manik atağın görülmesi gereklidir. Çoğu zaman daha önce bir ya da birden çok depresif atak görülmüştür. Tanı için depresif atağın görülmesi gerekli değildir. Manik ya da depresif ataklar, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi, ilaç kötüye kullanımı ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir (11). BPB-II bazen hipomanik ataklarla giden yineleyici (rekürren) majör depresif epizod olarak da isimlendirilir. Manik ya da depresif ataklar bir yıl içinde dörtten fazla izleniyorsa, bu duruma hızlı döngülü BPB adı verilmektedir (11).

DSM-IV'e göre manik dönem tanısı konması için en az bir hafta boyunca kabarmış, taşkın ya da irritabl duygudurumun bulunması gerekir. Manik dönemler benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyözite, uyku gereksiniminde azalma, basınçlı konuşma, fikir uçuşmaları, distraktibilite (dikkatin çelinebilirliği) amaca yönelik etkinliklerde artma ya da psikomotor ajitasyon ve kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere katılma ile karakterizedir. Manik epizoda psikotik belirtiler eşlik edebilir ve şiddetli olgularda çoğunlukla yatarak tedavi gerekir (25).

Depresif duygudurum ve ilgi kaybı ya da zevk alınan etkinliklerden artık zevk alınmıyor olması, depresyonun ana belirtileridir. Depresyondaki hastaların hemen hepsi görevlerini yapmakta zorluk doğuran, okulda ve işte başarısızlıkla sonuçlanan bir enerji

azlığından ve yeni tasarılar kurmak için istek azlığından yakınırırlar (7). Hastaların yaklaşık %80'i uyku sorunlarından şikayet ederler. Genellikle erken uyanırlar (terminal insomnia) ve gece sık sık uyanırlar ve "sorunlarıyla" ilgili olarak düşüncelere dalarlar. Hastaların bir çoğunda iştah azalması ve kilo kaybı mevcuttur. Ancak bazı hastalarda iştah artması ve aşırı uyuma görülebilir. Bu hastaların, özellikle bu semptomlarına yoğun bir anksiyete eşlik ettiği zaman, atipik depresyonlarının olduğundan söz edilir. Anksiyete, depresyonun sık görülen bir semptomudur ve depresyondaki hastaların %90 kadarını etkiler. Diğer vejetatif semptomlar arasında menstruasyon bozuklukları ve cinsel ilgide azalma gibi semptomlar vardır (26). Hastaların yaklaşık yarısı semptomlarının diurnal değişkenlik gösterdiğini tanımlar. Bu hastaların semptomlarında sabah bir artma ve akşama doğru bir azalma görülür. Düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yeteneğinde azalma ve düşünce bozuklukları gibi kognitif semptomlar görülebilir (7). Depresyondaki hastaların yaklaşık üçte ikisi intihar etmeyi düşünür ve %10-15'i intihar girişiminde bulunur. Hastalar genellikle düzelmeye başladıkları ve intiharı tasarlayabilecek ve bunu uygulayabilecek gücü kendilerinde buldukları zaman intihar girişiminde (paradoks intihar) bulunurlar (7). Psikomotor retardasyon en sık görülen semptomdur. Hastanın hareketlerinde yavaşlama, yüz ifadesinde donuklaşma, bakışlarında sabitleşme saptanır. Kaşları arasında dikey yerleşimli kırışıklıklar görülür (omega bulgusu). Ancak, özellikle yaşlı hastalarda, psikomotor ajitasyon da görülebilir. Kendilerine bakımları çok düşük olmamakla birlikte bunu önemsemeyen bir tutum içinde olabilirler (7). Unutkanlık, depresif hastaların tipik bir yakınmasıdır. Unutkanlığın, dikkatini ve düşüncelerini toplama ve belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma güçlüğü ile ilişkisi olduğu düşünülür (7). Düşünce içerikleri genellikle, hezeyan düzeyinde olmayan, kayıp, pişmanlık, suçluluk, intihar, ölüm düşünceleri ile yüklüdür. Sık karşılaşılan temalar, umutsuzluk, karamsar düşünceler, kişisel yetersizlik, karar vermede güçlütür. Benlik saygıları azalmıştır. Psikotik depresyonda duygudurumla uyumlu hezeyanlar olarak, suçluluk, günahkarlık, değersizlik, yoksulluk, perseküsyon, somatik ve nihilistik hezeyanlar görülebilir (26). Depresif dönemlerin süresi çoğunlukla daha uzun sürer ve şiddeti değişkendir. Kesitsel olarak bakıldığında bipolar depresyon, bipolar olmayan depresyona göre pek çok yönden farklılık gösterir. Bipolar depresyonu olan hastalar, bipolar bozukluğu olmayan depresyonlu hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla psikomotor retardasyon ve toplam uyku süresi, intihar girişimleri, sanrı ve varsanırlar, birden kapanma türü depresyonlar, postpartum başlangıç,

bölünmüş REM uykusu, hastalık dönemleri arası değişkenlik ve dönem içi duygudurum oynaklığı gösterirler. Öte yandan anksiyete, aşırı öfke dışavurumları, bedensel yakınmalar, psikomotor ajitasyon, ağrıya duyarlılık ve kilo kaybının da bipolar olmayan depresyonlarda daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (27). Hastaların üçte birinden fazlasının, belirtilerin başlamasından yaklaşık 10 yıl sonra doğru tanı aldığı bilinmektedir (28). Yanlış veya gecikmiş tanı durumlarında subsendromal depresif belirtiler ortaya çıkabilmekte veya dönemler arası iyileşme kalitesinde bozulma görülebilmektedir (29).

Duygudurum bozukluklarında, klinik tablolar arasında dönüşümler görülebildiğinden bu bozuklukların tanı sistemlerinde yer aldığı biçimiyle bipolar ve unipolar gibi kesin sınırlarla ayrılmasının doğru olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu ayrımın arada kalan olguları tanımlamada da yetersiz kaldığı üzerinde durulmaktadır. DSM tanı sınıflamaları dışında, bu alanda yapılan çalışmalarda tanı sınıflaması dışında kalan farklı klinik durumlar olduğu bildirilmiştir. Tanı sistemlerindeki BPB sınıflandırmasına en fazla katkı ve eleştiri Akiskal tarafından yapılmıştır. Akiskal, DSM'deki BPB sınıflandırmasını genel anlamda yetersiz olması, bazı noktalarda ise tutucu olması nedeniyle eleştirmektedir. Bipolar ve Unipolar depresyonun aynı şekilde tanımlanmış olması, "ılımlı bipolar" bozuklukların yeterince ele alınmamış olması, karma tip dönemler için depresif ve manik dönem ölçütlerinin tam karşılanmasının gerekmesi, ailede BPB öyküsüne yer verilmemesi ve mizaç özellikleri üzerinde durulmaması Akiskal'ın eleştirdiği bazı noktalardır. Unipolar/bipolar ayrımı arasında hala daha tanımlanmamış duygudurum bozukluklarına dikkat çekmektedir. Kısa depresif dönemle giden kronik hipomanik olan hastalardan, akrabaları arasında BPB olan depresif hastalara kadar yeterince tanımlanmamış klinik durumları bir araya toplamış ve "Bipolar Spektrum" kavramını gündeme getirmiştir. BPB-I ve BPB-II'nin dışında farklı klinik özellikleri olan ara gruplar olduğundan söz etmiştir. Sağaltımla ortaya çıkan hipomanik kaymanın BPB olduğu, karma maniler kadar karma depresyonların da varlığı, BPB-II'de depresyonun belirgin rolü ve kişilik bozuklukları ile BPB arasındaki ilişki Akiskal'ın üzerinde durduğu diğer konulardır (16). Hipertimik mizaç ve/veya BPB aile öyküsü varlığında tekrarlayan depresif dönemlerle giden durumlar için "yalancı unipolar" tanımını kullanmış ve bunların tüm unipolar depresyon hastalarının %10-20'sini oluşturduğunu bildirmiştir (30). Ayrıca

hastanın o anlık durumuna göre bir sınıflamada yer almasının yanılıya neden olacağını belirtmektedir.

Akiskal'ın sınıflama sistemlerinden farklı olarak öne sürdüğü bipolar spektrum sınıflandırması aşağıdaki gibidir;

*BPB-½: Şizobipolar bozukluk

*BPB-I: Manik-Depresif hastalık.

*BPB-I ½: Uzamış hipomani ve depresyon.

*BPB-II: Spontan hipomanik dönemler ve depresyon.

*BPB-II ½: Siklotimiye eklenmiş depresyon.

*BPB-III: Depresyon ve antidepresan ya da somatik sağaltımla ilişkili hipomani.

*BPB-III½: Madde ve/veya alkol kullanımıyla ilişkili duygudurum dalgalanmaları.

*BPB-IV: Hipertimiye eklenen depresyon.

DSM-V'te BPB'nin tanımlamalarına bakıldığında bazı farklılıklar gözlenmektedir (31). DSM-IV-TR'de "Duygudurum Bozuklukları" isimli bölümün başında ataklar (episodes) tanımlandıktan sonra bölüm "Depresif Bozukluklar" ve "İki uçlu Bozukluklar" şeklinde iki alt gruba ayrılmıştı. DSM-V'te ise DSM-IV-TR'deki "Duygudurum Bozuklukları" bölümü kaldırılmış onun yerine "İki uçlu ve İlişkili Bozukluklar" ve "Depresif Bozukluklar" şeklinde iki ayrı bölüm konulmuştur. Bu değişiklikle iki uçlu bozukluklarla depresif bozukluklar birbirlerinden bölüm olarak ayrılmıştır. Bu ayırma birazda onların farklı grup bozukluk olarak kabul edilmelerinin bir sonucudur. Gerçekten de bu iki grup bozukluklarda uygulanan farmakolojik tedavi algoritmaları da farklıdır. DSM-IV-TR'de "Duygudurum Bozuklukları" bölümünün başında "Majör Depresif Atak", "Manik Atak", "Mikst Atak" ve "Hipomanik Atak" ayrı ayrı açıklanmış sonra bozukluklar bunlara referans verilerek ele alınmıştır. DSM-V'te ise "İki uçlu Bozukluklar" için atak tanımlamaları her bir bozukluk için o bozukluğun içerisinde belirtilmiştir. Bu değişiklik daha iyi bir anlatım oluşmasını sağlamıştır. DSM-IV-TR'deki atak tanımlamaları sanki bozukluk tanımlamalarıymış gibi yanlış bir izlenim

uyandırıyor. DSM-IV-TR'de manik ve hipomanik atakların A grubu tanı ölçütlerinde yalnızca kabarmış bir duygudurumdan bahsedilmekteydi. DSM-V'te ise "Manik" ve "Hipomanik" atakların A tanı ölçütlerinin karşılanması için yalnızca kabarmış bir duygudurumun değil aynı zamanda etkinlik ve enerjide de bir artışın bulunması gerekmektedir. Bu değişiklik de tanıdaki doğruluğunun ve güvenilirliğinin artırılmasını sağlamıştır. DSM-IV-TR'de "Manik", "Hipomanik", "Majör Depresif", ve "Mikst" biçiminde dört atak tanımlanmıştı. DSM-V'te ise "Mikst Atak" kaldırılmış, bunun yerine Manik ya da Hipomanik ataklar için "Mikst özelliği" getirilmiştir. Ancak buradaki mikst belirleyicisi için DSM-IV-TR'deki gibi tam bir "Majör Depresif Atığın" özelliklerinin sağlanması gerekmemektedir. "Mikst" özellik için bazı majör depresif belirtilerin yer aldığı ayrı bir tanı ölçüt kümesi oluşturulmuştur. DSM-V'te "Mikst Atığın" kaldırılıp yerine "Mikst Özellik" belirleyicinin getirilmesi ile hem daha iyi bir organizasyon sağlanmış hem de "Mikst özelliğin" tanı ölçütleri daha güvenilir ve geçerli hale getirilmiştir.

Bu değişiklikler göz önüne alındığında DSM-V'te BPB'yi de içeren duygudurum sınıflaması aşağıdaki gibi olmuştur;

1. Duygudurum dönemleri
 - a. Majör Depresif dönem
 - b. Manik dönem
 - c. Hipomanik dönem
2. Depresif Bozukluklar
 - a. Majör Depresif Bozukluk
 - i. Tek dönem
 - ii. Yineleyici
 - b. Yıkıcı Duygudurum Disregülasyon Bozukluğu
 - c. Süreğen Depresif Bozukluklar
 - d. Premenstrüel Disforik Bozukluk
 - e. BTA Depresif Bozukluk
3. Bipolar Bozukluklar
 - a. BPB-I
 - i. Tek Manik dönem

- ii. En Son dönem Hipomanik
 - iii. En Son dönem Manik
 - iv. En Son dönem Depresif
 - v. En Son dönem Belirlenmemiş
 - b. BPB-II
 - c. Siklotimik Bozukluk
 - d. BTA BPB
4. Diğer Duygudurum Bozuklukları
- a. Diğer Tıbbi Duruma Bağlı Duygudurum Bozukluğu
 - b. Madde Kullanımının Yol Açtığı Duygudurum Bozukluğu
 - c. BTA Duygudurum Bozukluğu

BPB, ICD-10'da (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) F-31 kodu ile yer almıştır (32). Kısaca hastanın ruh hali ve aktivite düzeyleri üzerinde, enerji ve aktivitede artış ve kabarmış duygudurum (hipomani veya mani) ile enerji ve aktivitede azalma ve çökkün duygudurum (depresyon) gibi durumlara dayanan anlamlı düzeyde rahatsızlık oluşturan iki ya da daha fazla atak ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

ICD-10'da BPB'nin başlıca dokuz tipi tanımlanmıştır:

- a. F31.0 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet hipomanik
- b. F31.1 Bipolar duygulanım bozukluğu, psikotik belirtisiz şimdiki nöbet manik
- c. F31.2 Bipolar duygulanım bozukluğu, psikotik belirtili şimdiki nöbet manik
- d. F31.3 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet hafif veya orta şiddetli depresyon
- e. F31.4 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet psikotik belirtisiz ağır depresyon
- f. F31.5 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet psikotik belirtili ağır depresyon
- g. F31.6 Bipolar duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet karışık
- h. F31.7 Bipolar duygulanım bozukluğu, remisyonda
- i. F31.8 Bipolar duygulanım bozuklukları, diğer
- j. F31.9 Bipolar duygulanım bozukluğu, tanımlanmamış

2.1.3. Epidemiyoloji, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

BPB yaşam boyu prevalansı %0.7-1.6 (ortalama %1.2) arasında değişmektedir. Bipolar spektrum olarak ele alındığında, bu oran %5'i geçmektedir (33-35). Yaşam boyu prevalans oranları erişkin popülasyonda BPB-I için %0.4-1.6 (ortalama %0.8), BPB-II için %0.5 olarak saptanmıştır (36-39). Tüm duygudurum bozukluklarının %10-20'sini BPB oluşturmaktadır (1).

BPB'de sıklık oranı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için 7.4-30/100.000 oranında saptanmıştır (37, 40, 41). BPB-I kadınlarla erkeklerde eşit oranlarda görülmesine karşın, BPB-II kadınlarda daha sık görülür (39, 42). Unipolar Depresyonun (UPD) BPB'ye oranı 10:1 ile 4:1 arasındadır (43). BPB'nin yaşam boyu yaygınlığı farklı ırk ve kültürlerde değişkenlik göstermez; bu da hastalığın çevresel faktörlerden bağımsız olduğunu göstermektedir (44, 45).

BPB'de ilk belirtilerin ortaya çıkması en sık 15-19 yaşları arasında ve ikinci olarak da 20-24 yaşları arasında olur (39, 46, 47). Genel olarak belirtilerin 20'li yaşlarda başladığı söylenebilir. Hastaların %20-30'unda ilk dönem 21 yaşından önce ortaya çıkarken, %10'unda 50 yaşından sonra başladığı bildirilmektedir (46, 48). Hastaların yaklaşık üçte birinde erken başlangıç (18 yaştan önce) görülmektedir (47). Epidemiyolojik Catchment Area (ECA) çalışmasında BPB için, ortalama başlangıç yaşı 21 olarak saptanmıştır. 15 yaş altındaki mani hakkında çok fazla çalışma mevcut değildir. Bu grupta BPB'nin tanısı, atipik özellikleri ve çocuklarda hiperaktif bozukluk birlikteliği yüzünden zor olmaktadır. Bu nedenle BPB'nin gerçek başlangıç yaşı halen belirsizdir. Genel olarak bakıldığında, BPB-I ve BPB-II'nin başlangıç yaşı birbirine yakındır, fakat BPB-II'de başlangıç yaşı hafifçe daha yüksek olmaya eğilimlidir (39).

Erkek ve kadın arasında başlama yaşı açısından fark saptanmamıştır (11, 37, 39, 49, 50). Yapılan araştırmalarda maninin ilk başlangıç yaşı erkelerde ortalama 24.4 yıl, kadınlarda 24.8 yıl bulunmuştur (16, 51). Ancak ilk yakınmalarla psikiyatriste başvurdukları dönemde bu hastaların %69'una tanı konamamaktadır (16). Ek tanı durumlarının fazla olması tanı koymayı güçleştiren en önemli etkenlerden biridir ve ilk belirtilerin ortaya çıkması ile BPB tanısı konulması arasında genellikle 5-10 yıllık bir ara bulunmaktadır (52, 53). Araştırmalarda elde edilen yaş grupları için yaş sınırlarının

belirlenmesi tartışmalı bir konudur. Başlangıç yaşı ile ilgili elde edilen birçok veri olmasına rağmen klinik, biyolojik ya da ailesel çalışmalarda kullanılan yaş sınırları için henüz mutlak eşik değerler elde edilememiştir (46).

Son zamanlarda yapılan birçok araştırmada, BPB-I başlangıç yaşına göre üç alt grupta kümelenmiştir (46, 54-58). Çalışmaların çoğunda erken başlangıçlı grup yaş ortalaması 17, orta yaş başlangıçlı grup yaş ortalaması 26, geç başlangıçlı grup yaş ortalaması 35-46 arası olarak saptanmıştır (46). Erken başlangıçlı hastalarda genetik faktörlerin daha büyük rol oynadığı gösterilmiştir. Psikotik özellikli ve karma dönemler, eş tanımlı durumlar, yaşam boyu panik bozukluk sıklığı, alkol madde kullanımı ve intihar davranışı daha fazla görülür (59, 60). Erken başlangıç daha ağır hastalık ve daha kötü prognoz gösterir ve bu durum bozukluğun kronik yapısı, duygudurum dengeleyicilere direnç, yüksek ek tanı ile ilişkilidir (61, 62).

BPB'nin %20-30'u 21 yaşından önce, %10'u 50 yaşından sonra başlar. İlk belirtiler nadir olmamakla beraber 60'lı yaşlarda ortaya çıkabilir. Bu tip olgularda etiyojide öncelikli olarak nörolojik (travma, neoplazmlar, multiple skleroz, epilepsi), infeksiyöz, inflamatuvar nedenler gibi organik nedenler düşünülmelidir (46, 63).

BPB, ırk ve cinsiyet farkı gözetmeksizin eşit dağılım gösterir (39). BPB her iki cinsiyette eşit oranda görülmesi sebebiyle hastalığındaki cinsiyet farklılıkları çok fazla araştırılmamıştır. Hastalığın yaşam boyu yaygınlığı kadın ve erkek arasında farklılık göstermemektedir ancak hastalığın dönemsel özellikleri ve seyrinde bazı cinsiyet farklılıkları bulunmaktadır. Manik dönemler erkeklerde, depresif dönemler kadınlarda daha siktir (64). Kadınlarda, karma durumlar ve hızlı döngü daha sık görülmektedir (11, 41, 65-69).

BPB-I kadınlarla erkeklerde eşit oranlarda görülmesine rağmen, BPB-II kadınlarda daha sık görülür ve toplumun %0.5'ini etkilemektedir (39, 42). Doğum sonrası dönemde BPB depresif dönemin sıklığı göreceli olarak yüksektir ve postpartum depresyon hastalarının çoğu BPB'ye sahiptir (39). Bununla birlikte, erkeklerde ilk başlangıç sıklıkla mani, kadınlarda ise depresyondur (1). BPB'si olan hastaların % 28'inde epizodlar mevsimsel özellikler gösterir.

BPB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında, BPB tanı riski %3-8 arasındadır (39). Normal popülasyonda ise bu oran çok daha düşüktür (%0.4-1.6). Hem anne hem de babada BPB varsa çocuklarında duygudurum bozukluğu gelişme olasılığının %50-75 arasında değiştiği bildirilmiştir (70, 71).

Sosyoekonomik düzeyi düşük gruplarda daha sık görülen UPD'nin aksine, BPB sosyal sınıfla çok ilişkili gözükmemektedir. Üst sosyoekonomik düzeyde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olmasına rağmen veriler kesin değildir (11, 65, 66).

BPB'de travma öyküsü ile ilgili yapılan çalışmalarda özellikle manik dönem sırasında hastaların hastalıkla ilişkili olumsuz yaşantılar yaşayabilecekleri ve travmatize olabileceklerini gösterdikleri gibi yaşanmış travmanın da BPB ataklarını tetikleyebileceğini göstermektedir (72, 73).

Ayrı yaşayan ya da boşanmış çiftlerde, BPB-I sıklığı ve hızlı döngülülük riski evli olanlara kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır (11, 65, 66). Fakat bu farklılık hastalığın erken başlangıcından ve hastalığın evlilikteki uyumsuzluklara neden olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (48). BPB olan hastalarda genel topluma oranla boşanma oranının üç kat fazla olduğu bildirilmektedir. Kessler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda, BPB'de evlenmemiş olma oranının topluma göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (74). Ailesinde BPB öyküsü olanlarda da hızlı döngülülük riski daha yüksektir (1).

2.1.4. Semptomatoloji ve gidiş

BPB, genelde ergenlik veya genç erişkinlik döneminde (ortalama 15-25 yaş) başlayan, önemli ölçüde ailesel geçiş gösteren, belirli bir düzen olmaksızın ataklarla seyreden bir hastalıktır. BPB-I ve BPB-II'nin başlangıç yaşları birbirine yakındır ancak BPB-II'nin biraz daha geç başladığı bildirilmektedir (39). BPB genellikle her iki cinsten de (kadınların %75'i erkeklerin %67'sinde) depresyonla başlar. Sıklıkla ilk manik dönem öncesi hastalar bir kaç depresif dönem geçirirler (19, 75). Hastaların %40-50'si ilk manik dönemden sonraki 2 yıl içinde ikinci manik dönemi yaşar. Major depresyon tanısı ile takip edilen hastaların %5-10 kadarı 6-10 yıl sonra manik bir dönem yaşarlar. Bu nedenle depresyon tanısı ile takip edilen hastalar bipolarite yönünden dikkatlice

değerlendirilmelidir. Hastalığın yıllar içindeki seyri olgulara göre değişkenlik gösterir. Yeterli ve uygun tedavi almamış birçok hastada yaşam boyu ortalama ondan fazla hastalık dönemi olduğu düşünülmektedir. BPB'de psikiyatrik ve fiziksel hastalık ek tanıları topluma göre daha sık görülmektedir ve intihar sonucu ölüm riski fazladır.

BPB-I bir ya da birden çok manik dönemin ya da karma dönemin ortaya çıkması ile belirli bir klinik seyir gösterir. BPB-II'de ise en az bir majör depresif dönem ve en az bir hipomanik dönem olmalı fakat manik ya da karma dönem bulunmamalıdır (24). Birçok hasta hem manik hem de depresif dönemler yaşarken, %10-20'si sadece manik dönemler yaşar (39). Manik ya da depresif dönemler, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi, ilaç kötüye kullanımı ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir (64). Klasik olarak manik dönemler ortalama iki ay olmak üzere en kısa, karma dönemler ise beş aydan bir yıla kadar uzayan süreleri ise en uzun süren dönemlerdir (76). Depresif dönemlerin uzunluğunun iki ile beş ay arasında olduğu söylenebilir (15, 77). Hastalığın uzunlamasına seyrinde görülen dönem sayısı, hastalığın süresine ve koruyucu sağaltıma verilen yanıtla bağlantılıdır. Hastaların çoğunluğu 20 senelik bir hastalık süresinde üçten fazla dönem yaşarlar. Hastalığın seyrinde döngü uzunluğunu ve sıklığını değerlendirmek daha güvenilir bir yöntemdir. Döngü, bir dönemin sonundan bir diğer dönemin başlangıcına kadar geçen süre olarak tanımlanır. Döngü uzunlukları 68 haftadan birkaç yıla uzanan bir yelpazede büyük farklılıklar göstermektedir (78). Bazı yazarlar hastalığın seyri sırasında döngülerin giderek kıaldığını bildirmektedir. BPB'si olan hastaların %28'inde epizodlar mevsimsel özellikler gösterir.

Manik dönem en az bir hafta veya hasta yatırılmak zorunda kalırsa daha kısa süren, olağan dışı ve uzun süreli yükselmiş ekspansif ve irritabl bir duygudurum dönemidir. Bu dönemde duygudurum alanında (yükselmiş, öforik ya da taşkın duygudurum), bilişsel alanda (grandiyözite ve psişik hızlanma), motor alanda (motor eksitasyon ve riskli davranışlar), somatik alanda (uyku gereksiniminde azalma ve libido artışı) gibi belirtiler gözlenir. Manik dönem klinik özellikleri içinde; psikomotor aktivitede hızlanma nedeniyle hızlı yüksek ve volümlü konuşma, araya girmenin zorlaştığı basınçlı konuşma, fikir uçuşması, fikir akışında hızlanma, hareketlerde hızlanma, cinsel istekte artış, uykusuzluk, benlik duygusu ve kendine güvende abartılı artış sayılabilir. Kendine

güvendedeki artış bazen psikotik düzeyde olabilir. Öfori, engellenme eşiğinde düşme, yeni ilgi alanları, riskli davranışlar belirgindir. Taşkınlık, öfke, saldırganlık hastaların %75'inde görülür. Hastanın duygudurumu, bozukluğun ilk dönemlerinde öforik iken ilerleyen dönemlerde irritabl olur. Dikkati yoğunlaştırma ve sürdürme bozulmuştur. Hastalar sıklıkla dini, politik, ekonomik konular, cinsellik ve başkalarından zarar görme ile ilgili aşırı düşünce uğraşlarına sahiptir ve bu düşünceler sanrısız boyut da alabilir. Hastaların %75'inde sanrılar vardır. Sanrı ve varsanılar duyguduruma uygun olabileceği gibi uygunsuz da olabilir (65). Mani döneminde bazı hastalarda genellikle duygudurumla uyumlu psikotik belirtiler de gözlenebilir. Ergenlik döneminde gözlenen mani, sıklıkla şizofreni ya da antisosyal kişilik bozukluğu olarak yanlış tanı alabilir. Ayrıca ergenlik döneminde ortaya çıkan manik dönemde artan dürtüsellik ve risk alma davranışı nedeniyle alkol ve madde kötüye kullanımı, suça karışma gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir (64, 79). Ayrıca bu grupta sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma ve genel popülasyona göre intihar nedeniyle ölüm oranı üç kat daha yüksektir (80, 81).

Depresif dönem en az iki hafta sürer ve iştah ve kilo değişiklikleri, uyku ve aktivite değişiklikleri, enerji azlığı, suçluluk duyguları, düşünme ve karar alma güçlükleri, yinelenen ölüm ve intihar düşüncelerini içeren tanı kriterlerinden en az dört belirtiyeye sahip olmalıdır. Bipolar depresyonla, UPD arasında çeşitli klinik farklılıklar bulunmaktadır. Psikomotor retardasyon, melankolik belirtiler (değersizlik düşünceleri, değişmeyen duygudurum ve anhedoni gibi), atipik belirtiler (hipersomni ve kurşun paralizisi gibi) ve psikotik özellikler bipolar depresyonda daha sık görülmekte iken anksiyete, başlangıç uykusuzluğu ve başkalarını suçlama UPD'ye oranla daha az görülmektedir. Depresif dönemler, unipolar depresif hastalara göre bipolar depresif dönem hastalarında daha kısa sürmektedir. Erken başlangıç yaşı, daha sık depresif dönemler, atağın akut başlaması ve hızlı sonlanım bipolar depresyonda daha sık görülür (82). Bir depresyon dönemi ne kadar erken başlamış ve psikotik özellikli olsun ya da olmasın ağır ise bu dönemin ilerde manik ya da hipomanik dönem yaşamanın habercisi olma olasılığı o kadar yüksektir. BPB tanı hastaların yaklaşık olarak yarısında, hastalık depresif dönemle başlar. Depresif dönemlerde intihar riskinde artış olduğu belirtilmiştir.

Hipomanik dönem en az dört gün sürer ve sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulmaya yol açacak kadar şiddetli olmaması ve psikotik özelliklerin bulunmaması

dışında manik döneme benzer. Hipomanik dönem kadınlarda daha sıklıkla görülür. Hastalar neşeli, canlı, yaratıcı, fazlasıyla iyimser, özgüvenli, dışadönük, konuşkan ve sosyaldirler (4).

Karma dönem, hemen her gün hem manik hem de depresif belirtilerin bir arada olduğu en az bir hafta süren bir dönemi tanımlar (49, 65). Manik dönemlerin %16-37'sini karma mani oluşturur (83) ve genellikle karma mani, manik dönemin bir alt tipi gibi değerlendirilir (39). Karma dönem kadın hastalarda daha sık görülmektedir (84, 85). Hastalar manik ve depresif dönemlerin belirtilerini dalgalanmalar şeklinde gösterir. BPB-I hastalarının %40'ının hastalığın gidişi sırasında karma durum geliştirdikleri bildirilmiştir. DSM-IV karma dönem için manik ve depresif belirtilerin tam olarak aynı anda görülmesi şartını tanımlamıştır ancak bazı yazarlar manik dönem içinde iki, hatta bir depresif belirtinin bile saptanmış olması durumunda karma dönem tanısının koyulması gerektiğini ileri sürmektedir (39, 84). Karma dönem yaşanan hastalarda distimik zemin ya da depresif kişilik özelliklerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Karma dönemlerin süresi manik dönemlerden daha uzundur (37). İlk atağı karma mani olan hastalarda intihar girişimi ve kronik seyir daha sık görülmektedir (86). Erken başlangıçlı BPB olan kadın hastalar, karma mani açısından özellikle risk altında olabilir.

Hızlı döngülülük, BPB tanılı hastaların %5-15'ini kapsamakta ve %70-90'ı kadınlarda ortaya çıkmaktadır (26). Hızlı döngülü BPB kadınlarda, ultra hızlı döngülü BPB erkeklerde daha sık görülmektedir. Hızlı döngü kavramı, yılda en az dört hastalık dönemi yaşanması için kullanılır (39). Hızlı döngü olma özelliğinin, hastaların %80'inin başlangıç döneminde olmadığı, ilerleyen yıllarda artışın hipotiroidi, steroid hormonları ve antidepresan kullanımı gibi ilaç etkileri ile de bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (87). DSM-IV- TR'de hızlı döngü ayrı bir alt tip değil de gidiş belirleyicisi olarak kabul edilmiştir. Hızlı döngülü BPB daha çok siklotimik bir altyapıdan kaynaklanır bu nedenle hızlı döngülü hastaların genellikle BPB-II tanılı hastalar düşünülür. BPB-I tanılı hastalarda hızlı döngülülük görülme ihtimali düşüktür. Hızlı dönemler daha geç iyileşir ve antikonvülzanlara daha iyi yanıt verir. Ultra hızlı döngü kavramı bir ay içerisinde dört ya da daha fazla dönem yaşanmasını, ultradian hızlı döngü ise bir hafta içerisinde dört ya da daha fazla dönem yaşanmasını veya gün içinde kaymaların olmasını tanımlar. Ultra hızlı döngülü grupta hipomanik, manik ve depresif dönemler birkaç günde bir hızla

değişmektedir. Çoğunda dönemler belirli bir düzen içerisinde oluşur. Hızlı döngülü dönemler kendi içlerinde, %42 oranında hızlı döngülü, %26.8 oranında ultra hızlı döngülü, %19.7 oranında da ultradian döngülü olarak seyretmektedir (11).

BPB tanılı hastalarda ortalama manik dönem sayısı dokuzdur ancak hastalar 2-30 manik dönem yaşayabilir (64). Hastaların yaklaşık %40'ı ondan fazla dönem geçirir. BPB tanılı hastaların yaklaşık %40-50'si ilk dönemden sonra iki yıl içinde ikinci manik dönem geçirirken yaklaşık %70-80'i de ilk 5 yıl içinde en az bir yeni dönem geçirirler. Yaşam boyu hastalık sürelerinin %20'ye yakını hastanede geçirirler ve hastaneye yatırılan hastaların yarısı beş yıl içinde yeniden hastaneye yatırılır (88). BPB-I hastalarının %7'si tam iyileşir, %45'i birden fazla dönem geçirir ve %40'ı süregenleşir (39).

BPB'de yaşam boyu intihar oranı normal popülasyona göre 20-30 kat fazladır ve hastaların %25-50'si yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunmuştur (16). Bipolar depresyondaki hastalarda intihar davranışı ise bipolar manidekinden 35 kat daha fazladır (1, 89).

BPB tanılı hastalar mesleki anlamda önemli oranda işlevsellik kaybına uğramaktadırlar. Özellikle eşik altı depresif belirtilerin varlığında işlevsellikte bozulmanın daha fazla olduğu belirtilmiştir (90). Manik hastaların uzun dönem takiplerinde de hastaların %35'inin işlevselliğinde önemli bir azalma olduğu izlenmektedir (91). Hastaların 2/3'ünde işverimi düşmekte, 1/3'ünde sosyal işlevsellikte azalmakta oluşmakta ve %45'i hastalıkları sebebiyle eşlerinden ayrılmaktadır. BPB olan hastalarda genel topluma oranla boşanma oranının üç kat, işsizlik oranının ise iki kat fazla olduğu bildirilmektedir. Tedavi harcamaları, sık hastane yatışları ve iş gücü kaybı gibi nedenler ekonomik kayıpların oluşmasına yol açmaktadır (92). Geçmişte yaşanan dönemlerin sıklığı ileride yaşanacak dönemlerinde fazla olacağını ve daha olumsuz sonlanımı öngörmektedir. Hastalığın geç yaşta başlaması, erkek cinsiyet, ırk, kötü mesleki işlevsellik ve hastalık öncesi düşük işlevsellik, düşük sosyoekonomik düzey, hızlı döngülülük, geçirilmiş dönem sayısının fazla olması, hastaneye yatış sayısının fazla olması, karma dönemler, manik dönemde var olan depresyon belirtileri, dönemler arası belirtiler, duygudurumla uygunsuz psikotik belirtiler, madde kötüye kullanımı ek tanısı ve şizoaffektif belirtilerin varlığının kötü gidişin klinik karakteristik özellikleri olduğu belirtilmiştir (93). Kişilik bozukluğunun varlığı da klinik gidiş ve sonlanımı olumsuz etkiler. Hastalığın yineleme sayısı ve şiddeti

gidişini belirleyen en önemli etmenlerdendir. İlk hastalık döneminin erken ve başarılı sağaltımının gidişini olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (94, 95). Antipsikotik ilaçların hastalığın klinik gidişini ve sonlanım üzerindeki etkileri çelişkilidir. İyi antimanik etkileri olmasına karşın uzun süreli kullanımda depresif iniş çıkışları arttırabilirler. Antidepresan kullanımıyla bağlantılı olarak birçok hastanın döngülerinde kötüleşme görülse de bu ilaçlar güncel sağaltımın önemli parçası olarak kalmaya devam etmektedir. Cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak, tedavi edilmeyen BPB'de ölüm oranı daha fazladır. Lityum, diğer duygudurum dengeleyiciler, antidepresan ve antipsikotik kombinasyonları ile yapılan tedavi, şiddetli belirtilerle seyreden durumlarda bile intihar riskini azaltmaktadır (96).

DSM-IV-TR'de klinik gidiş belirleyicileri aşağıdaki gibi listelenmiştir (24);

A. En son dönemi tanımlayan belirleyiciler

- a. Şiddet: Hafif, orta, psikotik özellikleri olmayan ağır, kısmi remisyonda, tam remisyonda
- b. Kronik
- c. Katatonik özellikler gösteren
- d. Melankolik özellikler gösteren
- e. Atipik özellikler gösteren
- f. Postpartum başlangıçlı

B. Yineleyen dönemlerin gidişini tanımlayan belirleyiciler

- a. Uzunlamasına gidiş: Dönemler arasında tam düzelme olan ya da olmayan
- b. Mevsimsel yapı gösteren
- c. Hızlı döngülü

2.1.5. Düzenleyici nörotransmitterler

Yapılan pek çok çalışmada duygudurum bozukluğu olan hastalarda biyolojik anormallikler olduğu bildirilmiştir. Norepineferin (NE), serotonin (5HT), dopamin ve histamin duygudurum bozukluklarının etyolojisine yönelik yapılan araştırmaların temelini oluşturmaktadır. Manik dönemlerde Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) norepinefrin metaboliti olan MHPG (3-metoksi-4-hidroksi fenilglükol), dopamin metaboliti olan Homovalinik Asit (HVA), serotonin metaboliti 5-Hidroksi Indol Asetik Asit (5HIAA) ve sodyum düzeyleri yüksek bulunmuştur. Depresif epizodda ise bu metabolitler tersine azalmaktadır. Karma epizodlarda ise bazı olgularda yükselme, bazı olgularda ise azalma gözlenmiştir. NE ve 5HT duygudurum bozukluklarının patofizyolojisiyle en çok ilişkili bulunan nörotransmitterlerdir. Biyolojik aminler üzerine yapılan çalışmalarda nörotransmitter etkinliği, reseptörlerin yoğunluğu ve duyarlılığı üzerinde durulmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda tek nörotransmitter sistemlerindeki bozukluklara odaklanmaktan, nörodavranışsal sistemler, nöral devreler ve daha karmaşık nöroregülasyon mekanizmalarının incelenmesine doğru bir kayma meydana gelmiştir (97).

β -adrenerjik reseptörlerdeki duyarlılık azalması ve down-regülasyonla klinik antidepresan yanıtları arasındaki bağıntı, muhtemelen, depresyonda noradrenerjik sistemin doğrudan rol oynadığına işaret eden inandırıcı tek veridir. Diğer kanıtlar depresyonda aynı zamanda presinaptik β_2 reseptörlere işaret etmiştir çünkü bu reseptörlerin aktivasyonu salınan norepinefrin miktarında azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca presinaptik β_2 reseptörleri serotonerjik nöronlarda da yer alır ve salınan serotonin miktarını düzenler (97). Mani oluşumunda temel olarak noradrenerjik aktivasyondan ve noradrenerjik-kolinerjik sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir (98). Sağaltım ve korumada lityum nörotransmitter salınımını azaltır ve geri alınımını (reuptake) artırır. Manide özellikle NE aktivitesinde artış vardır. Sağlıklı kontrollere kıyasla manik hastaların BOS ve plazmada MHPG ve idrar NE, VMA düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve lityum sağaltımıyla BOS MHPG ve idrar NE düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (99). Ayrıca sinaptik aralıkta katekolamin miktarını artıran uyarılar ya da trisiklik antidepresanlar manik nöbetlere neden olabilmektedir.

Serotonin azalması, depresyonu tetikleyebileceği ve özkıyımına ilişkin impulsları olan bazı hastalarda düşük BOS serotonin metabolitleri ve düşük trombosit

serotonin geri alım bölgeleri konsantrasyonu saptandığı bildirilmiştir (39). L-triptofan, serotoninin öncüsüdür ve yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tabloya neden olmaktadır (64, 98). Serotoninin uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı, gibi işlevlerde önemli düzenleyici rolü vardır. Serotonin, adrenalin ve dopamin ile birlikte amaçlı devinim işlevlerinde, saldırgan davranışların kısıtlanmasında etkin yer alır (12). Serotonerjik sistemin BPB'deki rolü, lityumun serotonerjik sistem üzerindeki etkisi nedeniyle gündemde kalmaktadır. Hem depresyon hem manide serotonin düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Depresyonda dopamin aktivitesinin azaldığını, manide ise arttığını gösteren araştırmalar bildirilmiştir. Dopamin ve depresyon hakkında iki kurama göre depresyonda mezolimbik dopamin yolağının disfonksiyonel olabileceği ve dopamin D1 reseptörünün depresyonda hipoaktif olabileceği bildirilmiştir (64). Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır (1). Norepinefrinin beyin sapındaki deposu olan locus ceruleusun substantia nigra üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkması sonucu dopamin etkinliğinin arttığı düşünülmektedir (100). Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü manide yükseldiği düşünülmektedir (101). L-DOPA gibi dopamin aktivitesini arttıran ajanların maniyi tetiklemesi bu görüşü desteklemektedir (39, 102).

Dopaminerjik-noradrenerjik aktivasyonda artış ve noradrenerjik-kolinerjik sistemler arasındaki denge bozukluğu (kolinerjik yetersizlikten) manide görülen biyokimyasal süreçlerdir. Asetilkolinin sinaptik salınımının depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir (1). GABA gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vasopresin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülür (50).

Duygudurum bozukluklarında elektrolit ve sıvı dengesizliği olduğu varsayımı ile bağlantılı olarak BPB'de sodyum pompası ya da Na-K-ATPaz değişiklikleri olduğu ileri sürülmüştür. Özellikle eritrositlerde Na-K-ATPaz etkinliğinde azalma olduğu saptanmıştır (103). Manik dönem sırasında hücre içi sodyum düzeyinin arttığı ve iyileşme döneminde ise normale döndüğü bildirilmektedir. Aynı zamanda antikonvülzan ilaçlar hızlı sodyum kanalları üzerinde inhibisyon yaparak etki göstermektedirler (1). Kalsiyum düzeyi ile ilgili olarak ise; fosfoinositol kalsiyum bağlantısındaki düzensizliğin BPB'nin patofizyolojisinde rol oynayabileceği ve BPB hastalarının trombositlerinde uyarı ile birlikte serbest kalsiyum

düzeyinin arttığı bildirilmektedir (4). Kalsiyum kanal blokörlerinin antimanik etkinliğinin olması da, kalsiyumun etiyolojideki rolünü desteklemektedir (1).

BPB hastalarının postmortem çalışmalarında; hastaların oksipital, prefrontal ve temporal kortekslerinde G protein etkinliği ve konsantrasyonunda artış, prefrontal kortekste protein kinaz C etkinliğinde değişiklikler, oksipital kortekste fosfotidilinozitol hidrolizinde azalma saptanmıştır. G proteini işlevlerindeki değişikliklerin patofizyolojik açıdan önemli olduğu, tedavi edilmeyen manik olgularda G proteini işlevlerinde artma bulunduğu saptanmıştır. Lityumun G proteini işlevlerini azalttığı gösterilmiştir (102). Mitokondriyal işlev bozukluğunun BPB'nin patofizyolojisinde yer alabileceğini öngören bir çalışmada mitokondriyal endoplazmik retikulumda kalsiyum düzenleyici sistemin kalsiyum anormalliklerine katkıda bulunduğu öngörülmüştür (103).

Duygudurum bozuklukları ile ilgili majör nöroendokrin akslar adrenal, tiroid ve büyüme hormonu akslarıdır (104). Büyüme hormonu yanıtının azalması, lüteinize hormon salgısında azalma, vazopressin ve kalsitonin salgısında bozukluklar depresyonda izlenmektedir. BPB olgularında TSH'ye TRH cevabı artmaktadır. Depresyonda TRH'ye TSH yanıtı azalır ve serum T4 düzeyi yükselir, hipertiroidide duygulanım kamçılanırken, hipotiroidide çökkünlük sık görülür. BPB'de klinik belirti vermeyen hipotalamo-pitüiter-tiroid eksen bozukluklarının daha sık olup, hızlı döngülü olgularda subklinik hipotiroidinin daha çok görüldüğü saptanmıştır (1, 64). Nöroendokrin dizgenin bozukluklarında en iyi belirlenmiş olan, hipofizden Adreno Kortikotropik Hormon (ACTH) salgılanmasının artmasıyla birlikte ACTH'ye karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir (12). Melatonin nokturnal sekresyonunun düşüklüğü, triptofana yetersiz prolaktin yanıtı, folikül stimulan hormon bazal salınımı ve erkeklerde testosteron seviyesinin düşüklüğü, kortizol salınımının sirkadiyan ritminde bozulma bildirilen nöroendokrin düzensizliklerdir. Şizofrenisi olan hastalar ve normal kişilere kıyasla depresyonda, BOS'de somatostatin düzeylerinin daha düşük olduğu ve manide yükseldiği bildirilmiştir (64).

2.1.6. Nörogörüntüleme

BPB'nin nöropatolojisi ile ilgili olarak yapılan görüntüleme çalışmalarında amigdala, prefrontal korteks, talamik, hipokampal, pallidal ve striatal bölgelerde

anormallikler saptanmıştır. BPB tanılı hastalarda yapılan MRI çalışmalarında; ventriküler genişleme, amigdala hacminde artış, singulat korktesin hacminde ve glial hücrelerinde azalma, bazal gangliada hiperintens lezyon artışı, hippokampal alandaki hücre gruplarında atrofi ve yoğunluk azalması izlenmektedir (105). BPB tanılı hastalarda yapılan fonksiyonel MRI ve MR spektroskopisi çalışmalarında, erken başlangıçlı BPB'de striatal ve talamik bölgelerde anormallikler saptandığı sık olarak bildirilmiştir (106-108). MR spektroskopisi kullanılarak yapılan dört haftalık lityum tedavisi ile gri cevher değişikliklerinin araştırıldığı bir çalışmada; N-asetil aspartat düzeylerinde anlamlı artışın olduğu tespit edilmiş ve bu durum araştırmacılar tarafından lityumun nöron koruyucu etkisinin olduğu bilgisini desteklediği şeklinde yorumlanmıştır (109).

2.1.7. Genetik

Çeşitli aile, evlat edinme ve ikiz çalışmaları duygudurum bozukluklarının kalıtsal özelliğini göstermiştir. Yapılan aile çalışmaları bir ebeveynde duygudurum bozukluğu varsa, çocukta %10-25 arasında bir duygudurum bozukluğu riski olduğunu göstermiştir (97). Her iki ebeveynde etkilenmişse bu risk yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Ailede etkilenen birey sayısı arttıkça çocuktaki risk de artar. Ailede BPB öyküsü genel olarak duygudurum bozuklukları açısından yüksek riske, özel olarak da BPB açısından daha da büyük bir riske sebep olur. Aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmaları genetik etkenlerin rolünü destekler (110, 111). Ebeveynden birinin BPB-I tanısı varsa çocuklarında bir duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı %25'tir. Her iki ebeveynde BPB-I tanısı varsa çocuklarında bir duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı %50-75 arasındadır (112). BPB-I oranı birinci derece akrabalarda kontrollere oranla 8-10 kat artmıştır (101, 110, 112). BPB ve MDB birlikte ele alındığında, monozigot ikizlerdeki konkordansın (%79,5), dizigot ikizlerden (%23) 3.5 kat fazla olduğu saptanmıştır. Monozigotlarda konkordansın tam olmaması, penetransı tam olmayan gen ve çevresel nedenlerin rolünü düşündürmektedir (102, 113). Evlat edinme çalışmalarında biyolojik ana-babada hastalık oranı, evlat edinen ana-babadan yüksek bulunmuştur (87). Biyolojik ana-babadaki riskin, BPB için üç, MDB için iki, intihar için altı kat artmış olduğunu göstermiştir. Bipolar depresyonda Unipolar Bozukluğa (UPB) göre genetik etkenler daha önemlidir (114). BPB olan hastaların birinci derecede akrabalarında duygudurum bozukluğu, psikiyatrik hastalığı olmayan kontrol gruplarının yakınlarına göre belirgin

şekilde daha fazladır. Genetik geçişin biçimi henüz aydınlatılmamıştır. Ancak bunun çok sayıda genle ilişkili olduğu, bunlardan bazılarının hastalığa yatkınlık için daha fazla bir etkinlikte olduğu ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu karmaşık bir geçiş düşünülmüştür. Bulgular; BPB'nin klasik mendel genetik yasalarıyla kalıtsal geçiş göstermediğini ve tek bir genetik alanla belirlenen dominant geçişe de uymadığını birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik-poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöryel) bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini desteklemektedir (11, 50, 111, 115, 116). Genetik çalışmalar da görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi BPB'nin başlangıç yaşı alt grupları arasında biyolojik farklılıkları araştırmaktadır. BPB gibi çok yönlü ve karmaşık hastalıklarda, hastalığa yol açan genlerin tespiti için, başlangıç yaşı önemli bir fenotipik ayraç özelliği taşımaktadır. Genetik çalışmalar, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı BPB arasında, apolipoprotein E ε4 alleli (117, 118) ve tirozin hidroksilaz gen polimorfizmi (119) ve antipasyon fenomeni (1) açısından anlamlı farklar bulunduğunu bildirmektedir. Genetik bağlantı çalışmalarında Baron ve arkadaşları, X'e bağlı BPB'nin erken başlangıçla karakterize olduğunu ve artmış aile yükü ve yüksek depresif relaps oranı gibi özelliklerinin bulunduğunu bildirmiştir (120). Moleküler biyoloji çalışmalarında 5, 1, 18 ve X kromozomları ile BPB-I arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de, belli bir gen ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki ortaya konamamıştır (101). Lityum tedavisinin Bcl-2 ve BDNF düzeylerini artırıp Bax ve p53 gibi bazı hücre ölüm faktör düzeylerini azalttığı bilinmektedir (64).

2.1.8. Nöroimmunoloji

Interlökin-1, Interlökin-6, Tümör Nekrozis Faktör (TNF), interferon alfa, beta, gama gibi immun sistem tarafından üretilen bazı sitokinler bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri roller de üstlenirler. Yüksek Interlökin-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışı sendromu" belirtileri, depresyonun bazı vejetatif belirtilerine benzemektedir. Hastalık davranışı sendromunda depresyon sırasında hücrel bağışıklık sistemi baskılanmaktadır. BPB'de hem depresif hem manik epizotlarda hücrel immünitede artış gözlenmektedir (1). Giderek artan sayıda bulgu, özgül duygudurum belirtilerinin oluşumunda ya da duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde immünmodülatörlerin kritik bir rol oynadığını göstermektedir (121).

2.2. Bipolar Bozuklukta Ek Tanı Kavramı

BPB hastanın iş, aile ve sosyal yaşamını önemli ölçüde etkileyen, önemli oranda klinik ek tanı ile birlikte giden, yaşam boyu yinelenme özelliği gösteren kronik bir hastalıktır. BPB için günümüzde ek tanı kavramı beklenen ya da umulan bir durumdan çok kural olarak kabul görmektedir. Yaşam boyu ek tanı görülme olasılığı görülme olasılığından iki kat daha fazladır. BPB tanılı hastaların hayatları boyunca 2/3'ünde başka bir ruhsal komorbidite görülmektedir (122).

2007 yılında yapılan Amerikan Ulusal Ek Tanı Taraması çalışmasının sonuçlarına göre; BPB-I ile birlikte herhangi bir komorbid durumun görülme oranı %97.7 iken BPB-II'de bu oran %95.8 olarak saptanmıştır (123). BPB'de yaşam boyu görülen eksen I bozuklukları ek tanı oranı %50-70 arasında, eksen II bozuklukları ektanı oranı %29-62 arasında değişmektedir (124). BPB'de ek tanı olarak herhangi bir eksen I tanısı %50-70, anksiyete bozuklukları %24-93 (PB %6-43, YAB %3-43, OKB %7-39, TSSB %1-28, SAB %5-47), alkol ve madde kullanım bozuklukları %18-75, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu %9.5-27, dürtü kontrol bozuklukları %23-35, yeme bozuklukları %15-21, kişilik bozuklukları %45-62 oranında görülmektedir (124). BPB'de sadece bir ek tanı görülebileceği gibi birden fazla da ek tanı görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada birden fazla ek tanı oranı %22 olarak saptanmıştır (125).

Ek tanılı hastalarda; duygudurum bozukluğunun daha erken yaşta başladığı, daha şiddetli psikotik özellikler, hastanede daha uzun kalma süresi, düşük iyileşme oranları ve yüksek oranda hızlı döngü olduğu bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre ek tanı oranı daha fazladır (125). Madde kötüye kullanımı ve alkol kullanım bozukluğu erkeklerde daha fazla bildirilmektedir. Alkol ve madde kötüye kullanımının olduğu kişilerde hastalığın daha erken başlangıçlı olup daha şiddetli seyir gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Herhangi bir duygudurum bozukluğu olan kişilerde alkol ve madde kullanım bozukluğu olma riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir. BPB'si olan bireylerde alkol bağımlılığı riski altı kat, alkol dışı madde bağımlılığı riski ise sekiz kat artmıştır. Karma dönemler gösteren hastalarda madde kullanım bozukluğu daha fazladır. BPB'de obsesif kompulsif, paranoid, histriyonik ve borderline kişilik bozuklukları daha fazla bildirilmiştir. Kişilik bozukluğunun hastalık şiddetini arttırdığı ve prognozu olumsuz etkilediği

düşünülmektedir. Eşlik eden kişilik bozukluğu varsa farmakolojik sağaltıma yanıt daha kötü olmaktadır.

Yaşam boyu ek tanı varlığı, her zaman yaşamın herhangi bir döneminde her iki bozukluğun aynı anda bir arada bulunması anlamını taşımamaktadır. Bu sebepten dolayı ek tanıyla ilgili oranların yüksek olduğu düşünülmektedir. Yaşam boyu ek tanı uzunlamasına bir durumdur ve ek tanı sayısı arttıkça tanısal sürecin geçerliliği de azalmaktadır. Ek tanıyla ilgili öykü ve bilgiler genellikle hastaların ve yakınlarının geçmiş yaşam dönemlerini hatırlamasına bağlıdır bu sebeple de güvenilirlikleri çok yüksek değildir.

2.2.1. Anksiyete Bozukluğu Ek Tanısı

BPB ile anksiyete arasındaki ilişki BPB'nin temel özellikleri içinde anksiyetenin yer alması nedeniyle tarihsel olarak Kraepelin zamanından beri bilinmektedir ancak eksen I tanılarında olan AB'nin, major depresyon ile arasında ilişki üzerine uzun zamandır çalışılmasına rağmen diğer bir affektif bozukluk olan BPB ile arasındaki ilişki üzerinde yeterince durulmamıştır (126). BPB'de eksen I bozuklukları içerisinde en sık görülen ek tanı AB'dir. BPB'a sadece bir AB eşlik edebileceği gibi birden fazla AB de eşlik edebilir.

BPB ile AB arasındaki ilişkiyi araştıran öncü çalışmalardan biri Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülen ECA çalışmasında, PB ek tanısının BPB olan hastalarda, UPB'si olan hastalara göre daha yüksek oranlarda bulunduğu bildirilmiştir (89). Yapılan çalışmalar BPB tanılı hastalarda yaşam boyu AB ek tanısı görülme oranının %24 ile %93 arasında olduğunu göstermektedir (124). Kadınlarda ek tanı daha fazladır (125). STEP-BD (The Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) ve NIMH (National Institute of Mental Health) çalışması sonuçlarına göre sırasıyla BPB'de AB ek tanı oranları %51.2 ve %30.5 bulunmuştur (127). Amerikan Ulusal Ektanı Taraması çalışmasında ömürboyu BPB-I kriterlerini karşılayan hastaların %92.9'u aynı zamanda ömür boyu AB kriterlerini de karşılamıştır. Bu oran genel popülasyon sorgulamasında %24.9 olarak bulunmuştur (41, 128). 2004 yılında yapılan ve 138 BPB tanılı hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların %55.8'inde en az bir AB ek tanısı bulunduğu bildirilmişken, %31.8'inde ise birden fazla AB ek tanısı bulunduğu bildirilmiştir (129). 2002 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada çalışmaya 70 BPB-I tanılı hasta alınmış ve

yaşam boyu en az bir AB ek tanı oranı %61.4, birden fazla AB ek tanı oranı %38.6 olarak bulunmuştur (130). Yapılan çalışmalar neticesinde edinilen en önemli sonuç; BPB ve AB birlikteliğinin sık görülmesi ve AB görülme oranınının BPB hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek olmasıdır (131).

Ayrı ayrı AB değerlendirdiğimizde BPB'ye en sık hangi AB'nin eşlik ettiğini belirtmek zordur. BPB'ye eşlik eden AB'nin sıklığı ile ilgili farklı oranlar bildirilmiştir, sıralamalar çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir (126). Avrupa ve ABD'de beş merkezde yapılan, toplam 23160 hastayı içeren, çok merkezli bir çalışmada, affektif bozuklukları (özellikle BPB ve MDB) ile AB arasında yüksek oranda bir birliktelik bulunduğu saptanmış (%14.9) ve bu birliktelik özellikle PB (%30) ve SAB (%18.2) için daha fazla bulunmuştur ve OKB bu tanıları takip etmektedir (132). Yapılan bir değerlendirmede AB içerisinde görülme sıklığı sırasıyla; SAB, YAB, TSSB, PB ve OKB şeklinde bildirilmiştir (123). 2001 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada 288 BPB tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiş ve AB ek tanı oranları sırasıyla; PB (%20), SAB (%16), ÖF (%10), OKB (%9), TSSB (%7), YAB (%3) şeklinde bulunmuştur (133). 2004 yılında yapılan bir çalışmada YAB ek tanısı %31 oran ile en sık görülürken bunu sırasıyla PB (%27), SAB (%17), TSSB (%15), ÖF (%10), OKB (%9) izlemektedir (129). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, AB ek tanılarının görülme sıklıkları açısından dünya literatüründen farklı sonuçlar elde edilmiştir. 1999-2001 yılları arasında Türkiye'de yapılan bir çalışmada yaşam boyu görülen AB ek tanı oranları sırasıyla; OKB (%39), ÖF (%26), SAB (%20), TSSB (%14), YAB (%14), PB (%10) şeklinde saptanmıştır (130). Yapılan çalışmalarda farklılıkların nedeninin çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olmasına, örneklem grubu ve yöntem farklılıklarına bağlı olduğu düşünülmektedir (134).

Eksen I ek tanılarının bulunması mevcut hastalığın gidişini, kliniğini, sonlanımını ve tedaviye yanıtını kötüleştirdiği bilinmektedir. BPB'si olan ve ek tanı olarak AB olan hastaların klinik görünüşleri BPB'nin semptomlarının daha belirginleşmesi şeklinde gözlenmiştir (127). BPB'ye AB'nin eşlik etmesi genellikle semptomların karmaşıklaşmasına, prognozun kötüleşmesine, tedaviye cevabın azalmasına ve intihar riskinin artmasına neden olur. STEP-BD çalışmasında yaşam boyu AB varlığı intihar riski açısından diğer etkenlerden bağımsız ve önemli bir belirteç olarak düşünülmüştür (135). Bu hastalarda yaşamın erken dönemlerinde stres etkenleriyle karşılaşma, bipolaritenin

erken yaşlarda başlaması, affektif dengesizlik ve sosyal işlevsellikte bozulma ortak özellikler olarak belirlenmiştir. BPB'de başlangıç yaşı AB ek tanısında daha daha erken yaşlarda gözlenir. STEP-BD çalışmasında AB ek tanısında BPB başlangıç yaşı 15.6 iken ek tanı olmadığında 19.4 olarak bulunmuştur. STEP-BD çalışmasının sonuçlarına göre BPB'si olan eşlik eden anksiyete ve alkol-madde komorbiditesinde "bağımlılık" oranları daha yüksektir. Lityuma ve diğer antikonvülzan tedavilere cevap AB ek tanısında azalır. Yaşam boyu AB'nin varlığının BPB'nin karakteristik özelliklerini etkileyerek daha ağır bir fenotip görünüm oluşturduğu düşünülmektedir. Genel olarak edinilen izlenim AB ek tanısının doğrudan risk artırmak yerine BPB'nin karakteristik özelliklerini değiştirdiğidir (135, 136). BPB'ye eşlik eden AB fark edilemediğinde kişilik patolojisi olduğu düşünülebilir, tedaviye olan uyumu bozabilir ve direnç gelişmesine neden olabilir (137). BPB'ye AB'nin eşlik edebileceğinin bilinmesi hastalara doğru tanılarının konmasında ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde çok önemli katkılar sağlar (138).

2.2.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk Ek Tanısı

BPB'de genel olarak AB spektrumu ve özellikle obsesif kompulsif belirtilerin önemi 19. yüzyıldan beri bilinmektedir (137). OKB ile BPB arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. OKB ve BPB arasındaki ilişkinin serotonin disregülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (139). Her iki hastalık grubunun etiolojisinde başta serotonerjik sistem olmak üzere, benzer nörotransmitter sistemlerin etkin olması ve antidepressan ile duygudurum düzenleyicilerine yanıt vermeleri gibi benzeşen özellikler, bu iki hastalık grubunun ortak etiyolojik kökenlerinin olabileceğini düşündürmektedir (139).

Literatürde BPB tanılı hastalarda OKB ek tanısı ile ilgili birçok çalışma ve olgu sunumları mevcuttur (130, 135, 140-144). Yapılan çalışmalarda BPB tanılı hastalarda OKB ek tanı sıklığı %11-39 arasında bildirilmiştir.

BPB'de OKB ek tanısına dair önemli ve ilk güçlü veriler, ECA çalışmalarında elde edilmiştir (145). Yapılan çalışmada, BPB tanılı 167, UPD tanılı 796, unipolar veya BPB'den başka bir psikiyatrik bozukluğu olan 5659 hastayı ek tanı yönünden değerlendirmiş ve OKB'nin yaşam boyu görülme sıklığı, BPB'de %21, UPD'de %12.2, diğer birinci eksen bozukluğunda %5.9 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar BPB'de OKB ek tanısını, UPD'den 1.7 kat fazla olduğunu ve OKB ek tanısının BPB'de genel

populasyondan 8.1 kat, UPD'de ise 4.7 kat fazla olduğunu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, duygudurum bozukluğu başlama yaşı ortalaması, BPB grubunda OKB'nin eşlik etmesinden etkilenmezken, UPD grubunda OKB eşlik ettiğinde anlamlı düzeyde düştüğü belirlenmiştir. OKB ile birlikte olan UPD ve BPB hastalarında sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu ve mesleki yetersizliğin belirgin olduğu bildirilmiştir (145).

OKB, YAB, SAB, PB ek tanı oranlarının araştırıldığı, 60 şizofreni, 20 şizoaffektif bozukluk ve 20 BPB tanılı toplam 100 hastanın katıldığı bir araştırmada; toplam grubun %44'ünde AB, BPB grubunun %60'ında OKB, %15'inde PB, %5'inde SAB bulunduğu saptanmıştır (146).

Daha önce yapılmış olan çalışmalara bakıldığında BPB'de OKB ek tanı durumunda BPB tipi arasında yapılan çalışmalarda anlamlı farklılık bulunmamıştır (147-149). Ancak yapılan pek çok çalışmada OKB ek tanısının BPB-I'e göre BPB-II'de daha çok eşlik ettiği saptanmıştır (139, 150). OKB ek tanı olan ve hiçbir AB'nin ek tanı olmadığı BPB hastalarında BPB-I görülme oranı açısından farklılık saptanmamış ancak ek tanı olarak OKB dışı anksiyete bozukluğu tanısında BPB-II görülme sıklığının arttığı görülmüştür (142). Bir çalışmada BPB hastalarında OKB ek tanısı BPB-I ve II için istatistiksel anlamlılık bulunmamış olsa da başka türlü adlandırılmayan BPB'de anlamlı yüksek bulunmuştur (141, 151). Yapılan araştırmalar geçmiş depresif ve hipomanik/manik epizodların BPB grubunda, mikst epizodların ise BPB OKB ek tanısında daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (152).

Yapılan bir çalışmada BPB'de OKB ek tanısının kadınlarda erkeklere oranla daha sık rastlandığı bildirilmiştir (145). BPB tanılı ayaktan takip edilen ve ötimik olan 70 hasta değerlendirilmiş, hastaların 34'ünde (%61.8) en az bir AB'nin bulunduğu; BPB'de OKB ek tanı oranının %36.4 olduğu; BPB'li kadın hastalarda OKB ek tanı oranının %54.8, erkek hastalarda ek tanı oranının %12.5 olduğu saptanmıştır (130).

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde mevsimselliğin BPB hastalarının %20-25'inde görülebildiği ve daha çok BPB-II hastalarında ve depresif epizodlarda görüldüğü bildirilmiştir. Altındağ ve arkadaşları tarafında 2006 yılında yapılan bir çalışmada OKB ek tanısı olan ve olmayan BPB hastalarında ek tanı durumu ile mevsimsellik açısından bir bağlantı bulunamamıştır. Tüm BPB tanılı olguların yaklaşık %20'sinin hızlı döngü yaşadığı

bildirilmektedir (153, 154). BPB hastalarında OKB ek tanı durumunda hızlı döngülülük özelliğinin daha yüksek olduğuna yönelik literatür bilgileri mevcuttur (135, 142). Buna karşılık bazı çalışmalarda ise bu bağlantının olmadığı bildirilmiştir (141, 155).

BPB'de OKB ek tanı olarak görüldüğünde OKB daha çok epizodik bir seyir göstermektedir. OKB tanılı 135 hasta OKB'nin seyri açısından değerlendirmiş, OKB'nin 37 (%27.4) hastada epizodik, 98 (%72.6) hastada kronik seyrettiği; epizodik seyirli OKB'de PB, BPB ek tanı sıklığı ve kontrol kompulsiyonlarının kronik seyirli gruba göre daha yaygın olduğu; yaşam boyu duygudurum bozukluğu görülme sıklığının, epizodik seyirli OKB hastalarının aile üyelerinde, kronik seyirdeki aile üyelerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada sonuç olarak epizodik seyirli OKB ile BPB arasında etiyolojik bir ilişki olabileceği, bu ilişkinin tedavi stratejilerinde önemli olduğunu bildirmiştir (156).

BPB'de depresyon döneminde mani dönemine göre obsesif kompulsif belirtiler daha şiddetli olarak görülmektedir. OKB ek tanısının görüldüğü BPB'de; depresyon dönem sayısının ve intihar riskinin arttığı, tedaviye daha az yanıt alındığı, dürtüsel, dinsel ve cinsel obsesyonların, kontrol, biriktirme ve tekrarlama kompulsiyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmektedir (135, 141, 142, 152, 157). OKB ek tanılı BPB hastalarında OKB'nin daha yavaş bir seyirle başladığı, majör depresif epizodların daha sık görüldüğü, cinsel ve dini obsesyonların daha sık görüldüğü, simetri obsesyonlarında artış olduğu, kompulsiyonların daha az ortaya çıktığı, erkeklerde daha fazla olduğu ve bu grupta bekar kalma oranının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (158). Literatüre bakıldığında Amerio ve arkadaşlarının yaptığı bir gözden geçirmede (159) cinsel (160-163), simetri/düzen (164-166), saldırganlık (163, 165), dini (161, 163), kirlenme (165) ve biriktirme (160) obsesyonları BPB OKB ek tanısı ile bağlantılı bulunmuştur. Ek olarak bazı çalışmalarda BPB OKB ek tanı durumlarında tek tanılara kıyasla daha düşük oranda somatik ve kirlenme obsesyonları ve patolojik şüphe oranı bildirmişlerdir (163, 166, 167). OKB ek tanısı olan BPB hastalarında duygudurum bozukluğunun daha erken yaşta başladığı, daha şiddetli psikotik özellikler, hastanede daha uzun kalma süresi, düşük iyileşme oranları ve yüksek oranda hızlı döngü olduğu bildirilmektedir.

Yine yapılan bir çalışmada psikiyatrik yatış öyküsü ve sayısı BPB'ye eşlik eden OKB ek tanılı hastalarda sadece OKB tanılı hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (157). Özdemiroğlu ve arkadaşları (143) tarafından yapılan bir çalışmada geçmiş depresif epizod

öyküsü açısından farklılık saptamadıklarını fakat ilk epizod öyküsü açısından OKB ek tanı durumunda depresif epizodla başlama öyküsünün daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumda bu gruptaki intihar düşüncelerinin daha fazla olmasını açıklayabileceğini, fakat ek tanı durumu ile intihar düşüncesi arasındaki bağlantının daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerektiğini vurgulamışlardır. BPB ile OKB belirtileri arasında zamansal bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Daha önce yapılan birçok çalışmada BPB OKB ek tanısında obsesyon veya kompülsiyonların daha çok depresif ya da mikst epizodlarda ve hatta ötimi durumunda ortaya çıkabildiği, manik kriz sırasında azaldığı bildirilmiştir (157, 161, 168). Yapılan çalışmalar, obsesyon veya kompülsiyonların mani sırasında yatıştığı ve depresyon sırasında yeniden alevlenebileceğini göstermektedir (169). Bu görüşü destekleyen bir çalışmada manik epizod sırasında OKB belirtilere sahip vaka saptanamamış, çoğu OKB ek tanı BPB hastasının OKB belirtilerinin sadece depresif döneme sınırlı olduğu ya da depresyon sırasında kötüleştiği bildirilmiştir (170).

2.2.3. Yaygın Anksiyete Bozukluğu Ek Tanısı

Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, BPB'de YAB yaşam boyu ek tanı oranını %3-43 olarak bildirilmiştir (129, 171, 172). Ulusal Ek Tanı Çalışması'na göre YAB, neredeyse üç BPB tanı hastanın birinde (% 29.6) görülmektedir ve daha çok BPB-I tanı hastalarda (%38.7) ek tanı olarak görülmektedir (123). Yapılan bir çalışmada YAB'nin %31.2 oranı ile BPB tanı hastalarda yaşam boyu ek tanı olarak en sık görülen anksiyete bozukluğu olduğunu saptanmış, YAB ek tanı saptanan hastalarda erken başlangıç yaşı, daha fazla depresif semptom ve hastalık süresinde uzama bildirilmiştir (129). BPB'de YAB ek tanısının diğer AB ek tansına göre daha fazla işlev bozukluğuna ve şiddetli belirtilere yol açtığı gözlenmiş, ancak özgül olarak YAB'nin BPB sürecine olan etkisini araştıran bir çalışmanın yapılmamış olduğuna da dikkat çekilmiştir (129). BPB ile AB arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı kabul edilmekle birlikte, genetik, epidemiyolojik ve fenomenolojik çalışmalar, YAB ile UPD arasındaki ilişkinin başta BPB olmak üzere diğer bozukluklarla olan ilişkisinden daha belirgin olduğunu desteklemektedir (173).

Diğer bir konu, BPB tanı hastaların çocukları YAB tanısı gelişmesi açısından risk altında olabilir. Ebeveyninde BPB ve major depresyon tanısı olan 117 çocuk ile ebeveyninde bu hastalıkların olmadığı 171 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada,

ebeveyninde bu hastalıkların olduğu çocuklarda YAB ve SAB gelişmesi riskinin arttığı saptanmıştır (174).

BPB tanılı hastalarda YAB ek tanısında diğer AB'ye göre daha fazla işlev bozukluğu meydana gelmektedir. Kalıcı olumsuz emosyonlar, endişe, kaygı, gerginlik gibi belirtiler ötimik dönemde de devam eder. Bu tür belirtiler hastanın başa çıkma mekanizmalarını bozarak belirgin işlev kayıplarına neden olur (129, 175).

2.2.4. Panik Bozukluk Ek Tanısı

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar PB ile BPB arasında açık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yapılan yaygınlık çalışmalarında, BPB hastalarında PB ek tanı sıklığının %6-43 arasında olduğu saptanmıştır (150, 175-177). Yapılmış olan pek çok geniş ölçekli çalışmada PB, BPB hastalarında en sık görülen AB ek tanısıdır (126, 133). Yapılan bir ECA çalışmasından BPB'li hastalarda PB'nin yaşam boyu prevalansını %20.8, UDB'li hastalarda %10 ve genel populasyonda %0.8 olarak bildirmiştir. BPB'li hastalarda UPB olan hasta grubuna göre 1.8 kez daha fazla ek tanı görülmüştür (145). Tersini araştıran çalışmalarda, PB tanısı alan hastalarda normal topluma oranla daha yüksek oranlarda (%6-21 arasında) BPB olduğu bulunmuştur (173, 178). Yapılan bir çalışmada 129 BPB'li hastada en yüksek PB oranının %62.3 ile BPB'nin depresif epizodunda ve %62.5 ile disforik manili hastalarda, en düşük oranların da %2.3 ile saf pür manili hastalarda olduğunu bildirmiştir (89). Hızlı döngülü BPB'si olan 55 hastanın alındığı bir çalışmada, hastaların 22'sinde (%40) PB ek tanısı bulunduğunu saptamıştır (179). Başka bir çalışmada ise hızlı döngülü BPB olan hastaların, hızlı döngülü olmayanlara göre PB ek tanısı anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur (180).

Yaşam boyu panik belirtiler, BPB-I tanılı hastaları ataktan korumak için gerekli olan artmış farmakolojik tedavi yoğunluğu ile ilişkilidir (181). BPB-I seyrinde gözlenen Panik Agorofobi ölçeğindeki yüksek puanlar daha çok depresif ataklar ile ilişkilidir (182). PB tanısı veya panik atak öyküsü, BPB-I veya II erken başlangıç yaşı (18 yaş ve öncesi) ile ilişkilidir, ancak hastaneye yatış sayısı, psikotik semptomlar, intihar girişimleri ve mevcut ya da geçirilmiş bağımlılık davranışları sayısı arasında bir ilişki gözlenmemiştir (183). Başka bir çalışma erken başlangıçlı BPB'de daha çok geçirilmiş atak, intihar girişimi ve panik atakların olduğunu göstermiştir (184). Ulusal Ek Tanı Araştırması'na göre BPB tanılı

hastalarda panik atak öyküsü madde bağımlılığı birlikteliği ile ilişkili bulunmuştur (185). Büyük bir örneklem grubunda yaşam boyu PB tanısı varlığında BPB-I veya II başlangıç yaşı anlamlı olarak daha düşük bulundu (135). Bu çalışmada yaşam boyu PB ek tanısı, yaşam boyu alkol bağımlılığı, intihar girişimi ve azalmış yaşam kalitesi ve işlevsellikle büyük oranda ilişkili olarak bulunmuştur.

Ayaktan takip edilen 95 BPB tanılı hastanın alındığı bir çalışmada, PB ek tanısı olan 27 BPB-I tanılı hasta ile hiçbir AB ek tanısı olmayan 68 BPB-II tanılı hasta klinik ve demografik değişkenler açısından karşılaştırılmış; PB ek tanısı olan BPB tanılı hastalarda duygudurum atak sayılarında artma olduğu ve ilaç kötüye kullanımı, yeme bozukluklarının daha sık olduğu saptanmış, ve PB ek tanısında BPB-I'in prognozunun kötüleştiği bildirilmiştir (186).

Yapılan aile ve genetik çalışmalarında her iki bozuklukta ortak bir patofizyolojik alt yapının olduğu, PB olgularının ailelerinde BPB, BPB olgularının ailelerinde de PB sıklığının normal popülasyondan daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (187, 188). BPB ile PB arasında ailesel bir ilişki mevcuttur (189). En az bir üyesinin BPB'li olduğu 57 ailenin 528 üyesi incelenmiş ve 41 akrabanın %88'inin hem PB hem BPB tanısı aldığı bildirilmiş ayrıca BPB'li birinciden akrabalarda yüksek oranda PB saptanmıştır (187, 188, 190). Bu bulgular ek tanılı durumun BPB'nin ailesel-genetik bir alt grubu olabileceği düşüncesine yol açmıştır (126, 191-193). Bu alt grupta 18. kromozomun (192) ve COMT (Katekolamin-O-Metil Transferaz) ve 5HT2 taşıyıcı gen polimorfizminin (193) rolü olduğu ilişkin çalışmalar vardır. Diğer taraftan 109 bipolar hasta ve 226 yakını üzerinde yürütülen bir aile çalışması ise BPB-PB birlikteliğinin ayrı bir alt grubu ya da bozukluğu temsil ettiği varsayımını desteklememiştir (189). Araştırmacılar bu konuda kesin bir sonuca varılabilmesi, BPB hastaları ve ailelerinde, PB'nin aktarımına katkıda bulunan düzeneklerin belirlenebilmesi ve olası gizli panik yatkınlığının ortaya çıkarılabilmesi için, panik atağı kışkırtma testlerinin kullanılmasını önermişlerdir.

2.2.5. Travma Sonrası Stres Bozukluğu Ek Tanısı

TSSB'nin BPB ile birlikte yaşam boyu görülme sıklığı normal popülasyondan iki kat daha fazla bulunmuştur. Özellikle manik dönemde yaşanan olaylar hastada travmaya neden olabilirler, diğer yandan olumsuz yaşam olayları da mani ve depresyon dönemlerini tetikleyebilir (129).

BPB tanılı hastalarda TSSB yaşam boyu ek tanı oranı klinik çalışmalarda %7-21 arasında değiştiği, epidemiyolojik çalışmalarda ise bu oranın %40'lara kadar çıktığı görülmektedir (130, 131, 133, 190). TSSB genel popülasyonda oldukça yaygındır, ancak BPB tanılı hastalarda daha sık görülebilir, Ulusal Ek Tanı Araştırması'na göre BPB-I hastalarında TSSB ek tanı görülme oranı %16-39 arasında değişmektedir (123, 194). TSSB ek tanısı BPB tanılı kadın hastalarda erkek hastalara göre neredeyse iki kat daha fazla (%20.9'a %10.6, STEP-BD çalışması) görülmektedir (195). Mueser ve arkadaşları, psikiyatrik hastalık tanılı 275 hastada yaşam boyu TSSB ek tanı oranlarını değerlendirmiştir. Yaşam boyu TSSB ek tanı oranı çalışmaya katılan tüm hastaların % 43'ünde saptanmıştır. Bu çalışmada TSSB ek tanısı major depresyon, borderline kişilik bozukluğu ve aynı zamanda BPB tanılı hastalarda yüksek oranda saptanmış ve BPB tanılı hastaların %40'ı TSSB tanı kriterlerini karşılamıştır (196).

Yapılan bir çalışmada 1214 BPB tanılı hasta değerlendirilmiş, TSSB yaygınlığı ortalama %16 saptanmış ve bu oranın normal toplumda görülen yaşam boyu TSSB yaygınlığının iki katı olduğu bildirilmiştir (194). Bu çalışmada TSSB ek tanısı olan BPB hastalarında çok sayıda eksen I bozukluğu, daha çok travmaya maruziyet, nörotizm puanlarında yükseklik, dışa dönüklük puanlarında düşüklük, daha düşük sosyoekonomik seviye ve sosyal desteğin daha az olduğu saptanmıştır. 475 BPB tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada TSSB ek tanılı hastaların daha yavaş düzelmeye eğiliminde oldukları, madde kullanım bozukluklarına daha eğilimli oldukları, intihar girişim oranlarının daha yüksek olduğu ve daha düşük yaşam kalitesine sahip olduklarını bildirmiştir (135).

Komplike yas; ayrılık ve travmatik stres belirtileri ile karakterizedir. BPB tanılı hastalarda komplike yas oranlarında artış (%24) saptanmıştır (197, 198). Travma ve TSSB'nin BPB'nin seyri üzerine olumsuz etkileri düşünüldüğünde, bu birliktelik için daha

fazla araştırmaya (özellikle noradrenerjik sistemin aşırı aktivasyonu üzerine) daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.6. Sosyal Anksiyete Bozukluğu Ek Tanısı

BPB tanılı hastaların çoğunda SAB daha önce başlamıştır. BPB'de SAB ek tanısı özellikle uzun dönem kötü seyir ile ilişkilidir (129). Bu grup hastada tedaviye direnç, alkol bağımlılığı, intihar riski ve diğer ek tanıların bulunma olasılığı daha yüksektir. Depresyonla birlikte görülen SAB belirtileri tabloyu ağırlaştırmaktadır (176).

BPB tanılı hastalarda yaşam boyu SAB ek tanı görülme oranı %5-47,2 arasında değişmektedir (131, 175, 190). Yapılan bir çalışmada MAO inhibitörü fenelzin ve moklobemid kullanılan 32 SAB hastasından iyileşen 18 hastanın 14'üne klinik olarak hipomani tanısı konulduğu ve bu grup hastaların bipolar spektrumda değerlendirilmesi gerektiği, özellikle de BPB-II ile ilişkili olabileceğini bildirilmiştir (199). Macaristanda yapılan bir çalışmada ise BPB'de SAB komorbiditesi %7.8 iken, UPB'de bu oran %17.6 olarak bulunmuştur.

Diğer yandan BPB'de özellikle depresyon dönemleri sırasında hastaların içe kapanmaları, SAB kliniğine benzer bir duruma neden olabilir (199). Depresyonla birlikte görülen sosyal anksiyete belirtilerinin BPB'de hipomaninin karşıtı bir durumu temsil ettiği kabul edilmektedir (199). Aynı yazısında Himmelhoch (199), SAB hastalarından oluşan bir grup fobik hastanın, BPB yelpazesine ait olabileceğini de ileri sürmüştür. Bu yelpazede değerlendirilen SAB tanılı hastaların, özellikle antidepresan tedavi sonrası inhibisyonda güçlük gösterdikleri ve bu aşamada BPB-II ile olan ilişkilerinin ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda gösterildiği gibi BPB-II, SAB ve alkol bağımlılığı arasındaki ek tanıda ortak bağlantı noktası olabilir (162). İtalya Pisa Üniversitesi'nde ayaktan takip edilen 153 SAB tanısı olan hasta retrospektif olarak incelendiğinde, 34'ünde (%22.2) yaşam boyu en az bir yıl alkol kötüye kullanımı öyküsü saptandı. Yalnızca SAB tanısı olan hastalarda yaşam boyu BPB ek tanısı %3.4, SAB ve aynı zamanda alkol bağımlılığı olan hastalarda BPB ek tanısı %29.4 olarak saptanmıştır.

Bu durumda SAB ve alkol kötüye kullanımı arasındaki bağlantı, BPB'de ikisinin de üst üste gelebileceği şeklinde açıklanabilir.

2.2.7. BPB ve AB Birlikteliğini Açıklamaya Yönelik Model Önerileri

BPB ile AB arasındaki ilişki kavramsal olarak üç modelle açıklanmaya çalışılmıştır (175).

Birinci modele göre, BPB ve AB sık görülen farklı hastalıklardır ve rastlantısal olarak bir arada bulunmaktadır. Bu modeli destekleyen en önemli görüş, BPB'de anksiyete de olduğunda lityumun tedavi edici etkinliğinin azalması olarak bildirilmiştir (175, 181, 200). İlk modeli destekleyen ikinci görüşte ise benzodiazepinlerin BPB'de uzun süreli duygudurum düzenleyici olarak faydalı olmadığı gösterilmiştir (201). Geniş ölçekli epidemiyolojik araştırmalar, BPB ile AB birlikteliğinin rastlantısal olamayacağını gösterip bu modeli desteklemediği bildirilmiştir (41, 145, 190). Bazı araştırmacılar tarafından benimsenen görüşe göre, PB ek tanısının BPB ile genetik bir bağlantısı olduğu şeklindeki veriler de bu modelin geçerliliğini desteklememiştir (187, 189, 190, 193).

İkinci modele göre ise BPB ile AB arasında ortak genetik özellikler ve biyolojik düzeneklerin olabileceği düşünülmüştür. BPB ve AB arasındaki ilişkiyi vurgulayan genetik, epidemiyolojik veriler, iki hastalık grubunun da etiolojisinde rol alan ortak biyolojik düzenekler, gelişimlerinde rol oynayan nörotransmitter ve nöromodülatör sistemlerin örtüşmesinin bu modelin geçerliliğini desteklediği bildirilmiştir (175). BPB mani döneminde, PB'de, TSSB'de yükselmiş noradrenerjik aktivite saptanmıştır (190, 202, 203). Yapılan bir çalışmada BPB'de noradrenerjik aktivite, depresyon dönemindeki hasta grubuna göre manik hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (204). Ayrıca yükselmiş noradrenerjik aktivitenin maninin şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma da yapılmıştır (205). Yine yapılan bir çalışmada; tedavi almamış 22 akut manik hastanın depresif ve ötimik hasta gruplarına ve normal kontrol grubuna kıyasla, beyin omurilik sıvısı noradrenalin konsantrasyonlarında yükselmeler görülmüştür. Bu yükselme, saptanan manik disfori, öfke ve anksiyete derecesiyle anlamlı olarak bulunmuştur (206). BPB'de sadece manik dönemde değil, tüm hastalık dönemlerinde noradrenerjik işlevselliğin artmış olduğu bir başka çalışma da bildirilmiştir (206). Bu bulguların, bütün hastalık dönemlerinde, PB, TSSB ve BPB'nin ortak bir özellik olarak, genel bir noradrenerjik işlev

artışı gösterdiklerini ortaya koyduğu öne sürülmüştür (175). Dopaminerjik sistemle ilgili olarak BPB'nin manik döneminde, PB'de, TSSB'de artmış dopaminerjik aktivite bulunduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (175). GABA'nın da AB ve BPB arasındaki ilişkide rolü olduğu düşünülmüştür (175). Yapılan çalışmalarda BPB'nin mani ve depresyon dönemlerinde plazma GABA düzeylerinin azaldığı saptanırken, bazı çalışmalarda kontrol grubu ile fark olmadığı bildirilmiştir (207, 208). GABA düzeylerini artıran valproat ile yapılan bir çalışmada anksiyete bozukluğunda da etkin olduğu bildirilmiştir (209). Bir gözden geçirme yazısında serotonerjik sistemin tüm AB'nin gelişim ve hastalık sürecindeki rolünün, SSRI'ların tedavideki belirgin etkinliği aracılığıyla gösterilmiş olmasına karşın, BPB'deki rolü için tam olarak aydınlatılmadığını bildirmiştir (190).

Son olarak üçüncü modelde öne sürülen görüş duygudurumdaki aynı patofizyolojik anormalliğin farklı görünümler şeklinde ortaya çıkmasıdır. Hem BPB hem de anksiyetenin regülasyonundaki defektleri yansıtan ve aynı patofizyolojik anormalliğe işaret eden bozukluklar olarak ele alındığı üçüncü modelde, yaygın anksiyete, panik anksiyete, SAB, obsesyonlar, kompulsiyonlar BPB'nin diğer patolojik semptomlarının arasında değerlendirilmiştir (175). Karma ve disforik manide yaygın olarak görülen anksiyete bulgularının bu modeli desteklediği ileri sürülmüştür (89, 175, 206). Ayrıca tüm anksiyete bozukluklarında antidepresan kullanımına bağlı olan yüksek hipomani ve mani oranlarını da bu modelin açıklayabileceği öne sürülmüştür (176, 199).

Freeman ve arkadaşları (2002) tanımlanan üç farklı modelin her birinin farklı BPB alt grubunu işaret edebileceğine değinmişler ancak bu üç modelden hangisinin tam olarak etkin olduğunu belirlemenin mümkün olmadığını belirtmişlerdir (175).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Bu araştırma, Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.11.2015 tarihinde 2015-718 protokol numarası ile onaylanmıştır. Araştırmaya 01.12.2015-31.07.2016 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran ya da psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören ve araştırmaya katılmayı kabul eden 18-65 yaş arasında, kadın ve erkek, DSM-IV tanı ölçütlerine göre BPB tip I veya tip II tanısı alan hastalar dahil edilmiştir.

Araştırmaya Dahil Olma Ölçütleri:

1. Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak,
2. Okuduğunu anlayabilecek düzeyde okuma-yazma bilmektir.

Araştırmadan Dışlama Ölçütleri:

1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup imzalayamayanlar,
2. Bilgilendirme formuna ve ayrıntılı açıklamalara rağmen çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler,
3. Özbildirim ölçeklerini kendi başına anlayıp doldurmasına engel oluşturacak düzeyde zeka geriliği veya psikotik bozukluk gibi ek tanısı olanlar,
4. Delirium, demans, amnestik sendrom gibi bir kognitif bozukluğu olan hastalar.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Klinik Tanı ve Değerlendirme

Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan bir görüşme formuyla katılımcıların cinsiyet, yaş, medeni durum, çocuk sayısı, toplam öğrenim yılı, çalışabilirlik, ailenin gelir düzeyi, yaşadığı yer, yaşadığı kişiler, nikotin/alkol/madde kullanım öyküsü, ek hastalık, birinci derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü, birinci derece akrabada intihar girişimi

öyküsü, bipolar bozukluk başlama yaşı, süresi, ilk tedavi yaşı, tedavi süresi, tedavisiz geçen süre, ilk epizod türü , son epizod türü, geçirilen epizodların sayısı, epizodik özellikler, intihar girişimi öyküsü, hastaneye yatış sayısı, bipolar bozukluk tipi, şu anda bipolar bozukluk epizodu, şu anda ötimik ise son epizod sonrası remisyonda geçen süre, şu anda kullandığı ilaçlar, şu anda eşlik eden AB, yaşam boyu eşlik eden AB gibi sosyodemografik ve klinik bilgileri kaydedilmiştir.

Yaşam boyu ve şu anda BPB ve AB ek tanıları DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme ölçeği (SCID-I) ile konulmuştur. Bütün hastalara Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulanmıştır.

3.3. Kullanılan Ölçekler

3.3.1. DSM-IV Eksen I Tanıları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I):

SCID-I, 1997'de First ve arkadaşları (210) tarafından geliştirilen DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan şu anda veya yaşam boyu birinci eksen tanısı koymaya yönelik yarı yapılandırılmış görüşme formudur. Özkürkçügil ve arkadaşları (211) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemiz için geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçioğlu ve arkadaşları (212) tarafından 1999'da yapılmıştır.

3.3.2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ):

BDÖ, 1961 yılında, Beck ve arkadaşları (213) tarafından ergen ve erişkinlerde depresyonun davranışsal bulgularını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Depresyonun şiddetini değerlendirmek, tedaviye yanıtını izleyebilmek ve hastalığı tanımlayabilmek amacıyla tasarlanmıştır. Depresyona özgü davranışlar ve belirtiler bir dizi cümle ile tanımlanmıştır ve her bir cümleye sayı olarak 0-3 arasında numara verilmiştir. 21 maddeden oluşmaktadır ve maddeler hafif formdan şiddetli forma göre sıralanmıştır. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar depresif yakınmaların şiddetinde artışa işaret etmektedir. 17 ve üstü puan alınması durumunda depresyon tanısı konulmaktadır. Beck tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirliği Nesrin Hisli tarafından yapılmış ve Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanınının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir (214).

3.3.3. Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ):

Manik belirtilerin şiddetini ve değişimini değerlendirmeye yönelik olarak hazırlanmış görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Toplam 11 maddeden oluşan bu ölçek Young ve arkadaşları (215) tarafından geliştirilmiştir. Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Duygudurum, hareket ve enerji miktarı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapısı ve içeriği, içgörü gibi alt gruplardan oluşmaktadır. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır fakat 12 ve üstü puan alınması halinde hipomani/mani lehine yorumlanır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşlar (216) tarafından yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17,0” paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Yaş haricindeki değişkenlerin normal dağılıma uymadığı tespit edildi. Sayısal değişkenleri iki grup arasında karşılaştırmak için normal dağılıma uyan değişkenlerde student's t test, normal uymayan değişkenlerde Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Örneklemin Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen toplam 200 hastanın 105'i (%52.5) kadın, 95'i (%47.7) erkekti. Hastaların 91'i (%45.5) bekar, 109'u (%54.5) evlidir. BPB tanılı hastaların 188'si (%94) BPB-I, 12'si (%6) BPB-II tanısı almıştır. Hastaların yaşları 18-65 aralığında dağılmakta olup ortalama yaş 40.41±12.76 yıldır. Eğitim düzeyi eğitim yılı olarak değerlendirildiğinde ortalama 10.64±4.13 yıldır. Toplam örneklemin sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

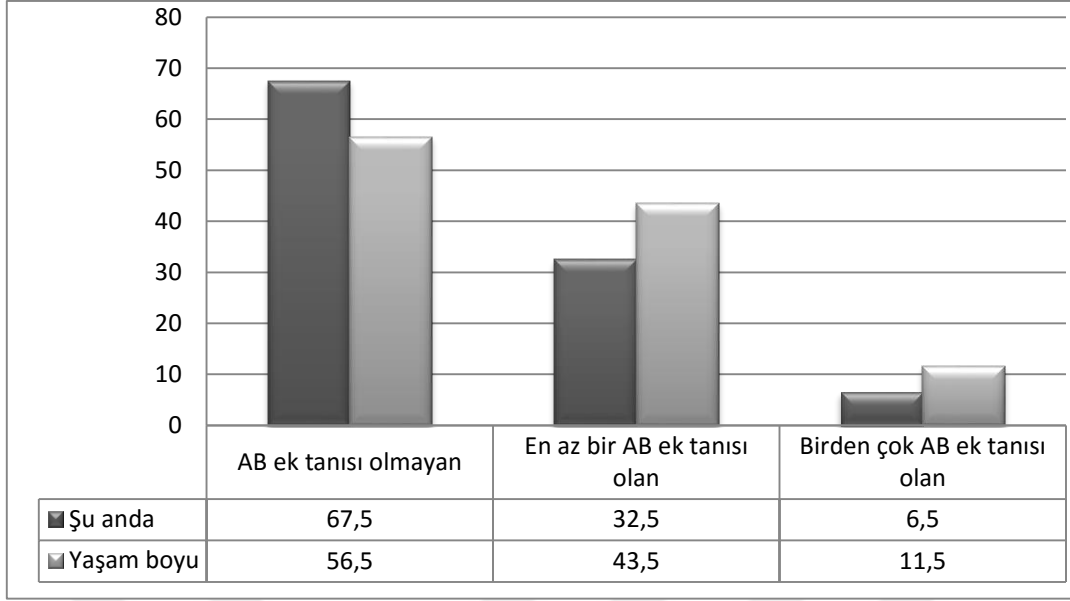
Tablo I: Örneklemin sosyodemografik ve klinik özellikleri

	BPB (s=200)	
	S	%
Cinsiyet		
Kadın	105	52.5
Erkek	95	47.5
Medeni durum		
Bekar	91	45.5
Evli	109	54.5
Yaşadığı yer		
Şehir	108	54
Kır	92	46
Yaşam boyu sigara kullanımı		
Var	94	47
Yok	106	53
Yaşam boyu alkol kullanımı		
Var	30	15
Yok	170	85
Yaşam boyu madde kullanımı		
Var	2	1
Yok	198	99
Ek hastalık		
Var	61	30.5
Yok	139	69.5
Birinci derece akrabada psikiyatrik hastalık		
Var	57	28.5
Yok	143	71.5
Birinci derece akrabada BPB		
Var	28	14
Yok	172	86
Birinci derece akrabada intihar		
Var	4	2
Yok	196	98
BPB ilk epizod türü		
Depresyon	84	42
Mani	109	54.5
Hipomani	7	3.5

	BPB (s=200)	
	S	%
BPB son epizod türü		
Depresyon	88	44
Mani	87	43.5
Hipomani	18	9
Karma	7	3.5
BPB epizodik özellik		
Yok	57	28.5
Psikotik	71	35.5
Mevsimsel	26	13
Karma	4	2
Çoklu	42	21
BPB klinik seyir		
Tam remisyon	141	70.5
Kısmi veya remisyon yok	59	29.5
İntihar girişimi		
Var	64	32
Yok	136	68
BPB alt tipi		
BPB-I	188	94
BPB-II	12	6
	Ort	SS
Yaş	40.41	12.76
Eğitim düzeyi (yıl)	10.64	4.13
BPB başlangıç yaşı	24.40	9.03
BPB süresi (yıl)	15.91	11.37
Tedavisiz süre (ay)	39.78	75.58
BPB ortalama epizod sayısı	11.29	8.72
Mani	5.08	4.79
Depresyon	4.99	4.40
Karma	0.34	1.09
Hipomani	0.87	1.74
Ortalama intihar sayısı	0.52	0.93
Manide intihar	0.20	0.60
Depresyonda intihar	0.31	0.68
Karma dönemde intihar	0.00	0.00
Hipomanida intihar	0.01	0.14
Yatış sayısı	2.58	3.64
Son epizod sonrası remisyonda geçen süre (ay)	12.76	21.36
YMDÖ	5.05	10.52
BDÖ	11.94	13.53

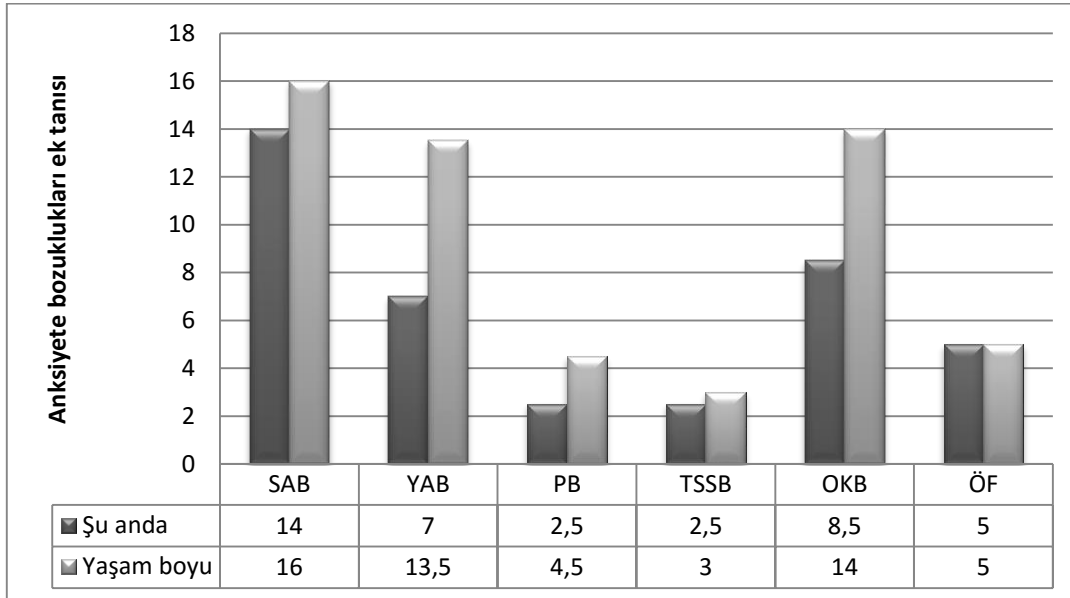
4.2. BPB Tanılı Hastalarda AB Ek Tanı Sıklığı

BPB hastalarında şu anda ve yaşam boyu saptanan AB ek tanı sıklığı Şekil 1,2 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 200 BPB-I ve II tanılı hastanın 65'inde (%32.5) şu anda, 87'sinde (%43.5) yaşam boyu en az bir AB ek tanısı bulunmuştur. Hastalarda birden fazla AB ek tanısı değerlendirildiğinde; 13 (%6.5) hastada şu anda, 23 (%11.5) hastada yaşam boyu birden fazla AB ek tanısı olduğu bulunmuştur.



Şekil 1. BPB hastalarında AB ek tanı dağılımı

Çalışmaya dahil edilen BPB-I ve II tanılı 200 hastanın şu anda eşlik eden AB açısından değerlendirildiğinde ek tanı oranları sırasıyla 28 (%14) SAB, 17 (%8.5) OKB, 14 (%7) YAB, 10 (%5) ÖF, 5 (%2.5) TSSB, 5 (%2.5) PB olarak saptanmıştır. BPB tanılı hastalarda yaşam boyu eşlik eden AB değerlendirildiğinde ise ek tanı oranları sırasıyla 32 (%16) SAB, 28 (%14) OKB, 27 (%13.5) YAB, 10 (%5) ÖF, 9 (%4.5) PB, 6 (%3) TSSB olarak bulunmuştur.



Şekil 2. BPB hastalarında saptanan AB ek tanı oranları

Tablo II. BPB hastalarında şu anda ve yaşam boyu AB ek tanı sıklığı

Anksiyete bozuklukları ek tanısı	Şu anda		Yaşam boyu	
	S	%	S	%
En az bir ek tanı olan	65	32.5	87	43.5
SAB	28	14	32	16
YAB	14	7	27	13.5
PB	5	2.5	9	4.5
TSSB	5	2.5	6	3
OKB	17	8.5	28	14
ÖF	10	5	10	5
Çoklu ek tanı	13	6.5	23	11.5

4.3. Şu Anda AB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Tablo III'te gösterildiği gibi şu anda AB ek tanısı alan 65 hasta (Grup 1) ile yaşam boyu AB ek tanısı almayan 113 hasta (Grup 2) sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır.

Grup 1'deki hastaların 30'u (%63.2) erkek, 35'i (%36.8) kadındı. Grup 2'deki hastaların 56'sı (%49.6) erkek, 57'si (%50.4) kadındır. Yapılan istatistiksel analiz sonucu cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yaş, medeni durum ve eğitim düzeyi açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan hastalar intihar girişimi açısından değerlendirildiğinde, grup 1'deki hastaların grup 2'deki hastalara göre daha fazlasının intihar girişiminde bulunduğu saptanmıştır ($p=0.039$).

Gruplar arasında sigara, alkol, madde kullanımı; birinci derecede akrabalarda psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar; BPB ilk epizod türü, alt tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İki grup görüşme esnasındaki BPB epizod türü açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.003$). Bu farklılığın grup 1'deki hastaların grup 2'deki hastalara göre daha fazlasının depresyon döneminde olduğundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gruplar BPB başlangıç yaşı, BPB semptomları başladıktan tedavi başlangıcına kadar geçen tedavisiz süre ve hastaneye yatış sayısı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Gruplar arasında ortalama afektif epizod, mani sayısı, depresyon, karma dönem ve hipomani dönemlerinin ortalama sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

İki grup intihar sayıları açısından karşılaştırıldığında grup 1'deki hastaların ortalama intihar sayısının ($p=0.022$) ve depresyon dönemindeki intihar sayısının ($p=0.005$) grup 2'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur.

Gruplar intihar yöntemi açısından sayı olarak karşılaştırıldığında ateşli silah ile intihar girişimi, yüksekten atlama ile intihar girişimi, ası ile intihar girişimi, diğer tip intihar girişimleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken ilaç ile intihar girişimi ($p=0.043$) ve kesi ile intihar girişimi ($p=0.015$) açısından karşılaştırıldığında grup 1'deki hastaların daha fazla ilaç ve kesi ile intihar girişiminde buldukları saptanarak istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Gruplar psikiyatrik ölçekler açısından karşılaştırıldığında YMDÖ puanları ($p=0.045$) ve BDÖ puanları ($p<0.0001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. YMDÖ puan ortalaması grup 1'deki hastaların 3.60 ($SS=8.229$), grup 2'deki hastaların 5.98 ($SS=11.403$) bulunarak grup 2'deki hastaların YMDÖ puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. BDÖ puan ortalaması grup 1'deki hastaların 19.42 ($SS=15.791$), grup 2'deki hastaların 8.14 ($SS=10.507$) olarak bulunmuş ve buna göre grup 1'deki hastaların BDÖ puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo III. Şu anda AB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması

	BPB-AB (Grup 1) (s=65)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	S	%	S	%	χ^2	df	p
Cinsiyet					0.191	1	0.662
Erkek	30	46.2	56	49.6			
Kadın	35	53.8	57	50.4			
Medeni durum					3.578	1	0.059
Bekar	36	55.4	46	40.7			
Evli	29	44.6	67	59.3			
Sigara					0.851	1	0.356
Var	34	52.3	51	45.1			
Yok	31	47.7	62	54.9			
Alkol					0.139	1	0.709
Var	9	13.8	18	15.9			
Yok	56	86.2	95	84.1			
Madde					0.159	1	1.0*
Var	1	1.5	1	0.9			
Yok	64	98.5	112	99.1			
Ailede psikiyatrik hastalık					1.886	1	0.170
Var	23	35.4	34	25.2			
Yok	42	64.6	101	74.8			
Ailede BPB tanısı					0.004	1	0.951
Var	10	15.4	17	15			
Yok	55	84.6	96	85			
Ailede intihar					0.234	1	1.0*
Var	1	1.5	3	2.7			
Yok	64	98.5	110	97.3			
İlk epizod türü					1.218	2	0.544
Depresyon	32	49.2	46	40.7			
Mani	31	47.7	63	55.8			
Hipomani	2	3.1	4	3.5			
İntihar girişimi					4.259	1	0.039
Var	27	41.5	30	26.5			
Yok	38	58.5	83	73.5			
BPB alt tipi					1.644	1	0.213*
BPB-I	59	90.8	108	95.6			
BPB-II	6	9.2	5	4.4			
Şu anda epizod türü					15.992	4	0.003
Ötimi	36	55.4	78	69			
Depresyon	19	29.2	8	7.1			
Mani	6	9.2	16	14.2			
Hipomani	3	4.6	8	7.1			
Karma	1	1.5	3	2.7			
	Ort	SS	Ort	SS	t	df	p
Yaş	37.65	11.342	41.27	13.273	-1.929	151.001	0.056
	Ort (Med)	SS	Ort (Med)	SS	U	Z	p
Eğitim düzeyi (yıl)	10.75 (11)	4.206	10.58 (11)	3.948	3592.0	-0.246	0.806
BPB başlangıç yaşı	23.62 (22)	8.696	24.61 (21)	9.040	3440.0	-0.704	0.481

	BPB-AB (Grup 1) (s=65)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	Ort (Med)	SS	Ort (Med)	SS	U	Z	p
Tedavisiz süre (ay)	30.82 (6)	50.721	40.25 (3)	81.596	3465.5	-0.629	0.529
Ortalama epizod sayısı	11.69 (9)	8.469	10.98 (9)	8.781	3342.5	-0.999	0.318
Mani	4.65 (3)	4.159	5.27 (3)	5.136	3609.5	-0.192	0.848
Depresyon	5.45 (4)	4.542	4.61 (3)	4.115	3174.5	-1.516	0.130
Karma	0.65 (0)	1.643	0.2 (0)	0.683	3322.0	-1.817	0.069
Hipomani	0.92 (0)	1.987	0.88 (0)	1.705	3625.5	-0.169	0.866
Ortalama intihar sayısı	0.78 (0)	1.256	0.35 (0)	0.654	3050.5	-2.285	0.022
Mani	0.29 (0)	0.861	0.17 (0)	0.441	3646.5	-0.130	0.896
Depresyon	0.46 (0)	0.849	0.19 (0)	0.492	3008.0	-2.840	0.005
Karma	0 (0)	0	0 (0)	0	3672.5	0.000	1.0
Hipomani	0.03 (0)	0.248	0 (0)	0	3616.0	-1.319	0.187
İntihar yöntemi							
İlaç	0.48 (0)	1.077	0.19 (0)	0.492	3219.0	-2.026	0.043
Ateşli silah	0 (0)	0	0.02 (0)	0.132	3607.5	-1.076	0.282
Yüksekten atlama	0.09 (0)	0.292	0.06 (0)	0.277	3531.5	-0.981	0.327
Ası	0.11 (0)	0.534	0.08 (0)	0.303	3641.0	-0.219	0.827
Kesi	0.09 (0)	0.341	0.01 (0)	0.094	3422.0	-2.421	0.015
Diğer	0.02 (0)	0.124	0 (0)	0	3616.0	-1.319	0.187
Hastaneye yatış sayısı	2.20 (1)	2.575	2.74 (1)	4.057	3524.5	-0.458	0.647
YMDÖ	3.60 (0)	8.229	5.98 (0)	11.403	3104.0	-2.001	0.045
BDÖ	19.42 (7)	15.791	8.14 (4)	10.507	2074.5	-4.852	<0.0001

*Fisher's exact test

4.4. Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Tablo IV'te gösterildiği gibi, yaşam boyu AB ek tanısı alan 87 hasta (Grup 3) ile yaşam boyu AB ek tanısı almayan 113 hasta (Grup 2) sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır.

Grup 3'teki hastaların 39'u (%44.8) erkek, 48'i (%55.2) kadındı, grup 2'deki hastaların ise 56'sı (%49.6) erkek, 57'si (%50.4) kadındır. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplar arasında yaş, medeni durum ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

İki grup sigara, alkol, madde kullanımı; birinci derecede akrabalarda psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar girişimi; BPB ilk epizod türü, alt tipi; intihar girişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İki grup görüşme esnasındaki BPB epizod türü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.021$). Bu farklılığın grup 3'teki hastaların grup 2'deki hastalara göre daha fazlasının depresyon döneminde olduğundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Gruplar BPB başlangıç yaşı, BPB semptomları başladıktan tedavi başlangıcına kadar geçen tedavisiz süre, ortalama epizod sayısı, mani dönemi sayısı, depresyon dönemi sayısı, karma dönem sayısı, hipomani dönemi sayısı ve hastaneye yatış sayısı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

İki grup intihar sayıları açısından karşılaştırıldığında grup 3'teki hastaların ortalama intihar sayısının ($p=0.031$) ve depresyon dönemindeki intihar sayısının ($p=0.006$) grup 2'deki hastalara göre daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gruplar intihar yöntemi açısından sayı olarak karşılaştırıldığında ilaç ile intihar girişimi, ateşli silah ile intihar girişimi, yüksekte atlama ile intihar girişimi, ası ile intihar girişimi, diğer tip intihar girişimleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken kesi ile intihar girişimi açısından karşılaştırıldığında grup 3'teki hastaların daha fazla kesi ile intihar girişiminde buldukları saptanarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.046$).

Gruplar psikiyatrik ölçekler açısından karşılaştırıldığında YMDÖ puanları ($p=0.037$) ve BDÖ puanları ($p<0.0001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. YMDÖ puan ortalaması grup 3'teki hastaların 3.83 (SS=9.182), grup 2'deki hastaların 5.98 (SS=11.403) bulunarak grup 2'deki hastaların YMDÖ puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. BDÖ puan ortalaması grup 3'teki hastaların 16.86 (SS=15.383), grup 2'deki hastaların 8.14 (SS=10.507) olarak bulunmuş ve buna göre grup 3'teki hastaların BDÖ puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo IV. Yaşam boyu AB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması

	BPB-AB (Grup 3) (s=87)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	S	%	S	%	χ^2	df	p
Cinsiyet					0.441	1	0.507
Erkek	39	44.8	56	49.6			
Kadın	48	55.2	57	50.4			
Medeni durum					2.406	1	0.121
Bekar	45	51.7	46	40.7			
Evli	42	48.3	67	59.3			
Sigara					0.364	1	0.547
Var	43	49.4	51	45.1			
Yok	44	50.6	62	54.9			
Alkol					0.176	1	0.675
Var	12	13.8	18	15.9			
Yok	75	86.2	95	84.1			
Madde					0.035	1	1.0*
Var	1	1.1	1	0.9			
Yok	86	98.9	112	99.1			
Ailede psikiyatrik hastalık					1.026	1	0.311
Var	28	32.2	29	25.7			
Yok	59	67.8	84	74.3			
Ailede BPB tanısı					0.235	1	0.628
Var	11	12.6	17	15			
Yok	76	87.4	96	85			
Ailede intihar					0.568	1	0.634*
Var	1	1.1	3	2.7			
Yok	86	98.9	110	97.3			
İlk epizod türü					0.179	2	0.914
Depresyon	38	43.7	46	40.7			
Mani	46	52.9	63	55.8			
Hipomani	3	3.4	4	3.5			
İntihar girişimi					3.548	1	0.060
Var	34	39.1	30	26.5			
Yok	53	60.9	83	73.5			
BPB alt tipi					1.143	1	0.285
BPB-I	80	92	108	95.6			
BPB-II	7	8	5	4.4			
Şu anda epizod türü					11.554	4	0.021
Ötimsi	54	62.1	78	69			
Depresyon	20	23	8	7.1			
Mani	9	10.3	16	14.2			
Hipomani	3	3.4	8	7.1			
Karma	1	1.1	3	2.7			
	Ort	SS	Ort	SS	t	df	p
Yaş	39.29	12.046	41.27	13.273	-1.092	198	0.276
	Ort (Med)	SS	Ort (Med)	SS	U	Z	p
Eğitim düzeyi (yıl)	10.70 (11)	4.394	10.58 (11)	3.948	4822.0	-0.233	0.816

	BPB-AB (Grup 3) (s=87)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	Ort (Med)	SS	Ort (Med)	SS	U	Z	p
BPB başlangıç yaşı	24.13 (22)	9.076	24.61 (21)	9.040	4683.5	-0.573	0.567
Tedavisiz süre (ay)	39.18 (6)	67.439	40.25 (3)	81.596	4570.0	-0.857	0.392
Ortalama epizod sayısı	11.68 (9)	8.688	10.98 (9)	8.781	4534.5	-0.940	0.347
Mani	4.83 (3)	4.338	5.27 (3)	5.136	4792.5	-0.305	0.760
Depresyon	5.48 (4)	4.742	4.61 (3)	4.115	4350.5	-1.402	0.161
Karma	0.51 (0)	1.454	0.2 (0)	0.683	4629.5	-1.249	0.212
Hipomani	0.84 (0)	1.804	0.88 (0)	1.705	4774.5	-0.416	0.677
Ortalama intihar sayısı	0.72 (0)	1.178	0.35 (0)	0.654	4197.0	-2.152	0.031
Mani	0.24 (0)	0.762	0.17 (0)	0.441	4875.5	-0.166	0.868
Depresyon	0.46 (0)	0.860	0.19 (0)	0.492	4122.5	-2.752	0.006
Karma	0 (0)	0	0 (0)	0	4915.5	0.000	1.0
Hipomani	0.02 (0)	0.214	0 (0)	0	4859.0	-1.140	0.254
İntihar yöntemi							
İlaç	0.44 (0)	1.008	0.19 (0)	0.492	4403.5	-1.867	0.062
Ateşli silah	0 (0)	0	0.02 (0)	0.132	4828.5	-1.244	0.213
Yüksekten atlama	0.08 (0)	0.274	0.06 (0)	0.277	4784.5	-0.756	0.450
Ası	0.11 (0)	0.515	0.08 (0)	0.303	4912.0	-0.020	0.984
Kesi	0.07 (0)	0.297	0.01 (0)	0.094	4676.0	-1.997	0.046
Diğer	0.02 (0)	0.151	0 (0)	0	4802.5	-0.046	0.106
Hastaneye yatış sayısı	2.37 (1)	3.039	2.74 (1)	4.057	4791.0	-0.314	0.753
YMDÖ	3.83 (0)	9.182	5.98 (0)	11.403	4192.5	-2.083	0.037
BDÖ	16.86 (11)	15.383	8.14 (4)	10.507	3221.0	-4.196	<0.0001

*Fisher's exact test

4.5. Yaşam Boyu SAB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Tablo V'te gösterildiği gibi yaşam boyu SAB ek tanısı alan 20 hasta (Grup 4) ile yaşam boyu AB ek tanısı almayan 113 hasta (Grup 2) sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır.

Gruplar arasında cinsiyet, yaş, medeni durum ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Gruplar sigara, alkol, madde kullanımı; birinci derecede akrabalarda psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar girişimi; BPB ilk epizod türü, alt tipi, başlangıç yaşı, semptomlar başladıktan tedavi başlangıcına kadar geçen tedavisiz süre; ortalama epizod sayısı; hastaneye yatış sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İki grup intihar girişimi bakımından karşılaştırıldığında grup 4'teki hastaların daha fazla intihar girişiminde bulunduğu saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.035$).

Gruplar görüşme sırasındaki BPB epizod türü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.045$). Bu farklılığın grup 4'teki hastaların grup 2'deki hastalara göre daha fazlasının depresyon döneminde olduğundan kaynaklandığı düşünölmektedir.

Gruplar intihar sayıları açısından karşılaştırıldığında grup 4'teki hastaların ortalama intihar sayısının ($p=0.033$) ve depresyon dönemindeki intihar sayısının ($p=0.001$) grup 2'deki hastalara göre daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İntihar yöntemi açısından yapılan sayı olarak karşılaştırmada ateşli silah ile intihar girişimi, yüksekten atlama ile intihar girişimi, ası ile intihar girişimi, kesi ile intihar girişimi ve diğer tip intihar girişimleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken ilaç ile intihar girişimi açısından karşılaştırıldığında grup 4'teki hastaların daha fazla ilaç ile intihar girişiminde oldukları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.029$).

YMDÖ puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Gruplar BDÖ puanları açısından değerlendirildiğinde grup 4'teki hastaların BDÖ puanlarının grup 2'deki hastalara göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$).

Tablo V. Yaşam boyu sadece SAB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması

	BPB-SAB (Grup 4) (s=20)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	S	%	S	%	χ^2	df	p
Cinsiyet					0.742	1	0.389
Erkek	12	60	56	49.6			
Kadın	8	40	57	50.4			
Medeni durum					0.602	1	0.438
Bekar	10	50	46	40.7			
Evli	10	50	67	59.3			
Sigara					0.162	1	0.687
Var	10	50	51	45.1			
Yok	10	50	62	54.9			
Alkol					0.468	1	0.737*
Var	2	10	18	15.9			
Yok	18	90	95	84.1			
Madde					0.178	1	1.0*
Var	0	0	1	0.9			
Yok	20	100	112	99.1			
Ailede psikiyatrik hastalık					1.739	1	0.187
Var	8	40	29	25.7			
Yok	12	60	84	74.3			
Ailede BPB tanısı					0.314	1	0.522*
Var	4	20	17	15			
Yok	16	80	96	85			
Ailede intihar					0.543	1	1.0*
Var	0	0	3	2.7			
Yok	20	100	110	97.3			
İlk epizod türü					2.710	2	0.258
Depresyon	10	50	46	40.7			
Mani	8	40	63	55.8			
Hipomani	2	10	4	3.5			
İntihar girişimi					4.444	1	0.035
Var	10	50	30	26.5			
Yok	10	50	83	73.5			
BPB alt tipi					1.059	1	0.283*
BPB-I	18	90	108	95.6			
BPB-II	2	10	5	4.4			
Şu anda epizod türü					9.724	4	0.045
Ötimi	10	50	78	69			
Depresyon	5	25	8	7.1			
Mani	5	25	16	14.2			
Hipomani	0	0	8	7.1			
Karma	0	0	3	2.7			
	Ort	SS	Ort	SS	t	df	P
Yaş	37.30	12.022	41.27	13.273	-1.251	131	0.213
	Ort (Med)	SS	Ort (Med)	SS	U	Z	p
Eğitim düzeyi (yıl)	11.1 (11.5)	4.941	10.58 (11)	3.948	1026	-0.661	0.509

	BPB-SAB (Grup 4) (s=20)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	Ort (Med)	SS	Ort (Med)	SS	U	Z	p
BPB başlangıç yaşı	21.8 (19.5)	7.281	24.61 (21)	9.040	895	-1.483	0.138
Tedavisiz süre (ay)	25.40 (6)	43.735	40.25 (3)	81.596	1061.5	-0.434	0.664
Ortalama epizod sayısı	11.55 (8)	9.611	10.98 (9)	8.781	1063	-0.422	0.673
Mani	4.55 (4)	3.591	5.27 (3)	5.136	1109.5	-0.130	0.897
Depresyon	5.95 (4)	6.100	4.61 (3)	4.115	979	-0.959	0.338
Karma	0.20 (0)	0.616	0.2 (0)	0.683	1127	-0.037	0.971
Hipomani	0.85 (0)	1.387	0.88 (0)	1.705	1108.5	-0.161	0.872
Ortalama intihar sayısı	0.90 (0.5)	1.373	0.35 (0)	0.654	856.5	-2.138	0.033
Mani	0.15 (0)	0.489	0.17 (0)	0.441	1088	-0.445	0.656
Depresyon	0.75 (0)	1.209	0.19 (0)	0.492	777.5	-3.263	0.001
Karma	0 (0)	0	0 (0)	0	1130	0	1
Hipomani	0 (0)	0	0 (0)	0	1130	0	1
İntihar yöntemi							
İlaç	0.55 (0)	1.146	0.19 (0)	0.492	901.5	-2.188	0.029
Ateşli silah	0 (0)	0	0.02 (0)	0.132	1110	-0.597	0.550
Yüksekten atlama	0.05 (0)	0.224	0.06 (0)	0.277	1126	-0.065	0.948
Ası	0.25 (0)	0.910	0.08 (0)	0.303	1093.5	-0.503	0.615
Kesi	0.05 (0)	0.224	0.01 (0)	0.094	1083.5	-1.389	0.165
Diğer	0 (0)	0	0 (0)	0	1130	0	1
Hastaneye yatış sayısı	3 (2)	2.974	2.74 (1)	4.057	989.5	-0.903	0.366
YMDÖ	7.65 (0)	14.586	5.98 (0)	11.403	1018.5	-0.798	0.425
BDÖ	17.45 (10)	17.160	8.14 (4)	10.507	780.5	-2.220	0.026

*Fisher's exact test

4.6. Yaşam Boyu OKB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Tablo VI'da gösterildiği gibi yaşam boyu OKB ek tanısı alan 18 hasta (Grup 5) ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan 113 hasta (Grup 2) sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Gruplar sigara, alkol, madde kullanımı; birinci derecede akrabalarda psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar; BPB ilk epizod türü, alt tipi; görüşme esnasındaki BPB epizod türü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplar BPB başlangıç yaşı, BPB semptomları başladıktan sonra tedavi başlanana kadar geçen tedavisiz süre, ortalama epizod sayısı, ortalama intihar sayısı ve

hastaneye yatış sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır.

İki grup intihar yöntemi açısından karşılaştırıldığında ilaç ile intihar girişimi, ateşli silah ile intihar girişimi, yüksekten atlama ile intihar girişimi, ası ile intihar girişimi, kesi ile intihar girişimi açısından anlamlı bir farklılık bulunmazken diğer yöntemlerle yapılan intihar girişimlerinin grup 5'te daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$).

Gruplar psikiyatrik ölçekler açısından karşılaştırıldığında YMDÖ ve BDÖ puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo VI. Yaşam boyu sadece OKB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması

	BPB-OKB (Grup 5) (s=18)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	S	%	S	%	χ^2	df	p
Cinsiyet					0.708	1	0.400
Erkek	7	38.9	56	49.6			
Kadın	11	61.1	57	50.4			
Medeni durum					2.630	1	0.105
Bekar	11	61.1	46	40.7			
Evli	7	38.9	67	59.3			
Sigara					0.148	1	0.700
Var	9	50	51	45.1			
Yok	9	50	62	54.9			
Alkol					0.006	1	1.0*
Var	3	16.7	18	15.9			
Yok	15	83.3	95	84.1			
Madde					0.161	1	1.0*
Var	0	0	1	0.9			
Yok	18	100	112	99.1			
Ailede psikiyatrik hastalık					1.363	1	0.263*
Var	7	0	29	25.7			
Yok	11	100	84	74.3			
Ailede BPB tanısı					1.179	1	0.465*
Var	1	5.6	17	15			
Yok	17	94.4	96	85			
Ailede intihar					0.441	1	0.450*
Var	1	5.6	3	2.7			
Yok	17	94.4	110	97.3			

	BPB-OKB (Grup 5) (s=18)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	S	%	S	%	χ^2	df	p
İlk epizod türü					0.178	2	0.915
Depresyon	7	38.9	46	40.7			
Mani	10	55.6	63	55.8			
Hipomani	1	5.6	4	3.5			
İntihar girişimi					0.012	1	1.0*
Var	5	27.8	30	26.5			
Yok	13	72.2	83	73.5			
BPB alt tipi					1.372	1	0.246*
BPB-I	16	88.9	108	95.6			
BPB-II	2	11.1	5	4.4			
Şu anda epizod türü					2.048	4	0.727
Ötismi	13	72.2	78	69			
Depresyon	2	11.1	8	7.1			
Mani	1	5.6	16	14.2			
Hipomani	2	11.1	8	7.1			
Karma	0	0	3	2.7			
	Ort	SS	Ort	SS	t	df	P
Yaş	36.17	11.419	41.27	13.273	-1.543	129	0.125
	Ort (Med)	SS	Ort (Med)	SS	U	Z	P
Eğitim düzeyi (yıl)	12.28 (13)	4.212	10.58 (11)	3.948	736	-1.895	0.058
BPB başlangıç yaşı	22.78 (20.5)	8.809	24.61 (21)	9.040	883.5	-0.895	0.371
Tedavisiz süre (ay)	44.17 (18)	63.211	40.25 (3)	81.596	898	-0.800	0.423
Ortalama epizod sayısı	13.28 (12.5)	7.925	10.98 (9)	8.781	789.5	-1.523	0.128
Mani	6.28 (5.5)	5.131	5.27 (3)	5.136	864	-1.031	0.303
Depresyon	5.44 (4.5)	3.899	4.61 (3)	4.115	863	-1.038	0.299
Karma	0.83 (0)	2.121	0.2 (0)	0.683	932.5	-1.054	0.292
Hipomani	0.72 (0)	1.487	0.88 (0)	1.705	956.5	-0.482	0.630
Ortalama intihar sayısı	0.61 (0)	1.092	0.35 (0)	0.654	960	-0.491	0.623
Mani	0.33 (0)	0.840	0.17 (0)	0.441	978.5	-0.421	0.674
Depresyon	0.28 (0)	0.826	0.19 (0)	0.492	999.5	-0.196	0.845
Karma	0 (0)	0	0 (0)	0	1017	0	1
Hipomani	0 (0)	0	0 (0)	0	1017	0	1
İntihar yöntemi							
İlaç	0.33 (0)	0.840	0.19 (0)	0.492	980.5	-0.399	0.690
Ateşli silah	0 (0)	0	0.02 (0)	0.132	999	-0.567	0.571
Yüksekten atlama	0.11 (0)	0.323	0.06 (0)	0.277	959	-0.935	0.350
Ası	0.06 (0)	0.236	0.08 (0)	0.303	1001	-0.244	0.807
Kesi	0.06 (0)	0.236	0.01 (0)	0.094	969.5	-1.495	0.135
Diğer	0.06 (0)	0.236	0 (0)	0	960.5	-2.506	0.012
Hastaneye yatış sayısı	1.56 (1)	1.854	2.74 (1)	4.057	837.5	-1.229	0.219
YMDÖ	3.56 (0)	6.989	5.98 (0)	11.403	880	-1.037	0.300
BDÖ	13.28 (6)	14.041	8.14 (4)	10.507	819.5	-1.331	0.183

*Fisher's exact test

4.7. Yaşam Boyu YAB Ek Tanısı Olan BPB Hastaları ile Yaşam Boyu AB Ek Tanısı Olmayan BPB Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Tablo VII'de gösterildiği gibi yaşam boyu YAB ek tanısı alan 14 hasta (Grup 6) ile yaşam boyu AB ek tanısı almayan 113 hasta (Grup 2) sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Gruplar eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında, grup 6'daki hastaların eğitim düzeyinin ortalama 8.29 (SS=3.911) yıl, grup 2'deki hastaların ise ortalama 10.58 (SS=3.948) yıl olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla Grup 2'deki hastalarının eğitim düzeyinin grup 6'dakilerden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.033).

Gruplar sigara, alkol, madde kullanımı; birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar girişimi; BPB ilk epizod türü, alt tipi, şu andaki epizod türü; intihar girişimi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

İki grup BPB başlangıç yaşı, semptomlar başladıktan tedavi başlanana kadar geçen tedavisiz süre, ortalama epizod sayısı, ortalama intihar sayısı, intihar yöntemleri ve hastaneye yatış sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Gruplar psikiyatrik ölçekler açısından değerlendirildiğinde; YMDÖ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, grup 6'daki hastaların BDÖ puanlarının daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.003).

Tablo VII. Yaşam boyu sadece YAB ek tanısı olan BPB hastaları ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB hastalarının sosyodemografik ve klinik veriler açısından karşılaştırılması

	BPB-YAB (Grup 6) (s=14)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	S	%	S	%	χ^2	df	p
Cinsiyet					0.224	1	0.636
Erkek	6	42.9	56	49.6			
Kadın	8	57.1	57	50.4			
Medeni durum					0.129	1	0.719
Bekar	5	35.7	46	40.7			
Evli	9	64.3	67	59.3			
Sigara					0.119	1	0.730
Var	7	50	51	45.1			
Yok	7	50	62	54.9			
Alkol					0.273	1	0.702*
Var	3	21.4	18	15.9			
Yok	11	78.6	95	84.1			
Madde					0.125	1	1.0*
Var	0	0	1	0.9			
Yok	14	100	112	99.1			
Ailede psikiyatrik hastalık					0.119	1	1.0*
Var	3	21.4	29	25.7			
Yok	11	78.6	84	74.3			
Ailede BPB tanısı					0.006	1	1.0*
Var	2	14.3	17	15			
Yok	12	85.7	96	85			
Ailede intihar					0.381	1	1.0*
Var	0	0	3	2.7			
Yok	14	100	110	97.3			
İlk epizod türü					0.733	2	0.693
Depresyon	5	35.7	46	40.7			
Mani	9	64.3	63	55.8			
Hipomani	0	0	4	3.5			
İntihar girişimi					0.524	1	0.529*
Var	5	35.7	30	26.5			
Yok	9	64.3	83	73.5			
BPB alt tipi					0.645	1	1.0*
BPB-I	14	100	108	95.6			
BPB-II	0	0	5	4.4			
Şu anda epizod türü					3.078	4	0.545
Ötimi	10	71.4	78	69			
Depresyon	2	14.3	8	7.1			
Mani	1	7.1	16	14.2			
Hipomani	0	0	8	7.1			
Karma	1	7.1	3	2.7			
	Ort	SS	Ort	SS	t	df	p
Yaş	48.43	10.718	41.27	13.273	1.938	125	0.055
	Ort (Med)	SS	Ort (Med)	SS	U	Z	p
Eğitim düzeyi (yıl)	8.29 (9.5)	3.911	10.58 (11)	3.948	517.5	-2.129	0.033

	BPB-YAB (Grup 6) (s=14)		BPB (Grup 2) (s=113)		İstatistiksel analiz		
	Ort (Med)	SS	Ort (Med)	SS	U	Z	p
BPB başlangıç yaşı	26.93(23.5)	10.284	24.61 (21)	9.040	701.5	-0.691	0.490
Tedavisiz süre (ay)	60.07 (16)	92.477	40.25 (3)	81.596	581	-1.627	0.104
Ortalama epizod sayısı	13.5 (9.5)	7.852	10.98 (9)	8.781	593	-1.527	0.127
Mani	6.14 (4)	5.157	5.27 (3)	5.136	625	-1.288	0.198
Depresyon	6.21 (5.5)	3.786	4.61 (3)	4.115	540.5	-1.944	0.052
Karma	0.57 (0)	1.158	0.2 (0)	0.683	691.5	-1.409	0.159
Hipomani	0.57 (0)	1.089	0.88 (0)	1.705	734	-0.522	0.602
Ortalama intihar sayısı	0.43 (0)	0.646	0.35 (0)	0.654	726.5	-0.635	0.526
Mani	0.14 (0)	0.363	0.17 (0)	0.441	789	-0.025	0.980
Depresyon	0.29 (0)	0.611	0.19 (0)	0.492	733	-0.721	0.471
Karma	0 (0)	0	0 (0)	0	791	0	1
Hipomani	0 (0)	0	0 (0)	0	791	0	1
İntihar yöntemi							
İlaç	0 (0)	0	0.19 (0)	0.492	679	-1.497	0.134
Ateşli silah	0 (0)	0	0.02 (0)	0.132	777	-0.500	0.617
Yüksekten atlama	0.07 (0)	0.267	0.06 (0)	0.277	777	-0.273	0.785
Ası	0.29 (0)	0.611	0.08 (0)	0.303	675	-1.832	0.067
Kesi	0.07 (0)	0.267	0.01 (0)	0.094	741.5	-1.767	0.077
Diğer	0	0	0 (0)	0	791	0	1
Hastaneye yatış sayısı	3.43 (2)	4.879	2.74 (1)	4.057	696.5	-0.744	0.457
YMDÖ	1.93 (0)	4.953	5.98 (0)	11.403	615	-1.537	0.124
BDÖ	16.93(15.5)	11.486	8.14 (4)	10.507	412.5	-2.938	0.003

*Fisher's exact test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada BPB tanılı hastalarda genel olarak AB ve ayrı ayrı AB ek tanı sıklığının belirlenmesi ve eşlik eden AB'nin sosyodemografik değişkenler ile ilişkisini ve BPB klinik seyrine etkisi üzerine odaklanılmıştır. Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda anksiyete bozuklukları ek tanı oranları belirlenmiş ve genel olarak AB'nin sosyodemografik değişkenler ile ilişkisi ve BPB klinik seyrine etkisi araştırılmıştır. Yine aynı şekilde ayrı ayrı anksiyete bozukluklarının ek tanı durumlarında sosyodemografik değişkenler ile ilişkisi ve BPB klinik seyrine etkisi farklı çalışmalar altında araştırılmıştır. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak ayrı ayrı anksiyete bozukluklarının sosyodemografik değişkenler ile ilişkisi ve BPB klinik seyrine etkisi tek bir çalışma altında araştırılmıştır.

Bu çalışmada AB ek tanısı olmayan BPB tanılı hastalar ile SAB, OKB ve YAB ek tanısı olan BPB tanılı hastaların karşılaştırması tartışmaya dahil edilmişken, karşılaştırma için yeterli sayıda hasta olmadığından dolayı PB, TSSB, ÖF ek tanısı olan BPB tanılı hastaların karşılaştırılması tartışmaya dahil edilmemiştir.

5.1. BPB Tanılı Hastalarda AB Ek Tanı Sıklığı

BPB ile AB arasındaki ilişki özellik son zamanlarda bir çok çalışmanın ilgi odağı haline gelmiştir. Yapılan bu çalışmalar ışığında DSM-V ile gidiş belirleyicileri arasına yeni bir belirteç olan "bunaltılı sıkıntı" ibaresi eklenmiştir (217). BPB tanısıyla takip edilen hastalarda AB'nin yaygınlığının araştırıldığı bu çalışmada şu anda en az bir AB ek tanısı oranı %32.5 olarak bulunmuştur. Bu oran daha önce yapılmış olan pek çok çalışmaya benzer olarak bulunmuştur (133, 135, 218-220). Bizim çalışmamızda bulunan orana en yakın olan oran %32.4 olarak Albert ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bulunmuştur (218). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza çok yakın olarak bu oran %32.9 bulunmuştur (220). STEP-BD çalışmasında bu oran %30.5 olarak bulunmuştur (135). Bu oran Taylor ve arkadaşları (219) tarafından %30.1, McElroy ve arkadaşları (133) tarafından %30 olarak tespit edilmiştir. BPB'de şu anda en az bir AB ek tanı oranı için bizim çalışmamızdan daha yüksek sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur. BPB tanılı hastalarda Tamam ve Özpoyraz (130) %51.4, Boylan ve arkadaşları

(129) %55.8, Lee ve arkadaşları (221) %52.3 ve Zutshi ve arkadaşları (222) %50 oranında AB ek tanısının görüldüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ayrı ayrı AB değerlendirildiğinde BPB tanılı hastalarda şu anda saptanan AB ek tanıları sırasıyla SAB (%14), OKB (%8.5), YAB (%7), ÖF (%5), PB (%2.5), TSSB (%2.5) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda en sık rastlanan ek tanı olan SAB; Mc Elroy ve arkadaşları (133) tarafından (%13), Zutshi ve arkadaşları (222) tarafından (%29), Taylor ve arkadaşları (219) tarafından (%14.2), Simon ve arkadaşları (135) tarafından (%12.7) da bizim çalışmamızdaki gibi en sık rastlanan AB olarak saptanmıştır. Zutshi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada şu anda en sık rastlanan ilk üç AB aynı bizim çalışmamız olduğu gibi sırasıyla SAB (%29), OKB (%25), YAB (%24) olarak saptanmıştır (222). STEP-BD çalışmasında AB ek tanıları sırasıyla SAB (%12.7), PB (%8), OKB (%5.7), TSSB (%5.1), YAB (% 2.3) olarak bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı sonuçların bulunduğu araştırmalarda bulunmaktadır. Çalışmamızdan farklı olarak Albert ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada şu anda AB ek tanı sıklığı sırasıyla YAB (%15.2), OKB (%12.4), PB (%4.8), SAB (%2.9) olarak bulunmuştur (218). Yine aynı şekilde yapılan bir çalışmada ek tanı sıklığı sırasıyla YAB (%31), PB (%27), SAB (%17), TSSB (%15), ÖF (%10), OKB (%9) olarak bulunmuştur (129). Ülkemizde yapılan bir çalışmada şu anda AB ek tanı sıklığı sırasıyla OKB (%20), SAB (%12.9), YAB (%8.6), PB (%5.7), TSSB (%5.7) olarak saptanmıştır (220).

Yaşam boyu AB ek tanısına bakıldığında ise bu çalışmada oran %43.5 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar BPB tanılı hastalarda yaşam boyu AB ek tanısı sıklığının %24 ile %93 arasında değiştiğini göstermektedir (41, 172, 183). Bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza yakın oranlar da bulunmuş; Albert (218), McElroy (133) ve Toprak (220) tarafından yapılan çalışmalarda bu oranlar sırasıyla %41, %42 ve %44.3 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda bulduğumuz orandan daha yüksek veya daha düşük oranlar elde edilen araştırmalarda mevcut olup; Zutshi (222), Simon (135), Boylan (129), Tamam ve Özpooyraz (130), Altındağ (155), Azorin (223) ve Henry (183) tarafından yapılan çalışmalarda bu oranlar sırasıyla %61, %51.2, %55.8, %61.4, %27.1, %27.2, %24 olarak tespit edilmiştir.

BPB'de yaşam boyu AB ek tanıları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise sırasıyla; SAB (%16), OKB (%14), YAB (%13.5), ÖF (%5), PB (%4.5), TSSB (%3) olarak

bulunmuştur. Çalışmamızda şu anda ile yaşam boyu AB ek tanı sıklığının sıralaması aynı bulunmuştur. STEP-BD çalışmasında bizim çalışmamıza benzer olarak SAB (%22) en sık görülen AB ek tanısı olarak saptanmıştır. Diğerleri sırasıyla YAB (%18.4), PB (17.3), TSSB (%17.2) ve OKB (%9.9) olarak tespit edilmiştir. Genel olarak ülkemizde yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak en sık görülen AB ek tanısı OKB olarak bulunmuştur. Tamam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oranlar sırasıyla OKB (%39), ÖF (%26), SAB (%20), TSSB (%14), YAB (%14) ve PB (%10) olarak bulunmuştur (130). Altındağ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada en sık görülen ek tanı OKB (%12.8), ikinci sırada PB (%7), diğerleri sırasıyla YAB, TSSB ve SAB (%1.4) olarak bulunmuştur (155). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada AB ek tanı sıklığı sırasıyla OKB (%24.3), SAB (%14.3), TSSB (%12.9), YAB (%10), PB (%7.1) olarak bulunmuştur (220). McElroy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ek tanı oranları sırasıyla PB (%20), SAB (%16), ÖF (%10), OKB (%9), TSSB (%7), ve YAB (%3) olarak tespit edilmiştir (133). Albert ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise ek tanı sıklığı sırasıyla YAB (%16.2), OKB (%13.3), PB (%10.5) ve SAB (%6.7) olarak bulunmuştur (218).

Yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde; BPB tanılı hastalarda şu anda ve yaşam boyu AB ek tanı yaygınlığı ile ilgili farklı sonuçlar ve farklı sıralamalar tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ve sıralamaların oluşmasının nedeninin çalışmaya dahil edilen hasta sayısının yetersiz olmasına, örneklem grubu ve yöntem farklılıklarına bağlı olduğu düşünülmektedir (134). Çalışmalarda örnekleme oluşturan hastaların tanı dağılımı bu farklılıkların önemli bir nedenidir. Örneğin, McElroy (133) ve Zutshi (222) çalışmaya BPB-I, BPB-II ve başka türlü adlandırılmayan BPB bozukluk hastalarını dahil etmiş; Albert (218) çalışmaya BPB-I ve BPB-II tanılı hastaları almış; Tamam (130) ve Boylan (129) sadece BPB-I tanılı hastaları almış; Pini ve arkadaşları (172) BPB tanılı hastalar yanında şizoaffektif bozukluk, unipolar depresyon tanılı hastaları da çalışmaya dahil etmiştir. Diğer taraftan örneklemin sosyodemografik özellikleri, yatan veya ayaktan hasta olup olmadıkları da bu farklılıkların nedeninin olabileceği düşünülmektedir (134). Çalışmamıza BPB-I ve BPB-II tanılı yatan veya ayaktan hastalar dahil edilmiştir. Farklılıkları oluşturan diğer faktörler ise uygulanan farklı tedavi yaklaşımları ve görüşme sırasında hastaların BPB atak döneminde olmasıdır (224). Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda elde edilen en önemli sonuç; BPB tanılı hastalarda

AB ek tanısının oldukça sık görülmesi ve BPB bozukluk tanılı hastalarda AB ek tanısının görülme oranının genel popülasyona göre daha fazla olmasıdır.

5.2. BPB Tanılı Hastalarda Şu Anda AB Ek Tanısı

Çalışmamızda BPB tanılı hastalarda şu anda en az bir AB ek tanısı bulunma oranı %32.5 olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında BPB hastalarında şu anda AB ek tanısının görülme sıklığı %30-55.8 arasında değişmektedir (129, 130, 133, 135, 218-222).

Bildiğimiz kadarıyla daha önce yapılmış olan çalışmalarda BPB'de yaşam boyu AB ek tanısı alan ile yaşam boyu AB ek tanısı almayan hastalar ve şu anda AB ek tanısı alan ile şu anda AB ek tanısı almayan hastalar karşılaştırılmış ancak şu anda AB ek tanısı alan hastalar ile yaşam boyu AB ek tanısı almayan hastalar arasında bir karşılaştırma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda BPB'de şu anda AB ek tanısı alan hastalar ile yaşam boyu AB ek tanısı almayan hastalar da sosyodemografik değişkenler ve klinik veriler açısından karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmayı yapmamızın nedeni; şu anda AB ek tanısına göre yaşam boyu AB ek tanısının geriye dönük değerlendirilmesi, ek tanıyla ilgili öykü ve bilgilerin genellikle hastaların ve yakınlarının geçmiş yaşam dönemlerini hatırlamasına bağlı olması ve bu sebeple de güvenilirliklerinin düşük olmasıdır.

Çalışmamızda şu anda AB ek tanısı olan ile yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB tanılı hastalar cinsiyet, yaş, medeni durum ve eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaşam boyu AB ek tanısı olan ve olmayan hastaları karşılaştıran çalışma sadece iki çalışmada yaşam boyu AB ek tanısı olan hastalarda kadın cinsiyet anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (130). Aynı şekilde yaşam boyu AB olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada yaşam AB ek tanı durumunda eğitim düzeyinin düşük olması anlamlı bulunmuştur (135). Daha önce de belirttiğimiz gibi şu anda AB olan ve yaşam boyu AB ek tanısı olmayan hastaları cinsiyet, yaş, medeni durum ve eğitim düzeyi açısından karşılaştıran daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada şu anda AB ek tanısı olan ve yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB tanılı hastalar sigara/alkol/madde kullanımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda yaşam boyu AB ek tanısı varlığında

alkol ve madde kullanımının iki katına kadar arttığı saptanmıştır (131, 135). Simon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada şu anda en az bir AB ek tanısı varlığında yaşam boyu alkol bağımlılığı oranının iki katına çıktığı bildirilmiştir (135).

Çalışmamızda şu anda AB ek tanısı olan ve yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB tanılı hastalar ortalama epizod sayısı ve epizod türü açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Toprak ve Yavuz tarafından yapılan çalışmada şu anda AB ek tanısı olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış ve AB ek tanısı olmayanlarda (%51) olanlara göre (%21.7) manik epizodun daha sık görüldüğü saptanmıştır (220).

Şu anda AB ek tanısı olan ve yaşam boyu AB ek tanısı olmayan BPB tanılı hastalar intihar girişimi açısından karşılaştırıldığında şu anda AB ek tanısı olan hastaların daha fazla intihar girişimi öyküsü, daha fazla ortalama intihar girişimi sayısı ve daha fazla depresyon dönemi intiharının olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Major depresyon tanılı hastalarda anksiyetenin hastalık gidişini olumsuz etkilediği, tedaviye yanıtı azalttığı, remisyona kadar geçen süreyi uzattığı bilinmekle birlikte bu görüş depresyon dönemlerinde intihar girişimi öyküsünün daha fazla olmasını desteklemektedir. Şu anda AB ek tanısı olan ve yaşam boyu AB ek tanısı olmayan hastaları intihar girişimi öyküsü açısından karşılaştıran daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Şu anda AB ek tanısı olan ve şu anda AB ek tanısı olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada şu anda AB ek tanısı olanların daha fazla intihar girişiminde bulunduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada her bir AB ayrı ayrı değerlendirildiğinde şu anda PB, SAB, OKB, TSSB, YAB ek tanısında intihar girişiminin daha fazla olması anlamlı bulunmuştur (135). Aynı şekilde Kauer-Sant'Anna'nın yaptığı bir çalışmada da şu anda AB ek tanısı olanlarda olmayanlara göre daha fazla intihar girişimi saptanmıştır (225). Farklı olarak başka çalışmalarda AB ek tanısı ile intihar girişim öyküsü arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (130, 183, 220, 222). Çalışma sonuçlarındaki farklılığı örneklem sayısının çeşitliliğinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Yine aynı şekilde çalışmamızda şu anda AB ek tanısında daha fazla ilaç ve kesi ile intihar girişimi olması anlamlı bulunmuştur. Daha önce yapılmış çalışmalarda hastalar intihar yöntemi açısından değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda şu anda AB ek tanısı olan ve yaşam boyu AB olmayan BPB tanılı hastalar arasında görüşme sırasındaki epizod türü açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu anlamlılığın nedenini şu anda AB ek tanısı olanlarda olmayanlara göre

görüşme esnasındaki depresif atak görülme sıklığının daha fazla olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda şu anda AB ek tanısı olan ve yaşam boyu AB ek tanısı olmayan hastalar arasında hastaneye yatış öyküsü açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Önceki bazı çalışmalarda şu anda AB ek tanısı olanlarla olmayanlar arasında hastaneye yatış öyküsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır (130, 133, 183, 225). Zutshi ve Altındağ'ın çalışmalarında ise yaşam boyu AB ek tanısı olanlarda hastaneye yatış öyküsünün daha sık olduğu bildirilmiştir (155, 222).

Hastalar psikiyatrik ölçekler açısından değerlendirildiğinde şu anda AB ek tanısı olan hastaların YMDÖ puan ortalaması yaşam boyu AB ek tanısı olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Toprak ve Yavuz tarafından yapılan çalışmada şu anda AB ek tanısı olanlarla olmayanlar YMDÖ puan ortalamaları açısından karşılaştırıldığında YMDÖ puan ortalaması ek tanısı olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (220). Çalışmamızda şu anda AB ek tanısı olan hastaların BDÖ puan ortalamaları yaşam boyu AB ek tanısı olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda şu anda AB ek tanısı olan ve yaşam boyu AB ek tanısı olmayan hastaları psikiyatrik ölçekler açısından karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

5.3. BPB Tanılı Hastalarda Yaşam Boyu AB Ek Tanısı

Çalışmamızda BPB tanılı hastalarda yaşam boyu en az bir AB ek tanısı bulunma oranı %43.5 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalar BPB tanılı hastalarda yaşam boyu anksiyete bozukluğu ek tanısı görülme oranının %24-93 arasında olduğunu bildirmiştir (124).

Yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde BPB tanılı hastalarda AB ek tanısı ile sosyodemografik faktörlerden çok azı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (130, 135, 226). Çalışmamızda AB ek tanısı alan ve almayan BPB tanılı hastalar cinsiyet, yaş, medeni durum ve eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Altındağ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da yaşam boyu AB ek tanısı olan ve olmayan BPB tanılı hastalarda cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmamıştır (155). Ülkemizde yapılan bir çalışmada AB ek tanısı olan BPB hastalarının %75'inin kadın olduğu saptanmış ve AB ek tanısının kadın cinsiyette daha fazla olduğu bildirilmiştir (130). Ülkemiz dışında yapılan bir çalışmada da yine aynı şekilde AB ek tanısının kadın cinsiyette daha fazla olduğu bildirilmiştir (226). Simon ve arkadaşlarının 475 BPB tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada AB ek tanı durumunda eğitim düzeyinin düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (135).

Çalışmamızda alkol ve madde kullanımı açısından, AB ek tanısı olan ve olmayan BPB tanılı hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada da alkol ve madde kullanımı açısından fark saptanmamıştır (130). Diğer taraftan ülkemiz dışında yapılan bazı çalışmalarda BPB tanılı hastalarda yaşam AB ek tanısı varlığında alkol ve madde kullanımının iki katına kadar arttığı saptanmıştır (131, 135). AB ek tanısı alan BPB tanılı hastalarda alkol ve madde kullanımı, sağlık hizmetlerinden daha sık faydalanılması, işlevsellikte belirgin bozulma, saldırgan davranışların artması ve tedaviye yanıtızsızlık gibi faktörlerle de ilişkilendirilmiştir (127). Ülkemizde alkol ve madde kullanımının batı toplumlarına göre daha az olması veya hastaların alkol ve madde kullanımını gizleme eğiliminde olması sonuçların farklı olmasının nedeni olabilir. Genel olarak bakıldığında BPB ve AB tanılı hastalarda yaşam boyu madde kullanımı görülme olasılığı oldukça yüksektir (127). AB ek tanısından bağımsız olarak BPB hastalarında madde kullanımının sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu aynı zamanda karma epizod, iyileşme süresinin uzaması, fiziksel hastalıklarda artış ve artmış intihar sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (124).

Yapılan çalışmalar BPB tanılı hastaların yarısından fazlasında şikayetlerin 15-25 yaş aralığında başladığını belirtirken, AB ek tanısı söz konusu olduğunda başlangıç yaşının ortalama 11 olduğunu bildirmiştir (227, 228). NAS-R (National Comorbidity Survey-Replication) çalışmasında 9282 kişi çalışmaya alınmış ve AB'nin başlangıç yaşının çok geniş bir aralıkta dağılım gösterdiği saptanmıştır (227). Bu çalışmanın sonuçlarında, ÖF'nin 7 yaş, SAB'nin 13 yaş civarında başladığı; YAB, PB ve diğer anksiyete bozukluklarının ise 19-31 yaş aralığında başladığı bildirilmiştir. Çalışmamızda BPB başlangıç yaşı açısından, AB ek tanısı olan ve olmayan BPB tanılı hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde ülkemizde yapılan bir çalışmada AB ek tanısı olan hastalarda BPB başlama yaşı ile AB arasında bir ilişki

olmadığı bildirilmiştir (130). Ancak daha önce yapılmış olan pek çok çalışmada AB ek tanısının BPB erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (129, 131, 133, 135). Boylan ve arkadaşları tarafından 138 BPB tanılı hastanın alındığı bir çalışmada AB ek tanısında daha erken BPB başlangıç yaşı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (129). Erken yaşlarda başlayan ruhsal hastalıkların uzun zamanda hastanın gelişimsel sürecinde çeşitli etkileri olduğu ve bu nedenle hastaların daha sonraki yıllarda ciddi duygudurum bozukluklarına yatkın hale gelebildikleri düşünülmektedir (210, 229). Yapılan bir çalışmada çocukluk dönemlerinde anksiyete belirtileri saptanan BPB hastalarında, hastalık şiddetinin daha ağır olduğu ve yetişkinlik döneminde BPB'nin daha ağır seyrettiği bildirilmiştir (206). Simon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, BPB başlama yaşı ortalaması en az bir AB ek tanısı varlığında 15.6, AB ek tanısı olmayan hastalarda ise 19.4 olarak bulunmuş ve AB ek tanısının BPB'nin daha erken yaşta başlamasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (135). Ayrıca bu çalışmada agorafobisiz PB ve OKB dışında tüm her bir AB ek tanısında BPB başlangıç yaşının AB ek tanısı olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde Wozniak ve arkadaşları AB ek tanısının çok erken başlangıçlı BPB'nin bir göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (229). BPB ile AB arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yüksek riskli hastalarda yapılan boylamsal çalışmalarda, AB'nin prodromal dönemi ve erken dönem seyrine ilişkin bilgiler elde edilmiş ve BPB başlamadan önceki dönemde AB sıklığının arttığı bildirilmiştir (230). Bu yüksek riskli olan hastalarda AB sıklığı %23.4-42.5 arasında belirlenmiş ve kontrol grubuna göre AB tanısı riskinin iki kat arttığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada anne ve baba AB açısından kontrol edilmiş ve AB'nin bağımsız geçiş gösteren bir hastalıktan çok artmış BPB erken dönemde doğrudan bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (231). AB olan çocuklarda bipolar spektrum bozukluklarının daha sık görüldüğü saptanmış ve gelecek dönem tarama ve önleme çalışmaları açısından çocukluk çağı AB'nin BPB için prodromal belirteç olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (231).

Yaşam boyu AB ek tanısı olan ve olmayan BPB tanılı hastalar arasında görüşme sırasındaki epizod türü (ötimi, depresyon, mani, hipomani, karma) açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu anlamlılığın nedenini AB ek tanısı olanlarda olmayanlara göre görüşme esnasındaki depresif atak görülme sıklığının daha fazla olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamıza paralel olarak yapılan bir çalışmada AB ek tanısı olanlarda olmayanlara göre mevcut depresif atak görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla

bulunmuştur (131). AB ek tanısı olan ve olmayan hastalar arasında mevcut atak sıklığı açısından anlamlı fark saptamayan çalışmalarda bulunmaktadır (220, 224).

Çalışmamızda yaşam boyu AB ek tanısı alan ve olmayan BPB tanılı hastalar manik, depresif, karma ve hipomanik atak sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tamam ve Özpoyraz yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer olarak atak sayıları açısından fark saptamamıştır (130). Farklı olarak yaşam boyu AB ek tanısı olanlarda; Gaudino (224), Nakagawa (232) ve Toprak (220) depresif atak sayısının, Bauer (131) depresif ve karma atak sayısının, Vieta (233) ve Zutshi (222) karma atak sayısının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalar BPB tanılı hastalarda AB ek tanısının bulunmasının atak sayısını, depresif atakların süresini ve sıklığını, ataklar arası eşikaltı duygudurum belirtilerinin sıklığını artırarak hastalık gidişini olumsuz etkilediğini bildirmiştir (129, 181). Aynı şekilde çalışmalar BPB tanılı hastalarda depresyon döneminin remisyona girmesine kadar geçen süre ile tekrarlama sıklığının AB ek tanısı varlığında arttığını bildirmiştir (230, 234). Aynı zamanda, major depresyon tanılı hastalarda da anksiyetenin hastalık gidişini olumsuz etkilediği, tedaviye yanıtı azalttığı, remisyona kadar geçen süreyi uzattığı bilinmektedir (235). AB ile depresyon arasındaki bağlantı, anksiyete semptomları ile bağlantılı olan olumsuz duygulanım ve zarardan kaçınma davranışının depresyon döneminde artıyor olmasıyla ilişkilendirilebilir (236). Depresyon için hayat boyu risk oluşturan faktörler aynı zamanda AB riskini de arttırmaktadır. Yapılan çalışmalardaki farklılığın nedeni bizim çalışmamızda olduğu gibi bazı çalışmalarda atak sayısının geriye dönük tespit edilmesi ve bu sebeple hastaların atak sayılarını hatırlamasında güçlük yaşamasından kaynaklı olabilir.

Yaşam boyu AB ek tanısı alan ve olmayan BPB tanılı hastalar BPB alt tipi açısından karşılaştırıldığında çalışmamızda anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi çalışmamızda özellikle BPB-II tanılı hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklı olabilir. Çalışmamıza paralel olarak yapılan bir çalışmada, BPB-I ve BPB-II tanılı hastalar arasında yaşam boyu AB ek tanı sıklığı arasında farklılık saptanmamıştır (133). Öte yandan yapılan bazı çalışmalarda BPB-II tanılı hastalarda çeşitli AB ek tanılarının daha sık olduğu ve örneklem grubu olarak daha fazla BPB-II tanılı hastaların bulunduğu araştırmalarda AB ek tanısının yüksek olduğu bildirilmiştir (150, 189, 237).

Çalışmamızda, yaşam boyu AB ek tanısı alanların almayanlara göre ortalama intihar sayısının ve depresyon dönemindeki ortalama intihar sayısının daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Birtakım çalışmalarda çalışmamıza paralel olarak yaşam boyu AB ek tanısı olanlarda intihar girişim öyküsünün daha fazla olduğu bildirilmiştir (135, 155, 223, 233). Simon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaşam boyu en az bir AB ek tanısında ve OKB dışında her bir AB ek tanısında yaşam boyu intihar girişimi oranının daha fazla olduğu saptanmıştır (135). Fawcett ve arkadaşları duygudurum bozukluğu olan hastalarda anksiyete semptomlarının intihar riskini arttırabileceğini bildirmiştir (238). Yapılan bir çalışmada BPB tanılı hastalarda yaşam boyu AB ek tanısının intihar girişiminde artma, madde kötüye kullanımı ve lityum tedavisine daha az yanıt ile ilişkili olabileceğini bildirilmiştir (200). Farklı olarak bazı çalışmalar AB ek tanısı ile intihar girişimi arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (130, 183, 220, 222). Nakagawa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, BPB tanılı hastalarda AB ek tanısının artmış intihar riski ile ilişkili olmadığını, bu hasta grubunda artmış intihar girişimi sıklığının AB'ye sıklıkla eşlik eden B küme kişilik bozuklukları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (232). Çalışmalardaki farklılıkların örneklem gruplarının çeşitliliğinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, ek tanı alan ve almayan hastalar intihar yöntemleri açısından değerlendirildiğinde ek tanı alanlarda kesi ile intihar girişiminin daha fazla olması anlamlı bulunmuştur. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda intihar yöntemi değerlendirilmemiştir.

Hastaneye yatış sayısı açısından yaşam boyu ek tanı alanlar ile almayanlar arasında fark saptanmamıştır. Benzer olarak Toprak ve Yavuz da hastaneye yatış sayısı açısından anlamlı fark bildirmemiştir (220). Farklı olarak Altındağ (155) ve Zutshi (222) tarafından yapılan çalışmalarda yaşam boyu AB ek tanısı olanlarda hastaneye yatış sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda yaşam boyu AB ek tanısı olmayan hastaların YMDÖ puan ortalaması AB ek tanısı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Toprak ve Yavuz tarafından yapılan çalışmada yaşam boyu AB ek tanısı olmayan hastalarda YMDÖ puanları AB ek tanısı olanlara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (220). Bu çalışmada yaşam boyu AB ek tanısı olan hastaların BDÖ puan ortalaması AB ek tanısı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamıza

paralel olarak Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AB ek tanısı olanların olmayanlara göre BDÖ puanlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (221).

5.4. BPB Tanılı Hastalarda Yaşam Boyu SAB Ek Tanısı

Çalışmamızda BPB tanılı hastalarda yaşam boyu en sık bulunan AB ek tanısı SAB (%16) olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında BPB hastalarında yaşam boyu SAB ek tanısının görülme sıklığı %5-47.2 arasında değişmektedir (131, 175).

Çalışmamızda yaşam boyu SAB ek tanısı alan ve olmayan BPB tanılı hastalar cinsiyet, yaş, medeni durum ve eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. BPB tanılı hastalarda SAB ek tanısının sosyodemografik değişkenler ilişkisini ve klinik gidişe etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Yapılan araştırmalar BPB hastalarında SAB ek tanısının özellikle uzun dönem kötü seyir ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (129).

Çalışmamızda SAB ek tanısı olan ve olmayan hastalar BPB başlangıç yaşı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Perlis ve arkadaşları ise SAB ile erken başlangıçlı BPB arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür (58). Perugi ve arkadaşları BPB hastalarının bir çoğunda SAB'nin BPB'den daha önce başladığını bildirmişlerdir (176).

Bu çalışmada SAB ek tanısı olan ve olmayan BPB tanılı hastalar BPB epizod (mani, depresyon, karma, hipomani) sıklığı açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Çalışmamızın aksine Kessler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SAB ek tanılı BPB hastalarında daha fazla depresif atak ve duygudurum atakları boyunca daha ağır ve kalıcı depresif semptomların olduğu saptanmıştır (41).

Yaşam boyu SAB ek tanısı olan ve olmayan BPB tanılı hastalar görüşme sırasındaki epizod türü açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu anlamlılığın nedenini SAB ek tanısı olanlarda olmayanlara göre görüşme sırasındaki depresif atak görülme sıklığının daha fazla olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. BPB tanılı hastalarda özellikle depresyon dönemlerinde gözlenen içe kapanmaların SAB kliniğine benzer bir duruma neden olabileceği bildirilmiştir (199). Öte yandan depresyon ile birlikte görülen sosyal anksiyete belirtileri klinik tabloyu daha da ağırlaştırmaktadır

(176). BPB depresyon döneminde görülen sosyal fobi belirtilerinin bu hastalarda hipomaninin karşıtı bir durumu temsil ettiği kabul edilmektedir. Yine aynı yazıda SAB tanısı olan bazı hastaların BPB spektrumuna ait olabileceği de bildirilmiştir (199). Özellikle bu spektrumda olan SAB tanılı hastaların antidepresan tedavi sonrası inhibisyonda güçlük gösterdikleri ve BPB-II ile olan ilişkilerinin ortaya çıktığı düşünülmüştür. Örneğin, MAO inhibitörü verilen 32 SAB tanılı hastadan iyileşen 18 hastanın 14'ünde klinik olarak hipomani tanısı konulduğu ve bu 14 hastanın bipolar spektrumda değerlendirilebileceği ve özellikle BPB-II ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda SAB ek tanı durumunda alkol ve madde kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. 153 SAB tanılı hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %22'sinde yaşam boyu en az bir yıl alkol kötüye kullanım öyküsü bulunmuş ve yalnızca SAB tanısı olanlarda yaşam boyu BPB ek tanısı %3.4, SAB ve aynı zamanda alkol bağımlılığı olanlarda BPB ek tanısı %29.4 olarak bildirilmiştir (162). Bu durumda alkol kötüye kullanımı ve SAB arasındaki ilişki, BPB'de ikisinin üst üste gelebileceği şeklinde açıklanabilir.

Çalışmalarda BPB hastalarında AB ek tanısında intihar riskinin artmış olması bildirilmesine rağmen AB ek tanısında intihar girişimini karşılaştıran çalışmaların kısıtlı sayıda olması sebebiyle, özellikle hangi AB'nin intihar girişimi ile ilişkili olduğu tam olarak belirlenememiştir. Çalışmamızda daha önce üzerinde çok fazla araştırma yapılmamış olan AB alt tipleri intihar girişimi riski açısından değerlendirilmiş ve sadece SAB ek tanısında intihar girişimi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. BPB tanılı hastalarda SAB ek tanı durumlarında daha fazla intihar öyküsü, daha fazla ortalama intihar sayısı ve depresyon döneminde daha fazla intihar sayısı olduğu bulunmuştur. Depresyon döneminde daha fazla intihar girişiminin olmasının nedenini; daha önce de belirttiğimiz gibi komorbid durumlarda özellikle depresyon döneminin klinik tabloyu ağırlaştırmasına bağlamaktayız. Daha önce yapılmış olan kısıtlı sayıda çalışmada da BPB hastalarında SAB ek tanısının intihar riskini arttırdığı bildirilmiştir (176). Perroud ve arkadaşları SAB ek tanısının BPB hastalarında intihar düşüncesi ve davranışlar için önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır (239). Diğer taraftan çalışmamızda SAB ek tanı durumunda ilaç ile intihar girişiminin daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca BPB tanılı hastalarda AB ek tanısı ile intihar girişimi ilişkisinde kısmi veya temel tetikleyici

olabilen madde kötüye kullanımı ya da kişilik bozuklukları gibi faktörleri ayırmakta güçlük yaşanmaktadır (240, 241). Bunlara ek olarak BPB tanılı olup AB ek tanısı olan hastalarda çocukluk çağı travmaları ve kötüye kullanım öyküsünün daha sık olduğu da bildirilmiştir (243).

Çalışmamızda SAB ek tanısı durumunda, ek tanı olmayanlara göre BDÖ puan ortalamasının daha yüksek olması anlamı bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda da genel olarak AB ek tanısı durumunda BDÖ puanlarının daha yüksek olması anlamlı bulunmuştur (221).

5.5. BPB Tanılı Hastalarda Yaşam Boyu OKB Ek Tanısı

Bu çalışmada BPB tanılı hastalarda yaşam boyu ikinci en sık bulunan AB ek tanısı OKB (%14) olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında BPB tanılı hastalarda OKB ek tanısı ile ilgili bir çok araştırma ve vaka sunumları mevcuttur (130, 135, 140-144). Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar BPB tanılı hastalarda OKB ek tanı sıklığı %11-39 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda OKB ek tanısı alan ve almayan BPB tanılı hastalar yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada BPB tanılı hastalarda OKB ek tanısının kadınlarda erkeklere oranla daha sık rastlandığı bildirilmiştir (145). OKB ek tanılı BPB hastaları ile sadece OKB tanısı olan hastaların karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda ise OKB ek tanı durumunda daha fazla sayıda erkek hasta olduğu bildirilmiştir (142, 157, 167).

Bu çalışmada OKB ek tanısı alan ve almayan BPB tanılı hastalar medeni durum açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatür bilgileri gözden geçirildiğinde ayrı yaşayan ya da boşanmış çiftlerde, BPB-I sıklığı ve hızlı döngülülük riski evli olanlara kıyasla arttığı saptanmıştır (11, 65). Bu farklılığın hastalığın erken başlangıcından ve hastalığın evlilikteki uyumsuzluklara neden olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (48). BPB tanılı hastalarda genel topluma oranla boşanma oranının 3 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Kessler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda, BPB'de evlenmemiş olma oranının topluma göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (74). Diğer taraftan OKB'nin bekarlarda, boşanmış kişilerde, eşlerinden ayrı

yaşayanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (243). Rasmussen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OKB hastalarında bekar hastaların oranının yüksek olduğu saptanmıştır (244). Perugi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada BPB-OKB hastalarında OKB hastalarına kıyasla bekar ve boşanmış/ayrı olan hastaların oranının daha fazla olduğu saptanmıştır (161).

OKB ek tanısı alan ve almayan BPB tanılı hastalar eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında ise literatürde farklı sonuçlara rastlanmıştır. Magalhaes ve arkadaşları ek tanı alanların eğitim düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişken, Perugi ve arkadaşları ek tanı almayanların daha yüksek eğitim seviyesinde olduklarını saptamıştır (142, 161).

Çalışmamızda OKB ek tanısı alan ve almayan BPB tanılı hastalar BPB aile öyküsü açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda çalışmamıza benzer olarak BPB aile öyküsü açısından fark saptanmazken (143, 161), bazı çalışmalarda OKB ek tanısı durumunda BPB aile öyküsünün daha sık olduğu saptanmıştır (157, 245).

Literatür bilgileri değerlendirildiğinde günümüze kadar yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer olarak eşlik eden OKB durumu ile BPB tipi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (147-149). Bazı çalışmalarda ise OKB ek tanısının BPB-II tanılı hastalarda BPB-I tanılı hastalara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (139, 150). Magalhaes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise ek tanı olarak sadece OKB'nin görüldüğü BPB hastalarında BPB-I görülme oranı açısından farklılık saptanmazken ek tanı olarak OKB dışı anksiyete bozukluklarının görüldüğü BPB hastalarında BPB-II görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (142).

BPB en sık 20'li yaşlarda başlangıç gösterse de ilk belirtilerin ortaya çıkması en sık 15-19 yaşları arasında ve ikinci olarak da 20-24 yaşları arasında olur (39, 46). Çalışmamızda OKB ek tanısı alan ve almayan hastalar arasında BPB başlangıç yaşı açısından farklılık saptanmamıştır. Angst (245), Hantouche (246) ve Masi (247) tarafından yapılan çalışmalarda ise BPB ek tanısı olan OKB hastalarında hastalığın daha erken yaşta başladığı ve epizodik bir seyir izlediği saptanmıştır. Döngüsel seyir BPB-OKB eş tanısında tipik olarak görülmektedir (167). Özellikle bu sebepten dolayı bazı metinlerde BPB-OKB

birlikteliğinin "Siklotimik OKB" olarak adlandırıldığı görülmektedir (246). BPB-OKB eş tanısında; OKB, patofizyolojik olarak OKB'den çok bipolarite ile ilişkilendirilmiştir (157).

BPB erkeklerin %67'sinde ve kadınların 75'inde depresyon dönemi ile başlar. Genellikle hastalar ilk manik dönem öncesi bir kaç depresif dönem geçirir ve hastaların %40-50'si ilk manik dönemden sonraki iki yıl içinde ikinci manik dönemi geçirir (19, 75). Çalışmamızda OKB ek tanı alan ve almayan hastalar ilk epizod türü açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada BPB tanılı hastalarda OKB ek tanısı almayanlarda ilk epizodun mani olma oranı daha fazla iken, OKB ek tanısı alanlarda diğer epizod türlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (143).

Hastalar geçmiş epizod öyküsü açısından değerlendirildiğinde OKB ek tanısı alan ve almayan hastalar arasından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Masi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise OKB ek tanısı alan hastalarda karma epizodların, OKB ek tanısı almayan hastalarda hipomani, mani ve depresyon epizodlarının daha fazla olduğu saptanmıştır (152). Aynı şekilde McElroy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada OKB ek tanısı alan BPB hastalarında karma dönemin daha sık görüldüğü saptanmıştır (133). Çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edilmiş olması geçmiş epizod öyküsünün hatırlamaya dayalı değerlendirilmesinden kaynaklı olabilir.

BPB hastalarında epidemiyolojik çalışmalarla yaşam boyu intihar oranının normal popülasyona göre 20-30 kat fazla olduğu, hastaların %25-50'sinin yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunduğu saptanmıştır (16). Çalışmamızda OKB ek tanısı alan almayan BPB tanılı hastalar arasında intihar girişimi öyküsü ve ortalama intihar sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada BPB tanılı hastalarda OKB ek tanı durumlarında intihar girişimi öyküsünün daha fazla olduğu saptanmıştır (143). Diğer taraftan OKB tanılı hastalarda anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk, major depresyon ek tanısı ile ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde; yalnız OKB tanısına kıyasla ek tanı durumlarında daha ciddi belirtiler, daha yüksek intihar düşüncesi ölçeği puanları ve daha fazla intihar girişimi oranı saptanmıştır (145, 245, 246). Yapılan çalışmalar OKB tanılı hastalarda depresyon oranlarının daha yüksek olması, BPB'ye eklenen OKB tanısının da depresif şikayetleri arttırması ve depresyonun BPB-OKB hastalarında daha fazla görülmesi ile intihar eğilim arasında bir bağlantı olabileceğini bildirmiştir (143). Çalışmamızda OKB ek tanısı alan ve almayan hastalar intihar yöntemi

açısından karşılaştırıldığında OKB ek tanısı alanların "diğer yöntemler" ile intihar girişiminin daha fazla olduğu saptanmıştır.

BPB hastalarının yaşam boyu hastalık sürelerinin %20'ye yakını hastanede geçmektedir. Hastaneye yatırılan hastaların yarısı beş yıl içinde yeniden hastaneye yatırılmaktadır (88). Çalışmamızda OKB ek tanısı alan ve almayan BPB tanılı hastalar arasında hastaneye yatış öyküsü açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Zutshi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada psikiyatrik yatış öyküsü ve sayısı BPB'ye eşlik eden OKB ek tanılı hastalarda sadece OKB tanılı hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (157). Yapılan çalışmalarda BPB tanılı OKB ek tanısı olan hastalarda obsesif kompulsif belirtilerin daha erken yaşta başladığı, epizodik bir seyir izlediği, alkol ve madde kullanımının daha sık olduğu saptanmıştır (245, 246). Aynı zamanda bu hastalarda duygudurum bozukluğunun daha erken yaşta başladığı, hastanede daha uzun süre kalma süresi, daha düşük iyileşme oranları ve yüksek oranda hızlı döngü olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan BPB ve OKB birlikteliği tedaviyi özellikle antidepresan kullanımı açısından zorlaştırmakta ve bu hastaların dirençli hastalar grubunda değerlendirilmesine neden olabilmektedir (248).

Çalışmamızda BPB tanılı hastalarda şu anda en az bir AB ek tanısında, yaşam boyu en az bir AB ek tanısında, yaşam boyu SAB ek tanısında ve yaşam boyu YAB ek tanısında BDÖ puan ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış ancak yaşam OKB ek tanısında BDÖ puan ortalamaları açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diğer taraftan BPB tanılı hastalarda şu anda en az bir AB ek tanısında, yaşam boyu en az bir AB ek tanısında YMDÖ puan ortalamaları daha düşük saptanmışken yaşam boyu SAB, OKB, YAB ek tanısında YMDÖ puan ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5.6. BPB Tanılı Hastalarda Yaşam Boyu YAB Ek Tanısı

Çalışmamızda BPB tanılı hastalarda yaşam boyu üçüncü en sık bulunan AB ek tanısı YAB (%13.5) olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalar BPB'de yaşam boyu YAB ek tanı oranını %3-43 olarak bildirmiştir (129, 171, 172).

Çalışmamızda BPB'de YAB ek tanısı alan ve almayan hastalarda cinsiyet, yaş, medeni durumu açısından anlamlı farklılık saptanmazken eğitim düzeyi açısından YAB ek tanısı almayan hastaların ortalama eğitim yılı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. YAB ek tanısı almayan BPB hastalarının eğitim düzeylerinin daha yüksek olması YAB ek tanısının işlevsellikte azalmaya neden olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Bu düşüncemizi destekler nitelikte yapılan çalışmalarda; BPB'de YAB ek tanısının diğer anksiyete bozuklukları ek tanısına göre daha fazla işlev bozukluğuna ve şiddetli belirtilere yol açtığı bildirilmiştir (129). YAB'ın diğer anksiyete bozukluklarından daha fazla işlev kaybına neden olmasının en önemli nedeni hastalığın dönemsel değil süregelen bir hastalık olmasıdır. Diğer bir faktör ise bu hastalarda kalıcı olumsuz emosyonlar, kaygı ve gerginlik gibi belirtiler ötimik dönemde de devam eder ve hastanın başa çıkma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek belirgin işlev kaybına neden olur (129, 175). Boylan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada YAB'nin BPB gidişine olan etkisini araştıran bir çalışmanın daha önce yapılmamış olduğuna da vurgu yapılmıştır.

Bu çalışmada YAB ek tanısı alan ve almayan BPB hastalarında intihar girişimi ve intihar yöntemleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. STEP-BD çalışmasında BPB tanılı hastalarda intihar girişimi oranları YAB ek tanısı alanlarda YAB ek tanısı almayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. İntihar girişim oranı YAB ek tanısı alan BPB hastalarında %53, ek tanı almayan hastalarda %22 olarak tespit edilmiştir (135). Çalışmamızda intihar açısından anlamlı sonuçların elde edilememesinin nedeni katılımcı sayısının yetersiz olmasından kaynaklı olabilir.

BPB alt tipi açısından YAB ek tanısı alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında çalışmamızda anlamlı farklılık saptanmamıştır. STEP-BD çalışmasında YAB ek tanısının BPB-II'ye göre BPB-I tanılı hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (135). Benzer olarak Magalhaes ve arkadaşları BPB tanılı hastalarda ek tanı olarak OKB dışı anksiyete bozuklukları olanlarda BPB-II görülme sıklığının arttığını bildirmiştir (142).

Çalışmamızda YAB ek tanısı alan ve almayan BPB tanılı hastalarda BPB başlangıç yaşı açısından fark saptanmamıştır. Literatürde genel olarak anksiyete bozukluğu ek tanısının BPB erken başlangıç yaşı ile ilişkisi saptanmış olsa da sadece YAB ek tanısında BPB başlangıç yaşı arasında ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak şunu söylemek gerekir ki YAB'nin başlangıç yaşının BPB'den önce olması,

duygulanımdaki olumsuzluklar, bunaltı ve gerginlik şikayetlerin ötimik dönemde de devam etmesi BPB hastalarında YAB ek tanısının öne çıkmasının nedeni olarak gösterilmektedir (129).

Hastalar geçmiş epizod öyküsü açısından değerlendirildiğinde YAB ek tanısı alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda geçmiş epizod öyküsü açısından kayda değer bilgi sağlanamamıştır ancak YAB ek tanısı olan BPB hastalarında daha fazla depresif semptomun olduğu bildirilmiştir (129).

Çalışmamızda hastalar BPB aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bazı araştırmalar BPB tanılı hastaların çocukları YAB tanısı gelişmesi açısından risk altında olduğuna değinmiştir. Henin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada anne ve babasında BPB ve major depresyon tanısı olan 117 çocuk ile anne ve babasında bu tanıların olmadığı 171 hasta değerlendirilmiş, anne ve babasında bu hastalıkların olduğu çocuklarda YAB ve SAB gelişmesi riskinin arttığı saptanmıştır (174).

YAB ek tanısı alan ve almayan BPB tanılı hastalar arasında YMDÖ puan ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmazken YAB ek tanısı alan hastaların BDÖ puan ortalamalarının daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Boylan ve arkadaşlarının söz ettiği BPB'de YAB ek tanısında daha fazla depresif semptomun olması bu bulgumuzu destekler niteliktedir (129).

Literatür bilgileri ve çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, BPB ile AB arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu kabul edilmekte ve genetik, epidemiyolojik ve fenomenolojik çalışmalar, YAB ile unipolar depresyon arasındaki ilişkinin BPB ve diğer ruhsal hastalıklarla olan ilişkisinden daha belirgin olduğunu destekler niteliktedir (173).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

BPB ile AB arasındaki ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada çalışmaya alınan 200 BPB-I ve II tanılı hastanın %32.5'inde şu anda, %43.5'inde yaşam boyu en az bir AB ek tanısı saptanmıştır. Ayrıca hastaların %6.5'inde şu anda, %11.5'inde yaşam boyu birden çok AB ek tanısı bulunmuştur. Anksiyete bozuklukları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ek tanı oranları sırasıyla şu anda SAB %14, OKB %8.5, YAB %7, ÖF %5, TSSB %2.5, PB %2.5; yaşam boyu SAB %16, OKB %14, YAB %13.5, ÖF %5, PB %4.5, TSSB %3 olarak saptanmıştır.

Şu anda AB ek tanısı olan ve olmayan hastalar cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara/alkol/madde kullanımı; birinci derecede akrabada psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar girişimi; BPB ilk epizod türü, alt tipi, başlangıç yaşı, tedavisiz süre, ortalama epizod sayısı; hastaneye yatış sayısı açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Şu anda AB ek tanısı olan BPB tanılı hastalarda daha fazla intihar girişimi öyküsü, daha fazla ortalama intihar girişimi sayısı ve daha fazla depresyon dönemi ortalama intihar sayısı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca şu anda AB ek tanısı durumlarında intihar yöntemi olarak daha fazla ilaç ve kesi ile intihar girişiminde bulunduğu saptanmıştır. Hastaların görüşme sırasındaki BPB epizod türü değerlendirildiğinde şu anda AB ek tanısında daha fazla depresyon dönemi olduğu gözlenmiştir. Şu anda AB ek tanısı olanların YMDÖ puan ortalamalarının daha düşük, BDÖ puan ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Yaşam boyu AB ek tanısı olan ve olmayan hastalar cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara/alkol/madde kullanımı; birinci derecede akrabada psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar girişimi; BPB ilk epizod türü, alt tipi, başlangıç yaşı, tedavisiz süre, ortalama epizod sayısı; hastaneye yatış sayısı açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaşam boyu AB ek tanısı olan BPB tanılı hastalarda daha fazla ortalama intihar girişimi sayısı ve daha fazla depresyon dönemi intihar sayısı olduğu bulunmuştur. Ayrıca yaşam boyu AB ek tanısında daha fazla kesi ile intihar girişiminin olduğu saptanmıştır. BPB tanılı hastaların görüşme sırasındaki epizod türü değerlendirildiğinde yaşam boyu AB ek tanısında daha fazla depresyon dönemi olduğu

gözlenmiştir. Yaşam boyu AB ek tanısı olanların YMDÖ puan ortalamalarının daha düşük, BDÖ puan ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Yaşam boyu SAB ek tanısı olan ve olmayan hastalar cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara/alkol/madde kullanımı; birinci derecede akrabada psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar girişimi; BPB ilk epizod türü, alt tipi, başlangıç yaşı, tedavisiz süre, ortalama epizod sayısı; hastaneye yatış sayısı, YMDÖ puan ortalamaları açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaşam boyu SAB ek tanısında daha fazla intihar girişimi öyküsü, daha fazla ortalama intihar girişimi sayısı, daha fazla depresyon dönemi intihar sayısı olduğu saptanmıştır. Ayrıca yaşam boyu SAB ek tanısı olan BPB hastalarında intihar yöntemi olarak daha fazla ilaç ile intihar girişimi olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların görüşme sırasındaki BPB epizod türü değerlendirildiğinde yaşam boyu SAB ek tanısında daha fazla depresyon dönemi olduğu gözlenmiştir. Yaşam boyu SAB ek tanısında BDÖ puan ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Yaşam boyu OKB ek tanısı olan ve olmayan hastalar cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi sigara/alkol/madde kullanımı; birinci derecede akrabada psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar girişimi; BPB ilk epizod türü, görüşme sırasındaki epizod türü, alt tipi, başlangıç yaşı, tedavisiz süre, ortalama epizod sayısı; intihar girişimi öyküsü, hastaneye yatış sayısı, YMDÖ ve BDÖ puan ortalamaları açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaşam boyu OKB ek tanısında diğer tip intihar yöntemlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Yaşam boyu YAB ek tanısı olan ve olmayan hastalar cinsiyet, yaş, medeni durum, sigara/alkol/madde kullanımı; birinci derecede akrabada psikiyatrik hastalık, BPB tanısı, intihar girişimi; BPB ilk epizod türü, görüşme sırasındaki epizod türü, alt tipi, başlangıç yaşı, tedavisiz süre, ortalama epizod sayısı; intihar girişimi öyküsü, intihar yöntemi, hastaneye yatış sayısı, YMDÖ puan ortalamaları açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. BPB tanılı hastalarda yaşam boyu YAB ek tanısında eğitim düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Yaşam boyu YAB ek tanısında BDÖ puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü gibi anksiyete bozuklukları bipolar bozukluğa sıklıkla eşlik etmekte ve bipolar bozukluk klinik seyrini etkilemektedir. Bu sebeple özellikle tedaviye dirençli BPB hastalarında AB ek tanıları göz önünde tutulmalı ve olası AB ek tanı durumlarında tedavi seçenekleri yeniden gözden geçirilmelidir. Diğer taraftan BPB tanılı hastalarda AB ek tanısının sosyodemografik değişkenlerle ilişkisini ve klinik özelliklere etkisini belirlemek için her bir anksiyete bozukluğu için ayrı ayrı izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte bu yönde yapılacak olan çalışmalar BPB ile AB arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.



ÖZET

Bipolar Bozukluk ile Anksiyete Bozuklukları Arasındaki İlişkinin Saptanması

Amaç: Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluk tanılı hastalarda anksiyete bozukluğu ek tanı oranlarını belirlemek, eşlik eden anksiyete bozukluğunun sosyodemografik değişkenlerle ilişkisini ve klinik özelliklere etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Araştırmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran ya da psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören, 18-65 yaş arasında, DSM-IV tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tip I veya tip II tanısı alan 200 hasta dahil edilmiştir. Hastalara DSM-IV eksen tanıları için yapılandırılmış klinik görüşme ölçeği (SCID-I), Beck Depresyon Ölçeği ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarda en az bir anksiyete bozukluğu ek tanı oranı şu anda %32.5, yaşam boyu %43.5; birden çok anksiyete bozukluğu ek tanı oranı şu anda %6.5, yaşam boyu %11.5 olarak saptanmıştır. Anksiyete bozuklukları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ek tanı oranları sırasıyla şu anda sosyal anksiyete bozukluğu %14, obsesif kompulsif bozukluk %8.5, yaygın anksiyete bozukluğu %7, özgül fobi %5, travma sonrası stres bozukluğu %2.5, panik bozukluk %2.5; yaşam boyu sosyal anksiyete bozukluğu %16, obsesif kompulsif bozukluk %14, yaygın anksiyete bozukluğu %13.5, özgül fobi %5, panik bozukluk %4.5, travma sonrası stres bozukluğu %3 olarak saptanmıştır. Şu anda anksiyete bozukluğu ek tanısı olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda intihar girişimi öyküsü ($p=0.039$), ortalama intihar girişimi sayısı ($p=0.022$), depresyon dönemi ortalama intihar girişimi sayısı ($p=0.005$), ilaç ($p=0.043$) ve kesi ($p=0.015$) ile intihar girişimi, Beck Depresyon Ölçeği puan ortalamaları ($p<0.0001$) daha fazla saptanmıştır. Yaşam boyu anksiyete bozukluğu ek tanısı olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda ortalama intihar girişimi sayısı ($p=0.031$), depresyon dönemi ortalama intihar girişimi sayısı ($p=0.006$), kesi ile intihar girişimi ($p=0.046$), Beck Depresyon Ölçeği puan ortalamaları ($p<0.0001$) daha fazladır. Yaşam boyu sosyal anksiyete bozukluğu ek tanısında intihar girişimi öyküsü ($p=0.035$), ortalama intihar girişimi sayısı ($p=0.033$), depresyon dönemi intihar sayısı ($p=0.001$), ilaç ile intihar girişimi ($p=0.029$), Beck Depresyon Ölçeği puan ortalamaları ($p=0.026$) daha fazla bulunmuştur.

Sonuç: Bipolar bozukluk tanılı hastalarda anksiyete bozukluğu ek tanıları sıklıkla görölmekte ve özellikle intihar girişimini artırmakla birlikte özellikle sosyal anksiyete bozukluğunun çeşitli sosyodemografik ve klinik değişkenlerle ilişkili olduğu görölmektedir.

Anahtar Kelime: Bipolar, Anksiyete, Ek Tanı



ABSTRACT

Determining the Relationship Between Bipolar Disorder and Anxiety Disorder

Objective: The aim of this study is to determine the rate of comorbidity of anxiety disorders in patients with bipolar disorder, and to investigate the associations of comorbid anxiety disorders with several sociodemographic and clinical variables.

Method: The study included 200 patients who were admitted to the Adnan Menderes University Medical Faculty Hospital Psychiatric Outpatient Clinic or who received inpatient treatment at the psychiatric ward and between the ages of 18 and 65 who received bipolar disorder type I or type II diagnosis according to DSM-IV diagnostic criteria. All participants were applied Structured Clinical Interview scale for DSM-IV axis diagnoses (SCID-I), Beck Depression Inventory and Young Mania Rating Scale.

Results: The prevalence of any lifetime and current anxiety disorder for the entire sample was 43.5% and 32.5%, respectively. We have found that the rate of bipolar disorder patients with more than one additional lifetime and current diagnoses of any anxiety disorders were 6.5% and 11.5%, respectively. Current comorbidity rates were 14% for social anxiety disorder, 8.5% for obsessive compulsive disorder, 7% for generalized anxiety disorder, 5% for specific phobia, 2.5% for posttraumatic stress disorder, 2.5% for panic disorder. Lifetime comorbidity rates were 16% for social anxiety disorder, 14% for obsessive compulsive disorder, 13.5% for generalized anxiety disorder, 5% for specific phobia, 4.5% for panic disorder and 3% for posttraumatic stress disorder. The previous history ($p=0.039$) and mean number of suicidal attempts ($p=0.022$), mean number of suicide attempts during the depression period ($p=0.005$), rate of suicidal attempt with drug ($p=0.043$) and incision ($p=0.015$) and, mean Beck Depression Inventory scores were found to be higher in bipolar disorder patients with current comorbid anxiety disorders ($p<0.0001$). The mean number of suicide attempts ($p=0.031$), mean number of suicide attempts during the depression period ($p=0.006$), the rate of suicide attempts with incision ($p=0.046$), and the mean Beck Depression Inventory scores ($p<0.0001$) were significantly higher in bipolar disorder patients with lifetime comorbid anxiety disorders. In bipolar disorder patients with a lifetime comorbid diagnosis of social anxiety disorder, the previous history of suicidal attempts ($p=0.035$), mean number of suicidal attempt

($p=0.033$), mean number of suicide attempts during the depression period ($p=0.001$), rate of suicidal attempt with drugs ($p=0.029$), the mean scores of Beck Depression Inventory were significantly higher than in bipolar disorder patients without any comorbidity.

Conclusion: Comorbidity of any anxiety disorders in patients with bipolar disorder is a frequent condition, and especially is characterized with increasing suicide attempts. Additional diagnoses of anxiety disorders, particularly social anxiety disorder seem to be associated with several sociodemographic clinical variables.

Key Words: Bipolar, Anxiety, Comorbidity



KAYNAKLAR

1. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık, 2003: 5-11.
2. Kırılı S. Psikiyatri ve Yaratıcılık. Psikiyatri ve Sanat Yayınevi, 1999: 165-71.
3. Akiskal H. İki Uçlu Bozukluk. WPA Yayınları, 2003.
4. Ceylan E, Oral T. Duygudurum Bozuklukları. İstanbul. 2001: 1-11.
5. Köknel Ö. Duygudurum Bozukluklarının Tarihçesi. Duygudurum Dizisi, 2000; 1: 5-1.
6. Kaplan H, Sadock B. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and wilkins, 2000: 1284-9.
7. Ciğerli G. Travma sonrası stres bozukluğunun bipolar bozukluk üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
8. Akiskal H. Duygudurum Bozuklukları. In: Sadock B, Sadock V (Çeviri editörleri; H. Aydın A. Bozkurt). Kaplan ve Sadock Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 1559-65.
9. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. Journal of affective disorders 2001; 67(1): 3-19.
10. Akdeniz F. Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1997: 1-5.
11. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul: Görsel Sanatlar Basımevi, 2003.
12. Öztürk M. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 10.Basım. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2004.
13. Işık E. Duygulanım Bozuklukları Depresyon ve Mani. İstanbul: Boğaziçi Matbaası, 1991.
14. Leonard K. Aufteilung der endogen Psychosen. Berlin: Akademie Verlag, 1957.
15. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biological psychiatry 2000; 48(6): 445-57.
16. Oral T. İki uçlu bozukluk. WPA Serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı, 2002: 441- 503.

17. Kaplan H. Kaplan & Sadock klinik psikiyatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 158.
18. APA. DSM-III: Diagnostic and statistical manual of mental disorders III. Washington DC: American Psychiatric Association, 1980.
19. Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford Univ Press, 1990.
20. Dunner D, Fleiss J, Fieve R. The course of development of mania in patients with recurrent depression. The American journal of psychiatry 1976.
21. APA. DSM-III-R: Diagnostic and statistical manual of mental disorders III-R. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
22. Gelder M, Mayou R, Cowen P. Shorter Oxford Textbook of Psychiatry. Oxford University Press, 2001: 269-325.
23. Schou M. The new bipolar era and beyond. J. Affect Disord 2001; 67: 1-2.
24. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001.
25. Akiskal H, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. Psychopharmacology bulletin 1986; 23(1): 68-73.
26. Yazıcı O. İki Uçlu Duygudurum Bozuklukları ve Diğer Duygudurum Bozuklukları. Temel Psikiyatri, Güleç C, Köroğlu E (ed). Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık, 1997: 429-448.
27. Vahip S. Araştırmalardan klinik uygulamaya bipolar depresyon tedavisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9(4): 213-21.
28. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Dowd ST, De Petrillo LA, et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. Psychiatry Research 2006; 145(2): 155-67.

29. Askland K, Parsons M. Toward a biaxial model of “bipolar” affective disorders: spectrum phenotypes as the products of neuroelectrical and neurochemical alterations. *Journal of affective disorders* 2006; 94(1): 15-33.
30. Akiskal H, Akiskal K. Reassessing the prevalence of bipolar disorders: Clinical significance and artistic creativity. *Psychiatrie & Psychobiologie* 1988.
31. K roğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı ölçütleri başvuru Elkitabı'ndan, çev. K roğlu E, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
32. ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision-(ICD-10) World Health Organization, 2015.
33. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of affective disorders* 1998; 50(2): 143-51.
34. Akiskal H. The bipolar spectrum: research and clinical perspectives. *L'Encephale* 1995; 21: 3-11.
35. Akiskal H. Mood disorders, introduction and overview 7th ed. In: Sadock B, Sadock V, eds. *Comprehensive Textbook Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott, Williams and wilkins, 2000:1285-1340.
36. Abood Z, Sharkey A, Webb M, Kelly A, Gill M. Are patients with bipolar affective disorder socially disadvantaged? A comparison with a control group. *Bipolar Disorders* 2002; 4(4): 243-8.
37. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 1995; 30(6): 279-92.
38. Bijl RV, Ravelli A. Current and residual functional disability associated with psychopathology: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychological medicine* 2000; 30(03): 657-68.
39. Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock Comprehensive textbook of psychiatry, 8. baskı. T rke eviri, Ankara:  nc  Basımevi, 2007.

40. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller HJ, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of affective disorders* 2000; 59: 5-30.
41. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson J, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological medicine* 1997; 27(05): 1079-89.
42. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153(2): 163-73.
43. Winokur G. Is there a common genetic factor in bipolar and unipolar affective disorder? *Comprehensive psychiatry* 1980; 21(6): 460-8.
44. Ball WA, Whybrow PC. Biology of depression and mania. *Current Opinion in Psychiatry* 1993; 6(1): 27-34.
45. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama* 1996; 276(4): 293-9.
46. Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *American Journal of Psychiatry* 2003.
47. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar disorders* 2007; 9(7): 698-705.
48. Sadock K. Klinik Psikiyatri. Synopsis of Psychiatry Ninth edition. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005.
49. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı Cilt 1. Ankara: Hekimler yayın birliği, 1997: 429-48.
50. Kaplan H, Sadock B, Grebb J. Synopsis of psychiatry: behavior sciences clinical psychiatry 7. Baskı. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994: 524-580.

51. Akiskal H. İki uçlu bozuklukların sınıflandırılması, tanısı ve sınırları: Gözden geçirme. İki Uçlu Bozukluk WPA Yayınları 1 baskı. İstanbul: CSA Medikal Yayın Ajansı, 2002:12-28.
52. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(5): 483-95.
53. Luborsky L. Clinicians' judgments of mental health: A proposed scale. *Archives of General Psychiatry* 1962; 7(6): 407-17.
54. Bellivier F, Golmard J-L, Henry C, Leboyer M, Schürhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58(5): 510-2.
55. Carter TDC, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *Journal of psychiatric research* 2003; 37(4): 297-303.
56. Lin PI, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163(2): 240-6.
57. Manchia M, Lampus S, Chillotti C, Sardu C, Ardu R, Severino G, et al. Age at onset in Sardinian bipolar I patients: evidence for three subgroups. *Bipolar disorders* 2008; 10(3): 443-6.
58. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry* 2004; 55(9): 875-81.
59. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni M-C, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *Journal of affective disorders* 2000; 58(3): 215-21.
60. Yildiz A, Sachs GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *Journal of affective disorders* 2003; 74(2): 197-201.

61. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biological psychiatry* 2000; 48(6): 458-66.
62. Craney JL, Geller B. A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disorders* 2003; 5(4): 243-56.
63. Özden S. Mood bozuklukları tedavi kılavuzu, 1. Baskı, Alfabe yayınevi, 2003: 29-34.
64. Sadock B, Sadock V. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. 9. Baskıdan alınmış Türkçe baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005.
65. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı, 2. Baskı, Hekimler Yayın Birliği. Ankara: MedicoGraphics Matbaası, 2007.
66. Köroğlu E. Duygudurum Bozuklukları: Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1996: 429-448.
67. Öztürk M. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 8. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 291-342.
68. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori P. Recurrence of BPD and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 236-240.
69. Kaplan H, Sadock B, Grebb J. Synopsis of Psychiatry. 7. Baskı, Baltimore: Williams and Wilkins, 1994: 2: 524-580.
70. Belmaker R. Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(5): 476-86.
71. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, Van Eerdewegh M, Fishman R, et al. The familial transmission of bipolar illness. *Archives of General Psychiatry* 1987; 44(5): 441-7.
72. Perugi G, Toni C. Bipolarity presenting as anxiety disorder. *Primary Psychiatry* 2004; 11: 31-35.
73. Shear K. Anxiety and bipolar disorder. *Stanley Center Innovations for Participants* 1997; 20.

74. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *Journal of affective disorders*, 1997; 45(1): 19-30.
75. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network: II. demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *Journal of affective disorders* 2001; 67(1): 45-59.
76. McElroy SL, Freeman MP, Akiskal HS. The mixed bipolar disorders. *Bipolar disorders*: Springer, 2000: 63-87.
77. Marneros A, Brieger P. Prognosis of Bipolar Disorder: A. *Bipolar disorders WPA series*. 2002; 5: 97-148.
78. Turvey C, Coryell W, Solomon D, Leon A, Endicott J, Kelle M, et al. Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999; 99(2): 110-9.
79. Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, Solomon D, Leon A, et al. Alcoholism and drug abuse in three groups bipolar I, unipolars and their acquaintances. *Journal of Affective Disorders* 1998; 50(2): 81-9.
80. Schou M. The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *Journal of Affective Disorders* 1998; 50(2-3): 253-9.
81. Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *Journal of clinical psychiatry* 1999.
82. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatric Services* 2001.
83. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 1633.
84. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin J-M, Sechter D, Allilaire J-F, et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *Journal of affective disorders* 1998; 50(2): 175-86.

85. Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, Freer P, Cassano GB, Akiskal HS. The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 1991; 240(4-5): 234-9.
86. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Comprehensive psychiatry* 2000; 41(1): 13-8.
87. Krüger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 1995; 34(2): 117-20.
88. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry* 1995; 152(11): 1635.
89. Dilsaver SC, Chen Y-W, Swann AC, Shoaib AM, Tsai-Dilsaver Y, Krajewski KJ. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry research* 1997; 73(1): 47-56.
90. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2005; 7(3): 281-5.
91. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a 4 year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archives of general psychiatry* 1990; 47(12): 1106-11.
92. Sachs GS, Rush AJ. Response, remission, and recovery in bipolar disorders: what are the realistic treatment goals? *The Journal of clinical psychiatry* 2003; 64(suppl 6): 18-22.
93. Keck Jr PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155(5): 646-52.
94. Kessing LV, Olsen E, Mortensen P, Andersen PK. Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999; 100(3): 176-85.

95. Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Coryell WH, Mueller TI, Posternak MA, et al. Unipolar mania over the course of a 20-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160(11): 2049-51.
96. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *Journal of affective disorders* 2002; 68(2): 167-81.
97. Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11. Baskıdan alınmış Türkçe baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2016.
98. Sobczak S, Honig A, Riedel W. Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research. *Acta neuropsychiatrica* 2000; 12(03): 69-72.
99. Ceylan M, Oral E. Duygudurum bozuklukları, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Kitabı, 4 Cilt, Birinci Baskı, İstanbul, 2001:72-135.
100. Stahl M. Depresyon ve bipolar bozukluk,. In). ÇETO, ed. Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. Vol. 1.baskı. İstanbul: Sigma Publishing, 2010: 48-58.
101. Kaplan H, Sadock B, Grebb J. Synopsis of Psychiatry. Seventh Edition. In. New York, 1994: 516-523.
102. Yazıcı O, Kora K, Üçok A, Tunalı D, Turan N. Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of affective disorders* 1999; 55(2): 133-42.
103. Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE. Neuropathology of bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 2000; 48(6): 486-504.
104. Kim Y-K, Myint A-M, Lee B-H, Han C-S, Lee S-W, Leonard BE, et al. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. *Psychiatry research* 2004; 129(3): 267-72.
105. Harrison P. Neuropathological studies of bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12 (3): 96-98.
106. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil KM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2000; 2(3): 148-64.

107. Terry J, Lopez-Larson M, Frazier JA. Magnetic resonance imaging studies in early onset bipolar disorder: an updated review. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 2009; 18(2): 421-39.
108. Van Os J, Jones P, Lewis G, Wadsworth M, Murray R. Developmental precursors of affective illness in a general population birth cohort. *Archives of General Psychiatry* 1997; 54(7): 625-31.
109. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biological psychiatry* 2000; 48(1): 1-8.
110. McInnis MG. Recent advances in the genetics of bipolar disorder. *Psychiatric Annals* 1997; 27(7): 482-8.
111. Taner E, Yüksel N. *Affektif Bozuklukların Genetiği* 1998.
112. Köroğlu E. *PsikoNozoloji: Tanımlayıcı klinik psikiyatri: Hekimler yayın birliği*, 2004.
113. Manning J, Cannon P, Sahai A. The bipolar spectrum of depression in primary care. *Arch Fam Med* 1998; 7: 63-71.
114. Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Leon A. A family study of manic-depressive (bipolar I) disease: is it a distinct illness separable from primary unipolar depression? *Archives of general psychiatry* 1995; 52(5): 367-73.
115. Blackwood DH, Visscher PM, Muir WJ. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *The British Journal of Psychiatry* 2001; v178(41): 134-6.
116. Sournay D, Mussat I, Mendlewicz J. Genetics of BPD. *J Affect Disord* 2000; 18: 278-86.
117. Bellivier F, Laplanche J-L, Schürhoff F, Feingold J, Féline A, Jouvent R, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism in early and late onset bipolar patients. *Neuroscience letters* 1997; 233(1): 45-8.
118. Holmes D, Brynjolfsson J, Brett P, Curtis D, Petursson H, Sherrington R, et al. No evidence for a susceptibility locus predisposing to manic depression in the region of the dopamine (D2) receptor gene. *The British Journal of Psychiatry* 1991; 158(5): 635-41.

119. Bellivier F, NostenBertrand M, Leboyer M, Schurhoff F, Feingold J, Meloni R, et al., editors. Association between late-onset bipolar affective disorder and tyrosine hydroxylase gene polymorphism. *American Journal of Meddical Genetics*; 1997: Wiley-Liss Div John Wiley & Sons Inc, 605 Third Ave, New York, NY 10158-0012.
120. Baron M, Hamburger R, Sandkuyl L, Risch N, Mandel B, Endicott J, et al. The impact of phenotypic variation on genetic analysis: application to X-linkage in manic-depressive illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990; 82(3): 196-203.
121. Singh J, Quiroz J, Gould T, Manji H. Şiddetli duygudurum bozukluklarının moleküler ve hüresel nörobiyolojisi (In: Stein D, Kupfer D, Schatzberg A , Oral T. eds.) *Duygudurum Bozuklukları 1baskı İstanbul: Sigma Publishing ; 192-218. 2007.*
122. Parker GB. Comorbidities in bipolar disorder: models and management. *Med J Aust.* 2010; 193(4 Suppl): 18-20.
123. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry* 2007; 64(5): 543-52.
124. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine* 2005; 67(1): 1-8.
125. Karamustafalıoğlu N, Tomruk NB, Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5(1): 28-36.
126. Issler CK, Sant'Anna MK, Kapczinski F, Lafer B. Anxiety disorders comorbidity in bipolar disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2004; 26: 31-6.
127. Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2006; 67(suppl 1): 5-7.
128. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry* 1994; 51(1): 8-19.

129. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2004; 65(8): 1106-13.
130. Tamam L, Ozpoyraz N. Comorbidity of anxiety disorder among patients with bipolar I disorder in remission. *Psychopathology* 2002; 35(4): 203-9.
131. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2005; 85(3): 301-15.
132. Robins LN, Regier DA. *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. Free Press 1991.
133. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck Jr PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158(3): 420-6.
134. Simon NM, Smoller JW, Fava M, Sachs G, Racette SR, Perlis R, et al. Comparing anxiety disorders and anxiety-related traits in bipolar disorder and unipolar depression. *Journal of psychiatric research* 2003; 37(3): 187-92.
135. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry* 2004; 161(12): 2222-9.
136. Kilbane EJ, Gokbayrak NS, Galynker I, Cohen L, Tross S. A review of panic and suicide in bipolar disorder: does comorbidity increase risk? *Journal of affective disorders* 2009; 115(1): 1-10.
137. McIntyre RS, Soczynska JK, Bottas A, Bordbar K, Konarski JZ, Kennedy SH. Anxiety disorders and bipolar disorder: a review. *Bipolar disorders* 2006; 8(6): 665-76.
138. Myers JE, Thase ME. Anxiety in the patient with bipolar disorder: recognition, significance, and approaches to treatment. *Psychiatric Annals* 2000; 30(7): 456-64.

139. Krüger S, Bräunig P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2000; 2(1): 71-4.
140. Kılıç F, Kuloğlu MM, Gürok MG, Mermi O, Atmaca M. Obsesif kompulsif bozukluğun eşlik ettiği ve etmediği iki uçlu bozukluk hastalarında mizaç ve dürtüsellik. *Journal of Mood Disorders* 2014; 4(3): 103-9.
141. Koyuncu A, Tükel R, Özyıldırım İ, Meteris H, Yazıcı O. Impact of obsessive-compulsive disorder comorbidity on the sociodemographic and clinical features of patients with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry* 2010; 51(3): 293-7.
142. Magalhães PV, Kapczinski NS, Kapczinski F. Correlates and impact of obsessive-compulsive comorbidity in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry* 2010; 51(4): 353-6.
143. Ozdemiroglu F, Sevincok L, Sen G, Mersin S, Kocabas O, Karakus K, et al. Comorbid obsessive-compulsive disorder with bipolar disorder: A distinct form? *Psychiatry research* 2015; 230(3): 800-5.
144. Ünal A, Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Tezcan E. Bipolar bozukluğa eşlik eden eksen I ve eksen II tanıları. *Türkiye'de Psikiyatri* 2007; 9: 18-25.
145. Chen Y-W, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Research* 1995; 59(1): 57-64.
146. Cosoff SJ, Julian Hafner R. The prevalence of comorbid anxiety in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1998; 32(1): 67-72.
147. Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa H-MK, Tohen M. Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2010; 126(1): 299-302.
148. Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HMK, Gebre-Medhin P, Imaz H, González-Pinto A, et al. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar disorders* 2010; 12(3): 264-70.

149. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2006; 93(1): 13-7.
150. Perugi G, Akiskal HS, Ramacciotti S, Nassini S, Toni C, Milanfranchi A, et al. Depressive comorbidity of panic, social phobic, and obsessive-compulsive disorders re-examined: is there a bipolar II connection? *Journal of psychiatric research* 1999; 33(1):53-61.
151. Jylhä P, Mantere O, Melartin T, Suominen K, Vuorilehto M, Arvilommi P, et al. Differences in neuroticism and extraversion between patients with bipolar I or II and general population subjects or major depressive disorder patients. *Journal of affective disorders* 2010; 125(1): 42-52.
152. Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, et al. Obsessive-compulsive bipolar comorbidity: focus on children and adolescents. *Journal of affective Disorders*. 2004;78(3):175-83.
153. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *Journal of affective disorders* 2001; 67(1): 241-55.
154. Vahip S, Akdeniz F. Hızlıdöngülü iki uçlu duygudurum bozukluk ve seyri. *Ege Üniversite Tıp Fakültesi Yayınları*, 1999; 8: 23-27.
155. Altindag A, Yanik M, Nebioglu M. The comorbidity of anxiety disorders in bipolar I patients: prevalence and clinical correlates. *The Israel journal of psychiatry and related sciences* 2006; 43(1): 10.
156. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, et al. Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 1998; 248(5): 240-4.
157. Zutshi A, Kamath P, Reddy YJ. Bipolar and nonbipolar obsessive-compulsive disorder: a clinical exploration. *Comprehensive psychiatry* 2007; 48(3): 245-51.
158. Karamustafalıoğlu O, Karamustafalıoğlu N. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Komorbid Durumlar. *Psikiyatri Dünyası* 2001; 5: 62-67.

159. Amerio A, Odone A, Liapis C, Ghaemi SN. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2014; 129(5): 343-58.
160. Maina G, Albert U, Pessina E, Bogetto F. Bipolar obsessive-compulsive disorder and personality disorders. *Bipolar disorders* 2007; 9(7): 722-9.
161. Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, et al. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *Journal of affective disorders* 1997; 46(1): 15-23.
162. Perugi G, Toni C, Frare F, Traverso MC, Akiskal HS. Obsessive-Compulsive-Bipolar Comorbidity: A Systematic Exploration of Clinical Features and Treatment Outcome [CME]. *The Journal of clinical psychiatry* 2002; 63(12): 1129-34.
163. Shabani A, Alizadeh A. The specific pattern of obsessive-compulsive symptoms in patients with bipolar disorder. *Journal of Research in Medical Sciences* 2008; 13(2): 48-54.
164. Hasler G, LaSalle-Ricci VH, Ronquillo JG, Crawley SA, Cochran LW, Kazuba D, et al. Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry research* 2005; 135(2): 121-32.
165. Issler CK, Amaral JAdMS, Tamada RS, Schwartzmann AM, Shavitt RG, Miguel EC, et al. Clinical expression of obsessive-compulsive disorder in women with bipolar disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2005; 27(2): 139-42.
166. Tükel R, Meteris H, Koyuncu A, Tecer A. The clinical impact of mood disorder comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2006; 256(4): 240-5.
167. Mahasuar R, Janardhan Reddy Y, Math SB. Obsessive-compulsive disorder with and without bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2011; 65(5): 423-33.
168. Gordon A, Rasmussen S. Mood-related obsessive-compulsive symptoms in a patient with bipolar affective disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 1988; 49(1): 27-8.

169. de Aguiar Ferreira A, Vasconcelos AG, Neves FS, Laks J, Correa H. Affective temperaments: familiarity and clinical use in mood disorders. *Journal of affective disorders* 2013; 148(1): 53-6.
170. Lewis M, Scott J, Frangou S. Impulsivity, personality and bipolar disorder. *European Psychiatry* 2009; 24(7): 464-9.
171. Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, Wittchen H-U. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *American journal of psychiatry* 1999; 156(12): 1915-23.
172. Pini S, Cassano GB, Simonini E, Savino M, Russo A, Montgomery SA. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *Journal of affective disorders* 1997; 42(2): 145-53.
173. Brieger P. Comorbidity in bipolar affective disorder, in *Bipolar Disorders: 100 years after manic-depressive insanity* (Eds: A Marneros, J Angst) Great Britain: Kluwer Acad, 2000: 215-229.
174. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biological psychiatry* 2005; 58(7): 554-61.
175. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *Journal of affective disorders* 2002; 68(1): 1-23.
176. Perugi G, Toni C, Akiskal HS. Anxious-bipolar comorbidity: Diagnostic and Treatment Challenges. *Psychiatric Clinics of North America* 1999; 22(3): 565-83.
177. Sasson Y, Chopra M, Harrari E, Amitai K, Zohar J. Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2003; 6(2): 139-44.
178. Dick C, Bland R, Newman S. Panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994; 89(376): 45-53.
179. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431-4.

180. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder: demographics, diagnosis, family history, and course. *Archives of General Psychiatry* 1992; 49(2): 126-31.
181. Feske U, Frank E, Mallinger AG, Houck PR, Fagiolini A, Shear MK, et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(6): 956-62.
182. Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagiolini A, Thase ME, et al. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry* 2002; 59(10): 905-11.
183. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J. Clin Psychiatry* 2003; 64: 331–335.
184. Coryell W, Fiedorowicz J, Leon AC, Endicott J, Keller MB. Age of onset and the prospectively observed course of illness in bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2013; 146(1): 34-8.
185. Goodwin RD, Hoven CW. Bipolar–panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity. *Journal of Affective Disorders* 2002; 70(1): 27-33.
186. Toniolo RA, Caetano SC, da Silva PV, Lafer B. Clinical significance of lifetime panic disorder in the course of bipolar disorder type I. *Comprehensive psychiatry* 2009; 50(1): 9-12.
187. MacKinnon DF, McMahon FJ, Simpson SG, McInnis MG, DePaulo JR. Panic disorder with familial bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 1997; 42(2): 90-5.
188. MacKinnon DF, Zandi PP, Cooper J, Potash JB, Simpson SG, Gershon E, et al. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159(1): 30-5.
189. Doughty CJ, Elisabeth Wells J, Joyce PR, Olds RJ, Walsh AE. Bipolar-panic disorder comorbidity within bipolar disorder families: a study of siblings. *Bipolar disorders* 2004; 6(3): 245-52.

190. Tamam L. Bipolar bozukluk ile anksiyete bozukluğu birlikteliği: Bir gözden geçirme. *Turk Psikiyatri Derg.* 2007; 18: 59-71.
191. MacKinnon DF, Zamoiski R. Panic comorbidity with bipolar disorder: what is the manic–panic connection? *Bipolar disorders* 2006; 8(6): 648-64.
192. MacKinnon DF, Xu J, McMahon FJ, Simpson SG, Stine OC, McInnis MG, et al. Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155(6): 829-31.
193. Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S, et al. Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159(1): 23-9.
194. Otto MW, Perlman CA, Wernicke R, Reese HE, Bauer MS, Pollack MH. Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder: a review of prevalence, correlates, and treatment strategies. *Bipolar Disorders* 2004; 6(6): 470-9.
195. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar disorders* 2005; 7(5): 465-70.
196. Mueser KT, Goodman LB, Trumbetta SL, Rosenberg SD, Osher FC, Vidaver R, et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *Journal of consulting and clinical psychology* 1998; 66(3): 493.
197. Simon NM, Pollack MH, Fischmann D, Perlman CA, Muriel AC, Moore CW, et al. Complicated grief and its correlates in patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2005; 66(9): 1105-10.
198. Simon NM, Shear KM, Thompson EH, Zalta AK, Perlman C, Reynolds CF, et al. The prevalence and correlates of psychiatric comorbidity in individuals with complicated grief. *Comprehensive psychiatry* 2007; 48(5): 395-9.
199. Himmelhoch JM. Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. *Journal of affective disorders* 1998; 50(2): 203-13.

200. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 1993; 29(1): 49-52.
201. Aronson TA, Shukla S, Hirschowitz J. Clonazepam treatment of five lithium-refractory patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146(1): 77-80.
202. Charney DS, Heninger GR, Breier A. Noradrenergic function in panic anxiety: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41(8): 751-63.
203. Kosten TR, Mason JW, Giller EL, Ostroff RB, Harkness L. Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12(1): 13-20.
204. Shopsin B, Wilk S, Gershon S, Davis K, Suhl M. Cerebrospinal fluid MHPG: An assessment of norepinephrine metabolism in affective disorders. *Archives of general psychiatry* 1973; 28(2): 230-3.
205. Swann AC, Koslow SH, Katz MM, Maas JW, Javaid J, Secunda SK, et al. Lithium carbonate treatment of mania: cerebrospinal fluid and urinary monoamine metabolites and treatment outcome. *Archives of general psychiatry* 1987; 44(4): 345-54.
206. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Linnoila M, Rosoff A, et al. Dysphoric mania: clinical and biological correlates. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46(4): 353-8.
207. Petty F, Kramer GL, Dunnam D, Rush AJ. Plasma GABA in mood disorders. *Psychopharmacology bulletin* 1990.
208. Roy A, Dejong J, Ferraro T. CSF GABA in depressed patients and normal controls. *Psychological medicine* 1991; 21(03): 613-8.
209. Keck PE, Strawn JR, McElroy SL. Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67: 8.
210. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV clinical version (SCID-I/CV). Washington DC: American Psychiatric Press, 1997.

211. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu IV E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12(4): 233-6.
212. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen A, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Ankara: Hekimler yayın birliği, 1999.
213. Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbauch J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 561-571.
214. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. Psikoloji dergisi 1989; 7(23): 3-13.
215. Young R, Biggs J, Ziegler V, Meyer D. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. The British Journal of Psychiatry 1978; 133(5): 429-35.
216. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2001; 13(2): 107-14.
217. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub 2013.
218. Albert U, Rosso G, Maina G, Bogetto F. Impact of anxiety disorder comorbidity on quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. Journal of affective disorders 2008; 105(1): 297-303.
219. Taylor CT, Hirshfeld-Becker DR, Ostacher MJ, Chow CW, LeBeau RT, Pollack MH, et al. Anxiety is associated with impulsivity in bipolar disorder. Journal of Anxiety Disorders 2008; 22(5): 868-76.
220. Toprak E, Yavuz B. İki uçlu mizaç bozukluğu hastalarında anksiyete bozukluğu ekhastalığı ve yaşam kalitesi. Journal of Mood Disorders 2011; 1(2): 55-62.
221. Lee JH, Dunner DL. The effect of anxiety disorder comorbidity on treatment resistant bipolar disorders. Depression and anxiety 2008; 25(2): 91-7.
222. Zutshi A, Reddy YJ, Thennarasu K, Chandrashekar C. Comorbidity of anxiety disorders in patients with remitted bipolar disorder. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2006; 256(7): 428-36.

223. Azorin J-M, Kaladjian A, Adida M, Hantouche EG, Hameg A, Lancrenon S, et al. Psychopathological correlates of lifetime anxiety comorbidity in bipolar I patients: findings from a French national cohort. *Psychopathology* 2009; 42(6): 380-6.
224. Gaudiano BA, Miller IW. Anxiety disorder comorbidity in Bipolar I Disorder: relationship to depression severity and treatment outcome. *Depression and Anxiety* 2005; 21(2): 71-7.
225. Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Gazalle FK, Tramontina J, et al. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2007; 52(3): 175-81.
226. Strakowski SM, Sax KW, McElroy SL, Keck PE, West SA. Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization. *The Journal of clinical psychiatry* 1998; 59(9): 465-71.
227. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* 2005; 62(6): 617-27.
228. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry* 2011; 68(3): 241-51.
229. Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC, Richards J, Faraone SV. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2002; 12(2): 101-11.
230. Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, Goldstein B, Hickey MB, et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Archives of general psychiatry* 2009; 66(3): 287-96.
231. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C, McCloskey S, Grof P. Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *Journal of affective disorders* 2013; 150(2): 363-9.
232. Nakagawa A, Grunebaum MF, Sullivan GM, Currier D, Ellis SP, Burke AK, et al. Comorbid anxiety in bipolar disorder: does it have an independent effect on suicidality? *Bipolar disorders* 2008; 10(4): 530-8.

233. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disorders* 2001; 3(5): 253-8.
234. Kim S-W, Berk L, Kulkarni J, Dodd S, de Castella A, Fitzgerald PB, et al. Impact of comorbid anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder on 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder. *Journal of affective disorders* 2014; 166: 243-8.
235. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani G, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR-D report. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165(3): 342-51.
236. Goldberg D, Fawcett J. The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depression and anxiety* 2012; 29(6): 471-8.
237. Rihmer Z, Szádóczy E, Füredi J, Kiss K, Papp Z. Anxiety disorders comorbidity in bipolar I, bipolar II and unipolar major depression: results from a population-based study in Hungary. *Journal of affective disorders* 2001; 67(1): 175-9.
238. Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, Clark DC, Young MA. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *The American journal of psychiatry* 1990; 147(9): 1189.
239. Perroud N, Baud P, Preisig M, Etain B, Bellivier F, Favre S, et al. Social phobia is associated with suicide attempt history in bipolar inpatients. *Bipolar disorders* 2007; 9(7): 713-21.
240. Gao K, Chan PK, Verduin ML, Kemp DE, Tolliver BK, Ganocy SJ, et al. Independent Predictors for Lifetime and Recent Substance Use Disorders in Patients with Rapid-Cycling Bipolar Disorder: Focus on Anxiety Disorders. *The American journal on addictions* 2010; 19(5): 440-9.
241. Skodol AE, Geier T, Grant BF, Hasin DS. Personality disorders and the persistence of anxiety disorders in a nationally representative sample. *Depression and anxiety* 2014; 31(9): 721-8.
242. Pavlova B, Perroud N, Cordera P, Uher R, Dayer A, Aubry J-M. Childhood maltreatment and comorbid anxiety in people with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2016; 192: 22-7.

243. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of general psychiatry* 1988; 45(12): 1094-9.
244. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 1992.
245. Angst J, Gamma A, Endrass J, Hantouche E, Goodwin R, Ajdacic V, et al. Obsessive-compulsive syndromes and disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2005; 255(1): 65-71.
246. Hantouche E, Angst J, Demonfaucon C, Perugi G, Lancrenon S, Akiskal HS. Cyclothymic OCD: a distinct form? *Journal of affective disorders* 2003; 75(1): 1-10.
247. Masi G, Toni C, Perugi G, Mucci M, Millepiedi S, Akiskal H. Anxiety disorders in consecutively referred children and adolescents with bipolar disorder. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 766-71.
248. Raja M, Azzoni A. Clinical management of obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a case series. *Bipolar disorders* 2004; 6(3):264-70.

EKLER

EK 1:

SOSYODEMOGRAFİK KLİNİK VERİ FORMU

Tarih:

- 1) Adı Soyadı:
- 2) Cinsiyeti: 1.Erkek 2.Kadın
- 3) Yaşı:
- 4) Medeni durum: 1.Bekar 2.Evli 3.Dul 4.Boşanmış 5.Ayrı yaşıyor
- 5) Çocuk sayısı:
- 6) Toplam öğrenim yılı:
- 7) Çalışabilirlik: 1.Çalışıyor 2.İşsiz 3.Ev hanımı 4.Emekli 5.Öğrenci
- 8) GAF puanı (son 1 yıl):
- 9) Ailenin gelir düzeyi (tl):
- 10) Yaşadığı yer: 1.Şehir 2.Kır
- 11) Yaşadığı kişiler: 1.Eş/çocuklar 2.Anne/baba/kardeşler 3.Arkadaşlar 4.Yalnız 5.Yurt/kurum
- 12) Nikotin/Alkol/Madde kullanım öyküsü:
 - a) Yaşam boyu: Sigara 1.Var 2.Yok
Alkol 1.Var 2.Yok
Madde 1.Var 2.Yok
 - b) Şu anda var: Sigara (paket/yıl):
Alkol (haftalık miktar):
Madde (türü, sıklığı):
- 13) Ek hastalık:
- 14) a) Birinci derece akrabada psikiyatrik hastalık öyküsü: 1.Var 2.Yok
b) Varsa kimde ve hastalığın adı:
- 15) a) Birinci derece akrabada intihar girişimi: 1.Var 2.Yok
b) Varsa kimde, sayısı ve intihar girişiminin türü:

- 16) a) Bipolar bozukluk başlangıç yaşı:
b) Bipolar bozukluk süresi (yıl):
- 17) a) Bipolar bozukluk ilk tedavi yaşı:
b) Bipolar bozukluk tedavi süresi (yıl):
c) Hastalık belirtileri başladıktan sonra tedaviye kadar geçen süre (ay):
- 18) a) İlk epizod türü:
b) Son epizod türü:
- 19) Geçirilen epizodların sayısı: a) Toplam:
b) Mani:
c) Depresyon:
d) Karma:
e) Hipomani:
- 20) Epizodik özellikler: 1.Psikotik 2.Mevsimsel 3.Hızlı döngülü 4.Karma
- 21) Uzunlamasına gidiş: 1.Epizodlar arası tam düzelme 2.Epizodlar arası kısmi düzelme 3.Epizodlar arası işlevsellik kötü
- 22) a) İntihar girişimi: 1.Var 2.Yok b) Sayısı:
c) İntihar girişiminin olduğu epizodun tipi: d) İntihar girişimi türü: 1.İlaç
2.Ateşli silah 3.Yüksekten atlama 4.Ası 5.Diğer:
- 23) Hastaneye yatış sayısı:
- 24) Bipolar bozukluk tipi: 1.BP I 2.BP II
- 25) a) Şu anda bipolar bozukluk epizodu: 1.Ötimik 2.Depresif 3.Manik 4.Hipomanik
5.Karma
b) Şu anda ötimik ise son epizod sonrası remisyonda geçen süre (ay):
- 26) Şu anda kullandığı ilaçlar:
- 27) Şu anda eşlik eden anksiyete bozuklukları:
1.SF 2.YAB 3.PB (agorafobisiz / agorafobili) 4.PTSB 5.OKB 6.ÖF
- 28) Yaşam boyu eşlik eden anksiyete bozuklukları:
1.SF 2.YAB 3.PB (agorafobisiz / agorafobili) 4.PTSB 5.OKB 6.ÖF

EK 2:

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Bu form son bir hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki 4 cevabı dikkatle okuduktan sonra size en çok uyanı, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1.(0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2.(0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

- (1) Gelecek hakkında karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3.(0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

- (1) Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
- (2) Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- (3) Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.

4.(0) Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

- (1) Eskiden olduğu gibi herşeyden hoşlanmıyorum.
- (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- (3) Herşeyden sıkılıyorum.

5.(0) Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6.(0) Kendimden memnunum.

- (1) Kendi kendimden pek memnun değilim.
- (2) Kendime çok kızıyorum.
- (3) Kendimden nefret ediyorum.

7.(0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

- (1) Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
- (2) Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
- (3) Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

8.(0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

- (1) Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum.
 - (2) Kendimi öldürmek isterdim.
 - (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9.(0) Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
- (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 - (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
 - (3) Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10.(0) Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.
- (1) Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.
 - (2) Şimdi hep sinirliyim.
 - (3) Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 11.(0) Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
- (1) Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 - (2) Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.
 - (3) Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.
- 12.(0) Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
- (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 - (2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 - (3) Artık hiç karar veremiyorum.
- 13.(0) Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
- (1) Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 - (2) Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
 - (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14.(0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- (1) Birşeyler yapamak için gayret göstermek gerekiyor.
 - (2) Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamama gerekiyor.
 - (3) Hiçbir şey yapamıyorum.
- 15.(0) Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
- (1) Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 - (2) Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 - (3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
- 16.(0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
- (1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.

- (2) Yaptığım hemen herşey beni yoruyor.
- (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

17.(0) İştahım her zamanki gibi

- (1) İştahım eskisi kadar iyi değil
- (2) İştahım çok azaldı.
- (3) Artık hiç iştahım yok.

18.(0) Son zamanlarda kilo vermedim.

- (1) İki kilodan fazla kilo verdim.
- (2) Dört kilodan fazla kilo verdim.
- (3) Altı kilodan fazla kilo verdim.

19.(0) Sağlığım beni fazla endişelendiriyor.

- (1) Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
- (2) Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.
- (3) Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20.(0) Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.

- (1) Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.
- (2) Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim.
- (3) Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

21.(0) Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.

- (1) Cezalandırılabileceğimi seziyorum.
- (2) Cezalandırılmayı bekliyorum.
- (3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

EK 3:

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söylemek

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkâr ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı; durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, plânlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

9)Yıkıcı-Saldırgan davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağılıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor