



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA ERKEN RELAPS
İLE İLİŞKİLİ KLİNİK VE SOSYODEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ**

Dr. Zeliha Nur METİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK TANILI HASTALARDA ERKEN RELAPS
İLE İLİşKİLİ KLİNİK VE SOSYODEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ

Dr. Zeliha Nur METİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. zcan UZUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Eğitim ve çalışma sürecimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım uzmanlık tezimin her aşamasında bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Özcan UZUN'a, psikiyatri ihtisasına başladığım ilk günden itibaren klinik bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan varlığını, desteğini ve sevgisini her daim hissettiğim, başta klinik şefimiz Prof. Dr. Kâmil Nahit ÖZMENLER olmak üzere birlikte çalışmış olmaktan gurur duyduğum üzerimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Sinan YETKİN, Doç. Dr. Taner ÖZNUR ve Doç. Dr. Bülent Devrim AKÇAY'a rotasyonlarım sırasında eğitimime değerli katkılarda bulunan Prof. Dr. Mehmet Ayhan CÖNGÖLOĞLU ve Doç. Dr. Ali Rıza SONKAYA'ya,

Çalışmaktan çok keyif aldığım ve güzel anılarla hatırlayacağım asistan arkadaşlarıma ve bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan değerli uzman ağabey ve ablalarıma,

Kliniğimizin değerli psikologları, hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Hayatımın her anında desteklerini üzerimden eksik etmeyen, bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, haklarını ödeyemeyeceğim canım aileme, yeğenim Mehmet Aras'a ve son olarak varlığıyla hayatıma anlam katan, sevgisine bilgisine ve sonsuz sabrına hayran olduğum, meslektaşım kıymetli eşim Yusuf'a,

İçten teşekkür, sevgi ve saygılarımla...

Dr. Zeliha Nur METİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK	3
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Tarihçesi	3
2.1.3. Tanı.....	5
2.1.4. Klinik Özellikler.....	9
2.1.5. Risk Faktörleri.....	11
2.1.5.1. Cinsiyet	11
2.1.5.2. Yaş.....	11
2.1.5.3. Kentleşme ve göç	12
2.1.5.4. Sosyoekonomik durum.....	12
2.1.5.5. Medeni durum	12
2.1.5.6. Gebelik ve doğum komplikasyonları	13
2.1.5.7. Doğum mevsimi	13
2.1.5.8. Psikoaktif madde-alkol kullanım bozukluğu	13
2.1.5.9. Postnatal risk faktörleri	14
2.1.6. Etiyoloji.....	14
2.1.6.1 Genetik	14
2.1.6.2. Nörotransmitterlerle ilgili teoriler	16
2.1.6.3. İmmüno-endokrinolojik teoriler.....	17
2.1.6.4. Nörobiyolojik teoriler.....	17
2.1.6.5. İnflamatuar teoriler.....	18

2.1.6.6. Psikososyal etkenler	18
2.1.7. Klinik Seyir	19
2.2. BİPOLAR BOZUKLUKTA RELAPS VE PREDİKTÖRLERİ	21
2.2.1. Relaps Oranları.....	21
2.2.2. Relaps Maliyetleri	21
2.2.3. Relapsın Klinik Etkileri.....	22
2.2.4. Relaps Prediktörleri	23
2.2.4.1. Önceki epizodların sayısı	23
2.2.4.2. Semptom özellikleri	23
2.2.4.3. Tedavisiz geçen süre ve tedavi uyumu.....	24
2.2.4.4. Psikotik semptomların varlığı	25
2.2.4.5. Ek psikiyatrik hastalık varlığı	25
2.2.4.6. Ek tıbbi hastalık varlığı	26
2.2.4.7. Eşlik eden psikoaktif madde-alkol kötüye kullanımı.....	26
2.2.4.8. Terapötik girişimler.....	26
2.2.4.9. Stresli yaşam olayları	27
2.2.4.10. Zayıf sosyal uyum ve mesleki işlevsellik.....	27
2.2.4.11. Bilişsel fonksiyonların düşüklüğü.....	28
2.2.4.12. Ailede yüksek duygu dışavurumu	28
2.2.4.13. Erken başlangıç yaşı.....	28
2.2.4.14. Cinsiyet	29
2.2.4.15. Medeni durum	29
2.2.4.16. Diğer relaps prediktörleri	30
2.2.5. Relapsın Ön Belirteçleri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ÖRNEKLEM	31
3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI.....	31
3.3. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLEN HASTALARA UYGULANAN ÖLÇÜM ARAÇLARI.....	32
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	32
3.3.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGiÖ)	32
3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)	33

3.3.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ).....	33
3.3.5. Yaşam Çizelgesi (Life Chart).....	34
3.4. YÖNTEM	34
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ.....	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. BİPOLAR BOZUKLUKTA ERKEN RELAPS OLAN VE ERKEN RELAPS OLMAYAN GRUPLARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	37
4.1.1. Çalışma Gruplarının Tanımlanması	37
4.1.2. Sosyodemografik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması... 37	
4.1.3. Klinik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	42
4.1.4. Klinik Ölçümleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	45
4.1.5. Tedavi Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	46
4.2. BİPOLAR ALT TİPLERDE ERKEN RELAPS OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	48
4.2.1. Sosyodemografik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması... 48	
4.2.2. Klinik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	54
4.2.3. Klinik Ölçümlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	57
4.2.4. Tedavi Özelliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	58
4.3. ERKEN RELAPS OLANLARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN BİPOLAR ALT TİPLER ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI	60
4.3.1. Sosyodemografik Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	60
4.3.2. Klinik Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	63
4.3.3. Tedavi Özelliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	64
4.4. ERKEN RELAPS PREDİKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ	65
5. TARTIŞMA	68
5.1. ERKEN RELAPS ORANLARI	68
5.2. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN ERKEN RELAPS İLİŞKİSİ	69
5.3. KLİNİK ÖZELLİKLERİN ERKEN RELAPS İLE İLİŞKİSİ	74
5.4. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	85

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	86
6.1. SONUÇLAR.....	86
6.2. ÖNERİLER	88
7. KAYNAKLAR	89
8. ÖZGEÇMİŞ	107
9. EKLER.....	108
EK-1: ARAŞTIRMA ETİK KURUL BELGESİ.....	108
EK-2: TUEK BELGESİ	109
EK-3: TEZ KONUSU ONAY BELGESİ.....	110
EK-4: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	112
EK-5: OLGU RAPOR FORMU	115

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-Hidroksiindolasetik Asit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APA	: American Psychiatric Association
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPB	: Bipolar Bozukluk
BPB-1	: Bipolar Bozukluk-1
BPB-2	: Bipolar Bozukluk-2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
DDD	: Duygudurum Düzenleyici
DICS1	: Disrupted in Schizophrenia-1
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektrokonvülsif Tedavi
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Amino Bütirik Asid
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal
HVA	: Homovanilik Asit
ICD	: International Classification of Diseases
KGIÖ	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
KİPT-SRT	: Kişiler Arası İletişim ve Sosyal Ritim Terapisi

MAO	: Monoamin Oksidaz
NIMH	: National Institute of Mental Health
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TGS	: Tedavisiz Geçen Süre
TUEK	: Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu
TUİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
WHO	: World Health Organization
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1:	DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk Manik Dönem Tanı Kriterleri.....	7
Tablo 1.2:	DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk Hipomanik Dönem Tanı Kriterleri	8
Tablo 1.3:	DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk Depresif Dönem Tanı Kriterleri	9
Tablo 2.1:	Bipolar Bozuklukta Olumlu-Olumsuz Gidiş Göstergeleri.....	20
Tablo 4.1:	Katılımcıların Demografik Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	38
Tablo 4.2:	Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	39
Tablo 4.3:	Katılımcıların Sigara, Alkol ve Psikoaktif Madde Kullanım Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	40
Tablo 4.4:	Katılımcıların Özgeçmiş Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	41
Tablo 4.5:	Katılımcıların Soygeçmiş Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	42
Tablo 4.6:	Katılımcıların Bipolar Bozukluk ile İlişkili Klinik Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	43
Tablo 4.7:	Katılımcıların Bipolar Bozukluk ile İlişkili Klinik Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	44
Tablo 4.8:	Katılımcıların Klinik Değerlendirme Skorlarının Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	46
Tablo 4.9:	Katılımcıların Tedavi Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	47
Tablo 4.10:	Katılımcıların Demografik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2'de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması	49
Tablo 4.11:	Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2'de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	50

Tablo 4.12: Katılımcıların Sigara, Alkol ve Psikoaktif Madde Kullanım Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	51
Tablo 4.13: Özgeçmiş Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	52
Tablo 4.14: Katılımcıların Soygeçmiş Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.15: Katılımcıların Bipolar Bozukluk İle İlişkili Klinik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	55
Tablo 4.16: Katılımcıların Bipolar Bozukluk ile İlişkili Klinik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	56
Tablo 4.17: Katılımcıların Klinik Değerlendirme Skorlarının BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.	58
Tablo 4.18: Katılımcıların Tedavi Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.19: Erken Relaps Olan Katılımcıların Demografik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.	61
Tablo 4.20: Erken Relaps Olan Katılımcıların Sigara, Alkol ve Psikoaktif Madde Kullanım Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.	62
Tablo 4.21: Erken Relaps Olan Katılımcıların Özgeçmiş Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.	63
Tablo 4.22: Erken Relaps Olan Katılımcıların Bipolar Bozukluk ile İlişkili Klinik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.23: Erken Relaps Olan Katılımcıların Tedavi Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.	65
Tablo 4.24: Erken Relaps Prediktörlerinin Belirlenmesi İçin Oluşturulan Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli	66
Tablo 4.25: Erken Relaps Prediktörlerinin Belirlenmesi İçin Oluşturulan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli	67

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 4.1:** Katılımcıların Erken Relaps Oranlarının Grafik Olarak Gösterimi..... 37
- Şekil 4.2:** BPB-1 ve BPB-2 olan katılımcıların erken relaps oranlarının grafik olarak gösterimine aittir. 48



ÖZET

Zeliha Nur METİN, Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Erken Relaps ile İlişkili Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerin Belirlenmesi. Ankara, 2023

Amaç: Bipolar bozukluk sık relapslar ve relaps arasındaki dönemlerde rezidüel/subsendromal belirtilerle giden kronik seyirli bir psikiyatrik bozukluktur. Relapsların yaşam kalitesini, sosyal işlevleri ciddi şekilde etkilediği ve hastalığın geleneksel görüşün aksine olumsuz bir seyir izlediği bilinmektedir. Bu nedenle relaps önleme bipolar bozukluk tedavisinde kritik bir öneme sahiptir. Relaps riskini potansiyel olarak artırabilecek birçok faktör tanımlanmıştır. Fakat relaps riskini artırabilecek faktörlere ilişkin veriler ülkemizde sınırlıdır. Bu çalışmada, bipolar bozukluk hastalarının remisyon sonrası erken relaps oranı ve erken relaps ile ilişkili olası klinik ve sosyodemografik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mevcut çalışmanın örneklemini, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri kliniğine çalışmanın yapıldığı tarihlerde başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk (BPB) tanısı alan 143 hasta oluşturmaktadır. Katılımcıların sosyodemografik ve klinik özellikleri klinisyen tarafından hasta ve yakınları ile yapılan görüşmeler sırasında kaydedildi ve her hastaya bir yaşam çizelgesi (life-chart) oluşturuldu. Olgulara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve hastalık şiddetini ve yan etki şiddetini ölçmek amacıyla Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİO) uygulandı. Erken relaps için kesme değeri olarak bir yıl belirlendi. Elde edilen veriler, veri setine kaydedilerek uygun istatistikî analizler uygulandı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması $37,42 \pm 11,8$ yılı ve %53,8'i (n=77) kadındı. Erken relaps oranı %63,6 olarak bulundu. Çalışmamızda tedavi uyumunun kötü olmasının tek başına erken relaps riskini 2,5 kat artırdığı tespit edildi. Çalışmamızda cinsiyetin, eğitim durumunun ve bipolar alt tipin (BPB-1, BPB-2) erken relaps ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiş oldu. Erken relaps olan grupta önceki depresif atak sayısı, önceki hipomanik atak sayısı, önceki hastane yatış sayısı anlamlı olarak yüksekti. Erken relaps olanlarda ilk atağın depresif polaritede olması, manik veya hipomanik polaritede olmasına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Tek değişkenli

lojistik regresyon modelinde ek psikiyatrik hastalık varlığının ve mevcut antidepresan kullanımının erken relaps riskini bağımsız olarak artırdığı gösterildi. Erken relaps olan ve olmayan gruplardaki çalışmaya alınma sırasındaki KGİ Ölçeği-Hastalık Şiddeti skorları sırasıyla $3,73 \pm 1,55$ ve $3,25 \pm 1,79$ 'du. Erken relaps olan grupta HDDÖ skorları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında sigara, alkol, psikoaktif madde, intihar girişimleri ve self-mutilasyon açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızdaki bu bulgular bipolar bozukluğun depresif ağırlıklı bir hastalık oluşunu ve daha sık relaps yaşayan hastaların 'manik relaps ağırlıklı' yerine 'depresif relaps ağırlıklı' bir hastalık yaşadıklarını ve tedavi uyumunun erken relapsın değiştirilebilir prediktörleri arasında olduğu gösteriyor. Bipolar bozuklukta relapsın prediktörlerinin anlaşılabilmesi ve etkili müdahale stratejilerinin geliştirilebilmesi için uzun süreli ileriye yönelik izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, prediktör, relaps, tedavi uyumu, erken.

ABSTRACT

Zeliha Nur METİN, Determination of Clinical and Sociodemographic Characteristics Associated with Early Relapse in Patients Diagnosed with Bipolar Disorder. Ankara, 2023

Objective: Bipolar disorder is a psychiatric disorder characterized by a chronic course with frequent relapses and residual/subsyndromal symptoms between relapses. Relapses are known to significantly impact the quality of life and social functioning, contrary to the traditional view of the disease. Therefore, relapse prevention is of critical importance in the treatment of bipolar disorder. Many factors that can potentially increase the risk of relapse have been identified. However, data on the factors that may increase the risk of relapse are limited in our country. This study aimed to determine the early relapse rate in patients with bipolar disorder and possible clinical and sociodemographic characteristics associated with early relapse.

Material and Methods: The study sample consisted of 143 patients diagnosed with bipolar disorder (BD) according to the DSM-5 diagnostic criteria who applied to the Psychiatry Clinic of Gulhane Training and Research Hospital during the study period. The sociodemographic and clinical characteristics of the participants were recorded during interviews conducted by clinicians with patients and their relatives, and a life chart was created for each patient. The Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Young Mania Rating Scale (YMRS) and Clinical Global Impression Scale (CGI) were applied to measure the severity of the disease and the severity of side effects. One year was determined as the cutoff value for early relapse. The obtained data were recorded in the dataset, and appropriate statistical analyses were performed.

Results: The mean age of the participants was $37,42 \pm 11,8$ years, and 53,8% (n=77) were female. The rate of early relapse was found to be 63,6%. In our study, poor treatment adherence alone was found to increase the risk of early relapse by 2,5 times. Our study showed that gender, educational status, and bipolar subtype (BD-1, BD-2) were not associated with early relapse. In the group with early relapse the number of previous depressive episodes, the number of previous hypomanic episodes, and the number of previous hospitalizations were significantly higher. In those with

early relapse, the first episode was significantly more likely to be depressive in polarity than manic or hypomanic. In the univariate logistic regression model, the presence of comorbid psychiatric illness and current antidepressant use were shown to independently increase the risk of early relapse. The CGI-Severity of Illness scores at the time of inclusion in the study were $3,73 \pm 1,55$ and $3,25 \pm 1,79$ for the groups with and without early relapse, respectively. HAMD scores were significantly higher in the early relapse group. There was no significant difference between the groups with and without early relapse in terms of smoking, alcohol, psychoactive substances, suicide attempts and self-mutilation.

Conclusion: The findings in our study indicate that bipolar disorder is predominantly a depressive disease, and patients with more frequent relapses experience a 'depressive relapse-predominant' disease rather than a 'manic relapse-predominant' one. It also suggests that treatment adherence is an alterable predictor of early relapse. Long-term prospective follow-up studies are needed to understand the predictors of relapse in bipolar disorder and develop effective intervention strategies.

Keywords: Bipolar disorder, predictor, relapse, treatment adherence, early.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BPB); tekrarlayan mani/hipomani, depresyon ve karma dönemleri olan, bu dönemler arasında kimi zaman kalıntı belirtilerle kimi zaman da sağlıklı dönemlerle giden bir hastalıktır. Bipolar bozukluğun yıllık sıklığının genel olarak %1 in altında olduğu düşünülmektedir ama daha hafif formlarının gözden kaçtığı düşünülürse bunu hesaplamak çok kolay değildir (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda %5'e kadar yükselen yaşam boyu sıklık oranları verilmektedir (2). Bipolar bozukluk tedaviye rağmen tekrarlayan ataklarla karakterizedir ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. Relapsı inceleyen ileriye dönük natüralist çalışmalar, 1 yıl içinde %44 ile 4-5 yıl boyunca %73-88,7 arasında değişen relaps oranları bildirmiştir (3-5). Bipolar bozukluğu olan hastaların %90'ından fazlası genellikle ilk ataktan sonraki 2 yıl içinde relaps yaşarlar (5,6). Bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu, madde kötüye kullanımı ve yüksek intihar oranları gibi psikiyatrik komorbiditelerin haricinde ve eşlik eden tıbbi hastalıklar ile yüksek oranda komorbidite riski taşımaktadır (7,8). Hastalığın tekrarlama riskinin başlangıcından itibaren ömür boyu olması ve yüksek komorbidite nedeniyle relapsların önlenmesi, bipolar bozukluğun yönetiminde birincil tedavi hedefidir.

Yapılan çalışmalar modern kanıta dayalı tedaviye rağmen bipolar bozukluğun yüksek oranda tekrarlayan, ağırlıklı olarak depresif bir hastalık olarak kaldığını göstermektedir (9). Tedavi için farmakolojik kılavuzlar iyi yapılandırılmış olsa da çoğu birey ilaç tedavisi sırasında bile hala atak dönemleri veya önemli rezidüel semptomlara sahiptir (10). Genellikle farmakoterapinin bipolar bozukluk semptomlarını azalttığı varsayılsa da yapılan pek çok çalışma, bu etkinin beklendiği kadar belirgin olmadığını ortaya koymuştur (10). Farmakolojik tedaviye uyumla ilgili sorunlar, tedaviye yanıtı daha da zayıflatır ve erken nükse yol açabilir. Farmakolojik tedaviye uyumsuzluk, bipolar bozukluk epizodlarıyla ilişkili sosyal ve mesleki sorunları da şiddetlendirir. Yapılan çalışmalarda, iyileşme sırasında rezidüel depresif veya manik semptomlar ve önceki yıldaki depresif veya anksiyöz günlerin oranı, depresif relaps için daha kısa süre ile önemli ölçüde ilişkiliyken, iyileşme sırasında rezidüel manik semptomlar ve önceki yıldaki yükselmiş duygudurum günlerinin oranı, manik, hipomanik veya karma relapsların daha erken olmasıyla önemli ölçüde ilişkili

bulunmuştur (11). Aynı zamanda, hastalar semptomatik olarak remisyondayken bile fonksiyonel defisitler sıklıkla kalır. Bu da relapsa sebep olabilecek ek faktörlerin araştırılmasının, hastalığın progresyonu ve sebep olduğu fonksiyonel bozukluklar açısından önemini göstermektedir. Altman ve ark. yaptığı çalışmada önceki epizodların sayısının gelecekteki relapsı yüksek oranda öngördüğü bulmuştur (10). Kessing ve ark. yaptığı çalışmalarda geçmiş epizodların sayısı arttıkça relaps eğiliminin arttığını göstermiştir (12–14). Benzer şekilde, Gitlin ve ark. daha fazla sayıda önceki epizodları olan hastaların, daha az epizodu olanlara göre önemli ölçüde daha erken relaps yaşadığını bulmuştur ve bu durum hastalar daha fazla epizod deneyimledikçe epizodlar arasındaki zaman aralığının azaldığını düşündürmektedir (15). Bütün bunlar tekrarlayan epizodların; progresif bir fonksiyonel bozulma ile kötüleşen tedavi yanıtı ve kötü klinik prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda ötimik dönemlerde bile bilişsel bozuklukların olduğu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, bugüne kadar bu bilişsel eksikliklerin ne zaman başladığı belirsizliğini korumaktadır. Coryell ve ark. bipolar bozukluğu olan birçok hastanın sendromik ve semptomatik iyileşme yaşamasına rağmen psikososyal işlevlerde önemli eksiklikler yaşadığını bildirmiştir (16). Bu da hastaların mesleki ve sosyal işlevselliğini önemli ölçüde düşürmektedir.

Yapılan çalışmalar bipolar bozukluğun seyrini etkileyen faktörlerin daha iyi anlaşılmasını sağlamış olsa da bu faktörler halen yetersiz bir şekilde relapsları öngörmektedir ve tekrarlayan bipolar atakları hızlandıran faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında, relapsların önlenmesinin, bipolar bozukluk hastalarının progresyonunda önemli bir yeri olduğu anlaşılmaktadır. Ancak halen relapsı öngören sosyodemografik ve klinik faktörlerin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması gereklidir.

Çalışmanın amacı, tüm bu bilgiler ışığında bipolar bozukluk hastalarında erken relaps ile ilişkili sosyodemografik ve klinik faktörlerin incelenmesi ve erken relaps prediktörlerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Bipolar bozukluk; tekrarlayan mani/hipomani, depresyon ve karma dönemleri olan ve bu dönemler arasında kimi zaman kalıntı belirtilerle kimi zaman da sağlıklı dönemlerle giden bir hastalıktır. Hastaların %50'sinden fazlasına, ilk hastalanmalarının üzerinden 5 yıldan fazla bir süre geçene kadar doğru bir şekilde bipolar bozukluk teşhisi konulamamaktadır ve bu yüksek yanlış tanı oranı, bu bozukluğun hem hastalara hem de topluma yüklediği yükü artırmaktadır (17). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk için %5 e kadar yükselen yaşam boyu sıklık oranları verilmektedir. Farklı bipolar bozukluk tiplerinin yaşam boyu yaygınlık oranları bipolar bozukluk-1 (BPB-1) için %0-2,4, bipolar bozukluk-2 (BPB-2) için %0,3-4,8, siklotimi için %0,5-6,3 ve hipomani için %2,6-7,8 olarak belirtilmektedir (1). Bipolar bozukluktaki sıklık oranı erkekler için 9-15/100.000 kadınlar için 7.4-30/100.000 dir. BPB-1 için çoğunlukla 1 yıllık ve yaşam boyu oranların erkekler ve kadınlar için çok benzer olduğu bulunurken, bazı araştırmalar kadınlar için daha yüksek oranlar ve bazıları erkekler için daha yüksek oranlar göstermiştir (18). BPB-2 kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (19).

2.1.2. Tarihçesi

Duygudurum değişikliklerinin dışarıdan gözlenebiliyor olması nedeniyle eski çağlardan beri ilgi çeken konulardan biri olmuştur. M.Ö. yaklaşık 400 yıllarında Hipokrat, ruhsal bozuklukları tanımlarken mani ve mekankoli terimlerini kullanmıştır. Günümüzde de kullanılan melankoli kelimesinin kökeni ‘melasl’ yani ‘siyah’ ve ‘kole’ yani ‘safra’ kelimelerinden gelmektedir ve Hipokrat zamanında enerjisizlik, umutsuzluk, hüznün, sinirlilik gibi olumsuz duyguların bir arada görüldüğü klinik durumu ifade etmek için kullanılmıştır. Yine aynı dönemlerde, vücuttaki sarı safra miktarının artmasıyla ortaya çıkan coşkulu durumu ifade etmek için mani kelimesi kullanılmıştır (20).

M.S. 2.yüzyıl ortalarında Kapadokyalı Areatus melankoli ve mani arasında bir bağlantı olduğunu, aynı hastaların bu iki rahatsızlığı farklı zamanlarda yaşadığını gözlemlemiştir. 11. yüzyıl başlarında da İbni Sina'nın konuyla ilgili vaka yazınları vardır. O çağlardan 19. yüzyıla kadar bu konuda fazla bir şey söylenmemiştir. Bipolar bozukluk bir hastalık olarak 1851 ve 1854'te Jules Falret tarafından manik ve melankolik epizodlarla ve semptomsuz dönemlerle tanımlanan '*folie circulair*' (sirküler bir delilik) şeklinde tanımlanmıştır. 1854'te Baillarger benzer şekilde manik-melankolik dönemleri tanımlamak için '*folie à double forme*' (çift taraflı delilik) terimini kullanmıştır. Her ikisi de tanımladığı hastalığı umutsuz korkunç ve tedavi edilemez kabul etmiştir.

19. yüzyılda Emil Krapelin geçmişteki bilgilerin temelinde manik depresif psikozu tanımlamıştır. Kraepelin'in tanımladığı manik depresif psikoz önceki tanımlananların aksine iyi bir prognoza sahipti ve şiddetli demansa dönüşmüyordu, ancak Kraepelin iyileştikten sonra hafif kalıntı durumların olduğunu ve her iki epizod aralarında hafif dalgalanmaların olduğunu belirtmiştir (21). Kleist 1911 yılında, Kraepelin'in bakışına farklı bir biyolojik yaklaşım getirip unipolar depresyonun manik depresif hastalıktan farklı olabileceğini ileri sürerek sikloid psikozların alt tipleri üzerinde çalışmaya başlamıştır. Kleist'in öğrencisi Neele 1949 yılında terminolojiyi netleştirerek unipolar bozukluk ve bipolar bozukluk terimlerini kullanmıştır.

Bleuler, Krapelin'in tanımında değişiklikler yaparak "duygulanım bozukluğu" tanımını yapmıştır ve böylece unipolar ve bipolar ayrımı da aynı başlık altına alınmış olmuştur. 1957'de Leonhard'ın mani ve eşlik eden aile öyküsünün varlığı ile ayırtırdığı bipolar bozukluk kavramı betimleyici yaklaşımın temelini oluşturan ICD (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) ve DSM (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı) sistemlerinde yerini almıştır (22).

1952'de Amerika Psikiyatri Birliği (APA) tarafından geliştirilen DSM-I'de ilk defa "manik depresif reaksiyon" tanımlaması kullanılmıştır. DSM- III'de majör depresyon ve bipolar bozukluk affektif bozukluklar içinde olan iki ayrı hastalık olarak tanımlanmış, DSM III-R'de ise affektif bozukluklar tanımı, daha kapsayıcı ve genel bir durumu ifade etmesi için duygudurum bozuklukları olarak yeniden isimlendirilmiştir (23). DSM-IV ve DSM-IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde

yer alan bipolar bozukluk, 2013 yılında yayımlanan DSM-5'te bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak ele alınmıştır (24,25).

2.1.3. Tanı

Bipolar bozukluk tanısını koymak genellikle zordur ve semptomların başlamasını takiben tanı konulana kadar uzun yıllar geçebilir. Aynı zamanda BPB hastalarında psikiyatrik komorbidite sık görülmektedir. Özellikle BPB-1 örneklemelerinde yaşam boyu komorbidite oranları %50'den fazladır ve bazı yazarlar %70'e ulaşan oranlar vermişlerdir (26). Komorbid psikiyatrik hastalıkların varlığında bipolar bozukluğu teşhis etmek çok daha zorlaşır çünkü bipolar hastalığın akut epizodlarının semptomları ile diğer psikiyatrik bozuklukların semptomları arasında önemli bir örtüşme vardır (26).

Ruhsal bozuklukların tanı ve sınıflandırılmasında kullanılan iki sistem; APA tarafından geliştirilen DSM ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından geliştirilen ICD'dir.

DSM-5'te Bipolar ve ilişkili bozukluklar başlığı altında;

1. Bipolar bozukluk-1
2. Bipolar bozukluk-2
3. Siklotimi bozukluğu
4. Maddenin/ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk
5. Başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozukluk
6. Tanımlanmamış diğer bir bipolar ve ilişkili bozukluk tanıları bulunmaktadır.

DSM-5'te BPB-1 tanısı koyulurken, en az bir manik epizodun izlenmiş olması ve mani dönemi için aşağıdaki tanı ölçütlerinin (tablo 1.1) karşılanmış olması gerekmektedir. Mani döneminin öncesinde ve sonrasında hipomani ya da majör depresyon dönemleri bulunabilir. BPB-2 bozukluğu tanısı koymak için o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi için (tablo 1.2) ve o sırada ya da geçmişte ortaya çıkmış olan majör depresyon dönemi için (tablo 1.3) tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekmektedir (24).

2013 yılında yayımlanan DSM-5'te DSM-IV-TR'den farklı olarak BPB 'Bipolar ve İlişkili Bozukluklar' başlığı altında ele alınmış, karma epizod kaldırılmış, karma özellik manik ya da depresif epizodlarda bir belirteç olarak kullanılmıştır (24).

DSM-5'te yapılan önemli değişikliklerden bir tanesi de hastalar antidepresan bir tedavi altında iken manik/hipomanik semptomların oluşması ve bu semptomların mevcut tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde sürmesi durumunda manik/hipomanik epizod tanısı için yeterli kabul edilmesidir.

DSM-5'te Bipolar Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar spektrumundaki hastalıklar için; bunaltıcı, karma özellikler gösteren, hızlı döngülü, melankolik, atipik, duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren, duygudurumla uyumlu olmayan psikoz özellikleri gösteren, katatoni ile giden, peripartum başlayan ve mevsimsel örüntü gösteren şeklinde belirleyiciler kullanmıştır (24).

Hızlı döngülülük belirleyicisi olarak son 12 ay içinde mani, hipomani ya da majör depresyon dönemi için tanı kriterlerini karşılayan en az dört duygudurum dönemi olması olarak kullanılırken; mevsimsel örüntüden bahsedebilmek için mani hipomani ve majör depresif dönemlerden birisinde mevsimsel patern gözlenmeli ve bu belirleyiciyi kullanmak için en az 2 yıl boyunca aynı 60 gün içerisinde aynı hastalık döneminin görülmesi ve mevsimsel psikososyal streslerin dışlanması gerekmektedir.

Tablo 1.1: DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk Manik Dönem Tanı Kriterleri

DSM-5'e göre BPB Manik Dönem Tanı Kriterleri

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin en az 1 hafta süreyle (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre), neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

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

1. Benlik saygısında abartılı bir şekilde artış ya da büyüklük düşünceleri,
2. Uyku gereksiniminde azalma,
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma,
4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı,
5. Dikkatin dağınıklığı olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi,
6. Amaca yönelik etkinliklerde artma ya da psikomotor ajitasyon,
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma,

C. Duygudurum düzensizliğinde, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak denli ya da kişinin kendisine yahut başkalarına zarar vermemesi için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağırdır ya da psikotik özellikler vardır.

D. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Tablo 1.2: DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk Hipomanik Dönem Tanı Kriterleri

DSM-5'e göre BPB Hipomanik Dönem Tanı Kriterleri

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin en az 4 ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

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

1. Benlik saygısında abartılı bir şekilde artış ya da büyüklük düşünceleri,
 2. Uyku gereksiniminde azalma,
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma,
 4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı,
 5. Dikkatin dağınıklığı olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi,
 6. Amaca yönelik etkinliklerde artma ya da psikomotor ajitasyon,
 7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma,
-

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

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak denli ya da kişinin kendisine yahut başkalarına zarar vermemesi için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak mani dönemidir.

F. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Tablo 1.3: DSM-5'e göre Bipolar Bozukluk Depresif Dönem Tanı Kriterleri

DSM-5'e göre BPB Depresif Dönem Tanı Kriterleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az beşi (ya da daha fazlası) mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi istek kaybı ya da zevk alamamadır.

1. Kişinin öznel olarak bildirdiği ya da başkalarınca gözlenen günün çoğunda neredeyse her gün olan depresif duygudurumun bulunması.
2. Neredeyse her gün günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması.
3. Diyet yapmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma ya da neredeyse her gün iştahta artma ya da azalma.
4. Neredeyse her gün uykusuzluk ya da fazla uyuma.
5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon.
6. Neredeyse her gün yorgunluk ya da enerji azalması.
7. Neredeyse her gün değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir).
8. Neredeyse her gün düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama.
9. Yineleyici ölüm düşünceleri, özgül plan yapmaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da kendini öldürmek üzere özgül plan yapma.

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

C. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

2.1.4. Klinik Özellikler

Bipolar bozukluk; temel örüntüleri depresyon, mani ve ötimik dönemler olan bir duygudurum bozukluğudur. Bipolar bozukluğun temel örüntüleri depresyon dönemleri, manik dönemler ve aradaki ötimi dönemleri olarak tarif edilse de gerçekte

bipolar bozukluğun gidiş i çok daha karmaşıktır. Belirtilen dönemlerin yanında subsendromal depresyon dönemleri, subsendromal mani dönemleri ve karma özellikli dönemler de yer alır.

Manik dönemler benlik saygısında abartılı artma ya da büyüklük düşünceleri, uyku gereksiniminde azalma, basınçlı konuşma, fikir uçuşmaları, dikkatin çelinebilirliği, amaca yönelik etkinliklerde artma ya da psikomotor ajitasyon ve kötü sonuçlar doğurma olasılığı olan yüksek zevk veren etkinliklere katılma ile karakterizedir. Depresif epizod ise en az 2 hafta süren, temel belirtileri depresif duygudurum ve ilgi kaybı olan uyku, iştah ve konsantrasyonda değişiklikler, düşük benlik saygısı, umutsuzluk, kendini suçlama ve intihar düşünceleriyle karakterizedir.

Bipolar bozukluk, doğrudan manik bir epizodla veya uykusuzluk, psikomotor yavaşlama ile seyreden, birkaç gün ya da bir iki hafta süren hafif düzeyde bir depresyonu takiben ortaya çıkan manik epizod ile başlayabilir. Geçirilen birkaç depresif epizod sonrasında ortaya çıkan manik epizod ya da psikotik özellikler taşıyan tablo ile de başlayabilir.

Depresif dönemlerin ise manik dönemlere göre süresi çoğunlukla daha uzun sürer ve şiddeti değişkendir. Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) Klinik İş birliği Çalışmasından elde edilen sonuçlar BPB-1 olan hastaların, hipomanik veya manik semptomlardan yaklaşık üç kat daha sık depresif semptom yaşadıklarını göstermektedir (27). Bu farklılık BPB-2’de 39 kat artmaktadır (28). Bipolar depresyonun klinik özelliklerine bakıldığında, bipolar olmayan depresyona göre pek çok yönden farklılık gösterir. Bipolar depresyonu olan hastalar, bipolar bozukluğu olmayan depresyonlu hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla psikomotor retardasyon ve artmış uyku süresi, intihar girişimleri, sanrı ve varsanılar, postpartum başlangıç, aile öyküsü, hastalık dönemleri arası duygudurumda değişkenlik ve depresif epizod sırasında duygudurum değişiklikleri gösterirler. Öte yandan anksiyete, aşırı öfke, somatik yakınmalar, psikomotor ajitasyon, ağrıya duyarlılık ve kilo kaybının da bipolar olmayan depresyonlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (29).

2.1.5. Risk Faktörleri

Bipolar bozukluğun etyolojisinin tam olarak aydınlatılamamış olması risk faktörlerini anlamayı zorlaştırır da biyolojik ve çevresel faktörlerin birbiri ile etkileşerek bipolar bozukluğa sebep olduğu bilinmektedir. Ancak tanımlanmış genetik ve çevresel risk faktörleri olsa da çoğu risk faktörü bipolar bozukluğa özgü değildir. Bu nedenle, bazı genetik ve çevresel faktörlerin bipolar bozuklukla ilişkisini destekleyen güçlü kanıtlar olsa da çok azı nedensellik kurmak için yeterli kanıtı sahiptir. Ancak son yıllarda bozukluğun genetiği, altında yatan gelişimsel yollar, risk faktörleri, gen-çevre etkileşimleri ve bipolar bozukluğun prodromal dönemi hakkında varsayılan özellikleri belirten pek çok kanıt bulunmuştur (30).

2.1.5.1. Cinsiyet

Mani ve majör depresif dönemlerle karakterize BPB-1 kadın ve erkeklerde eşit görülürken, depresif dönemlerin baskın olduğu BPB-2 kadınlarda erkeklere göre daha yaygın görünmektedir(K/E:2.3/1) (31). Danimarka’da yapılan 20350 hastanın dahil edildiği bir çalışmada özellikle hastalığın erken dönemlerinde bipolar kadınların bipolar erkeklerden daha fazla epizod yaşadığı gösterilmiştir (32). Epizodların başlangıcı ve seyri cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Bipolar bozukluğun başlangıcı kadınlarda erkeklerden daha sonra ortaya çıkma eğilimindedir ve kadınlar daha sık mevsimsel özellik gösterir. Kadınlar erkeklerden daha sık depresif dönemler, karma özellikler ve hızlı döngülü seyir yaşarlar. Tıbbi ve psikiyatrik bozuklukların komorbiditesi kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Komorbidite olarak özellikle tiroid hastalığı, migren, obezite ve anksiyete bozuklukları kadınlarda erkeklere göre daha sık görülürken, madde kullanım bozuklukları erkeklerde daha sık görülmektedir (33).

2.1.5.2. Yaş

Bipolar bozukluğun başlangıç yaşına göre hastalığın gidişatı ve klinik özellikleri değişmektedir. Erken yaşta başlayan olgularda daha fazla psikotik semptom ve karma özellikler görülürken, daha geç başlangıçlı bipolar bozuklukta artmış özkıyım riski ile yüksek oranda tıbbi ve psikiyatrik komorbidite bulunmaktadır (30,31).Yapılan bir araştırmada; hastalar her yıl yaş artışıyla beraber relaps riskinde

bir azalma yaşamışlardır ancak bu azalmanın 4. ataktan sonra anlamlı olmadığı gösterilmiştir(32). Ayrıca kadınlar erkeklerden daha geç bipolar bozukluk başlangıç yaşına sahiptir. Kadınlar hastalık başlangıcını erkeklerden yaklaşık 3,2 yıl geç yaşamaktadır (34).Bipolar bozukluğu olan 69 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hem depresif atakların hem de manik atakların başlangıç yaşının kadınlarda erkeklerden daha geç olduğu bulunmuştur (35).

2.1.5.3. Kentleşme ve göç

Stresli yaşam tarzı ve zayıf sosyal destek sistemleri, kentlerde kırsal alanlara göre daha belirgindir (36). Kentsel alanlara göçle birlikte işsizliğin artması, ekonomik durumun gerilemesi ve stresle daha fazla karşılaşılması viral hastalıklara ve kötü beslenmeye yol açmaktadır. Bu faktörler kentleşmenin ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin altında yatan sebep olabilir. Şizofreni gibi psikotik bozukluklarla benzer şekilde bipolar bozukluğun da kentsel yaşamda daha yaygın olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, bipolar bozuklukta kentsel çevre faktörlerinin etkilerindeki artışın psikotik belirtilerin şiddetini artırdığı, psikotik belirtilerin olmadığı bipolar bozukluklarda kentleşmenin herhangi bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (37).

2.1.5.4. Sosyoekonomik durum

Psikiyatri literatüründe son zamanlarda bipolar bozukluk ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişkiyi açıklayan bulgulara farklılıklar olmuştur (38). Eski çalışmalar, bipolar bozukluk ile yüksek sosyoekonomik düzey arasında genel bir ilişki olduğunu gösterirken, yakın tarihli pek çok epidemiyolojik çalışma, bipolar bozukluk ile sosyoekonomik düzey arasında bir ilişki bulamamıştır hatta bazı çalışmalarda düşük sosyoekonomik düzey ve işsizlik ile ilişkili olduğu bulunmuştur (39,40). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bipolar bozuklukla yüksek sosyoekonomik statü arasında bir ilişki bulunamamıştır (41).

2.1.5.5. Medeni durum

Yapılan çalışmalarda, evli veya birlikte yaşayan kişilerle karşılaştırıldığında bekar kişilerin bipolar bozukluk için yüksek bir risk ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (42). Bipolar bozukluk hastaları normal toplumdan 3 kat fazla boşanma oranına

sahiptir (43). Bu farklılığın hastalığın erken başlangıcından ve hastalığın evlilikteki uyumsuzluklara neden olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu vakalarda hastalığının neden olduğu sosyal bozulma göz ardı edilmemelidir (44).

2.1.5.6. Gebelik ve doğum komplikasyonları

Gebelik ve obstetrik komplikasyonlarla ilgili kanıtlar hala kesin değildir (42). Bipolar bozukluk için bir risk faktörü olarak maternal viral enfeksiyonların kanıtı genel olarak zayıf kalmaktadır. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda ilerlemelerle beraber doğum öncesi enfeksiyona maruz kalmanın şizofreni, bipolar bozukluk, otizm, mental retardasyon, serebral palsi gibi nöropsikiyatrik hastalıkların etyolojisinde rol oynadığı daha iyi bilinmektedir (45). Danimarka’da yapılan bir çalışmada preterm doğumun (<37hafta) tek başına veya düşük doğum ağırlığı (<2500g) ile sadece kadınlarda bipolar bozukluk riskini artırdığı, İsveç’te yapılan 1973-1985 yılları arasında doğan bireylerdeki bir dizi psikiyatrik hastalığı inceleyen bir çalışmada çok erken doğumlarda (<32hafta) bipolar bozukluk riskinde yedi kat artış ve preterm (32-36 hafta) doğumlarda bipolar bozukluk riskinde yaklaşık üç kat artış bildirilmiştir (46,47).

2.1.5.7. Doğum mevsimi

Yapılan çalışmalarda kış-ilkbahar doğumu olanlarda bipolar bozukluk riskinin arttığı gösterilmektedir (42).

2.1.5.8. Psikoaktif madde-alkol kullanım bozukluğu

Bipolar bozukluğu olan bireylerin yaklaşık yarısı, yaşamları boyunca esrar, alkol veya başka madde kullanım bozuklukları geliştirir (48). Yüksek düzeyde komorbidite olsa da madde kötüye kullanımı ile bipolar bozukluğun başlangıcı arasındaki zamansal ilişkiyi kurmak genellikle güç olduğundan, nedenselliği tespit etmek çok daha zordur. Yapılan bir çalışmada esrar kullanımının ilk bipolar epizod riskini 5 kat artırdığı gösterilmiştir (49). Yapılan bir meta analiz çalışmasında alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin olmayanlara kıyasla BPB’a sahip olma riskinin 4,1 kat fazla, psikoaktif madde kullananlarda kullanmayanlara göre BPB’a sahip olma riskinin 5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (50). Paylaşılan genetik faktörlerin hem

madde kötüye kullanım bozuklukları hem de bipolar bozukluk geliştirme riski taşıdığını gösteren kanıtlar vardır (51).

2.1.5.9. Postnatal risk faktörleri

Çocuklukta kötü muamelenin, davranış sorunları ve diğer ruhsal hastalıklarla da ilişkili olduğu gibi, bipolar bozukluk gelişimi için de bir risk oluşturduğuna dair kanıtlar vardır (30). Bir risk faktörü olarak çocuklukta kötü muamelenin bipolar bozuklukta daha kötü klinik sonuçlar, daha şiddetli ve daha sık relapslar, daha erken başlangıç, artan intihar riski ve eşlik eden madde kötüye kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

2.1.6. Etiyoloji

Bugüne kadar, bipolar bozukluğun etiyolojisinde hem biyolojik-genetik hem de psikososyal faktörlerle birlikte çok faktörlü bir oluşum varsayıldıysa da altta yatan nörobiyoloji hala büyük ölçüde belirsizdir (52). Modern moleküler biyoloji (örn. genetik ve epigenetik çalışmalar) ve görüntüleme teknikleri (örn. pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI)) ile bipolar bozukluğun etiyolojisinin araştırılmasında son yıllarda önemli bir süreç sağlanmıştır. Etiyoloji için çevresel, genetik ve biyolojik faktörleri içeren çok sayıda hipotez geliştirilmiştir.

2.1.6.1 Genetik

İkiz, aile ve evlat edinme çalışmaları, genetik faktörlerin bipolar bozukluğun etiyolojisine yüksek oranda katkıda bulunduğunu göstermiştir. Popülasyona dayalı bir ikiz çalışmasında monozigotik ikizlerin konkordans oranı BPB-1 için %43'ken bipolar bozukluk spektrumu için %75 tir (53). Unipolar ve bipolar bozukluk arasında bir ayırım yapıldığında, bipolar ikizlerde konkordans oranı unipolar olanlardan daha yüksektir, bu da bipolar bozuklukta genetik faktörlerin daha büyük bir etkisi olduğunu gösterir. Genel popülasyonda bipolar bozukluk için yaşam boyu risk %1'ken bipolar bozukluğa sahip olan bir bireyin birinci derece akrabaları için hastalık riski %3-15 arasında değişmektedir (54). Evlat edinme çalışmalarında evlat edinilen bipolar bozukluğa sahip bireylerin biyolojik ebeveynlerinin, evlat edinen ebeveynlere göre bipolar

bozukluğa sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (54). Evlat edinme çalışmalarında, biyolojik ebeveynlerinde duygulanım bozukluğu hikayesi olan çocukların sağlıklı anne babaya evlatlık verilseler bile, bipolar bozukluğa sahip olma oranının yüksek olduğu görülmektedir. Bu da hastalığın oluşumundaki genetik etmenlerin rolünü desteklemektedir. Ancak monozigot ikizlerdeki konkordans oranının yüzde yüz olmayışı genetik etmenlerin yanı sıra gen çevre etkileşiminin önemine işaret etmektedir. Son dönemde bipolar bozukluk etiyojisinde epigenetik faktörlerin etkisi araştırılmaya başlanmıştır.

Yapılan çalışmalar, bipolar bozukluğun güçlü bir genetik zemini olduğunu ve birden çok kromozom alanında bozukluk olabileceğini göstermektedir. Ancak genetik faktörlerin bipolar bozukluğun gelişimi üzerindeki bu önemli etkisine rağmen, sorumlu genler henüz tanımlanmamıştır. Bunun bir nedeni, karmaşık genetik çeşitliliğin var olmasıdır. Ayrıca genetik çalışmaların büyük bir kısmı görüşme yoluyla teşhis edilebilen veya halihazırda tedavi gören bireylere odaklanmıştır ki bu da eksik bir tablo sunmaktadır. Bipolar bozuklukla ilişkisi gösterilen aday genlerden bazıları aşağıda açıklanmıştır. Hücre adezyonu ve dentritik büyüme sırasında hücre migrasyonunda görevli Disrupted in schizophrenia 1 gen (DISC1)'in BPB ve şizofreni ile ilişkisine dair kanıtlar mevcuttur. Katekolamin metabolizmasında görevli olan katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimatik aktiviteyi etkilemektedir ve membrana bağlı COMT'un Met allelinin azalmış aktivitesinin bipolar bozukluğa yatkınlık ile ilişkili olduğu ve hatta hızlı döngülü seyre sebep olabileceği öne sürülmüştür. Nöronal bir büyüme faktörü olan, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Nörotrofinler, merkezi sinir sisteminin gelişimi, nöronların fenotipik farklılaşması ve sinaptogenez için gereklidir. Gelişimdeki rollerine ek olarak, duyu-motor uyarılara yanıt olarak merkezi sinir sisteminin yapısal ve işlevsel yeniden şekillenmesi olan beyin plastisitesine katkıda bulunurlar (52). Özellikle depresyon için, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak BDNF' nin serum düzeylerinde bir azalma olduğu bulunmuştur (55). Duygudurum bozukluklarında, doğuştan veya sonradan edinilmiş bir nörotrofin eksikliğinin, beynin değişen çevresel uyarılara yapısal ve işlevsel olarak uyum sağlayamamasıyla sonuçlandığı düşünülmektedir.

2.1.6.2. Nörotransmitterlerle ilgili teoriler

Duygudurum bozukluklarının temel patofizyolojisi olarak monoaminerjik nörotransmitterlerin görülmesi, monoamin hipotezi ile ortaya çıkmıştır. Monoamin hipotezi, merkezi sinir sistemindeki monoaminerjik sinir iletimindeki bir dengesizliğin depresyon veya maninin klinik özellikleriyle nedensel olarak ilişkili olduğunu varsayar. Bu hipotez temelinde, depresyonun nedeni olarak noradrenalin ve serotoninde bir azalma olduğu varsayılırken, manide monoaminlerde bir artış olduğu varsayılmıştır. Bir yanda depresif semptomların tedavisinde noradrenerjik veya serotonerjik maddelerin etkisi, diğer yanda aynı maddeler tarafından indüklenen manik durumların başlaması, duygulanım bozukluklarında katekolaminlerin önemli bir rolü olduğuna dair çok defa kanıt olarak kabul edilmiştir. Noradrenalin, serotonin, dopamin, GABA ve glutamat en çok araştırılan nörotransmitterlerdir.

Beyindeki serotonin ve norepinefrin konsantrasyonları monoamin oksidaz (MAO) aktivitesi tarafından düzenleniyor olup depresif semptomlarının ciddiyetinin, spesifik beyin bölgelerindeki monoamin taşıyıcılarının aktivitesindeki değişikliklerle bağlantılı olduğunu varsayılmıştır. Bu hipotez depresif dönem sırasında spesifik beyin bölgelerinde yüksek MAO-A yoğunluğunun gösterilmesiyle desteklenmiştir (56). L-triptofan serotonin öncülüdür ve yüksek dozlarda verildiği zaman mani benzeri tablo olduğu bildirilmiştir. Bipolar bozuklukta monoaminerjik sistem işlevlerinde bir artış özellikle de noradrenerjik sistemde artış olduğu ileri sürülmüştür.

Manide artmış dopaminerjik iletimin ve depresyonda bunun tersinin bir rolü olduğunu öne süren hipotez, mani tablolarının kokain gibi dopaminerjik aktiviteyi artıran ilaçlarla uyarılabilmesi ve buna karşın antipsikotik ilaçlar gibi dopamin antagonistlerinin anti manik etkinliğe sahip olması ve manik epizod sırasında beyin omurilik sıvısı (BOS) dopamin metaboliti olan homovanilik asit (HVA), serotonin metaboliti (5-HIAA) düzeylerinin yüksek bulunup depresif epizodda ise tam tersi azalmış olması ile desteklenmiştir.

Glutamat ve gaba amino bütirik asit (GABA) sistemleri, monoaminerjik disfonksiyonun ötesinde bipolar bozukluğun patofizyolojisinde yer almaktadır. BPB hastalarında beyin glutamat/glutamin düzeylerinin yükseldiğini bilinmektedir. Depresif ataklar esnasında plazma, BOS ve beyin GABA düzeylerinde azalma

gözlendi. BPB olgularında uzun süreli valproat ve lityum tedavisi sonrası intrasynaptik glutamat düzeylerinde azalma gösterilmiştir (57).

2.1.6.3. İmmüno-endokrinolojik teoriler

Santral sinir sistemindeki (SSS) nöronlar ve glial hücreler arasındaki sinyal alışverişine kemokinler, sitokinler ve kompleman sistemi aracılık eder. Sitenlerin düzensizliği bipolar bozuklukla ilişkili bulunmuştur. Bipolar bozukluğu olan hastalarda immün işlevler belirgin değişiklik göstermektedir. Bipolar spektrum boyunca immünolojik bozukluk BPB-1 hastalarında en şiddetli bulunmuştur(58). Antidepresan ve duygudurum düzenleyici ilaçların immün modölatör etkileri vardır.

Bipolar bozuklukta hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen aktivitesinde belirgin anormallikler vardır. HPA eksen; hipotalamus, hipofiz ve adrenal korteksi, çeşitli hormon ve salınım faktörlerini içermektedir. Depresyonu olan hastalarda, plazma kortizol düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. Hiperkortizolizm ve kortizolün nörositotoksik etkileri, depresif semptomların ve bilişsel eksikliklerin patogeneğinde yer almaktadır (59).

Affektif bozukluklar için önemi uzun süredir araştırılan önemli bir nöroendokrinolojik sistem, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenidir. Depresyon ve bipolar bozukluk hastalarında tiroid fonksiyonundaki anormallikler döngünün hızlanmasına ve tedaviye direnç gelişmesine sebep olabilmektedir.

Hemen hemen tüm bipolar bozukluk hastalarında uyku, aktivite, hormonal salgı ve iştah gibi sirkadiyen ritimlerde önemli bozulmalar görülmektedir ve bu da sirkadiyen ritim anormalliklerinin periyodik depresyon ve mani ataklarının tetiklenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

2.1.6.4. Nörobiyolojik teoriler

Bilgisayarlı tomografi (BT), MRI ve fMRI gibi görüntüleme teknikleri, genel olarak duygudurum bozukluğu hastalarında çok sayıda yapısal beyin değişikliği ortaya çıkarmıştır. Bipolar bozuklukta sıklıkla bilişle ilgili bölgelerde etkinlik azalması ve duygularla ilgili bölgelerde etkinlik artışı görülmektedir. fMRI duygusal düzenlemeyle ilişkili beyin bölgelerindeki aşırı aktivasyonun bipolar bozukluğun affektif

semptomlarına katkıda bulunabileceğini tanımlamıştır ve yapılan çalışmalarda en tutarlı bulgular amigdala, striatum ve talamusun aşırı aktivasyonudur (14). Yapılan çalışmalarda görüntüleme verileri prefrontal kortikal anormalliklerin, limbik/subkortikal alanların yetersiz modülasyonu ile sonuçlanabileceğini ve bunun da depresif ruh haline ve yetersiz bilişsel başa çıkmaya katkıda bulunduğunu; aynı zamanda yükselmiş duygudurum dönemlerindeki sinirlilik, dürtüsellik, sosyal ortamlarda duygusal tepkileri düzenlemede zorluk ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (60). Bipolar bozukluk hastalarında lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme, tekrarlayan ataklardan sonra hipokampal ve serebellar gri madde yoğunluğunda ilerleyici düşüş, prefrontal kortekste gri madde hacminde azalmalar gösterilmiştir (61).

2.1.6.5. İnflamatuvar teoriler

Nörotoksinler, otoimmünite, yaşlanma, travmatik beyin hasarı ve virüslerin neden olduğu kronik nöro inflamasyon, çeşitli zihinsel ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir. Artan otoimmün hastalık sıklığı, farklı immün hücre profili, uyarılmış mononükleer hücreler tarafından salınan sitokinler, dolaşımdaki yüksek sitokin seviyeleri ve SSS’ deki inflamatuvar değişiklikler son zamanlarda bipolar bozukluk patofizyolojisinde yer almaktadır. 1351 BPB tanılı hasta ve 1248 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir meta analiz sonucunda BPB’ da anti inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerde artış olduğu belirtilmiştir (62).

2.1.6.6. Psikososyal etkenler

Bipolar bozuklukta genetik ve biyolojik süreçlerin; semptomların ifadesi, zamanlaması ve polaritesindeki farklılıkları tam olarak açıklayamaması ve ikili kabuller olması nedeniyle psikososyal faktörlerin bipolar bozukluğun başlangıcında, seyrinde ve tedavi yanıtındaki etkileri ilgi görmeye başlamıştır. Hastalığın seyri ve tedavi yanıtında sosyal destek ve yaşam olaylarının önemli etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma, bipolar bozukluğun başlangıcı ile stresli yaşam olayları arasında bir ilişki bulunduğunu göstermekle beraber bazıları böyle bir ilişki bulamamıştır; 1565 hastanın dahil edildiği bu çalışmada büyük yaşam olaylarının ilk epizodun başlama riskini artırdığı gösterilmiştir (63). Tekrarlayan yaşam olaylarının

birikmesi ile kişinin affektif bozukluk yaşama hassasiyetinin zaman içinde arttığı ilerleyen epizodların belirgin bir stresör olmaksızın kendiliğinden de başlayabildiği bir hipotez ortaya atılmıştır. Bu durumun beyindeki bir takım biyokimyasal değişikliklerin neden olduğu nörodejenerasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir ve ateşlenme (kindling) fenomeni olarak adlandırılmaktadır.

Çocukluk çağındaki travmatik yaşantıların da bipolar bozukluk gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle çocukluk çağındaki cinsel istismarın bipolar bozukluk gelişimiyle anlamlı ilişkisi olduğu ve hastalığın klinik gidişatını etkilediği görülmüştür.

2.1.7. Klinik Seyir

Bipolar bozukluk genellikle geç ergenlik ve genç erişkinlikte başlamaktadır. Hastalığın %20-30'u 18 yaş öncesinde, %35'i 18 yaş üstünde ve %10 oranında da daha ileri yaşlarda (40 yaş üzeri) başlar(31). Hastalara ilk doktor başvurusundan ortalama 12,5 yıl sonra tanı konulabilmektedir; bu durum sosyal işlev bozukluğu ve yaşam boyu artan intihar riski ile yakından ilişkilidir (64). Bipolar bozukluk klasik olarak mani ve depresyon olarak iki tür atakla karakterize edilir. Erkeklerde ilk atak daha çok maniktir. Mani tablosu tipik olarak 1-2 hafta içinde gelişir ancak gün ya da saatler içerisinde başlayan olgularda olabilir (19). Mani dönemi öncesinde uyku, iştah, duygudurum değişiklikleri gibi prodrom dönemine ait özellikler saptanabilmektedir. Depresif belirtiler nadiren ani başlar. Sıklıkla birkaç gün ya da birkaç hafta öncesinde psikomotor değişiklikler, haz kaybı, yetersizlik düşünceleri gibi prodrom belirtileri görülür. Kadınlarda ilk ve sonraki epizodlar çoğunlukla depresif özelliktedir.

Başlangıç yaşı erken olan grup; daha fazla psikotik özellik, daha fazla karma dönem, panik bozukluğu ile daha fazla komorbidite ile bipolar bozukluğun en şiddetli formuna sahiptir (65). Erken başlangıçlı hastaların birinci derece akrabalarının da daha yüksek duygudurum bozukluğu riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Bipolar bozukluk sıklıkla diğer psikiyatrik ve tıbbi hastalıklarla beraber bulunur. BPB tanısı ile izlenen olgularda yapılan çalışmalarda en az bir ek hastalığa sahip olma oranı %57,3; birden fazla ek hastalığa sahip olma oranı %29,8 ve üç veya daha fazla ek hastalığa sahip olma oranı %9,1 bulunmuştur (66). Yapılan bir çalışmada, psikiyatrik komorbiditesi olan bipolar hastalarda karma dönemler, depresif dönemler, intihar girişimlerinin daha

fazla olduğu ve daha kötü bir gidişat ile ilişkili olduğu bulunmuştur ayrıca psikiyatrik komorbiditesi olmayanlara göre daha yüksek oranda başlangıçta depresif epizod olduğu bulunmuştur (48). En sık görülen psikiyatrik ek tanılar anksiyete bozuklukları ve alkol-madde kullanım bozukluklarıdır. Anksiyete bozuklukları arasında en sık panik bozukluğu eşlik etmektedir. Madde kullanım bozuklukları dışında, tıbbi ve psikiyatrik eş tanılar kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Bipolar bozukluğun ilk epizodu sırasında ve remisyondayken bile bilişsel bozulmaların olduğu iyi bilinmektedir. BPB hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı pek çok çalışmada sözel bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulma gösterilmiştir (67). Bipolar bozukluktaki bilişsel bozulmanın hastalığın seyri boyunca ilerleyici olduğu ve psikososyal bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (68). Bipolar bozukluğun seyrini etkileyen faktörler tabloda ayrıntılı olarak sunulmuştur (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Bipolar Bozuklukta Olumlu-Olumsuz Gidiş Göstergeleri

Olumlu Gidiş Göstergeleri	Olumsuz Gidiş Göstergeleri
Geç başlangıç yaşı	Erken başlangıç yaşı
Orta ve yüksek sosyoekonomik düzey	Düşük sosyoekonomik düzey
Aile öyküsünün olmaması	Ailede bipolarite öyküsü
Evli olmak	Hiç evlenmemiş veya boşanmış olmak
Normal zekâ düzeyi	Düşük zekâ düzeyi
Prenatal komplikasyonların olmaması	Prenatal komplikasyon varlığı
Hastalık öncesi işlevselliğinin iyi olması	Hastalık öncesi işlevselliğinin kötü olması
Stresli yaşam olaylarının olmaması	Stresli yaşam olaylarının olması
Hastanın tedavi uyumunun iyi olması	Hastanın tedavi uyumunun kötü olması
Pür manik dönemlerin olması ve manik dönemlerin baskın olması	Karma dönemlerin olması
Psikotik semptomların olmaması	Psikotik semptomların eşlik etmesi
Tedaviye erken yanıt vermesi	Tedaviye geç yanıt vermesi
Atak sayısının az olması	Fazla sayıda atak geçiriyor olması
Ataklar arasında eşik altı belirtilerin olmaması	Ataklar arasında subsendromal-rezidüel belirtilerin olması
Az hastanede yatış sayısı ve süresi	Çok hastanede yatış sayısı ve süresi
Hasta, hastalık ve tedaviye karşı olumlu aile tutumu ve ailede düşük duygu dışavurumu	Hasta, hastalık ve tedaviye karşı olumsuz aile tutumu ve yüksek duygu dışavurumu
Hastalık öncesinde veya hastalıkla birlikte alkol-madde kullanımı olmaması	Hastalık öncesinde veya hastalıkla birlikte alkol-madde kullanımı olması
Eşlik eden fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar olmaması	Eşlik eden fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar olması

2.2. BİPOLAR BOZUKLUKTA RELAPS VE PREDİKTÖRLERİ

Bipolar bozukluk tekrarlayan relapslar ile karakterize kronik progresif bir hastalıktır. Tıp literatüründe, relaps ‘belirgin veya kısmi iyileşme sonrası hastalığın geri dönüşü’ olarak tanımlanmaktadır (69). Bipolar bozukluk tedaviye rağmen tekrarlayan relapslarla karakterizedir ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. Hastalığın relaps riskinin başlangıcından itibaren ömür boyu olması, yüksek komorbidite ve atak dönemleri arasında ötimik dönemlerde bile fonksiyonel ve bilişsel bozulmaların olması nedeniyle relapsların önlenmesi, bipolar bozukluğun yönetiminde birincil tedavi hedefidir. Hangi faktörlerin relaps riskini artırıp azaltabileceğini anlamak ve potansiyel olarak değiştirilebilir durumlara göre hareket etmek relapsları önlemede önemlidir.

2.2.1. Relaps Oranları

Literatürde BPB da relaps oranlarının araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan 2 yıllık bir izlem çalışmasında katılımcıların %48,5' i izlem sırasında relaps yaşamış olup relapsların çoğunluğunun (%70) depresif özellikte olduğu bulunmuştur. (9). Tohen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk manik veya karma dönemden remisyona giren BPB-1, 154 katılımcının %40'ının 2 yıl içinde tekrar relaps yaşadığı bildirilmiştir (5). Gitlin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1 yıllık relaps oranının %37 olduğunu bulunmuştur (15). 4 yıllık bir takip çalışmasında ise relaps için ortalama süre 87 hafta bulunmuştur ve katılımcıların %24,3'ü 6 ayda, %35,9'u 1 yılda ve %61,2'si 4 yılda relaps yaşamıştır (70). Yapılan başka bir 4 yıllık takip çalışmasında remisyon için ortalama süre yaklaşık 1 yıl bulunmuştur ve relapsların çoğunluğu (%51) ilk yıl içinde meydana gelmiştir, sadece %23'ü 4 yıl sonra relaps yaşamıştır (4). Relaps oranlarının yaklaşık %90 olduğu ve relapsların yaklaşık yarısının 2 yıl içerisinde meydana geldiğini gösteren çalışmalarda da bulunmaktadır (71).

2.2.2. Relaps Maliyetleri

Bipolar bozukluk, hastalara, ailelere ve topluma önemli ekonomik yük getiren kronik bir duygudurum bozukluğudur. 1991 yılına ait bipolar bozukluk için bir hastalık maliyeti araştırması, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastalığın topluma toplam maliyetini 45 milyar ABD doları olarak bildirmiştir ki bu da şizofreni

için olanın yaklaşık %70'idir (72). Farmakoterapideki ilerlemelere rağmen halen sık relapslar ve buna bağlı tedavi ile ilişkili maliyetler doğrudan maliyetlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Sık relapsların getirdiği yüksek engellilik oranı, fonksiyonel bozulma ile iş gücü kaybı, yaşam kalitesinin bozulması ve intihar yoluyla yaşam kaybı bipolar bozukluğun topluma ekonomik yüküne katkıda bulunur. Bipolar bozukluğu olan hastalar, unipolar depresyon ve kronik tıbbi durumu olan hastalara göre sağlık hizmetlerinden daha fazla yararlanmaktadır (73). Aynı zamanda bipolar bozukluğa yüksek oranda psikiyatrik ve tıbbi komorbiditenin eşlik etmesi de sağlık kaynaklarının kullanımının artmasına katkıda bulunur. Maliyetleri düşürmenin en etkili yolu relapsı önlemeye yönelik stratejiler geliştirmektir.

2.2.3. Relapsın Klinik Etkileri

Tekrarlayan relapslarla karakterize olan ve tedaviye yanıt genellikle kalıcı olmayan bipolar bozuklukta, relapsların önlenmesi birincil tedavi hedefidir. Daha fazla sayıda önceki relaps öyküsü olanların daha erken ve sık relaps yaşadığı, giderek epizodlar arasındaki sürenin kısaldığı ve daha uzun hastanede yatış süreleri olduğu gösterilmiştir (15). Relaps sıklığının artması kötü hastalık gidişatının bir göstergesidir (15,74). Bipolar bozukluk hastalarında sık relapslar ve relaps süresiyle ilişkili olarak hipokampal ve serebellar gri madde yoğunluğunda ilerleyici düşüş ve prefrontal kortekste gri madde hacminde azalmalar; bunlarla ilişkili olarak bilişsel defisitler, bozulmuş işlevsellik ve daha düşük yaşam kalitesi olduğu gösterilmiştir (75). Bipolar bozuklukta bilişsel yeteneklerdeki azalma; relaps sayısı ve hastaneye yatış sayısı ile ilişkilidir (76). Daha fazla depresif relaps geçirme eğilimindeki bipolar bozukluk hastalarının; manik relaps eğilimi olan hastalara göre daha yavaş iyileşme ve daha kötü uzun vadeli sonuçlara sahip olabileceğini düşünülmektedir (10). Yapılan çalışmalarda BPB hastalarında daha sık relaps yaşayanlarda komorbid anksiyete bozukluğu ve alkol-madde kullanım bozukluğu olma ihtimalinin daha fazla olduğu, eşlik eden psikotik özellikler ve intihar davranışının daha yaygın olduğu gösterilmiştir (74,77).

2.2.4. Relaps Prediktörleri

Son yıllarda relaps sıklığı ve süresi ile hastalığın gidişatı arasında kurulan ilişki nedeniyle hangi faktörlerin relaps riskini artırıp azaltabileceğini anlamak ve potansiyel olarak değiştirilebilir faktörlere odaklanmak için çalışmalar yapılmıştır (10,78).

2.2.4.1. Önceki epizodların sayısı

Önceki epizod sayısının fazla olmasının ve daha fazla epizod deneyimledikçe ataklar arası sürenin kısalmasının, ileride daha fazla relaps yaşamamanın ön göstergesi olduğu gözlemi olumsuz gidişatla alakalı en sağlam gösterge gibi durmaktadır (9,12,14,15,32,79). Yapılan bir çalışmada, geçmiş epizodlar arasında 1 yıldan az bir süre olan bipolar bozukluk hastalarında, geçmiş ataklar arasında 1 yıldan fazla süre olan veya daha önce hastaneye yatış öyküsü olmayan bipolar kontrollere göre relaps olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (80). Yapılan 2 yıllık bir izlem çalışmasında, daha önce 20 veya daha fazla depresyon veya hipomani/mani epizodu yaşayanların, 5'ten daha az epizod öyküsü olan bireylerle karşılaştırıldığında daha fazla relaps riskine sahip olduğu gösterilmiştir (9). Önceki epizod sayısının 7'nin altında olduğu BPB hastalarında tedaviye artan yanıt gösterilmiştir (81). Önceki epizod sayısının ötimik dönemlerde bile zayıf bilişsel fonksiyonla ilişkili olarak gidişatın göstergesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (82). Relaps riski iyileşmeden sonraki 1.yılda en yüksektir ancak önceki 1-2 yılda relaps yaşamayanlarda sonraki 3-4 yıl için relaps riskinin düşük olduğu öngörülmüştür (83).

2.2.4.2. Semptom özellikleri

BPB hastalarında depresif veya karma başlangıç semptomları gösterenlerde, manik veya hipomanik başlangıç semptomları bildirenlere göre relaps sıklığı daha fazla bulunmuştur (74). Ayrıca yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak depresif semptomlu bir hastalık yaşayan bipolar hastaların sık relaps yaşadığı gösterilmiştir (74,84). Yapılan bir çalışmada daha erken relaps süresi için öngörücüler olarak; daha uzun süreli ve karışık tipte epizodlar olması bulunmuştur (85,86). Hem geçmiş epizodların karma özellikte olması hem de başlangıç epizodunun karma özellikte olması relaps riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (86). Bipolar bozuklukta

subsendromal, minör depresif ve hipomanik semptomlar; sendrom düzeyindeki majör depresif ve manik semptomlardan 3 kat sık görülmektedir (27,28).

BPB’da atak dönemleri arasında rezidüel ve subsendromal belirtilerin olması relaps için en önemli prediktörlerden biridir ve erken relapsı öngörmektedir (9,87,88). BPB’daki özellikle depresif subsendromal belirtiler; işlevsellikte belirgin bozulma, artan yeti yitimi, relaps riski ve intihar davranışı ile ilişkilendirilmiştir (6,89). Hem manik hem depresif rezidüel semptomlar relaps ile ilişkilidir. Yapılan 2 yıllık bir izlem çalışmasında rezidüel manik semptomların manik/hipomanik/karma dönemin tekrarlama riskiyle anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (9). Özellikle iyileşmenin erken dönemindeki hem depresif hem manik rezidüel duygudurum semptomları daha erken nüksetmeyi öngörmektedir. Yapılan bir takip çalışmasında uzun semptomsuz dönemler sonraki 4 yıl boyunca düşük relaps riski ile ilişkilendirilmiştir (83).

2.2.4.3. Tedavisiz geçen süre ve tedavi uyumu

Bipolar bozuklukta tedavisiz geçen süre (TGS), ilk tanı kriterlerini karşılayan duygudurum epizodunun meydana gelmesi ile duygudurum dengeleyicilerle ilk yeterli farmakolojik tedavi arasında geçen süre olarak tanımlanan tedavi edilmemiş hastalık süresini tanımlamaktadır (90). Yapılan çalışmalarda uzun TGS ile kısa TGS karşılaştırıldığında daha uzun TGS’si olanlarda daha uzun hastalık süresi, daha yüksek sayıda ve sıklıkta intihar girişimi görülmüştür (90,91). Literatürde TGS ile daha sık relaps yaşama ve remisyonda geçen sürenin kısalması arasında sıkı bir ilişki kurulmuştur (90–92).

Yapılan çalışmalarda BPB hastalarının %60’tan fazlasının en azından kısmen tedaviye uyumsuz olduğu bildirilirken, ortalama %40 oranında tedaviye uyumsuzluk tanımlanmıştır (93). İlaç tedavisine zayıf veya kısmi uyum özellikle depresif epizod olmak üzere artan relaps ile ilişkilendirilmiştir (94). BPB’da tedaviye uyumsuzluk daha erken ve sık relapslar, artan hastane yatışları, fonksiyonel bozulma, sosyal ve mesleki sorunlar gibi olumsuz sonuçları öngörmektedir (10). Yapılan bir çalışmada BPB hastalarında ilaçlarına zamanın %75’inde bağlı kalanlarda relaps nedeniyle hastaneye yatış oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (95). Farmakoterapinin BPB semptomlarını azalttığı bilinse de bazı çalışmalar bu etkinin beklenildiği kadar

belirgin olmadığını; 1 yıllık bir takip çalışması uygun tedavi ve tedavi uyumuna rağmen $\frac{1}{4}$ ünün aşırı derecede hasta olduğunu ve üçte ikisinde kalıcı semptomlar olduğunu, başka bir çalışma ise relaps yaşayan hastaların relapstan önceki ay boyunca yüksek idame ilaç dozları ile tedavi edildiğini bulmuştur (96,97).

2.2.4.4. Psikotik semptomların varlığı

Yapılan çalışmalarda bipolar bozuklukta psikotik semptomların varlığının daha kısa remisyon süresiyle ilişkili olarak relapsı öngören faktör olduğu tanımlanmıştır (4,5,10,15). Yapılan bir çalışmada başlangıç mani epizodu sırasında psikotik özellikleri olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında 6.ayda remisyonda kalma olasılığı sırasıyla %63 ve %67'yken, 3.yılda oran sırasıyla %26 ve %52 bulunmuştur (4). Psikotik semptomların varlığı daha yüksek relaps oranıyla beraber yaşam boyu daha şiddetli bir hastalık ile ilişkilendirilmiştir (15). Ayrıca yapılan bir çalışmada BPB-1 için başlangıçta psikotik bulguları olan hastalarda iyileşme oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (98).

2.2.4.5. Ek psikiyatrik hastalık varlığı

BPB psikiyatrik ek tanılarının sıklıkla eşlik ettiği bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada katılımcıların %65'i yaşamları boyunca en az bir eksen-1 psikiyatrik bozukluk için DSM-5 tanı kriterlerini karşılamıştır (99). BPB'da komorbiditenin araştırıldığı bir başka çalışmada, herhangi bir anksiyete bozukluğu birlikteliği oranı %42,6 madde kullanım bozukluğu birlikteliği %33 ve sınırda kişilik bozukluğu birlikteliği %21,6 olarak bulunmuştur (100).BPB hastalarında psikiyatrik komorbidite varlığı erken başlangıç yaşı ve tedaviye uyumsuzluk ile ilişkilendirilmiştir. BPB'da eksen-1 psikiyatrik bozukluk komorbiditesinin hastalığın kötüleşen seyri ile ilişkili olduğu ve özellikle eşlik eden anksiyete bozukluğu varlığında artan relaps oranları, semptom şiddetinde artış ve psikososyal işlevsellikte belirgin düşüş ve artmış intihar oranları olduğu gösterilmiştir (26). Yapılan prospektif bir çalışmada herhangi bir anksiyete bozukluğu varlığı daha erken relapsla ilişkilendirilmiştir (101).

2.2.4.6. Ek tıbbi hastalık varlığı

BPB’da da eşlik eden tıbbi hastalıklar sık görülür ve relaps ile ilişkilendirilmiştir (100). Komorbid tıbbi hastalık oranları için %2,7 ile %75 arasında değişen geniş oranlar verilmiştir. 1720 kişinin dahil edildiği geniş bir BPB örnekleminde osteoartrit (%10,8), tiroid hastalıkları (%12,9), hipertansiyon (%15,0), hiperlipidemi (%19,2), astım (%19,2) ve migren (%23,7) oranında BPB’a eşlik edebildiği gösterilmiştir (102). Komorbid tıbbi hastalıklar, komorbid anksiyete bozukluğu öyküsü, hızlı döngü ve intihar girişimleri ile ilişkilendirilmiştir (102). Yapılan bir çalışmada TSH yüksekliğinin manik relapsla ilişkili olduğu gösterilmiştir (100).

2.2.4.7. Eşlik eden psikoaktif madde-alkol kötüye kullanımı

BPB olan bireylerin yaklaşık yarısı, yaşamları boyunca esrar, alkol veya başka madde kullanım bozuklukları geliştirir. BPB-1 olan hastaların %60’ından fazlası ve BPB-2 olan hastaların %48’i yaşam boyu madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı için tanı kriterleri karşılamaktadır (103). BPB hastalarında psikoaktif madde kullanımı yeni bir relapsa kadar geçen süreyi kısaltabilir, atakların semptom şiddetini ve süresini uzatabilir, remisyon süresini kısaltabilir ve tedaviyi karmaşık hale getirebilir(10) . Yapılan yakın zamanlı bir çalışmada BPB hastalarında alkol kötüye kullanımı olanlarda olmayanlara göre yüksek relaps oranları bulunmuş ve relapslar özellikle depresif nitelik taşımaktayken; aynı çalışmada esrar kötüye kullanımı ile relaps riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (104).

2.2.4.8. Terapötik girişimler

Bipolar bozukluk hastalarında uygulanabilecek çeşitli terapötik girişimlerin relapsı azaltmadaki etkisi pek çok çalışma ile araştırılmıştır. Aile terapisi, psikoeğitim ve bilişsel davranışçı terapi (BDT), kişiler arası iletişim ve sosyal ritim terapisi (KİPT-SRT) gibi çok sayıda farklı müdahaleler diğer psikososyal tedavilerle veya kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Psikoterapinin BPB olan bireylerde relaps riskini azaltıp azaltmadığına yönelik son zamanlarda yapılan çalışmaların meta analizinde; tek başına standart tedaviye kıyasla yardımcı psikoterapi alanlarda relaps oranlarında %40’lık bir düşüş olduğu gösterilmiştir (105). BDT için yapılan bir randomize kontrollü

çalışmanın sonuçlarında BDT alan grup ile almayan grup karşılaştırıldığında; BDT grubunun önemli ölçüde daha az relaps yaşadığı, daha az hastaneye yatış, daha yüksek sosyal işlevsellik ve ilaca daha iyi uyum sağladığı gösterilmiştir (106). Aynı çalışmada 1 yıl içinde relaps yaşayan hastaların oranı, BDT grubunda %44'ken kontrol grubunda %75 bulunmuştur (106). Psikoterapilerin ilaca ek olarak kullanımının klinik ve maliyet açısından etkili olmasının yanı sıra bipolar bozukluğu olan bireylerin yaşam kalitelerinde önemli bir iyileşmeye katkıda bulunduğuna dair kanıtlar artmaktadır.

2.2.4.9. Stresli yaşam olayları

Araştırmaların çoğu, stresli yaşam olaylarının hem relapslara katkıda bulunma hem de iyileşmeye kadar geçen süreyi uzatma açısından bipolar bozukluğun sonuçları üzerinde genel olarak olumsuz bir etkiye sahip olduğu fikrini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda stresli olaylar ile relaps olasılığının artması arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (10,107,108). Bir çalışmada 2 yıllık takip döneminde relaps yaşayanların yaşamayanlara göre önceki 6 ay içinde ciddi bir stres etkeni yaşama olasılıklarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (108). Özellikle birinci dereceden bir akrabanın intiharının yanı sıra yakın zamanda evlenme, boşanma, engellilik veya işsizlik gibi stresli yaşam olaylarının manik atak nedeniyle ilk hastaneye yatışla ilişkili olduğunu ortaya konulmuştur (63). Bir meta-analiz çalışması spesifik bir stres etkeni olarak doğumun; bipolar depresyonu olan hastalarda relaps riskini unipolar depresyondan daha fazla artırdığını bulmuştur (109).

2.2.4.10. Zayıf sosyal uyum ve mesleki işlevsellik

Bipolar bozuklukta geleneksel olarak epizodlar arasında bilişsel bozukluğun olmadığı, normal işleyişin olduğu varsayılmaktadır. Ancak son araştırmalar bunun aksine ötimik dönemlerde bile psikososyal ve fonksiyonel bir bozulma olduğunu göstermektedir (110). Yapılan 2 yıllık bir takip çalışmasında 24 ayın sonunda hastaların %97'sinin sendromal iyileşme yaşadığı, ancak sadece %37'sinin fonksiyonel olarak iyileşme yaşadığı gösterilmiştir (111). BPB'da hastalık semptomlarından iyileşme fonksiyonel iyileşmeden daha hızlı olmaktadır ve iyileşme sürecindeki sosyal uyum sonraki relapslar için bir göstergedir. BPB'da yapılan çalışmalar hastalığa sahip bireylerin %30-60'ının mesleki ve sosyal alanlarda

işlevselliğini tam olarak kazanamadığını göstermektedir (112). Literatürde sosyal uyum ve duygudurum epizodlarının ilişkili olduğu, zayıf sosyal uyum gösteren hastalarda relaps riskinin arttığı ve relapsa kadar geçen sürenin kısaldığı gösterilmiştir (15,113,114). Yapılan 6 aylık bir takip çalışmasında bipolar hastaların %67'sinin mesleki işlevsellikte yüksek düzeyde bozulma yaşadığı gösterilmiştir (115). Düşük mesleki işlevsellikte sosyal uyumla benzer şekilde relapsa kadar geçen sürenin kısılmasına sebep olmaktadır (10,15).

2.2.4.11. Bilişsel fonksiyonların düşüklüğü

BPB hastalarında ötimik dönemlerde bile bilişsel işlevlerde bozulmalar olduğu bilinmektedir (67,116). Yapılan bir çalışmada bilişsel işlevlerde bozulma olan bipolar bozukluk hastalarında olmayanlara göre daha fazla relaps ve hastaneye yatış olduğu gösterilmiştir (117). Tam tersi relapsın daha fazla olduğu hastalarda seyrin giderek kötüleştiği, bilişsel alanlardaki bozulmalarla ilgili olarak daha fazla relaps ve hastaneye yatış sayısı olduğu bilinmektedir (76).

2.2.4.12. Ailede yüksek duygu dışavurumu

Literatürde BPB hastalarının ailelerinin ifade edilen duyguları (duygu dışavurumu) şizofreni ve unipolar depresyondan daha az araştırılmıştır. Yüksek duygu dışavurumu (eleştirel yorumlar şeklinde) hastanın aldığı psikoterapötik tedavinin türüne bakılmaksızın, semptom şiddetinin bir yordayıcısı olarak bulunmuştur (118). Yapılan 7 aylık bir takip çalışmasında ailede yüksek duygu dışavurumunun düşük ilaç uyum düzeyi ile ilişkili olduğu ve bunun relapsın göstergesi olabileceği gösterilmiştir (119). Bir diğer takip çalışmasında ailede yüksek duygu dışavurumu olan BPB hastalarının; ailede düşük duygu dışavurumu olan hastalara kıyasla relaps riskinin 8 kat fazla olduğu gösterilmiştir (120).

2.2.4.13. Erken başlangıç yaşı

Bipolar bozuklukta hastalığın başlangıcındaki erken yaş pek çok çalışmada kötü fonksiyonel, sendromal sonuçla ve artan relapslarla ilişkilendirilmiştir (10). Hastalığın başlangıç yaşı ile ilk tedavi arasındaki süre ters orantılıdır, erken başlangıçlı olanlar ilk tanı ve tedaviden önce uzun gecikmeler yaşamaktadır. Bipolar bozukluğun

erken başlangıç yaşının hızlı döngü ve eşlik eden madde kötüye kullanımı ile ilişkisi gösterilmiştir (121). Yapılan çalışmalarda relaps riskinde artışın erken başlangıç yaşı ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (122). Yapılan bir çalışmada erken başlangıç yaşının remisyona kadar geçen sürenin artmasıyla ilişkili olduğunu bulunmuştur (70). 2 yıllık prospektif bir çalışmada hastalığı 13 yaşından önce başlayanlar, 18 yaşından önce başlayanlarla karşılaştırıldığında; daha erken relaps yaşadıkları görülmüştür (123). İlk manik dönemini daha ileri yaşta yaşayanlarda daha düşük relaps oranları gösterilmiştir (124).

2.2.4.14. Cinsiyet

Kadınlarda BPB, erkeklere kıyasla daha yüksek oranda hızlı döngü, depresif polarite, intihar girişimleri ve daha şiddetli hastalık semptom özellikleri gösterir (125). BPB’da relaps prediktörlerini araştıran bazı araştırmacılar, cinsiyetin relaps ile ilişkili olabileceğini önermişlerdir. Cinsiyetin relaps üzerine etkilerini araştıran birkaç çalışmada kadın cinsiyetin depresif relaps riskini arttırdığı (79,126), başka bir çalışmada kadın cinsiyetin polarite fark etmeksizin relaps riskini artırdığı bulunmuştur (86). Kadın ve erkek cinsiyetin kötü semptomotoloji ve relaps açısından farkı olmadığına dair çalışmalar mevcuttur (77,127). Dolayısıyla cinsiyetin direkt relaps ile ilişkili olduğunu söylemek şu aşamada mümkün değildir.

2.2.4.15. Medeni durum

Bipolar bozuklukta hastalığın erken başlangıcı ve yol açtığı sosyal bozulma göz önüne alındığında ana sosyal destek kaynağı olan evlilik eğiliminin azaldığı ve boşanma oranlarının daha fazla olduğu düşünülmektedir. BPB’a sahip kadınlarda ömür boyu bekar medeni durum, erkeklerden daha az sıklıkta görülmektedir (128). Daha sık relapslar ve daha kötü hastalık gidişatı ile ilişkilendirilen erken başlangıç ile erkeklerin evlenme olasılığı arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (129). Yapılan bir çalışmada evli kadınların hiç evlenmemiş kadınlara göre depresif relaps sıklığının daha az olduğu ve hastalık şiddetinin daha az olduğu bulunmuştur (129).

2.2.4.16. Diğer relaps prediktörleri

BPB’da relapsın önlenmesi en önemli tedavi hedeflerinden biri olduğu için çok daha fazla çalışma yapılmıştır. Yukarıda açıklananlar dışında ailede psikiyatrik hastalık öyküsü (130), premorbid kişilik özellikleri (10), yüksek sayıda önceki psikiyatrik ilaç sayısı (107), sosyal ritim bozulması (131), çocukluk çağı davranış problemleri (70), ataklar arasındaki kötü uyku kalitesi (132) gibi çok sayıda olası prediktör sayılabilir.

2.2.5. Relapsın Ön Belirteçleri

Bipolar bozukluğun, tıpkı şizofreni gibi, tam hastalık gelişmeden önce tanımlanabilen bir prodromal faza sahip olduğu düşüncesi giderek daha fazla kabul görmektedir. Relapsı önlemek için ön belirteçleri tanımlamak ve bunlara yönelik müdahale stratejileri geliştirmek önemlidir. Prospektif çalışmalarda relaps ile ön belirtilerin başlaması arasında 2 ila 4 haftalık bir süre olduğu gösterilmiştir (133). Bu ön belirteçler hem hastaya hem de relapsın manik veya depresif olmasına göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda BPB hastalarının hastalık öncesi dönemde; taşkın/yükselmiş veya irritabl duygudurum, düşüncelerin hızlanması, konuşmanın hızlanması, depresif duygudurum, anhedoni, kendine zarar verme düşünceleri gibi eşik altı manik veya depresif semptomlar yaşadıkları gösterilmiştir (75). Prospektif bir çalışmada manik ön belirtilerin depresif ön belirtilerden daha belirgin olduğu, manik relaps olanlarda olağandışı düşünce içeriği (farklı derecelerde referans fikirler ve sanrılarla ilişkili) saptanırken, depresif relaps olanlarda kavramsal düzensizlik (konuşmanın konfüze, kopuk ve dezorganize olması ile ilişkili) saptandığı bulunmuştur (134). Düşünce süreçlerindeki bozulma duygudurum değişikliklerinden önce gelmektedir (134). Bunların yanı sıra duygudurum dalgalanmaları, uyku bozuklukları, anksiyete belirtileri, işlevsellikte azalma, konsantrasyonda azalma, sosyal izolasyon, iştahta belirgin değişiklik ve sesler duyma gibi ön belirteçlerde bulunmaktadır (135). Hangi semptomların relapsı en iyi tahmin edilebilecek ön belirteç olabileceği halen belirsizliğini korumaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Kesitsel ve prospektif tasarıma sahip olan bu çalışmanın örneklemini; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Nisan 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında ayaktan ve yatarak tedavi gören, DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış 143 hasta oluşturmaktadır (24). Hastalar dahil edilme ve dışlama ölçütlerine göre çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışmaya dâhil olma ölçütleri olarak şunlar belirlenmiştir:

1. Araştırmaya dahil edilen tarihte 18-65 yaş arası olmak.
2. DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olmak.
3. Relaps sayısının birden fazla olması.
4. Psikiyatri kliniğine başvurusu bulunmak.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri olarak şunlar belirlenmiştir:

1. Hastalarda zekâ geriliği bulunmak.
2. Organik ruhsal bozukluk tanısı olmak.
3. 18 yaş altı veya 65 yaş üstü olmak.
4. Ağır kafa travması bulunmak.
5. Şizofreni, şizoaftaktif bozukluk, sanrılı bozukluk, kısa psikotik bozukluk, genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk gibi tanılarından herhangi birine sahip olmak.
6. Bunama, epilepsi, multiple skleroz gibi bilinen nörolojik hastalık tanısı bulunmak.
7. Görüşme esnasında görüşmeye engel oluşturacak ve verilerin güvenilirliğini bozacak şiddette affektif ve psikotik semptom varlığı.

3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI

Bu araştırmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.04.2022 tarih ve 2022-130 proje/karar

numaralı kararıyla onay alınmıştır. Çalışma, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun (TUEK) 03.03.2022 tarih ve E-50687469-779 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Ayrıca Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu'nun 04.03.2022 tarih ve 109991 sayılı toplantısında tez konusu kabul edilmiştir. Araştırma iznine ilişkin belgeler EK-1, EK-2 ve EK-3'tedir. Nisan 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen araştırmanın etik kurul, veri toplama ve yazım gibi tüm aşamaları İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLEN HASTALARA UYGULANAN ÖLÇÜM ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Araştırmanın amaçları ve özellikleri dikkate alınarak, araştırmacılar tarafından literatür tarandıktan sonra, katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerini sorgulamak amacıyla oluşturulan bir formdur. Formda katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum, sosyoekonomik düzey, çalışma durumu, yaşadığı yer, ilk atak yaşı, intihar öyküsü, alkol madde kullanım öyküsü, birinci derece yakınların psikiyatrik hastalık öyküsü gibi veriler sorgulanmıştır. Ayrıca katılımcıların ilk atak yaşı, atak sayısı, EKT öyküsü, geçmiş tedavi öyküsü gibi klinik özellikleri de değerlendirilmiştir. Sosyodemografik ve klinik veri formunun bir örneği EK-5'te sunulmuştur.

3.3.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ)

Ruhsal hastalıkların klinik gidişatını değerlendirmek amacıyla 1976 yılında Guy ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (136). Ölçek, her yaştaki her ruhsal hastalık için kullanılabilen üç boyuttan oluşmaktadır. İlk boyut hastalık şiddetini değerlendirmektedir. Hastalığın şiddeti 1 ile 7 arasında puanlandırılır. İkinci boyut hastalığın düzelmesini değerlendirmektedir. Hastanın başvuru ile son hali arasında düzelmeyi 1 ile 7 arasında puanlandırılır. Üçüncü boyut ise yan etkileri değerlendirilir.

1 ile 4 arasında puanlandırılır. Çalışmamızda ölçeğin hastalık şiddeti ile yan etkiler boyutları kullanılmıştır. (Bkz. EK-5)

3.3.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

M. Hamilton ve onun gözetiminde yapılandırılmış hale dönüştüren B. Williams tarafından geliştirilmiştir. Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı itemler eklenerek 21 ve 24 itemli ölçekler geliştirilmiştir. (Bkz. EK-5) Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik ve genital belirtiler, kilo kaybı ve içgörüyle ilişkili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Hastada depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Kesme puanı 7, en yüksek puanı 51 dir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (137). Çalışmamızda hastaların depresif semptomlarının şiddetini ölçmek amacıyla kullanılmıştır.

3.3.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

1978 yılında Young ve arkadaşları, mani derecelendirme ölçeğini geliştirmişlerdir. Oluşturulan birçok ölçeğe rağmen günümüzdeki klinik araştırmalarda manik durumun şiddetini ölçmeye yönelik en yaygın olarak kullanılan ölçek Young Mani Derecelendirme Ölçeğidir. Young Mani Ölçeği 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi ölçen bir derecelendirme ölçeğidir. (Bkz. EK-5) Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, iç görü gibi manik semptomlar değerlendirilir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır fakat 12 ve üstü puan alınması halinde hipomani/mani lehine yorumlanır. YMDÖ'nün ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirliğini Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (138). Çalışmamızda hastaların manik/hipomanik semptom şiddetini ölçmek amacıyla kullanılmıştır.

3.3.5. Yaşam Çizelgesi (Life Chart)

BPB tanılı hastaların hastalıklarının seyri, özellikleri ve tedavisi ile ilgili bilgilerin zaman boyutlu bir grafik üzerine yerleştirildiği kapsamlı bir özet tablosudur. Yaşam çizelgesi oluşturulmasında NIMH tarafından sunulan esaslar dikkate alınmıştır (139).

3.4. YÖNTEM

Çalışma, gerekli etik kurul izni ve TUEK izinleri alındıktan sonra Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Nisan 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne ayaktan başvuran veya yataklı serviste halen yatmakta olan ve yukarıdaki alım ölçütlerini karşılayan bipolar bozukluk tanılı ardışık her hastaya çalışma anlatılmış olup, bilgilendirilmiş onam formunu (EK-4) okuyup yazılı olur veren gönüllü her hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan bipolar bozukluk hastalarında tam remisyon şartı aranmamıştır.

Geriye dönük olarak toplanan bilgilerin güvenilirliğini ve niteliğini artırmak üzere olası tüm bilgi kaynakları kullanılmaya gayret edilmiştir. Hasta, hastanın ulaşılabilen en az bir yakını ve hastaya ait ulaşılabilen tüm kayıt ve belgeler değerlendirilen başlıca bilgi kaynaklarıdır. Hastadan ve yakınından bilgi alma sürecinde her hasta için bir yaşam çizelgesi (life-chart) oluşturulmuştur. Hem bu çizelgenin hem de çalışma ekibi tarafından hazırlanan Veri Toplama Formunun (Ek-3) yardımıyla gerekli sosyodemografik, klinik özellikler ve tedavi ile ilişkili bilgiler toplanmıştır. Hastaların başvuru esnasındaki semptom şiddetini değerlendirmek amacıyla YMDÖ, HDDÖ ve KGIÖ'nün hastalık şiddeti ile yan etkiler boyutları uygulanmıştır.

Hastaların ekonomik durumu görüşmeyi yapan klinisyen tarafından sorgulandıktan sonra Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) güncel açlık sınırı temel alınarak değerlendirilmiştir. Hastaların gelirleri açlık sınırının altında olması halinde 'ekonomik durum kötü' ve açlık sınırının üstünde olması durumunda 'ekonomik durum iyi' olarak sınıflandırılmıştır.

Hastaların tedavi uyumu, ruhsal muayenesi sırasında klinisyen tarafından hasta ve bakım vereni ile yapılan görüşme sonrasında, klinisyenin kanaatine göre ‘kötü’ ve ‘iyi’ olarak kategorize edilmiştir. Ayrıca hastaların mevcut sigara, alkol ve psikoaktif madde kullanımları klinisyenler tarafından değerlendirilmiştir.

Bipolar bozuklukta baskın polarite kavramı ilk olarak Angst tarafından manik-depresif hastalığı olan hastaların uzun süreli takip çalışmasında önerilmiş olup, daha sonra Colom ve meslektaşları bunu yaşam boyu atakların en az üçte ikisi sırasında meydana gelen bir kutupluluk olarak tanımladılar ve depresif epizodları yaşam boyu duygudurum ataklarının en az üçte ikisi olan BPB hastaları için depresif baskın polarite (DBP) ve manik/hipomanik epizodları yaşam boyu duygudurum epizodlarının en az üçte ikisi olanlar için manik/hipomanik baskın polarite (MBP) kavramlarını belirlemişlerdir (140). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak baskın polarite ‘depresif baskın polarite’, ‘manik baskın polarite’ ve ‘belirgin baskınlık yok’ şeklinde sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızda relaps; bir süre iyilik halini takiben meydana gelen, DSM-5 belirti ve süre kriterlerini karşılayan bir manik/hipomanik veya majör depresif epizod olarak değerlendirilmiştir. Subsendromal depresif-manik belirtiler ve rezidüel belirtiler relaps olarak değerlendirilmemiştir.

Araştırmanın amaçlarına uygun şekilde erken relaps için kesme değeri bir yıl olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla remisyon sağlandıktan sonraki bir yıl içerisinde relaps olan hastalar “erken relaps var” ve bir yıldan sonra relaps olan hastalar ise “erken relaps yok” olarak sınıflandırılmıştır. Bipolar bozuklukta erken relaps için literatürde belirlenmiş bir kesme değeri bulunmamakla beraber, şizofrenide yapılan çalışmalar referans alınarak ve literatürde remisyon sonrası ilk yıl relaps oranlarının yüksek olması, hastalık sonrası fonksiyonel ve mesleki işlevselliğin düzenlendiği dönem olması bir yılın belirlenmesinde etkili olmuştur (4,5,15,70,141,142).

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen tüm verilerin istatistik analizleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 Windows için paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Grafik gösterimler için farklı uygulamalar kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler için

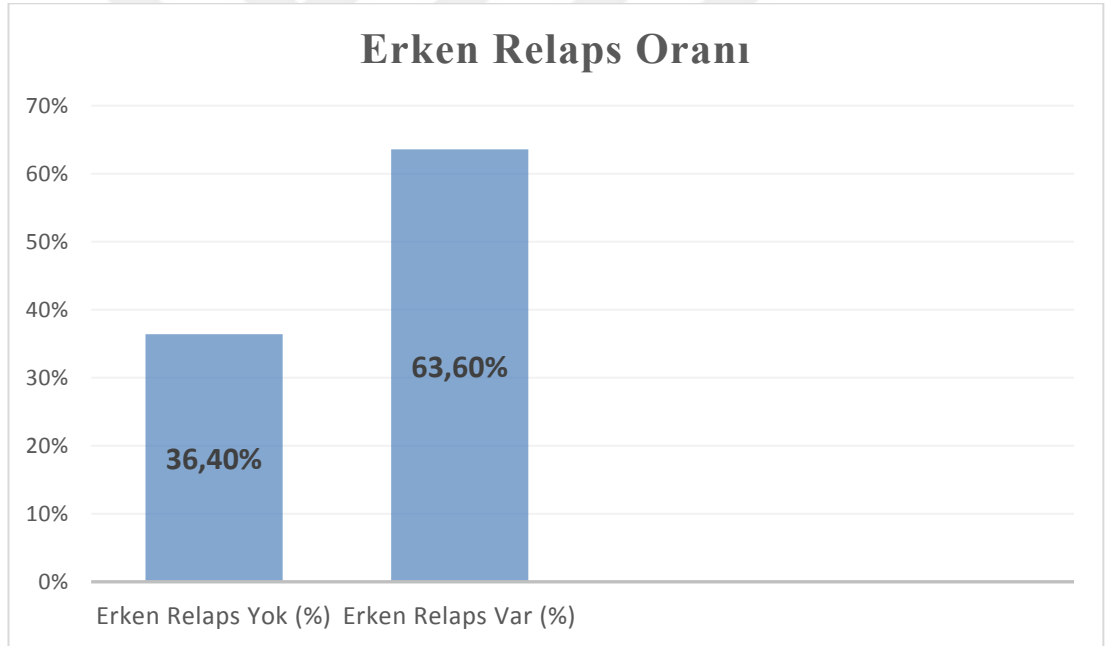
ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik ölçümler için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu One-sample Kolmogorov Smirnov test ve histogram ile incelendi. Relaps olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında kategorik veriler için Pearson Ki-kare test, beklenen değerlerin karşılanmaması halinde ise Fisher's Exact test kullanılmıştır. Çalışmada gruplar arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Independent Samples-t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U test kullanıldı. Bağımlı nitel değişkene etki eden risk faktörlerini belirlemek için ise Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon analizleri kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. BİPOLAR BOZUKLUKTA ERKEN RELAPS OLAN VE ERKEN RELAPS OLMAYAN GRUPLARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

4.1.1. Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Çalışmanın amaçları doğrultusunda katılımcıların %63,6'sı (n=91) “erken relaps var” ve %36,4'ü (n=52) “erken relaps yok” olarak sınıflandırıldı. “Erken relaps var” grubuna remisyon sonrası bir yıl içerisinde relaps olan katılımcılar dahil edilirken “erken relaps yok” grubuna remisyon sonrası bir yıldan uzun bir süre sonra relaps olan katılımcılar dahil edildi.



Şekil 4.1: Katılımcıların Erken Relaps Oranlarının Grafik Olarak Gösterimi.

4.1.2. Sosyodemografik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalaması $37,42 \pm 11,8$ yıl olarak bulundu. Katılımcıların %53,8'i (n=77) kadın ve %46,2'si (n=66) ise erkekti. Katılımcıların %60,1'i (n=86) bekar/ayrılmış/dul, %39,9'u (n=57) evli/ilişkisi vardı,

%52,4'ünün (n=75) mesleği vardı ve %35'i (n=50) gelir karşılığı çalışıyordu. Ayrıca hastaların eğitim süreleri ortalaması 11,42±3,88 yıl olarak bulundu.

Tablo 4.1: Katılımcıların Demografik Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps		İstatistik	p
	Var	Yok		
Yaş (yıl; Ort.±SS)	38,94± 12,10	37,51± 11,32	0.693 ^b	0.489
Cinsiyet; n (%)				
Kadın	53 (58,2)	24 (46,2)	1,946 ^a	0,163
Erkek	38 (41,8)	28 (53,8)		
Medeni Durum; n (%)				
Bekar/Ayrılmış/Dul	53 (58,2)	33 (63,5)	0,376 ^a	0,540
Evli/İlişkisi var	38 (41,8)	19 (36,5)		
Meslek; n (%)				
Var	44 (48,4)	31 (59,6)	1,683 ^a	0,194
Yok	47 (51,6)	21 (40,4)		
Çalışma Durumu; n (%)				
Çalışmıyor	62 (68,1)	31 (59,6)	1,055 ^a	0,304
Çalışıyor	29 (31,9)	21 (40,4)		
Eğitim Süresi (yıl; Ort.±SS)	11,03± 3,92	12,11±3,76	1,610 ^b	0,110

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Independent Samples t test, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, n (%): frekans (yüzde)

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların demografik özelliklerinin erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.1 'de sunuldu. Buna göre iki grup arasında yaş ($t=0,693$, $p=0,489$), cinsiyet ($\chi^2=1,946$, $p=0,163$), medeni durum ($\chi^2=0,376$, $p=0,540$), meslek sahibi olma ($\chi^2=1,683$, $p=0,194$), çalışma durumu ($\chi^2=1,055$, $p=0,304$) ve eğitim süresi ($t=1,610$ $p=0,110$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Katılımcıların %70,6'sı (n=101) il merkezinde, %29,4'ü (n=42) ilçe/köy/kırsal bölgelerde yaşamaktaydı; %72'si (n=103) ailesi ile, %16,8'i (n=24) anne-babası ile,

%11,2'si (n=16) yalnız veya bakımevinde yaşıyordu. Katılımcıların %53,8'inin (n=77) ekonomik durumu iyiydi, %46,2'sinin (n=66) ekonomik durumu kötüydü. Sosyodemografik özelliklerin erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.2'de sunuldu. İki grup arasında hastaların yaşadığı yer ($\chi^2=2,660$, $p=0,103$), birlikte yaşadığı kişi ($\chi^2=0,376$, $p=0,829$), ve ekonomik durum ($\chi^2=0,000$, $p=1,000$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.2: Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps		İstatistik	p
	Var	Yok		
Yaşadığı Yer; n (%)				
İl merkezi	60 (65,9)	41 (78,8)	2,660 ^a	0,103
İlçe/Köy/Kırsal	31 (34,1)	11 (21,2)		
Beraber Yaşadığı Kişiler; n (%)				
Aile	64 (70,3)	39 (75,0)	0,376 ^a	0,829
Sadece anne-baba	16 (17,6)	8 (15,4)		
Yalnız veya bakımevi	11 (12,1)	5 (9,6)		
Ekonomik Durum; n (%)				
İyi	49 (53,8)	28 (53,8)	0,000 ^a	1,000
Kötü	42 (46,2)	24 (46,2)		

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Independent Samples t test, n (%): frekans (yüzde)

Katılımcıların %62,2'si (n=89) sigara kullanıyorlardı ve sigara kullananların günlük sigara adeti $22,45 \pm 10,17$ olarak hesaplandı. Alkol kullananlar ise %37,8 (n=54) olarak bulundu. Katılımcıların %28'inde (n=40) zaman zaman alkol kullanımı, %9,8 (n=14)'inde ise haftalık ve daha sık alkol kullanımı saptandı. Psikoaktif madde kullanan hastalar ise %16,1 (n=23) olarak bulundu. Katılımcıların sigara, alkol ve psikoaktif madde kullanım özelliklerinin erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.3'te sunuldu. İki grubun arasında, sigara kullanımı ($\chi^2=0,017$, $p=0,896$), alkol kullanım sıklığı ($\chi^2=1,928$, $p=0,381$), psikoaktif madde kullanımı

($\chi^2=0,030$, $p= 0,863$) ve sigara kullanımı olanların günlük sigara sayısında ($t=-1,287$, $p=0,201$) istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.3: Katılımcıların Sigara, Alkol ve Psikoaktif Madde Kullanım Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps		İstatistik	p
	Var	Yok		
Sigara Kullanımı; n (%)				
Var	57 (62,6)	32 (61,5)	0,017 ^a	0,896
Yok	34 (37,4)	20 (38,5)		
Sigara Kullananların Sigara Sayısı (adet/gün; Ort.±SS)				
	23,45±10,16	20,59±10,07	-1,287 ^b	0,201
Alkol Kullanım Sıklığı; n (%)				
Kullanmıyor	59 (64,8)	30 (57,7)		
Zaman zaman	22 (24,2)	18 (34,6)	1,928 ^a	0,381
Haftalık ve daha fazla	10 (11,0)	4 (7,7)		
Psikoaktif Madde Kullanım; n (%)				
Var	15 (16,5)	8 (15,4)	0,030 ^a	0,863
Yok	76 (83,5)	44 (84,6)		

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Independent Samples t test, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, n (%): frekans (yüzde)

Katılımcıların %36,4'ünde (n=52) en az bir psikiyatrik ek tanı ve %35,7'sinde (n=51) en az bir tıbbi ek tanı bulunuyordu. Katılımcıların %33,6'sı (n=48) daha önce intihar girişiminde, %23,8'i (n=34) self-mutilatif eylemde bulunmuşlardı ve %21,7'si (n=31) adli olaylara karışmıştı. Araştırmanın örnekleminin sorgulanan özgeçmiş özelliklerinin erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.4'te sunuldu. Buna göre iki grubun karşılaştırılmasında; psikiyatrik ek tanı değişkeninde ($\chi^2=6,234$, $p=0,013$) ve tıbbi ek tanı değişkeninde ($\chi^2=5,643$, $p=0,018$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, intihar girişimi değişkeninde ($\chi^2=0,816$ $p=0,366$) self-

mutilatif eylem değişkeninde ($\chi^2=0,932$, $p=0,334$) ve adli olay değişkeninde ($\chi^2=0,919$, $p=0,338$) istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Örneklemin %62,2'sinin ($n=89$) ailesinde ruhsal hastalık bulunurken, ailesinde bipolar bozukluk hastası bulunanların oranı %35,7'ydi ($n=51$). Ayrıca ailesinde intihar girişimi bulunanlar, toplam katılımcıların %9,1'ini ($n=13$) oluşturuyordu. Çalışmaya dahil edilen hastaların soygeçmiş özelliklerinin erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.5'te sunulmuştur. İki grup arasında ailede ruhsal hastalık ($\chi^2=0,239$, $p=0,625$), ailede bipolar bozukluk ($\chi^2=0,279$, $p=0,718$) ve ailede intihar ($p=0,375$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.4: Katılımcıların Özgeçmiş Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps		İstatistik	p
	Var	Yok		
Psikiyatrik Ek Tanı; n (%)				
Var	40 (44,0)	12 (23,1)	6,234 ^a	0,013*
Yok	51 (56,0)	40 (76,9)		
Tıbbi Ek Tanı; n (%)				
Var	39 (42,9)	12 (23,1)	5,643 ^a	0,018*
Yok	52 (57,1)	40 (76,9)		
İntihar girişimi; n (%)				
Var	33 (36,3)	15 (28,8)	0,816 ^a	0,366
Yok	58 (63,7)	37 (71,2)		
Self-Mutilasyon; n (%)				
Var	24 (26,4)	10 (19,2)	0,932 ^a	0,334
Yok	67 (73,6)	42 (80,8)		
Adli Olay; n (%)				
Var	22 (24,2)	9 (17,3)	0,919 ^a	0,338
Yok	69 (75,8)	43 (82,7)		

^a: Pearson Ki-kare test, *p değeri $\leq 0,05$, n (%): frekans (yüzde)

Tablo 4.5: Katılımcıların Soygeçmiş Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps		İstatistik	p
	Var	Yok		
Ailede Ruhsal Hastalık; n (%)				
Var	58 (63,7)	31 (59,6)	0,239 ^a	0,625
Yok	33 (36,3)	21 (40,4)		
Ailede Bipolar Bozukluk; n (%)				
Var	31 (34,1)	20 (38,5)	0,279 ^a	0,598
Yok	60 (65,9)	32 (61,5)		
Ailede intihar; n (%)				
Var	10 (11,0)	3 (5,8)	1,091 ^b	0,375
Yok	81 (89,0)	49 (94,2)		

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Fisher's Exact Test, n (%): frekans (yüzde).

4.1.3. Klinik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların, ilk atak geçirme yaş ortalamaları 25,65±9,32 yıl, toplam hastalık süreleri ortalamaları 157,53±114,98 ay ve tedavisiz geçen süre (TGS) ortalamaları 36,6±73,24 ay olarak hesaplandı. Hastaların daha önceki depresif atak sayı ortalaması 3,11±5,54, manik atak sayı ortalaması 2,76±4,77 ve hipomanik atak sayı ortalaması 1,96±4,07 ve ortalama hastane yatış sayısı 3,04±2,51 olarak bulundu.

Tablo 4.6: Katılımcıların Bipolar Bozukluk ile İlişkili Klinik Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps		İstatistik	p
	Var	Yok		
İlk atak yaşı (yıl; Ort.±SS)	25,43±9,3	26,01±9,44	-0,486 ^a	0,627
Toplam hastalık süresi (ay; Ort.±SS)	167,38±121,21	140,30±102,01	-1,266 ^a	0,205
Tedavisiz geçen süre (ay; Ort.±SS)	45,21±85,09	21,69±42,44	-1,798 ^a	0,072
Manik atak sayısı (Ort.±SS)	3,14±5,82	2,11±1,72	-0,156 ^a	0,876
Hipomanik atak sayısı (Ort.±SS)	2,74±4,88	0,59±1,01	-3,221 ^a	0,001**
Depresif atak sayısı (Ort.±SS)	4,24±6,45	1,15±2,42	-5,157 ^a	<0,001**
Hastaneye yatış sayısı (Ort.±SS)	3,56±5,47	2,1±1,63	-2,053 ^a	0,04*

^a: Mann-Whitney U Test, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, *: p değeri ≤0,05, **p değeri ≤0,01, n (%): frekans (yüzde).

Katılımcıların bipolar bozukluk ile ilişkili klinik özelliklerinin erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.6’da sunuldu. İki grup arasında ilk atak yaşı ($z=-0,486$, $p=0,627$), toplam hastalık süresi ($z=-1,266$, $p=0,205$), tedavisiz geçen süre ($z=-1,798$, $p=0,072$), ve toplam manik atak sayısı ($z=-0,156$, $p=0,876$) değişkenlerinde anlamlı bir fark saptanmazken, toplam depresif atak sayısı ($z=-5,157$, $p<0,001$), hipomanik atak sayısı ($z=-3,221$, $p=0,001$), hastaneye yatış sayısı ($z=-2,053$, $p=0,04$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptandı.

Tablo 4.7: Katılımcıların Bipolar Bozukluk ile İlişkili Klinik Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps		İstatistik	p
	Var	Yok		
Bipolar Bozukluk Alt Tip; n (%)				
Bipolar I Bozukluk	64 (70,3)	42 (80,8)	1,880 ^a	0,170
Bipolar II Bozukluk	27 (29,7)	10 (19,2)		
İlk Epizod Polaritesi; n (%)				
Depresyon	47 (51,6)	15 (28,8)	7,438 ^a	0,024*
Mani	39 (42,9)	31 (59,6)		
Hipomani	5 (5,5)	6 (11,5)		
Baskın Polarite; n (%)				
Manik Baskın Polarite (MBP)	39 (42,9)	33 (63,5)	6,694 ^a	0,035*
Depresif Baskın Polarite (DBP)	27 (29,7)	7 (13,5)		
Belirsiz Baskın Polarite (BBP)	25 (27,5)	12 (23,1)		
Karma Özellikli Epizod; n (%)				
Yok	64 (70,3)	45 (86,5)	4,797 ^a	0,029*
Var	27 (29,7)	7 (13,5)		
Epizodlar Arası Tam Düzelmeye; n (%)				
Yok/Kısmi düzelme	63 (69,2)	24 (46,2)	7,397 ^a	0,007**
Var	28 (53,8)	28 (53,8)		
Psikotik Semptom; n (%)				
Yok	31 (34,1)	16 (30,8)	0,243 ^a	0,885
Duygudurumla uyumlu	40 (44,0)	25 (48,1)		
Duygudurumla uyumsuz	20 (22,0)	11 (21,2)		
İlk Atakla İlişkili Stresör; n (%)				
Yok	20 (22,0)	16 (30,8)	1,358 ^a	0,244
Var	71 (78,0)	36 (69,2)		

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Fisher's Exact Test, *: p değeri ≤0,05, **p değeri ≤0,01, n (%): frekans (yüzde)

Katılımcıların bipolar bozukluk ile ilişkili klinik özelliklerinin erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.7’de sunuldu. İlk epizod polaritesi değişkenine bakıldığında; erken relaps olanların %51,6’sında (n=47) ilk epizod polaritesi depresyon, %42,9’unda (n=39) ilk epizod polaritesi mani ve %5,5’inde (n=5) ilk epizod polaritesi hipomaniydi. BPB’da erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında ilk epizod polaritesi değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=7,438$, $p=0,024$). Bu farklılık erken relaps olan grupta ilk epizod

polaritesinin depresyon olmasının; mani ve hipomani olmasından anlamlı olarak daha fazla olması ile ilişkiliydi ($p \leq 0,05$).

BPB’da erken relaps olan ve olmayan gruplar epizodlar arasında tam düzelme olup olmaması açısından karşılaştırıldığında; erken relaps olanların %69,2’sinde ($n=63$) epizodlar arası tam düzelme yok/kısmi düzelme var, erken relaps olmayanların %46,2’sinde ($n=24$) epizodlar arası tam düzelme yok/kısmi düzelme vardı. Erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında epizodlar arası düzelme değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=7,397$, $p=0,007$).

BPB da erken relaps olan ve olmayan gruplar baskın epizod polaritesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2=6,694$, $p=0,035$). Erken relaps olanlarda MBP; DBP den anlamlı olarak daha fazlaydı ($p \leq 0,05$).

Erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında karma özellikli epizod ($\chi^2=4,797$, $p=0,029$) değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, bipolar bozukluk alt tipi ($\chi^2=1,880$, $p=0,170$), psikotik semptom ($\chi^2=0,243$, $p=0,885$), ilk atakla ilişkili stresör ($\chi^2=1,358$, $p=0,244$) değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

4.1.4. Klinik Ölçümleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Hastaların Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği ortalaması $6,34 \pm 7,85$, Young Mani Derecelendirme Ölçeği ortalaması $10,74 \pm 14,25$ olarak hesaplandı. Katılımcıların KGI Ölçeği Hastalık Şiddeti ortalaması $3,55 \pm 1,65$ ve KGI Ölçeği Yan Etki ortalaması $1,79 \pm 0,77$ olarak hesaplandı.

Tablo 4.8: Katılımcıların Klinik Değerlendirme Skorlarının Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps		İstatistik	p
	Var	Yok		
HDDÖ (Ort.±SS)	7,93±8,06	3,5±6,68	-3,487 ^a	0,001*
YMDÖ (Ort.±SS)	10,52±14,48	11,11±13,97	0,236 ^a	0,813
KGİ Ölçeği (Ort.±SS)				
Hastalık şiddeti	3,73±1,55	3,25±1,79	-1,636 ^a	0,091
Yan etki	1,82±0,73	1,73±0,84	-0,690 ^a	0,491

^a: Independent Samples t test, *: p değeri ≤0,01, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği KGİÖ: Klinik Global İzlenim Ölçeği.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların klinik değerlendirme skorlarının erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.7’de sunuldu. HDDÖ puanı (t=-3,487, p=0,001) değişkeninde relaps olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Fakat YMDÖ (t=0,236 p=0,813), KGİ Ölçeği Hastalık Şiddeti (t=-1,636, p=0,091), ve KGİ Ölçeği Yan Etki Şiddeti (t=-0,690, p=0,491) skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

4.1.5. Tedavi Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Katılımcıların tedavi uyumu, %63,6’sı (n=91) "kötü" ve %36,4’ü (n=52) "iyi" olarak değerlendirildi. Hastaların %21,7’sinin (n=31) daha önce EKT aldığı görüldü. Katılımcıların %91,6’sı (n=131) herhangi bir antipsikotik, %94,4’ü (n=135) herhangi bir duygudurum düzenleyici, %17,5’i (n=25) herhangi bir antidepresan tedavi almaktaydı. Antipsikotik alan katılımcıların %93,1’i (n=122) atipik antipsikotik, %6,9’u (n=9) tipik+atipik antipsikotik kombinasyonu tedavisi almaktaydı. Hastaların %17,5’inin (n=25) tedavisinde uzun etkili antipsikotik tedavi bulunmaktaydı.

Tablo 4.9: Katılımcıların Tedavi Özelliklerinin Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

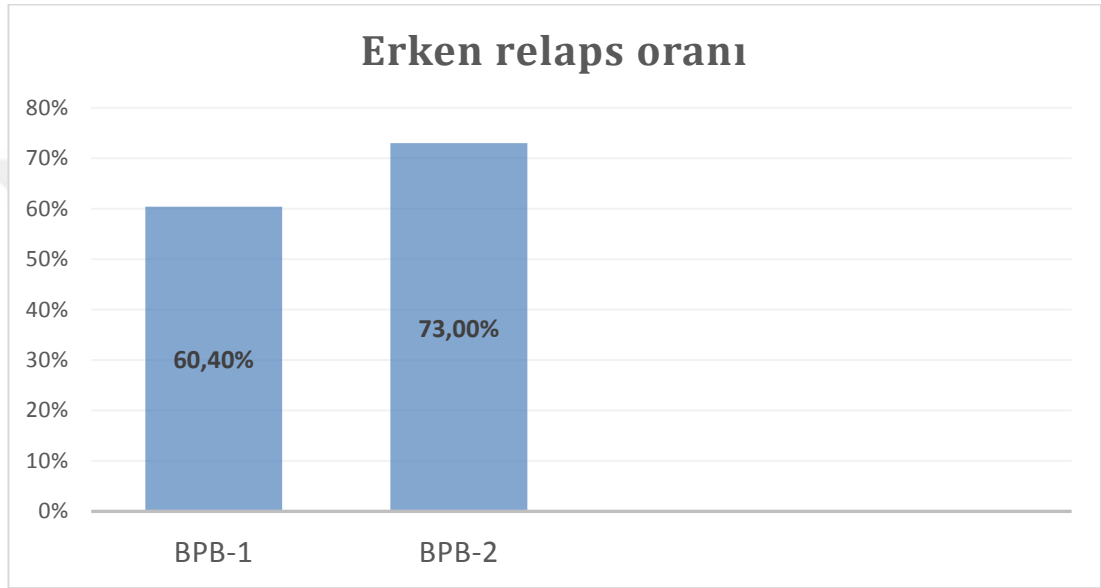
Değişken	Erken Relaps		İstatistik	p
	Var	Yok		
Tedavi uyumu; n (%)				
Kötü	65 (71,4)	26 (50,0)	6,566 ^a	0,01*
İyi	26 (28,6)	26 (50,0)		
EKT geçmişi; n (%)				
Var	23 (25,3)	8 (15,4)	1,906 ^a	0,167
Yok	68 (74,7)	44 (84,6)		
Tedavide antipsikotik; n (%)				
Var	83 (91,2)	48 (92,3)	0,052 ^a	0,820
Yok	8 (8,8)	4(7,7)		
Tedavide duygudurum düzenleyici; n (%)				
Var	85 (93,4)	50 (96,2)	0,473 ^b	0,711
Yok	6 (6,6)	2 (3,8)		
Tedavide antidepresan; n (%)				
Var	22 (24,2)	3 (5,8)	7,772 ^a	0,005*
Yok	69 (75,8)	49 (94,2)		
Tedavide uzun etkili antipsikotik; n (%)				
Var	18 (19,8)	7 (13,5)	0,916 ^a	0,339
Yok	73 (80,2)	45 (86,5)		
Antipsikotik türü; n (%)				
Atipik	76 (91,6)	46 (95,8)	0,865 ^b	0,485
Tipik+atipik	7 (8,4)	2 (4,2)		

^a: Pearson Ki-kare test , ^b: Fisher's Exact Test, *p değeri ≤0,01, , n (%): frekans (yüzde).

Katılımcıların tedavi özelliklerinin erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.9’da sunuldu. İki grup arasında tedavi uyumu ($\chi^2=6,566$, $p=0,01$), tedavideki antidepresan ($\chi^2=7,772$, $p=0,005$) değişkeninde anlamlı fark saptanırken, EKT geçmişi ($\chi^2=1,906$, $p=0,167$), tedavideki antipsikotik ($\chi^2=0,052$, $p=0,820$), tedavideki duygudurum düzenleyici ($\chi^2=0,473$, $p=0,711$), tedavideki uzun etkili antipsikotik ($\chi^2=0,916$, $p=0,339$) ve antipsikotik türü ($\chi^2=0,865$, $p=0,485$) değişkenlerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

4.2. BİPOLAR ALT TİPLERDE ERKEN RELAPS OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Katılımcıların bipolar bozukluk alt tiplerine göre; %74,1'i (n=106) Bipolar Bozukluk 1 (BPB-1) ve %25,9'u (n=37) Bipolar Bozukluk 2 (BPB-2)'ydi. BPB-1 grubunda erken relaps olanların oranı %60,4 (n=64) ve BPB-2 grubunda erken relaps olanların oranı %73,0'dı (n=27).



Şekil 4.2: BPB-1 ve BPB-2 olan katılımcıların erken relaps oranlarının grafik olarak gösterimine aittir.

4.2.1. Sosyodemografik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen BPB-1 katılımcıların yaş ortalaması $37,46 \pm 10,92$ yıl, BPB-2 olan katılımcıların yaş ortalaması ise $41,18 \pm 13,82$ yıl olarak bulundu. BPB-1 katılımcıların %50,9'u (n=54) kadın ve %49,1'i (n=52) ise erkekti. BPB-2 katılımcıların %62,2'si (n=23) kadın ve %37,8'i (n=14) ise erkekti.

Tablo 4.10: Katılımcıların Demografik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2’de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması

Değişken	Bipolar Bozukluk-1			Bipolar Bozukluk-2		
	Erken Relaps		p	Erken Relaps		p
	Var	Yok		Var	Yok	
Yaş (yıl; Ort.±SS)	38,82± 11,46	35,38± 9,81	$t=-1,601^b$ $p=0,112$	39,22± 13,72	46,50± 13,31	$t=1,444^b$ $p=0,158$
Cinsiyet; n (%)						
Kadın	35(54,7)	19(45,2)	$\chi^2=0,906^a$ $p=0,341$	18(66,7)	5(50,0)	$\chi^2=0,862^c$ $p=0,454$
Erkek	29(45,3)	23(54,8)		9(33,3)	5(50,0)	
Medeni Durum; n (%)						
Bekar/Ayrılmış/Dul	42 (65,6)	27(64,3)	$\chi^2=0,020^a$ $p=0,887$	11 (40,7)	6 (60,0)	$\chi^2=1,090^c$ $p=0,460$
Evli/İlişkisi var	22 (34,4)	15(35,7)		16 (59,3)	4 (40,0)	
Meslek; n (%)						
Var	33 (51,6)	22(45,4)	$\chi^2=0,007^a$ $p=0,934$	11 (40,7)	9 (90,0)	$\chi^2=7,130^c$ $p=0,01^*$
Yok	31 (48,4)	20(47,6)		16 (59,3)	1 (10,0)	
Çalışma Durumu; n (%)						
Çalışmıyor	44 (68,8)	24(57,1)	$\chi^2=1,486^a$ $p=0,223$	18 (66,7)	7 (70,0)	$\chi^2=0,037^c$ $p=1,000$
Çalışıyor	20 (31,3)	18(42,9)		9 (33,3)	3 (30,0)	
Eğitim Süresi (yıl; Ort.±SS)	11,32± 3,86	12,16±3,49	$t=1,133^b$ $p=0,260$	10,33± 4,04	11,90± 4,93	$t=0,986^b$ $p=0,331$

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Independent Samples t test, ^cFishers exact test *: p değeri ≤0,01, Ort.±SS:

Ortalama±standart sapma, n (%): frekans (yüzde).

BPB-1 ve BPB-2 de demografik özelliklerin erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 4.10’da sunuldu. Buna göre BPB-1’de iki grup arasında yaş ($t=-1,601$, $p=0,112$), cinsiyet ($\chi^2=0,906$, $p=0,341$), medeni durum ($\chi^2=0,020$, $p=0,887$), meslek sahibi olma ($\chi^2=0,007$, $p=0,934$), çalışma durumu ($\chi^2=1,486$, $p=0,223$) ve eğitim süresi ($t=1,133$, $p=0,260$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı. BPB-2 için iki grup arasında yaş ($t=1,444$, $p=0,158$), cinsiyet ($\chi^2=0,862$, $p=0,353$), medeni durum ($\chi^2=1,090$, $p=0,460$), çalışma durumu ($\chi^2=0,037$, $p=1,000$) ve eğitim süresi ($t=0,986$, $p=0,331$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmazken, meslek sahibi olma ($\chi^2=7,130$, $p=0,01$) değişkeninde anlamlı fark saptandı.

Çalışmaya dahil edilen BPB-1 katılımcıların %73,6'sı (n=78) il merkezinde, %26,4'ü (n=28) ilçe/köy/kırsal bölgelerde yaşamaktaydı; %71,7'si (n=76) ailesi ile, %28,3'ü (n=30) yalnız/sadece anne/baba veya bakımevinde yaşıyordu. Katılımcıların %51,9'unun (n=55) ekonomik durumu iyiydi, %48,1'inin (n=51) ekonomik durumu kötüydü. Çalışmaya dahil edilen BPB-2 katılımcıların %62,2'si (n=23) il merkezinde, %37,8'i (n=14) ilçe/köy/kırsal bölgelerde yaşamaktaydı; %73,0'ı (n=27) ailesi ile yaşıyordu. Katılımcıların %59,5'inin (n=22) ekonomik durumu iyiydi, %40,5'inin (n=15) ekonomik durumu kötüydü.

Sosyodemografik değişkenlerinin BPB-1 ve BPB-2'de erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.11'de sunuldu. Buna göre BPB-1'de iki grup arasında hastaların birlikte yaşadığı kişi ($\chi^2=0,692$, $p=0,406$), yaşadığı yer ($\chi^2=0,890$, $p=0,346$) ve ekonomik durum ($\chi^2=0,007$, $p=0,934$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı. BPB-2'de iki grup arasında hastaların birlikte yaşadığı kişi ($\chi^2=0,061$, $p=1,000$), yaşadığı yer ($\chi^2=1,854$, $p=0,260$) ve ekonomik durum ($\chi^2=0,002$, $p=1,000$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.11: Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2'de Erken Relaps Olan ve Olmayan Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Bipolar Bozukluk-1			Bipolar Bozukluk-2		
	Erken Relaps		p	Erken Relaps		p
	Var	Yok		Var	Yok	
Yaşadığı Yer; n (%) İl merkezi İlçe/Köy/Kırsal	45(70,3) 19(29,7)	33 (78,6) 9 (21,4)	$\chi^2=0,890^a$ $p=0,346$	15 (55,6) 12 (44,4)	8 (80,0) 2 (20,0)	$\chi^2=1,854^b$ $p=0,260$
Beraber yaşadığı kişiler; n (%) Aile Yalnız/sadece anne-baba/diğer	44(68,8) 20(31,3)	32 (76,2) 10(23,8)	$\chi^2=0,692^a$ $p=0,406$	20 (74,1) 7(25,9)	7 (70,0) 3 (30,0)	$\chi^2=0,061^b$ $p=1,000$
Ekonomik Durum; n (%) İyi Kötü	33(51,6) 31(48,4)	22 (52,4) 20 (47,6)	$\chi^2=0,007^a$ $p=0,934$	16 (59,3) 11 (40,7)	6 (60,0) 4 (40,0)	$\chi^2=0,002^b$ $p=1,000$

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Fisher's Exact Test, n (%): frekans (yüzde).

Çalışmaya dahil edilen BPB-1 katılımcıların %63,2'si (n=67) sigara kullanıyorlardı ve sigara kullananların günlük sigara adeti $22,04 \pm 10,39$ olarak

hesaplandı. Alkol kullananlar ise %35,8 (n=38) olarak bulundu. Psikoaktif madde kullanan hastalar ise %18,9 (n=20) olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen BPB-2 katılımcıların %59,5'i (n=22) sigara kullanıyorlardı ve sigara kullananların günlük sigara adeti 23,65±9,60 olarak hesaplandı. Alkol kullananlar ise %43,2 (n=16) olarak bulundu. Psikoaktif madde kullanan hastalar ise %8,1 (n=3) olarak bulundu.

Tablo 4.12: Katılımcıların Sigara, Alkol ve Psikoaktif Madde Kullanım Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 'de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Bipolar Bozukluk-1			Bipolar Bozukluk-2		
	Erken Relaps		p	Erken Relaps		p
	Var	Yok		Var	Yok	
Sigara Kullanımı; n (%)						
Var	41 (64,1)	26 (61,9)	$\chi^2=0,051^a$	16 (59,3)	6 (60,0)	$\chi^2=0,002^c$
Yok	23 (35,9)	16 (38,1)	$p=0,822$	11 (40,7)	4 (40,0)	$p=1,000$
Sigara kullananların sigara sayısı (adet/gün; Ort.±SS)	22,23±10,34	21,73±10,67	$t=-0,194^b$ $p=0,847$	26,47±9,31	15,66±4,96	$t=-2,682^b$ $p=0,014^*$
Alkol Kullanım;n (%)						
Kullanmıyor	43(67,2)	25 (59,5)	$\chi^2=0,648^a$	16 (59,3)	5 (50,0)	$\chi^2=0,255^c$
Zaman zaman veya daha sık	21(32,8)	17(40,5)	$p=0,421$	11(40,7)	5(50,0)	$p=0,716$
Psikoaktif Madde Kullanım; n (%)						
Var	12 (18,8)	8 (19,0)	$\chi^2=0,001^a$	3 (11,1)	0 (0,0)	$\chi^2=1,209^c$
Yok	52 (81,3)	34 (81,0)	$p=0,969$	24 (88,9)	10 (100,0)	$p=0,548$

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Independent Samples t test, ^c: Fisher's Exact Test, *: p değeri ≤0,05, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, n (%): frekans (yüzde).

Katılımcıların sigara, alkol, psikoaktif madde kullanım özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2'de erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 4.12'de sunuldu. BPB-1'de iki grup arasında, sigara kullanımı ($\chi^2=0,051$, $p=0,822$),

alkol kullanımı ($\chi^2=0,648$, $p=0,421$), psikoaktif madde kullanımı ($\chi^2=0,001$, $p=0,969$) ve sigara kullanımı olanların günlük sigara sayısında ($t=-0,194$, $p=0,847$) istatistiksel olarak fark saptanmadı.

BPB-2’de iki grup arasında, sigara kullanımı ($\chi^2=0,002$, $p=1,000$), alkol kullanımı ($\chi^2=0,255$, $p=0,716$) ve psikoaktif madde kullanımı ($\chi^2=1,209$, $p=0,548$) değişkeninde istatistiksel olarak fark saptanmazken, sigara kullanımı olanların günlük sigara sayısında ($t=-2,682$, $p=0,014$) anlamlı fark saptandı.

Çalışmaya dahil edilen BPB-1 katılımcıların %31,1’inde ($n=33$) en az bir psikiyatrik ek tanı ve %30,2’sinde ($n=32$) en az bir tıbbi ek tanı bulunuyordu. Katılımcıların %28,3’ü ($n=30$) daha önce intihar girişiminde ve %20,8’i ($n=22$) self-mutilatif eylemde bulunmuşlardı. Katılımcıların %22,6’sının ($n=24$) adli olayı vardı. Çalışmaya dahil edilen BPB-2 katılımcıların %51,4’ünde ($n=19$) en az bir psikiyatrik ek tanı ve %51,4’ünde ($n=19$) en az bir tıbbi ek tanı bulunuyordu. Katılımcıların %48,6’sı ($n=18$) daha önce intihar girişiminde ve %32,4’ü ($n=12$) self-mutilatif eylemde bulunmuşlardı. Katılımcıların %18,9’unun ($n=7$) adli olayı vardı.

Tablo 4.13: Özgeçmiş Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Bipolar Bozukluk-1			Bipolar Bozukluk-2		
	Erken Relaps		p	Erken Relaps		p
	Var	Yok		Var	Yok	
Psikiyatrik Ek Tanı; n (%)						
Var	24 (37,5)	9 (21,4)	$\chi^2=3,055^a$ $p=0,08$	16 (59,3)	3 (30,0)	$\chi^2=2,501^b$ $p=0,151$
Yok	40 (62,5)	33 (78,6)		11 (40,7)	7 (70,0)	
Tıbbi Ek Tanı; n (%)						
Var	25 (39,1)	7 (16,7)	$\chi^2=6,035^a$ $p=0,014^*$	14 (51,9)	5 (50,0)	$\chi^2=0,010^b$ $p=1,000$
Yok	39 (60,9)	35 (83,3)		13 (48,1)	5 (50,0)	
İntihar girişimi; n (%)						
Var	19 (29,7)	11 (26,2)	$\chi^2=0,153^a$ $p=0,696$	14 (51,9)	4 (40,0)	$\chi^2=0,410^b$ $p=0,714$
Yok	45 (70,3)	31 (73,8)		13 (48,1)	6 (60,0)	
Self Mutilasyon; n (%)						
Var	14 (21,9)	8 (19,0)	$\chi^2=0,123^a$ $p=0,726$	10 (37,0)	2 (20,0)	$\chi^2=0,967^b$ $p=0,445$
Yok	50 (78,1)	34 (81,0)		17 (63,0)	8 (80,0)	
Adli Olay; n (%)						
Var	17 (26,6)	7 (16,7)	$\chi^2=1,418^a$ $p=0,234$	5 (18,5)	2 (20,0)	$\chi^2=0,010^b$ $p=1,000$
Yok	47 (73,4)	35 (83,3)		22 (81,5)	8 (80,0)	

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Fisher's Exact Test, *p değeri $\leq 0,05$, n (%): frekans (yüzde).

Araştırmanın örnekleminin sorgulanan özgeçmiş özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2’de erken relaps olan ve olmayan gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.13’te sunuldu. Buna göre BPB-1’de iki grubun karşılaştırılmasında; tıbbi ek tanı değişkeninde ($\chi^2=6,035$, $p=0,014$) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, psikiyatrik ek tanı değişkeninde ($\chi^2=3,055$, $p=0,08$), intihar girişimi değişkeninde ($\chi^2=0,153$, $p=0,696$) ve self-mutilatif eylem değişkeninde ($\chi^2=0,123$, $p=0,726$) ve adli olay değişkeninde ($\chi^2=1,418$, $p=0,234$) iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. BPB-2’de iki grubun karşılaştırılmasında; psikiyatrik ek tanı değişkeninde ($\chi^2=2,501$, $p=0,151$), tıbbi ek tanı değişkeninde ($\chi^2=0,010$, $p=1,000$), intihar girişimi değişkeninde ($\chi^2=0,410$, $p=0,714$), self-mutilatif eylem değişkeninde ($\chi^2=0,967$, $p=0,445$) ve adli olay değişkeninde ($\chi^2=0,010$, $p=1,000$) iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Örneklemdaki BPB-1 katılımcıların %64,2’sinin ($n=68$) ailesinde ruhsal hastalık bulunurken, ailesinde bipolar bozukluk hastası bulunanların oranı %37,7’ydi ($n=40$). Ayrıca ailesinde intihar girişimi bulunanlar, toplam katılımcıların %7,5’ini ($n=8$) oluşturuyordu. Örneklemdaki BPB-2 katılımcıların %56,8’inin ($n=21$) ailesinde ruhsal hastalık bulunurken, ailesinde bipolar bozukluk hastası bulunanların oranı %29,7’ydi ($n=11$). Ayrıca ailesinde intihar girişimi bulunanlar, toplam katılımcıların %13,5’ini ($n=5$) oluşturuyordu.

Tablo 4.14: Katılımcıların Soygeçmiş Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Bipolar Bozukluk-1			Bipolar Bozukluk-2		
	Erken Relaps		p	Erken Relaps		p
	Var	Yok		Var	Yok	
Ailede Ruhsal Hastalık; n (%)						
Var	43 (67,2)	25 (59,5)	$\chi^2=0,648^a$	15 (55,6)	6 (60,0)	$\chi^2=0,059^b$
Yok	21 (32,8)	17 (40,5)	$p=0,421$	12 (44,4)	4 (40,0)	$p=1,000$
Ailede Bipolar Bozukluk; n (%)						
Var	24 (37,5)	16 (38,1)	$\chi^2=0,004^a$	7 (25,9)	4 (40,0)	$\chi^2=0,692^b$
Yok	40 (62,5)	26 (61,9)	$p=0,951$	20 (74,1)	6 (60,0)	$p=0,442$
Ailede intihar; n (%)						
Var	6 (9,4)	2 (4,8)	$\chi^2=0,773^b$	4 (14,8)	1 (10,0)	$\chi^2=0,145^b$
Yok	58 (90,6)	40 (95,2)	$p=0,474$	23 (85,2)	9 (90,0)	$p=1,000$

^a: Pearson Ki-kare test ^b: Fisher's Exact Test, n (%): frekans (yüzde).

Çalışmaya dahil edilen hastaların soygeçmiş özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2’de erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 4.14’te sunulmuştur. BPB-1’de iki grup arasında ailede ruhsal hastalık ($\chi^2=0,648$, $p=0,421$), ailede bipolar bozukluk ($\chi^2=0,004$, $p=0,951$) ve ailede intihar ($p=0,474$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı. BPB-2’de iki grup arasında ailede ruhsal hastalık ($\chi^2=0,059$, $p=1,000$), ailede bipolar bozukluk ($\chi^2=0,692$, $p=0,442$) ve ailede intihar ($\chi^2=0,145$, $p=1,000$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı.

4.2.2. Klinik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen BPB-1 katılımcıların, ilk atak geçirme yaş ortalamaları $24,87\pm 8,45$ yıl, toplam hastalık süreleri ortalamaları $155,35\pm 112,57$ ay ve tedavisiz geçen süre (TGS) ortalamaları $29,37\pm 74,94$ ay olarak hesaplandı. Hastaların daha önceki depresif atak sayı ortalaması $1,66\pm 2,51$, manik atak sayı ortalaması $3,73\pm 5,21$ ve hipomanik atak sayı ortalaması $1,23\pm 3,33$ ve ortalama hastane yatış sayısı $3,61\pm 5,04$ olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen BPB-2 katılımcıların, ilk atak geçirme yaş ortalamaları $27,86\pm 11,30$ yıl, toplam hastalık süreleri ortalamaları $163,78\pm 113,02$ ay ve tedavisiz geçen süre (TGS) ortalamaları $57,54\pm 64,60$ ay olarak hesaplandı. Hastaların daha önceki depresif atak sayı ortalaması $7,29\pm 8,86$ ve hipomanik atak sayı ortalaması $4,05\pm 5,17$ ve ortalama hastane yatış sayısı $1,40\pm 1,60$ olarak bulundu.

Tablo 4.15: Katılımcıların Bipolar Bozukluk İle İlişkili Klinik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Bipolar Bozukluk-1			Bipolar Bozukluk-2		
	Erken Relaps		p	Erken Relaps		p
	Var	Yok		Var	Yok	
İlk atak yaşı (yıl; Ort.±SS)	24,76±8,61	25,04±8,29	$z=-0,418^a$ $p=0,676$	27,03±10,76	30,10±12,99	$z=-0,548^a$ $p=0,584$
Toplam hastalık süresi (ay; Ort.±SS)	174,09±125,74	126,80±82,31	$z=-1,830^a$ $p=0,067$	151,48±110,34	197,00±153,89	$z=-0,736^a$ $p=0,462$
Tedavisiz geçen süre (ay; Ort.±SS)	37,40±91,83	17,14±34,26	$z=-0,731^a$ $p=0,465$	63,74±64,21	40,80±66,01	$z=-1,517^a$ $p=0,129$
Manik atak sayısı (Ort.±SS)	4,46±6,51	2,61±1,52	$z=-1,390^a$ $p=0,165$	00,00±00,00	00,00±00,00	-
Hipomanik atak sayısı (Ort.±SS)	1,87±4,16	0,26±0,58	$z=-2,233^a$ $p=0,026^*$	4,81±5,86	2,00±1,24	$z=-1,996^a$ $p=0,046^*$
Depresif atak sayısı (Ort.±SS)	2,50±2,90	0,38±0,62	$z=-4,951^a$ $p<0,000^{**}$	8,37±9,92	4,40±4,11	$z=-1,740^a$ $p=0,082$
Hastaneye yatış sayısı (Ort.±SS)	4,39±6,27	2,45±1,62	$z=-2,611^a$ $p=0,009^{**}$	1,62±1,77	0,80±0,78	$z=-1,067^a$ $p=0,286$

^a: Mann-Whitney-U Test , Ort.±SS: Ortalama±standart sapma. *: p değeri ≤0,05, **:p değeri ≤0,01

Katılımcıların bipolar bozukluk ile ilişkili klinik özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.15’te sunuldu. BPB-1’de iki grup arasında ilk atak yaşı ($z=-0,418$, $p=0,067$), toplam hastalık süresi ($z=-1,830$, $p=0,067$), tedavisiz geçen süre ($z=-0,731$, $p=0,465$), ve toplam manik atak sayısı ($z=-1,390$, $p=0,165$) değişkenlerinde anlamlı bir fark saptanmazken, toplam depresif atak sayısı ($z=-4,951$, $p=0,000$), hipomanik atak sayısı ($z=-2,233$, $p=0,026$), hastaneye yatış sayısı ($z=-2,611$, $p=0,009$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark

saptandı. BPB-2’de iki grup arasında ilk atak yaşı ($z=-0,548$, $p=0,584$), toplam hastalık süresi ($z=-0,736$, $p=0,462$), tedavisiz geçen süre ($z=-1,517$, $p=0,129$), toplam manik atak sayısı, toplam depresif atak sayısı ($z=-1,740$, $p=0,082$) ve hastaneye yatış sayısı ($z=-1,067$, $p=0,286$) değişkenlerinde anlamlı bir fark saptanmazken, hipomanik atak sayısı ($z=-1,996$, $p=0,046$) değişkeninde istatistiksel olarak fark saptandı.

Tablo 4.16: Katılımcıların Bipolar Bozukluk ile İlişkili Klinik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Bipolar Bozukluk-1			Bipolar Bozukluk-2		
	Erken Relaps		p	Erken Relaps		p
	Var	Yok		Var	Yok	
İlk Epizod Polaritesi; n (%)						
Depresyon	22 (34,4)	8 (19,0)	$\chi^2=3,011^a$ $p=0,222$	25 (92,6)	7 (70,0)	$\chi^2=3,187^b$ $p=0,110$
Mani	39 (60,9)	31 (73,8)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Hipomani	3 (4,7)	3 (7,1)		2 (7,4)	3 (30,0)	
Baskın Epizod Polaritesi; n (%)						
MBP	37 (57,8)	33 (78,6)	$\chi^2=7,926^a$ $p=0,019^*$	2 (7,4)	0 (0,0)	$\chi^2=0,831^a$ $p=1,000$
DBP	13 (20,3)	1 (2,4)		14 (51,9)	6 (60,0)	
BBP	14 (21,9)	8 (19,0)		11 (40,7)	4 (40,0)	
Karma Özellikli Epizod; n (%)						
Yok	42 (65,6)	37 (88,1)	$\chi^2=6,745^a$ $p=0,009^{**}$	22 (81,5)	8(80,0)	$\chi^2=0,010^b$ $p=1,000$
Var	22 (34,4)	5 (11,9)		5 (18,5)	2 (20,0)	
Epizodlar Arası Düzelmeye; n (%)						
Yok/ Kısmi Düzelmeye	46 (71,9)	17 (40,5)	$\chi^2=10,36^a$ $p=0,001^{**}$	17 (63,0)	7 (70,0)	$\chi^2=0,159^b$ $p=1,000$
Var	18 (28,1)	25 (59,5)		10 (37,0)	3(30,0)	
Psikotik Semptom; n (%)						
Yok	12 (18,8)	9 (21,4)	$\chi^2=0,228^a$ $p=0,892$	19(70,4)	7 (70,0)	$\chi^2=1,647^a$ $p=0,439$
Duygudurumla uyumlu	38 (59,4)	23(54,8)		2 (7,4)	2 (20,0)	
Duygudurumla uyumsuz	14(21,9)	10(23,8)		6 (22,2)	1 (10,0)	
İlk Atakla İlişkili Stresör; n (%)						
Yok	13 (20,3)	12(71,4)	$\chi^2=0,960^a$ $p=0,327$	7 (25,9)	4 (40,0)	$\chi^2=0,692^b$ $p=0,442$
Var	51 (79,7)	30(28,6)		20 (74,1)	6 (60,0)	

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Fisher's Exact Test, *: p değeri $\leq 0,05$, **:p değeri $\leq 0,01$, MBP: Manik Baskın Polarite, DBP: Depresif Baskın Polarite, BBP: Belirsiz Baskın Polarite, n (%): frekans (yüzde).

Katılımcıların bipolar bozukluk ile ilişkili klinik özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 'de erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.16'da sunuldu.

BPB-1'de erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında epizodlar arası düzelme ($\chi^2=10,36$, $p=0,001$), baskın epizod polaritesi ($\chi^2=7,926$, $p=0,019$) ve karma özellikli epizod ($\chi^2=6,745$, $p=0,009$) değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Erken relaps olan BPB-1 grubunda DBP; MBP den anlamlı olarak daha fazlaydı ($p\leq 0,05$). İlk epizod polaritesi ($\chi^2=3,011$, $p=0,220$), psikotik semptom ($\chi^2=0,228$, $p=0,892$), ilk atakla ilişkili stresör ($\chi^2=0,960$, $p=0,327$) değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

BPB-2'de ilk epizod polaritesi ($\chi^2=3,187$, $p=0,110$), baskın epizod polaritesi ($\chi^2=0,831$, $p=1,000$), epizodlar arası düzelme ($\chi^2=0,159$, $p=1,000$), karma özellikli epizod ($\chi^2=0,010$, $p=1,000$), psikotik semptom ($\chi^2=1,647$, $p=0,439$) ve ilk atakla ilişkili stresör ($\chi^2=0,692$, $p=0,442$) değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

4.2.3. Klinik Ölçümlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların klinik değerlendirme ölçek skorlarının BPB-1 ve BPB-2 'de erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.17.'de sunuldu. BPB-1'de HDDÖ puanı ($z=-3,901$, $p=0,000$) değişkeninde erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Fakat YMDÖ ($z=-0,175$, $p=0,861$), KGI Ölçeği Hastalık Şiddeti ($z=-1,303$, $p=0,193$), ve KGI Ölçeği Yan Etki Şiddeti ($z=-0,202$, $p=0,840$) skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

BPB-2'de erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında HDDÖ puanı ($z=-0,154$, $p=0,877$), YMDÖ ($z=-0,831$, $p=0,406$), KGI Ölçeği Hastalık Şiddeti ($z=-1,006$, $p=0,315$), ve KGI Ölçeği Yan Etki Şiddeti ($z=-1,519$, $p=0,129$) skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.17: Katılımcıların Klinik Değerlendirme Skorlarının BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Bipolar Bozukluk-1			Bipolar Bozukluk-2		
	Erken Relaps		p	Erken Relaps		p
	Var	Yok		Var	Yok	
HDDÖ (Ort.±SS)	6,54±7,25	1,85±3,79	$z=-3,901^a$ $p=0,000^*$	11,22±9,04	10,70±10,84	$z=-0,154^a$ $p=0,877$
YMDÖ (Ort.±SS)	14,00±15,81	13,64±14,44	$z=-0,175^a$ $p=0,861$	2,29±4,55	0,50±1,26	$z=-0,831^a$ $p=0,406$
KGİ Ölçeği (Ort.±SS)						
Hastalık şiddeti	3,92±1,53	3,38±1,84	$z=-1,303^a$ $p=0,193$	3,29±1,53	2,70±1,49	$z=-1,006^a$ $p=0,315$
Yan etki	1,78±0,74	1,76±0,79	$z=-0,202^a$ $p=0,840$	1,92±0,72	1,60±1,07	$z=-1,519^a$ $p=0,129$

^a: Mann-Whitney-U Test *: p değeri $\leq 0,01$, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği, YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği KGİ: Klinik Global İzlenim Ölçeği.

4.2.4. Tedavi Özelliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen BPB-1 katılımcıların %65,1’inin (n=69) tedavi uyumu "kötü" ve %34,9’unun (n=37) tedavi uyumu "iyi" olarak değerlendirildi. Hastaların %22,6’sının (n=24) daha önce EKT aldığı görüldü. Katılımcıların %96,2’si (n=102) antipsikotik, %94,3’ü (n=100) duygudurum düzenleyici, %8,5’i (n=9) antidepresan tedavi almaktaydı. BPB-2 katılımcıların %59,5’inin (n=22) tedavi uyumu "kötü" ve %40,5’inin (n=15) tedavi uyumu "iyi" olarak değerlendirildi. Hastaların %18,9’unun (n=7) daha önce EKT aldığı görüldü. Katılımcıların %78,4’ü (n=29) antipsikotik, %94,6’sı (n=35) duygudurum düzenleyici, %43,2’si (n=16) antidepresan tedavi almaktaydı.

Tablo 4.18: Katılımcıların Tedavi Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de Erken Relaps Olan ve Olmayanlar Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Bipolar Bozukluk-1			Bipolar Bozukluk-2		
	Erken Relaps		p	Erken Relaps		p
	Var	Yok		Var	Yok	
Tedavi uyumu; n (%) Kötü İyi	46 (71,9) 18 (28,1)	23 (54,8) 19 (45,2)	$\chi^2=3,268^a$ $p=0,071$	19 (70,4) 8 (29,6)	3 (30,0) 7 (70,0)	$\chi^2=4,934^b$ $p=0,05^*$
EKT geçmişi; n (%) Var Yok	17 (26,6) 47 (73,4)	7 (16,7) 35 (83,3)	$\chi^2=1,418^a$ $p=0,234$	6 (22,2) 21 (77,8)	1 (10,0) 9 (90,0)	$\chi^2=0,711^b$ $p=0,647$
Tedavide antipsikotik; n (%) Var Yok	61 (95,3) 3 (4,7)	41 (97,6) 1 (2,4)	$\chi^2=0,372^b$ $p=1,000$	22 (81,5) 5 (18,5)	7 (70,0) 3 (30,0)	$\chi^2=0,568^b$ $p=0,655$
Tedavide DDD; n (%) Var Yok	60 (93,8) 4 (6,3)	40 (95,2) 2 (4,8)	$\chi^2=0,105^b$ $p=1,000$	25 (92,6) 2 (7,4)	10 (100,0) 0 (0,0)	$\chi^2=0,783^b$ $p=1,000$
Tedavide antidepresan; n (%) Var Yok	8 (12,5) 56 (87,5)	1 (2,4) 41 (97,6)	$\chi^2=3,342^b$ $p=0,084$	14 (51,9) 13 (48,1)	2 (20,0) 8 (80,0)	$\chi^2=3,016^b$ $p=0,137$
Tedavide uzun etkili antipsikotik; n (%) Var Yok	16 (25,0) 48 (75,0)	7 (16,7) 35 (83,3)	$\chi^2=1,036^a$ $p=0,309$	2 (7,4) 25 (92,6)	0 (0,0) 10 (100,0)	$\chi^2=0,783^b$ $p=1,000$
Antipsikotik türü; n (%) Atipik Tipik+atipik	55 (90,2) 6 (9,8)	39 (95,1) 2 (4,9)	$\chi^2=0,834^b$ $p=0,470$	21 (95,5) 1 (4,5)	7 (100,0) 0 (0,0)	$\chi^2=0,330^b$ $p=1,000$

^a: Pearson Ki-kare testi , ^b: Fisher's Exact Testi, *p değeri $\leq 0,05$, DDD:Duygudurum Düzenleyici, n (%): frekans (yüzde).

Katılımcıların tedavi özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 ‘de erken relaps olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılması Tablo 4.18’de sunuldu. BPB-1’de iki grup arasında tedavi uyumu ($\chi^2=3,268$, $p=0,071$), EKT geçmişi ($\chi^2=1,418$, $p=0,234$), tedavideki antipsikotik ($p=1,000$), tedavideki duygudurum düzenleyici ($p=1,000$),

tedavideki antidepresan ($p=0,084$), tedavideki uzun etkili antipsikotik ($\chi^2=1,036$, $p=0,309$) ve antipsikotik türü ($p=0,470$) değişkenlerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

BPB-2’de iki grup arasında tedavi uyumu ($\chi^2=4,934$, $p=0,05$) değişkeninde anlamlı fark saptanırken, EKT geçmişi ($\chi^2=0,711$, $p=0,647$), tedavideki antipsikotik ($\chi^2=0,568$, $p=0,655$), tedavideki DDD ($\chi^2=0,783$, $p=1,000$), tedavideki antidepresan ($\chi^2=3,016$, $p=0,137$) ve tedavideki uzun etkili antipsikotik ($\chi^2=0,330$, $p=1,000$) değişkenlerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

4.3. ERKEN RELAPS OLANLARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN BİPOLAR ALT TİPLER ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

4.3.1. Sosyodemografik Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen erken relaps olan katılımcıların demografik özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 arasında karşılaştırılması Tablo 4.19’da sunuldu. Buna göre erken relaps olan BPB-1 ve BPB-2 grupları arasında yaş ($t=-0,102$, $p=0,919$), cinsiyet ($\chi^2=1,249$, $p=0,264$), meslek sahibi olma ($\chi^2=0,766$, $p=0,382$), çalışma durumu ($\chi^2=0,022$, $p=0,883$) ve eğitim süresi ($t=1,023$, $p=0,309$) değişkenlerinde istatistiksel olarak fark saptanmazken medeni durum ($\chi^2=4,589$, $p=0,032$) değişkeninde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.19: Erken Relaps Olan Katılımcıların Demografik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps Var		İstatistik	p
	BPB-1	BPB-2		
Yaş (yıl; Ort.±SS)	38,93± 11,52	39,22± 13,72	-0,102 ^b	0,919
Cinsiyet; n (%)				
Kadın	34 (54,0)	18 (66,7)		
Erkek	29 (46,0)	9 (33,3)	1,249 ^a	0,264
Medeni Durum; n (%)				
Bekar/Ayrılmış/Dul	41 (65,1)	11 (40,7)		
Evli/İlişkisi var	22 (34,9)	16 (59,3)	4,589 ^a	0,032*
Meslek; n (%)				
Var	32 (50,8)	11 (40,7)	0,766 ^a	0,382
Yok	31 (49,2)	16 (59,3)		
Çalışma Durumu; n (%)				
Çalışmıyor	43 (68,3)	18 (66,7)	0,022 ^a	0,883
Çalışıyor	20 (31,7)	9 (33,3)		
Eğitim Süresi (yıl; Ort.±SS)	11,25± 3,85	10,33±4,04	1,023 ^b	0,309

^a: Pearson Ki-kare test, ^b: Independent Samples t test, *: p değeri ≤0,05, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, n (%): frekans (yüzde).

Çalışmaya dahil edilen erken relaps olan katılımcıların sigara, alkol, psikoaktif madde kullanım özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 arasında karşılaştırılması Tablo 4.20’de sunuldu. İki grubun arasında, sigara kullanımı ($\chi^2=0,276$, $p=0,600$), alkol kullanım sıklığı ($\chi^2=0,712$, $p=0,741$), psikoaktif madde kullanımı ($p=0,539$) ve sigara kullanımı olanların günlük sigara sayısında ($t=-1,530$, $p=0,136$) istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.20: Erken Relaps Olan Katılımcıların Sigara, Alkol ve Psikoaktif Madde Kullanım Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps Var		İstatistik	p
	BPB-1	BPB-2		
Sigara Kullanımı; n (%)				
Var	41 (65,1)	16 (59,3)	0,276 ^a	0,600
Yok	22 (34,9)	11(40,7)		
Sigara Kullananların Sigara Sayısı (adet/gün; Ort.±SS)	22,23±10,34	26,47±9,31	-1,530 ^b	0,136
Alkol Kullanımı: n (%)				
Kullanmıyor	42 (66,7)	16 (59,3)	0,453 ^a	0,501
Zaman zaman veya daha sık	21 (33,3)	11(40,7)		
Psikoaktif Madde Kullanımı; n (%)				
Var	12 (19,0)	3 (11,1)	0,857 ^c	0,539
Yok	51 (81,0)	24 (88,9)		

^a: Pearson Ki-kare test, ^b:Independent Samples t test, ^c: Fisher's Exact Test, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma, n (%): frekans (yüzde).

Çalışmaya dahil edilen erken relaps olan katılımcıların özgeçmiş özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 arasında karşılaştırılması Tablo 4.21’de sunuldu. Buna göre iki grubun karşılaştırılmasında; psikiyatrik ek tanı değişkeninde ($\chi^2=3,429$, $p=0,064$) ve tıbbi ek tanı değişkeninde ($\chi^2=1,466$, $p=0,226$), self-mutilatif eylem değişkeninde ($\chi^2=2,121$, $p=0,145$) iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken, intihar girişimi değişkeninde ($\chi^2=3,830$ $p=0,05$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.21: Erken Relaps Olan Katılımcıların Özgeçmiş Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps Var		İstatistik	p
	BPB-1	BPB-2		
Psikiyatrik Ek Tanı; n (%)				
Var	24(38,1)	16 (59,3)		
Yok	39 (61,9)	11 (40,7)	3,429 ^a	0,064
Tıbbi Ek Tanı; n (%)				
Var	24 (76,5)	14 (23,5)		
Yok	39(56,5)	13 (43,5)	1,466 ^a	0,226
İntihar girişimi; n (%)				
Var	19 (30,2)	14 (51,9)		
Yok	44 (69,8)	13 (48,1)	3,830 ^a	0,05*
Self-Mutilasyon; n (%)				
Var	14 (22,2)	10 (37,0)		
Yok	49 (77,8)	17 (63,0)	2,121 ^a	0,145

^a: Ki-kare test, *: p değeri $\leq 0,05$, n (%): frekans (yüzde).

4.3.2. Klinik Özelliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen erken relaps olan katılımcıların bipolar bozukluk ile ilişkili klinik özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 arasında karşılaştırılması Tablo 4.22’de sunuldu. İki grup arasında ilk atak yaşı ($z=-0,785$, $p=0,433$, toplam hastalık süresi ($z=-0,824$, $p=0,410$) ve karma özellikli epizod ($\chi^2=2,019$, $p=0,155$) değişkenlerinde anlamlı bir fark saptanmazken, tedavisiz geçen süre ($z=-4,247$, $p=0,000$), hastaneye yatış sayısı ($z=-4,151$, $p=0,000$), depresif atak sayısı ($z=-4,247$, $p=0,000$), hipomanik atak sayısı ($z=-4,993$, $p=0,000$) ve psikotik semptom ($\chi^2=27,778$, $p=0,000$) değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Erken relaps olan BPB-1 grubunda duygudurumla uyumlu psikotik semptom varlığı, psikotik semptom olmamasına ve duygudurumla uyumsuz psikotik semptom varlığına göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p \leq 0,05$).

Tablo 4.22: Erken Relaps Olan Katılımcıların Bipolar Bozukluk ile İlişkili Klinik Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps Var		İstatistik	p
	BPB-1	BPB-2		
İlk atak yaşı (yıl; Ort.±SS)	24,77±8,68	27,03±10,76	-0,785 ^a	0,433
Toplam hastalık süresi (ay; Ort.±SS)	175,33±126,36	151,48±110,34	-0,824 ^a	0,410
Tedavisiz geçen süre (ay; Ort.±SS)	38,00±92,44	63,74±64,21	-4,247 ^a	0,000**
Hastaneye yatış sayısı (Ort.±SS)	4,45±6,30	1,62±1,77	-4,151 ^a	0,000**
Hipomanik atak sayısı (Ort.±SS)	1,88±4,19	4,81±5,86	-4,993 ^a	0,000**
Depresif atak sayısı (Ort.±SS)	2,50±2,92	8,37±9,92	-4,727 ^a	0,000**
Karma Özellikli Epizod; n (%)				
Yok	42 (66,7)	22 (81,5)		
Var	21 (33,3)	5 (18,5)	2,019 ^b	0,155
Psikotik Semptom; n (%)				
Yok	11 (17,5)	19 (70,4)		
Duygudurumla uyumlu	38 (60,3)	2 (7,4)	27,778 ^b	0,000**
Duygudurumla uyumsuz	14 (22,2)	6 (22,2)		

^a: Mann-Whitney U Test, ^b:Ki kare test, Ort.±SS: Ortalama±standart sapma. *: p değeri ≤0,05, **p değeri ≤0,01, n (%): frekans (yüzde).

4.3.3. Tedavi Özelliklerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen erken relaps olan katılımcıların tedavi özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 arasında karşılaştırılması Tablo 4.23'te sunuldu. İki grup arasında tedavi uyumu ($\chi^2=0,066$, $p=0,797$), EKT geçmişi ($\chi^2=0,103$, $p=0,748$), tedavideki duygudurum düzenleyici ($\chi^2=0,034$, $p=1,000$), tedavideki uzun etkili antipsikotik ($\chi^2=3,319$, $p=0,068$) değişkenlerinde anlamlı bir fark saptanmazken tedavideki antipsikotik ($p=0,05$) ve tedavideki antidepresan ($\chi^2=15,688$, $p=0,000$) değişkeninde gruplar arasında anlamlı fark vardı.

Tablo 4.23: Erken Relaps Olan Katılımcıların Tedavi Özelliklerinin BPB-1 ve BPB-2 Arasında Karşılaştırılması.

Değişken	Erken Relaps Var		İstatistik	p
	BPB-1	BPB-2		
Tedavi uyumu; n (%)				
Kötü	46 (73,0)	19 (70,4)	0,066 ^a	0,797
İyi	17 (27,0)	8 (29,6)		
EKT geçmişi; n (%)				
Var	16 (25,4)	6 (22,2)	0,103 ^a	0,748
Yok	47 (74,6)	21 (77,8)		
Tedavide antipsikotik; n (%)				
Var	60 (95,2)	22 (81,5)	4,416 ^b	0,05*
Yok	3 (4,8)	5 (18,5)		
Tedavide duygudurum düzenleyici; n (%)				
Var	59 (93,7)	25 (92,6)	0,034 ^a	1,000
Yok	4 (6,3)	2 (7,4)		
Tedavide antidepresan; n (%)				
Var	8 (12,7)	14 (51,9)	15,688 ^a	0,000**
Yok	55 (87,3)	13 (48,1)		
Tedavide uzun etkili antipsikotik; n (%)				
Var	15 (23,8)	2 (7,4)	3,319 ^a	0,068
Yok	48 (76,2)	25 (92,6)		

^a: Pearson Ki-kare test , ^b: Fisher's Exact Test, *: p değeri ≤0,05 , **p değeri ≤0,01, n (%): frekans (yüzde).

4.4. ERKEN RELAPS PREDİKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Hasta değişkenlerinin erken relaps prediktörlüğünün değerlendirilmesi amacıyla uygulanan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.24'te sunuldu. Çalışmada tedavi uyumunun tek başına erken relaps prediktörü olup olmadığına bakıldığında anlamlı bir risk faktörü olduğu tespit edildi (p=0,011). Tedavi uyumunun kötü olmasının erken relaps riskini 2,500 kat artırdığı tespit edildi.

Tablo 4.24'e göre; ek psikiyatrik tanı varlığının, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği Skorundaki her bir birim artışın ve tedavideki antidepresan varlığının tek başına erken relaps prediktörü olduğu tespit edildi. Ek psikiyatrik tanı varlığının erken relaps riskini 2,614 kat, HDDÖ skorlarındaki her bir birimlik artışın erken relaps riskini 1,090 kat ve tedavideki antidepresan varlığının erken relaps riskini 5,208 kat artırdığı tespit edildi.

Tablo 4.24: Erken Relaps Prediktörlerinin Belirlenmesi İçin Oluşturulan Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli

Değişken	B	p değeri	Odds Oranı	95% Güven Aralığı
Yaş (yıl) [¥]	0,010	0,486	1,010	0,981-1,040
Cinsiyet (Kadın)	-0,487	0,164	1,615	0,309-1,221
Eğitim (yıl) [¥]	-0,075	0,111	0,928	0,846-1,017
Tedavi Uyumu (Kötü)	0,916	0,011*	2,500	1,231-5,079
Bipolar Alt Tip (BPB-2)	0,572	0,173	1,772	0,778-4,037
Psikiyatrik Ek Tanı (Var)	0,961	0,014*	2,614	1,215-5,627
Klinik Global İzlenim Ölçeği				
Hastalık Şiddeti Skoru [¥]	0,180	0,092	1,197	0,971-1,475
Yan Etki Skoru [¥]	0,157	0,488	1,171	0,750-1,827
Hamilton Depresyon				
Değerlendirme Ölçeği Skoru [¥]	0,086	0,002**	1,090	1,032-1,152
Young Mani Derecelendirme				
Ölçeği Skoru [¥]	-0,003	0,812	0,997	0,974-1,021
Antidepresan (Var)	1,650	0,01*	5,208	1,476-18,371
Duygudurum Düzenleyici (Var)	-0,568	0,497	0,567	0,110-2,915
Antipsikotik (Var)	-0,146	0,820	0,865	0,247-3,023

[¥] her bir birim artış için, *: p değeri ≤0,05, **: p değeri ≤0,01.

Erken relaps varlığının prediktörlerinin saptanması amacıyla tablo 4.25'teki çok değişkenli lojistik regresyon modeline; tek değişkenli lojistik regresyon modeline göre anlamlı çıkan değişkenler dahil edildi. Relaps prediktörlerinin saptanması amacıyla tedavi uyumu, Hamilton Depresyon Değerlendirme skoru, antidepresan kullanımı ve ek psikiyatrik tanı varlığı ile oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile test edilmiştir. Oluşturulan lojistik regresyon modelinin anlamlı olduğu görülmüştür (χ^2 :25,51, df:4, p:0,000). Modele göre tedavi uyumu (p:0,007) ve

Hamilton Depresyon Değerlendirme skorunun (p:0,019) erken relapsın prediktörü olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.25: Erken Relaps Prediktörlerinin Belirlenmesi İçin Oluşturulan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli

Değişken	B	p değeri	Odds Oranı	95% Güven Aralığı
Tedavi Uyumunu (Kötü)	1,063	0,007**	2,896	1,330-6,304
Psikiyatrik Ek Tanı (Var)	0,558	0,188	1,748	0,761-4,012
Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği Skoru [¥]	0,074	0,019*	1,077	1,012-1,145
Antidepresan (Var)	1,237	0,073	3,445	0,892-13,302

¥: her bir birim artış için, *: p değeri $\leq 0,05$, **: p değeri $\leq 0,01$.

Tablo 4.25'e göre; tedavi uyumunun kötü olmasının erken relaps riskini 2,896 kat artırdığı tespit edildi. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği Skorundaki her bir birimlik artışın erken relaps riskini 1,077 kat artırdığı tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk, doğası gereği relapslarla karakterize bir psikiyatrik bozukluktur. Hastaya, bakım verene, tedavi ekibine ve sosyal güvenlik kurumlarına yük getirmesi nedeniyle relapsın önlenmesi için prediktörlerin belirlenmesi önem arz etmektedir. Mevcut çalışmanın başlıca sonuçları arasında remisyon sonrası %63,6'lık erken relaps oranının bulunması, ek psikiyatrik tanı varlığı, ek tıbbi tanı varlığı, önceki depresif atak sayısı ve önceki hipomanik atak sayısı, hastaneye yatış sayısı, ilk epizod polaritesi ve baskın epizod tipi, karma özellikli epizod, epizodlar arası tam düzelme olup olmaması, tedavide antidepresan varlığı değişkenlerinde erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunması ve tedavi uyumunun kötü olması, HDDÖ skorlarındaki yüksekliğin erken relapsın prediktörleri olduğunun gösterilmesi bulunmaktadır. Bulgularımız erken relapsı öngörebilecek faktörleri belirlemesi nedeniyle hasta yönetimini kolaylaştırma ve relapsı önlemeye dair müdahalelere yol gösterme potansiyeli nedeniyle önem arz etmektedir.

5.1. ERKEN RELAPS ORANLARI

Çalışmamızda erken relaps olarak tanımladığımız, remisyon sonrası bir yıllık relaps oranlarını raporlayan pek çok çalışma bulunmaktadır (4,5,15,70,101,143). Tayvan'da 4267 BPB hastasıyla yapılan bir çalışmada taburcu edildikten sonraki bir yıl içerisinde %55,1'inin en az bir kere relaps yaşadığı, %47,6'sının en az bir kez hastaneye yattığı bulunmuştur (143). Otto ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada BPB hastalarında 1 yıllık relaps oranı %41,4 bulunmuştur (101). Yapılan 4 yıllık bir takip çalışmasında relapsların %51'inin remisyon sonrası bir yıl içerisinde meydana geldiği bulunmuştur (4). 123 BPB hastasının 4 yıl boyunca takip edildiği bir başka çalışmada hastaların %35,9'u bir yıl içerisinde relaps yaşamıştır (70). 10 natüralistik, 15 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir çalışmanın sonuçlarında bir yıllık relaps oranları sırasıyla %26,3 ve %21,9 şeklinde bulunmuştur (122). Prospektif bir çalışmada BPB tanılı hastaların %64,3'ünün 46 aylık bir takip süresince yeni bir relaps yaşadığı gösterilmiştir (86). Coryell ve arkadaşları tarafından yapılan bir takip çalışmasında en yüksek relaps riskinin iyileşmeden sonraki ilk yıl olduğu ve relaps yaşayan hastaların hemen hemen yarısının bu 1 yıllık sürede relaps

yaşadığı gösterilmiştir (83). Çalışmamızda da bipolar bozukluk hastalarının remisyon sonrası bir yıl içerisinde relaps yaşayanlarının oranı %63,6 olarak literatürdeki relaps oranlarından daha yüksek bulunmuştur. Araştırmanın konusundan da anlaşılacağı üzere relaps oranlarını etkileyebilecek çok sayıda faktör bulunmaktadır. Relaps oranlarındaki farklılıkları açıklayacak bir faktör olarak; BPB'un doğası gereği manik, depresif, hipomanik, karma özellikli, subsendromal depresif/manik ve ötimik dönemlerden oluşması ve çalışmalarda relaps olarak farklı dönemlerin değerlendirilmesi dikkat çekmektedir. Literatürdeki çalışmaların önemli bir kısmı sendrom düzeyindeki manik/hipomanik, depresif ve karma dönemleri relaps olarak değerlendiren çalışmaları içermekteyken, daha az sayıda çalışma subsendromal manik-minör depresif dönemleri de relaps olarak değerlendirmiştir (5,15,70,96,122). Hipomanik ve subsendromal depresif dönemlerin relaps olarak dahil edildiği çalışmalarda relaps oranlarının daha yüksek olduğu göz ardı edilmemelidir (96). Çalışmamızda literatürün genelinden daha yüksek relaps oranının olması; örnekleme yatarak tedavi gören hastaların da dahil edilmiş olması, kesitsel bir çalışma olması nedeniyle daha ağır hastalık tablosuna sahip hastaların çalışmaya dahil edilmiş olabileceği ve hipomanik dönemdeki hastaların da relaps olarak dahil edilmiş olması olabilir.

5.2. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN ERKEN RELAPS İLİŞKİSİ

Çalışmamızda erken relaps olan bipolar bozukluk hastalarının yaş ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur ancak erken relaps olan gruplar arasındaki ve erken relaps olan bipolar alt tipler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde relaps ile hasta yaşını değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yaş ortalamasının relaps ile ilişkisi olmadığını gösteren, erken yaşın relaps için prediktör olduğunu gösteren veya çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak sık relaps olanlarda daha yüksek mevcut yaş olan çalışmalar da bulunmaktadır (86,122,124,126). İleri yaşta erken relaps oranlarının daha yüksek olması hastalığın yıllar içinde daha yüksek relaps oranlarına, daha kısa ötimik dönemlere yönelebileceği ve ilerleyici bir kötüleşme gösterebileceği görüşüyle tutarlı görünmektedir (144).

Çalışmamızda örneklemin ilk atak yaş ortalaması $25,65 \pm 9,32$ yıl olarak bulunmuştur. 2012 yılında ülkemizde yapılan 584 BPB hastasının dahil edildiği bir çalışma da ilk atak yaşı $26,1 \pm 8,6$ yıl olarak bulgularımızla benzer bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda BPB-1 ve BPB-2 alt gruplarında ayrı ayrı bakıldığında erken relaps olan gruplarda ilk atak yaş ortalaması daha düşük olduğu bulunmuşsa da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yetişkinlerin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada hastalığı erken yaşta başlayanların daha fazla relaps yaşadıkları, daha uzun manik ve depresif dönemler yaşadıkları, daha fazla intihar girişimi riskine sahip oldukları gösterilmiştir (145). BPB-1 ile takipli 1369 hastanın dahil edildiği geniş kapsamlı bir çalışmada erken başlangıçlı olarak değerlendirilen yaş ortalaması düşük olan grupta relaps oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (146). Yine benzer şekilde 1856 BPB-1 hastasının dahil edildiği bir çalışmada erken başlangıçlı olarak değerlendirilen (<21 yaş) bireylerin hızlı döngüye sahip olma oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (147). Erken başlangıçlı bipolar bozuklukta daha fazla komorbiditenin ve alkol madde kullanımının eşlik etmesi nedeniyle tanıda ve duygudurum düzenleyici (DDD) tedavi almakta gecikmeler yaşanması, erken ve sık relapslarla beraber hastalığın kötü gidişatını kısmen açıklamaktadır (148). Hastalık başlangıç yaşı erken olanlarda fonksiyonel iyileşmenin daha az olması; bilişsel fonksiyonların azalması ve işlevsellikte azalma ile relaps riskini artıran bir rol oynayabilir (111). Literatürde erken başlangıç yaşının relaps riskini artırmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (15,97). Hastalık başlangıcında tanı konulmasındaki gecikmeler ve başlangıç yaşının geriye dönük olarak hatırlanmasındaki zorluklar bu farklılıkları kısmen açıklamaktadır.

Çalışmamızda BPB hastalarında bekar/ayrılmış/dul olma sıklığı %60,1 olarak bulunmuştur. Bipolar bozuklukta evlilik oranları ilgili farklı bulgular vardır. Çalışmamızla uyumlu olarak her iki cinsiyette de evlilik oranlarının düşük olduğunu gösteren çalışmalar varken, diğer psikiyatrik hastalıklara göre evli olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (149,150). Bazı çalışmalarda bipolar bozukluğa sahip hastalarda evli olma oranının daha düşük olduğu, daha fazla evlilik dışı cinsel deneyim yaşadıkları ve daha yüksek boşanma oranlarına sahip oldukları, evli olmayan kadınlara kıyasla evli olanlarda depresif relaps riskinin daha düşük olduğu ve daha düşük şiddette olduğu gösterilmiştir (129,149).

Çalışmamızda erken relaps olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında medeni durum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ancak erken relaps olanların bipolar alt tipler açısından karşılaştırılmasında BPB-1 grubunda bekar/ayrılmış/dul olanların oranı BPB-2 grubundan anlamlı olarak daha fazlaydı. 1469 BPB hastasının dahil edildiği relaps prediktörlerinin araştırıldığı prospektif bir takip çalışmasında çalışmamızla uyumlu olarak medeni durumun relaps ile ilişkisinin olmadığını gösterilmiştir (9). Bekar olmanın hastanın sosyal desteğinin azalmasına neden olabileceği, yüksek düzeyde sosyal desteğe sahip hastaların düşük düzeyde sosyal desteğe sahip olanlara kıyasla daha az relaps yaşama ve remisyona ulaşmak için geçen sürenin daha kısa olma eğiliminde olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (43,108). Türkiye’de BPB-1 hastaları ile yapılan bir çalışmada da bekar/ayrılmış/dul olanların oranı %53,7 bulunmuştur (151). BBB-1 hastaları; unipolar depresyon veya BPB-2 hastalarıyla karşılaştırıldığında BPB-1 hastalarının işlevselliğinde önemli düşüklük olduğu görülmüştür (152). Bu durum hastane yatış sayılarının fazla olması ve engellilik oranlarındaki yükseklik gibi sebeplerle beraber değerlendirildiğinde bekar/ayrılmış/dul olma oranlarındaki yüksekliği kısmen açıklamaktadır.

Çalışmamızda BPB hastalarında çalışmıyor olma sıklığı %65 olarak yüksek bulunmuştur. Erken relaps olan ve erken relaps olmayan gruplar karşılaştırıldığında erken relaps olan grupta daha az çalışma oranı olduğu bulunmuştur ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bipolar bozuklukta işsizlik oranı normal popülasyona göre çok yüksektir. Ayrıca unipolar depresyon grubuyla karşılaştırıldığında işsizlik oranları, bilişsel ve mesleki kısıtlamalar da yüksektir (89,153). Kessler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BPB tanılı olguların yıllık iş gücü kaybı 65,5 gün olarak saptanmıştır (154). Literatürde bipolar bozuklukta çalışma durumunun relaps ile ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalar, işsizliğin relaps riskini artırdığını göstermektedir (5,10,78,155). Daha fazla sayıda relaps, hastaneye yatış öyküsü ve daha uzun hastalık süresiyle karakterize şiddetli seyrin bilişsel fonksiyonlarda kötüleşmeyle beraber daha kötü bir istihdam durumunun göstergesi olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (116,156). Ancak bu konuda nedenselliğin yönünü saptamak zordur çünkü sık relaps geçiren hastalar genelde işten çıkarılma gibi durumlarla daha sık karşılaşır.

Çalışmamızda erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında ve erken relaps olanlarda bipolar alt tipler arasında meslek sahibi olma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Ancak BPB-2 de erken relaps olanlar olmayanlarla karşılaştırıldığında; erken relaps olanlarda meslek sahibi olma oranı anlamlı olarak daha düşüktü. Literatürde daha yüksek mesleki statünün bipolar bozuklukla artmış ilişkisi olduğuna dair daha eski çalışmalar bulunmaktadır (157,158). Hastalık öncesi dönemde düşük mesleki işlevselliğin polarite fark etmeksizin relapsı öngördüğünü gösteren çalışmalar da bulunmaktadır(15,80,97). Eğitimli olmak, çalışıyor olmak ve iyi bir sosyoekonomik düzeye sahip olmanın benlik saygısını arttırdığı, uyumlu başa çıkma stratejileri geliştirerek relapsları önlemede rol oynayabileceği düşünülebilir (159,160).

Bipolar bozuklukta cinsiyetin relaps üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Mevcut çalışmamızda cinsiyetin erken relaps ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiş oldu. Çalışmamızda erken relaps olanlarda kadın cinsiyete sahip olma oranı yüksek olsa da aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde cinsiyetler arasında relaps açısından fark olmadığını gösteren azımsanmayacak sayıda çalışma bulunmaktadır (77,127,143,161). Angst ve arkadaşlarının relaps riskinin araştırdığı bir takip çalışmasında kadınların erkeklerden biraz fazla relaps riskine sahip olma eğiliminde olduğu ancak aralarında önemli ölçüde bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (162). Literatürde kadın cinsiyetin polarite fark etmeksizin relaps riskini artırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (32,86,163). 312 Bipolar bozukluk hastasının dahil edildiği bir çalışmada depresif relapsın kadın cinsiyetle, manik relapsın erkek cinsiyetle ilişkili olduğu; bir başka çalışmada kadın cinsiyetle depresif relapsın ilişkili olduğu gösterilmiştir (33,126). Çalışmamızda relapsların polaritesinin cinsiyetle ilişkisinin belirlenmemiş olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Cinsiyetin doğrudan relaps ile ilişkisini göstermek henüz mümkün görünmemektedir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak katılımcıların çoğu şehir merkezinde yaşamaktadır ancak erken relaps olan ve olmayan gruplar ve relaps olan bipolar alt tipler karşılaştırıldığında yaşadıkları yer açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda kentte yaşamının bipolar bozukluk riskini artırdığı ve bipolar bozukluğun kentsel alanda kırsal alandan daha

fazla görüldüğü gösterilmiştir (41,42). Stresli yaşam olayları, sosyal ve mesleki stresörlerin fazla olması ve zayıf sosyal desteğin kentsel alanlarda belirgin olması bu etkiye katkıda bulunuyor olabilir. Ancak kentleşme ile bipolar bozukluk arasındaki nedenselliğin yönü net değildir ve literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. 595 BPB hastasının bir yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada da 100.000’den az nüfuslu kırsal kesimde yaşamının 12 aylık dönemde relaps riskini artırdığı bulunmuştur (78). Kent tanımının çalışmalar arasında farklılık göstermesi ve çalışmamızın yapıldığı yer açısından şehirde yaşayan hastaların daha ağırlıklı olması bu sonuçların genellenebilirliğini sınırlamakta ve farklılıkları bir miktar açıklamaktadır.

Çalışmamızda erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında ve relaps olan bipolar alt tipler arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde bipolar bozuklukta eğitim düzeyinin relaps oranlarına etkisinin değerlendirildiği pek çok çalışmada anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (10,15,42). Toplum temelli çalışmalar unipolar depresyonla karşılaştırıldığında bipolar depresyonu olan bireylerin daha az eğitilmiş olduklarını bulmuştur (153). İlk epizod özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada psikotik semptom varlığının, manik ve karma özellik gösteren ilk epizodun varlığının düşük eğitim düzeyi ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (164). Bu çalışmalarda zayıf psikososyal işlevselliğin relaps belirteci olabileceği, zayıf sosyal ve mesleki işlevselliğin bu duruma katkıda bulunabileceği düşük eğitim düzeyinin de hastalığın doğal seyrini yansıtabileceği belirtilmiştir.

Yapılan çalışmalarda sosyal destek eksikliğinin kötü hastalık gidişatıyla beraber relaps riskini de arttırdığı bildirilmiştir (130,165). 52 BPB-1 hastasının 1 yıl takip edildiği prospektif bir çalışmada algılanan ulaşılabilirlik ve yakın ilişkilerin kalitesi olarak tanımlanan sosyal desteğin depresif relapsları öngördüğü bulunmuştur (108). Lityum kullanan 118 BPB hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada sosyal destek azlığının lityuma verilen yanıtı azalttığı ve relaps oranlarını artırdığı gösterilmiştir (166). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sosyal destek varlığının BPB hastalarının yarısından çoğunda mevcut olduğu bulunmuştur (159). Çalışmamızda katılımcıların sosyal destek seviyesinin birlikte yaşadığı kişilerle belirlenmesi amaçlanmıştır. Fakat çalışmamızda literatürden farklı olarak erken relaps olan olmayan gruplar karşılaştırıldığında ve erken relaps olanların bipolar alt tipler

arasındaki karşılaştırılmasında sosyal destek seviyesi açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Bu sonucun en olası nedeni ise sosyal desteğin belirlenme şekli olabilir. Sosyal desteğin daha ayrıntılı bir ölçekle değerlendirilmesi, sonucu değiştirebilir.

Çalışmamızda, ekonomik durum ve erken relaps arasında bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmanın örneklem özelliklerine bakıldığında sosyoekonomik düzeyi iyi olanların oranı %53,8 olarak daha yüksek bulunmuştur. Literatürde bipolar bozuklukta sosyoekonomik düzeyle ilişkili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yakın zamanlı çalışmalarda sosyoekonomik durumu düşük olanlarda BPB için artmış risk gösterilmiştir (39,40,167). Bazı çalışmalarda çalışmamızla benzer olarak daha yüksek sosyoekonomik durum ve BPB ilişkisi gösterilmişken aralarında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (42). Bipolar bozukluğun meydana getirdiği sosyal bozulma göz önüne alındığında bu durumun neden mi sonuç mu olduğu konusu ve relapslarla ilişkisi halen tartışmalıdır.

5.3. KLİNİK ÖZELLİKLERİN ERKEN RELAPS İLE İLİŞKİSİ

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri tedavi uyumunun erken relapsın güçlü bir prediktörü olduğudur. Tedavi uyumu, HDDÖ skorları, psikiyatrik ek tanı, antidepresan varlığının birlikte değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde tedavi uyumunun kötü olmasının erken relaps riskini 2,896 kat artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca örneklemdeki hastaların %63,6'sı tedavi uyumu 'kötü' ve %36,4'ü tedavi uyumu 'iyi' olarak sınıflandırıldı. Literatürde BPB hastalarında tedavi uyumsuzluğu oranlarının %20 ile %60 arasında değiştiği ve ortalama %40 olduğu, kısmen uyumsuzluk oranlarının %60'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda literatürden biraz daha yüksek bir oran bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi, hastaların tedaviye uyma derecesini tanımlarken tercih edilen terimlerle ilgili farklı görüşlerin olması; bizim çalışmamızda da tedavi uyumunun klinisyenin ruhsal muayenesi, tecrübesi ve aile görüşmesine göre iyi ve kötü olarak sınıflandırılmış olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların yatarak tedavi gören ilaç uyumu daha kötü olabilecek hastaları içermesi olabilir. Çalışmamızın bu sonucu tedavi uyumunun relaps ve yeniden hastaneye yatış riskini artırdığını gösteren literatürdeki çalışmalar ile tutarlıdır (95). Tang ve arkadaşlarının yaptığı 1 yıllık relaps oranlarının araştırıldığı bir

çalışmada ilaç uyumunun kötü olmasının relaps oranı ve yeniden hastaneye yatış oranını sırasıyla 1,21 kat ve 1,22 kat artırdığı gösterilmiştir (143). BPB tedavi altındayken bile sık relapslarla karakterize bir hastalıkken tedavi uyumunun kötü olmasının hastalık gidişatını kötüleştirdiği gösterilmiştir (10). Bulgulardan da anlaşılacağı üzere, tedavi uyumunun dikotimize şekliyle bile relapsın güçlü bir prediktörü olarak bulunmuştur. Bu da tanımlamadan bağımsız olsa dahi tedavi uyumunun relapsı öngörmede bulgularımızın literatürle uyduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda BPB-2 grubunda erken relaps olanların oranı %73,0 olarak BPB-1 grubundan daha yüksekti ancak bipolar alt tiplerinin (BPB-1 ve BPB-2) erken relapsın prediktörü olmadığı bulundu. Otto ve arkadaşları tarafından yürütülen çok merkezli bir takip çalışmasında katılımcıların %41,4'ünün 1 yıl içerisinde relaps yaşadığı ve BPB-1/BPB-2 şeklinde sınıflandırılan bipolar alt tiplerinin relaps riskini etkilemediği gösterilmiştir (101). Bipolar bozuklukta yıllık relaps riskinin hesaplandığı bir çalışmada BPB-2'de relaps riski, BPB-1'e göre biraz daha yüksek bulunmuştur (162).

Erken relaps olan ve olmayan gruplar, önceki atak sayıları açısından değerlendirildiğinde önceki depresif atak sayısı ve önceki hipomanik atak sayısı erken relaps olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ancak önceki manik atak sayısı açısından gruplar arasında fark yoktu. BPB-1 de erken relaps olanlarda da önceki depresif atak sayısı ve önceki hipomanik atak sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı. Tundo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak özellikle önceki depresif epizodların sayısının relapsı öngördüğü gösterilmiştir (86). Yapılan çalışmalarda geçmiş epizod sayısının arttıkça hastalığın kötüleşen bir patern izlediği ve epizodlar arası zaman aralığının giderek kısaldığı gösterilmiştir (10). Çalışmamızdaki bu bulgu, bipolar bozukluğun depresif ağırlıklı bir hastalık oluşunu ve daha sık relapslar yaşayan hastaların 'manik relaps ağırlıklı' yerine 'depresif relaps ağırlıklı' bir hastalık yaşadıkları görüşünü destekler niteliktedir (74). Hastalığın gidiş ve sonlanışını; önceki depresyon atağı sayısının, mani atağı sayısından daha kuvvetle yordadığı bildirilmektedir (168). Önceki hastalık seyrinin anketle değerlendirildiği bir takip çalışmasında yılın çoğunu hasta geçirenlerin, daha az hasta olan gruba göre; önceki depresif atak sayısının 10'dan fazla olduğu gösterilmiştir (97). Ayrıca hastaların hipomanik epizodlarında hastane başvurusunun daha az olduğu ve hipomanik

epizodların hasta ve yakınlarından alınan anamnezle geriye dönük teşhis edilmiş olması, hatırlama yanlılığı sebebiyle daha yanlış yüksek oranların varlığına yol açmış olabilir. Goldberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geçmiş epizodları arasında bir yıldan daha kısa süre olanlarda geçmiş epizodları arasında bir yıldan daha uzun süre olan ve hastaneye yatışı olmayanlara göre relaps olasılığı daha yüksek bulunmuştur (80). Çalışmamızda da benzer şekilde önceki hastane yatış sayısı erken relaps olan grupta ve erken relaps olan BPB-1 grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Toplam hastalık süresi de erken relaps olanlarda ve erken relaps olan BPB-1 grubunda daha uzun bulunmuş ancak erken relaps olan ve olmayanlar aralarındaki fark anlamlı olmamıştır. BPB-1 hastalarının daha önce hastaneye yatışlarının BPB-2 grubundan daha fazla olduğu gösterilmiştir (78). Erken relaps olan grupta hastalık ilerlemesinin özellikleri olan artan hastane yatış sayısının ve toplam hastalık süresinin daha fazla olması erken relapsların daha kötü bir hastalık gidişatını yansıttığı görüşümüzü desteklemektedir (76). Manik atakların hastayı hekime başvurmak zorunda bırakması ve yatarak tedavi görme ihtimalinin yüksekliği, depresif ataklar sırasında ağırlıklı olarak izlenen psikomotor retardasyon, anhedoni ve umutsuzluk sebebiyle hastane başvurusu ve yatarak tedavi oranlarının daha düşük olması ve BPB-2'deki tanısal gecikmeler; BPB-1 grubundaki bu anlamlı yüksekliği açıklıyor olabilir (41).

Çalışmamızda geçmişte karma özellikli epizodların olması erken relaps grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca BPB-1 için erken relaps olanlarda bu fark anlamlıyken BPB-2 grubu için bu fark anlamlı değildi. 266 Bipolar bozukluk hastasının inceleyen bir takip çalışmasında geçmişte yüksek karma özellikli epizod sayısının relaps sıklığını artırdığı bulunmuştur (86). 754 lityum kullanan BPB hastasının dahil edildiği bir çalışmada yaşam boyu karma epizodların varlığında, tedaviye düşük yanıt ile artan relaps sıklığı gösterilmiştir (169). Literatürde BPB-1 hastalarında DBP olanların karma epizodların varlığı ve artan intihar oranlarıyla daha kötü bir prognozla ilişkili olabileceğini gösterilmiştir (170). Ayrıca çalışmamızdaki BPB-1 grubumuzda erken relaps olanlarda DBP' nin MBP' ye göre anlamlı yüksekliği de literatürü destekler niteliktedir ve karma epizodların relaps riskini artırabileceği ve daha ağır bir semptomatoloji gösterebileceği görüşümüzü desteklemektedir.

Çalışmamızda erken relaps olanlarda ilk atağın depresif nitelikte olması, manik veya hipomanik olmasına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bipolar alt

tipler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Daban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak ilk atağın depresif nitelikte olması özellikle depresif ağırlıklı olmak üzere yüksek sıklıkta relapsları öngören, daha fazla kroniklik riski taşıyan bir faktör olarak tanımlanmıştır (171). 165 hastanın 15 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada ilk epizodu depresif olanların %33' üne karşılık, ilk epizodu mani olanların %7' sinin izlemlerinde morbiditenin daha yüksek olduğu saptanmıştır (172). Çalışmamızda erken relaps olan grupta MBP, DBP' den anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ancak BPB-1 alt tipine bakıldığında erken relaps olan grupta DBP literatürle uyumlu olarak MBP' den fazla bulunmuştur. Belizario ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DBP daha fazla relaps ve daha uzun epizodlarla ilişkilendirilmiştir (173). Perlis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bireylerin depresif dönem geçirme süresi 21,4 hafta olarak daha kısa, manik/hipomanik/karma dönem geçirme süresi ise 85,0 hafta olarak daha uzun bulunmuştur (9). Geniş örneklemlili (n: 928) bir çalışmada ise depresif baskın polarite ile hızlı döngülülüğün ilişkisi gösterilmiştir (170). Çalışmamızda literatürle uyumsuz olarak erken relaps olan grupta MBP' nin DBP' den yüksek bulunmasının sebebi, MBP grubuna tanımı gereği hipomanik epizodların dahil edilmiş olması ve bu durumunda, hipomanik epizodların hasta ve yakınlarından alınan anamnezle geriye dönük teşhis edilmiş olması ve hatırlama yanlılığı sebebiyle daha güvenilir olmayan oranların varlığına yol açmış olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. BPB hastalarının tedavisinde şimdiye kadar araştırılan ve göz önünde bulundurulmuş ana konu manik dönemler olmuştur ancak son dönemde yapılan çalışmalar BPB hastalarının, hastalık dönemlerinin büyük bir kısmını depresif olarak geçirdiklerini göstermektedir. Bipolar bozukluğun depresif epizodların tedavisinin, mani veya hipomani epizodlarından daha zorlayıcı olması ve depresif epizodların daha uzun sürmesi sebebiyle DBP ile relaps arasındaki ilişki şaşırtıcı değildir.

Literatürde etkin duygudurum düzenleyici tedavinin başlanmasına kadar geçen süreyi tanımlayan TGS'nin uzunluğunun toplam epizod sayısı, hastaneye yatış sayısı, hızlı döngülülük, remisyonunda geçen sürenin kısalığı ve atak sayısının fazlalığı ile ilişkili sosyal ve bilişsel gerileme gibi olumsuz seyir özellikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Çalışmamızda da erken relaps olan grupta TGS erken relaps olmayan gruptan daha uzun bulunmuştur ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı değildir. Ancak erken relaps olan BPB alt grupların karşılaştırılmasında BPB-2’de BPB-1’e göre TGS anlamlı olarak daha uzundur. Literatürde bipolar olguların üçte birinin uygun tedavi için on yıl beklediği saptanmıştır, bu durumun BPB-2 olgularında ve başlangıç epizodun depresyon olduğu olgularda daha uzun olduğu bilinmektedir (41). Bipolar bozukluğun tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş olmasının relaps riskini artırdığı bilinmektedir. Çalışmamızdaki bu durum hastaların ve yakınlarının ilk epizod ve ilk etkin tedavilerini hatırlama güçlükleriyle ilişkili olabilir.

Erken relaps olan grupta epizodlar arasında tam düzelme olmaması veya kısmi düzelme olması anlamlı olarak daha fazladır. BPB-1’de erken relaps olanlarda da bu fark anlamlıdır. Ancak erken relaps olan BPB-1 ve BPB-2 grupları arasında fark yoktur. Literatürde epizodlar arası kalıntı belirti varlığı artan relapslarla sık ilişkilendirilmiştir (10,88,174). Yapılan bir çalışmada, ötimik dönemdeki her kalıntı depresif semptom için depresif relaps riski %14 artarken, her rezidüel manik semptom için depresif relaps riski %20 arttığı gösterilmiştir (9). Çalışmamızda epizodlar arası kalıntı belirtiler tam düzelme olup olmaması ve kısmi düzelme varlığı ile sorgulanmış ve rezidüel belirtiler alt belirti kümelerine ayrılmamıştır. Ayrıca literatürde rezidüel belirtilerin standart bir tanımı yoktur. Buna rağmen erken relaps olan grupta kötü hastalık gidişatıyla ilişkilendirilen ara dönemlerde iyileşmenin tam olmadığı ve kısmi belirtilerin devam ettiği görülmüştür. Bu da bipolar bozuklukta atak sıklığı arttıkça atak dönemleri arasında kalıntı belirtilerin varlığının devam ettiğini ve işlevselliği olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Psikotik semptom varlığı erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir. Erken relaps olan BPB-1 grubunda erken relaps olan BPB-2 grubuyla karşılaştırıldığında duygudurumla uyumlu psikotik semptom varlığı, psikotik semptom olmamasına ve duygudurumla uyumsuz psikotik semptom varlığına göre anlamlı olarak daha fazladır. Perlis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çalışmamızın sonuçlarıyla benzer olarak yaşam boyu psikotik semptom varlığı ile relaps riskinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (9). BPB da manik ataklar sırasında daha fazla psikotik semptom yaşandığı bilinmektedir. Literatürde manik hastalarda psikotik semptomun relapsı ve kötü hastalık gidişatını

öngördüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (4,15). Bu da erken relaps olan BPB-1 grubundaki yüksek psikotik semptom oranlarını kısmen açıklayabilir.

Çalışmamızda bipolar bozukluk hastalarında sigara kullanım sıklığı %62,2 olarak bulunmuştur. Bipolar bozukluğu olan bireylerdeki sigara kullanım sıklığının bipolar bozukluğu olmayanlara göre önemli ölçüde daha fazla olduğu bilinmektedir (175). Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluğa sahip bireylerde sigara kullanım yaygınlığının %43 ile %82 arasında değiştiği gösterilmiştir (176). Çalışmamızda da literatürle benzer bir oran bulunmuştur. Bipolar bozukluk belirtilerinin sigara kullanımını başlatma ve sürdürmede etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter salınımının artması ile haz sağlanması, depresyonu olan bireylerde sigaranın self medikasyon (kendi kendini tedavi) amacıyla kullanıldığını düşündürmektedir bu da çalışmamızda bulduğumuz yüksek sigara kullanım sıklığını kısmen açıklamaktadır. Erken relaps olan gruplar karşılaştırıldığında erken relaps olan grupta sigara kullanım sıklığı ve sigara kullananlarda günlük sigara kullanım sayıları daha fazla olsa da bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir. BPB-2 hastalarında erken relaps olan ve olmayanlarda günlük sigara kullanım sayıları arasındaki fark anlamlılığa ulaşmıştır. Erken relaps olan BPB alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. 1904 hastanın dahil edildiği bir çalışmada manik ve depresif atak sayısının ve şiddetinin fazla olmasının, hızlı döngülülüğün, intihar girişiminin, anksiyete bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi psikiyatrik ek tanılarının bulunmasının sigara içimi ile ilişkili olduğu bipolar alt tipler arasında fark olmadığı bildirilmiştir (176). Hastalık şiddetinin daha fazla olduğu ve sık relapsların görüldüğü hızlı döngüye sahip bipolar bozukluk hastalarında da sigara kullanımının daha fazla olduğu gösterilmiştir (177). Bu bulgulara rağmen sigara ve relaps arasındaki ilişki çok yönlü ve karmaşık doğası gereği açıklanmaya muhtaçtır.

BPB-1 ve BPB-2 hastalarında en çok suistimal edilen maddenin alkol olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (178). Bipolar bozukluğa en sık eşlik eden hastalıklar arasında alkol-madde kullanım bozukluğu sıklıkla üçüncü sırada olarak bulunmuştur. BPB hastalarındaki madde kullanım oranı da genel popülasyondan yüksek olmakla beraber alkol kullanım oranı %21,4 ile %54,5 arasında değişmektedir (179). Mevcut çalışmada alkol kullanım oranı %37,8, madde kullanım oranı ise %16,1

olarak bulunmuştur. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise alkol kullanımı/bağımlılığı %4,9 madde kullanımı/bağımlılığı %3,2 olarak bulunmuştur (151). Çalışmamızdaki sonucun Türkiye’de yapılan çalışmalardan yüksek olduğu görülmektedir. Bu da örneklemin seçildiği popülasyonun özellikleri ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında ve BPB alt tiplerde erken relaps olan ve olmayanlar arasında alkol kullanımı ve madde kullanımı açısından fark yoktur. Erken relaps olan BPB-1 hastalarında erken relaps olan BPB-2 hastalarına göre psikoaktif madde kullanım oranı fazla olmasına rağmen fark anlamlı değildir. NIMH verilerine göre BPB-1 hastalarının %41’inde, BPB-2 hastalarının ise %21’inde yaşam boyu madde kullanımı ve/veya madde bağımlılığı öyküsü mevcuttur (179). Literatürde relaps ve alkol-madde kullanımı/bağımlılığının ilişkisi ve bu ilişkinin yönü yeterince net değildir ancak çalışmalarda alkol/madde kullanım bozukluğu olan hastaların remisyona girme süresinin uzadığı, kısa ve uzun dönemde psikososyal işlevselliğinin daha kötü olduğu, tedavi uyumlarının daha kötü olduğu, bu hastalarda relapsları azaltmak için daha yakından takip gerektiği bildirilmiştir (4,180,181).

Çalışmamızda katılımcıların %33,6’sının önce intihar girişiminde, %23,8’inin self-mutilatif eylemde bulunduğu ve %21,7’sinin daha önce adli olaya karıştığı gösterilmiştir. Çalışmamızda erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında ve BPB alt tiplerde erken relaps olan ve olmayanlar arasında intihar girişimi, self-mutilasyon ve adli olay açısından anlamlı fark yoktur. Erken relaps olan BPB-2 hastalarında BPB-1 hastalarına göre intihar girişimi oranı anlamlı olarak daha fazladır. Bipolar bozukluğa sahip hastaların %25 ila %50’ sinin yaşamları boyunca en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu gösterilmiştir (182). Bipolar bozuklukta intihar davranışı; genellikle geçmişteki depresif dönemlerin sayısı, erken hastalık başlangıcı, önceki hastane yatışlarının sayısı ile ilişkilendirilmiştir ve hızlı döngülü bipolar bozukluğu olan hastalar, hızlı döngülü olmayanlara kıyasla daha yüksek bir risk altındadır (183). Ancak BPB’da relaps prediktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda relaps ve intihar giriimi arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur; self-mutilatif eylemlerin ve adli olaylara karışmanın relaps ile ilişkisi araştırılmamıştır (10,78). Self-mutilasyon bipolar bozuklukta maladaptif bir başa çıkma mekanizması olarak sıklıkla karşımıza çıkar. Literatür, BPB-1’in mi yoksa BPB-2’nin mi daha yüksek intihar oranına sahip olduğu

konusunda net olmasa da BPB-2’de daha fazla intihar oranlarını gösteren çalışmalar vardır (184,185). Hastalığın daha ağır bir formunu temsil eden erken relaps olan BPB-2 hastalarındaki yüksek intihar girişimi oranları literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda erken relaps olan grupta psikiyatrik ek tanı ve tıbbi ek tanı varlığı anlamlı olarak daha fazladır. BPB-1 için bakıldığında erken relaps olan grupta tıbbi ek tanı varlığı için anlamlılık devam etmektedir. Erken relaps olan bipolar alt tiplerin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca tek değişkenli lojistik regresyon modelinde, ek psikiyatrik hastalık varlığının erken relaps riskini 2,6 kat artırdığı gösterilmiştir. Literatürde bipolar bozuklukta ek psikiyatrik tanı ve ek tıbbi tanı varlığının tedaviye kötü yanıtla beraber daha olumsuz bir hastalık gidişatı ile ilişkisi gösterilmiştir (8,10). 500 BPB hastasının dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, yaşam boyu herhangi bir anksiyete bozukluğu varlığı hastalığın iyileşme olasılığında azalma, yaşam kalitesinde kötüleşme, daha az süreyle ötimik olma ve intihar girişimi olasılığında artış ile ilişkilendirilmiştir (186). Mevcut herhangi bir anksiyete bozukluğu, önemli ölçüde daha yüksek erken nüksetme riskiyle ilişkilendirilmiştir (101). Perlis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise psikiyatrik komorbiditenin relaps riskini artırmadığı gösterilmiştir (9). BPB-1 hastalarında obezitenin değerlendirildiği bir çalışmada obez olan ve olmayan hastalar arasında, önceki depresif ve manik dönem sayıları, HDDÖ puanları açısından anlamlı farklar gözlenmiştir (187). Çalışma örnekleminin ve yöntemsel farklılıkların bulguları etkileyebileceği ve bu farkları oluşturabileceği göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda ilk atakla ilişkili stresör varlığının erken relapsla ve erken relaps olan bipolar alt gruplar arasında anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada 1 yıllık takip döneminde relaps yaşayanların, yaşamayanlara göre ciddi bir stres etkeni yaşama olasılıkları anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (108). Başlangıçta daha fazla psikososyal stresi olan hastalarda, önemli stresi olmayanlara göre relaps süresi daha kısa bulunmuştur (188). Birçok çalışma, bipolar hastalarda stresli yaşam olayları ile başlangıç ve gidişat arasında bir ilişki bulmuştur ancak bu ilişkinin özgül doğası henüz anlaşılamamıştır. Çalışmamızın tasarımı gereği ilk atakla ilişkili stresörler hasta ve yakınlarından alınan anamnezle geriye dönük tespit edilmeye çalışılmıştır, bu da hatırlama güçlükleri sebebiyle anlamlı bir ilişki saptamamış olmamıza sebep olmuş olabilir.

Örneklemin %62,2'sinin ailesinde herhangi bir ruhsal hastalık bulunurken, ailesinde bipolar bozukluk hastası bulunanların oranı %35,7'di. Erken relaps ile aile öyküsü arasında bir ilişki bulunmadı. Erken relaps olan bipolar alt tipler arasında da aile öyküsü açısından anlamlı bir fark yoktu. Yapılan bir çalışmada 'ailenizin diğer üyelerine bipolar hastalığı teşhisi konuldu mu?' sorusuna katılımcıların %31'i evet yanıtı vermiştir ve aynı çalışmada aile öyküsü olanların sık relapslar yaşadığı gösterilmiştir (74). Bipolar ve unipolar hastaların 1 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada ise birinci dereceden akrabalarındaki affektif bozukluk öyküsü relapsla ilişkili bulunmamıştır (113). Yine bir başka çalışmada benzer şekilde aile öyküsü olan katılımcıların relaps sayısı açısından daha kötü bir gidişat göstereceği hipotezi öne sürülse de çalışmada böyle bir sonuç bulamamışlardır (189). Literatürdeki bu farklılık aile öyküsünün sorgulanma şeklinden, tüm birinci derece biyolojik akrabaları içerecek ve eşler gibi diğerlerini dışlayacak şekilde açık ve net bir şekilde tanımlanmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda aile öyküsü net bir şekilde tanımlanmamış ve aile üyelerinin hastalıkları için raporları içeren bir doğrulama yapılmamıştır.

Çalışmamızda çalışmaya alım esnasında uygulanan CGI-Hastalık şiddeti skorlarının ortalaması $3,55 \pm 1,65$ olarak hesaplanmıştır. Erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında CGI-Hastalık şiddeti, CGI-Yan Etki Şiddeti ve YMDÖ skorlarının ortalamaları birbirine çok yakın bulunmuştur ve aralarında anlamlı bir fark saptanmazken; erken relaps olan grupta HDDÖ skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tek değişkenli olarak değerlendirilen ve tedavi uyumu, HDDÖ skorları, psikiyatrik ek tanı, antidepresan varlığının erken relaps riski üzerine etkisinin beraber değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde de anlamlı olması; HDDÖ skorlarındaki artışın erken relapsın bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermektedir. Tedavi uyumu, HDDÖ skorları, psikiyatrik ek tanı, antidepresan varlığının birlikte değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde HDDÖ skorlarındaki her bir birimlik artış erken relaps riskini 1,077 kat artırmıştır. Yapılan bir çalışmada HDDÖ toplam puanı <4 olan hastaların relaps için önemli ölçüde daha uzun bir süre gösterdiği gösterilmiştir (163). Bir çalışma, bipolar bozukluk hastalarının %69'unun rezidüel depresif belirtilere sahip olduğunu bulmuştur ve bu kalıcı belirtilerin, relaps riskini artırabileceği anlamına gelebileceği belirtilmiştir.

(190). Yapılan bir başka çalışmada remisyonda olan bipolar hastalardaki HDDÖ puanları ile ölçülen subsendromal depresif belirtilerin relaps riskini artırabileceği gösterilmiştir (191). Çalışmamıza dahil edilen bipolar bozukluk hastalarında tam remisyonda olma şartı aranmamıştır. Ancak erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında çalışmaya alım esnasında CGI-hastalık şiddet skorlarında fark yokken erken relaps olan grupta HDDÖ skorlarının yüksek olması, hastalık şiddetinden bağımsız olarak subsendromal-rezidüel depresif belirtilerin olduğunu ve bununda erken relaps riskini artırdığını öngörebilir. BPB-1 alt tipinde erken relaps olan ve olmayanların karşılaştırılmasında HDDÖ skorları erken relaps grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da BPB-1 de rezidüel/subsendromal depresif belirtilerin devam ettiği depresif ağırlıklı bir alt tipin hastalığın daha ağır bir formunu temsil edebileceği görüşünü desteklemektedir (192).

Çalışmamızın örnekleminde elektrokonvülf tedavi (EKT) kullanım öyküsü olanların oranı %21,7 olarak bulunmuştur. Erken relaps ile EKT kullanım öyküsü arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ülkemizde 2012 yılında yapılan bir çalışmada EKT kullanım öyküsü %20,8 olarak bulunmuştur (151).

Çalışmamızda erken relaps olan grupta mevcut antidepresan kullanımı anlamlı olarak daha yüksektir. DDD ve antipsikotik kullanımı açısından erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde mevcut antidepresan kullanımının erken relapsın bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. Bipolar bozukluk hastalarında antidepresanlar sıkça kullanılmasına rağmen, antidepresanın tetiklediği manik/hipomanik atak riski ve depresif relapsları tedavi etmekteki etkinliği sebebiyle kullanımı halen tartışmalı bir konudur. Bipolar bozuklukta artan antidepresan kullanımı ile sık relaps arasındaki karşılıklı ilişki karmaşıktır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyar. Antidepresan kullanımının kendisi relaps riskini artırabileceği gibi, depresif ağırlıklı bir hastalık paterni ve rezidüel depresif belirtilerin remisyon dönemlerinde bile devam etmesinin kendisi de relaps riski ile ilişkilidir (193). Yapılan bir çalışmada antidepresan tedavi, daha uzun iyileşme süresi ve daha erken nüks ile ilişkilendirilmiştir (5). Bir başka çalışmada sık relaps olan katılımcıların duygudurum dengeleyicilerle tedavi edilme olasılığı daha düşük, antidepresanlar veya anksiyolitiklerle tedavi edilme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Relaps riski ve sayısı ile antidepresan tedavi arasında ilişki

kurulamayan çalışmalar da mevcuttur (86,126). Çalışmamızda erken relaps olan BPB-1 grubunda BPB-2 grubuna göre antipsikotik kullanımı anlamlı olarak yüksekken erken relaps olan BPB-2 grubunda da BPB-1 grubuna göre antidepresan kullanımı anlamlı olarak yüksektir. DDD tedavi kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktur. Bir çalışma, antipsikotik kullanımının BPB-1’de BPB-2’ye göre iki kat daha fazla olduğunu bulmuştur. Bununla birlikte, bu farklı reçeteleme deseninin nedenlerini araştırmamıştır (194). Yine aynı çalışmada BPB-1’de ikinci kuşak antipsikotik kullanımı daha fazla hastane yatış sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda BPB-1 ve BPB-2’de erken relaps olan ve olmayanlar arasında tedavi özellikleri açısından fark saptanmamıştır. Çalışmalarda BPB-1 ve BPB-2 arasında antipsikotik kullanımı açısından farklar olabileceğini, ancak kanıtların sınırlı olduğunu göstermektedir. BPB-1’de antidepresan kullanımı antidepresanın tetiklediği manik/hipomanik atak riski nedeniyle sınırlıdır. Kısa vadeli çalışmalar, antidepresanların BPB-2 hastalarındaki depresyon tedavisinde özellikle etkin olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda erken relaps olan ve olmayanlar arasında ve bipolar alt tiplerde; antipsikotik tedavinin türü ve uzun etkili antipsikotik varlığı açısından anlamlı bir fark saptamadık. Erken relaps olan ve olmayan grupların ikisinin de atipik antipsikotik kullanım oranları; tipik+atipik antipsikotik kombinasyonundan daha fazlaydı. Atipik antipsikotiklerin hem manik hem de depresif semptomlar için etkili olması, tipik antipsikotiklere göre daha az yan etkiye neden olması ve araştırmanın yapıldığı kliniğimizde polifarmasiden kaçınılıyorsa bu duruma sebep olmuş olabilir. Bir meta analiz çalışmasında hızlı döngülü veya sık relaps yaşayan hastaların tedavisinde uzun etkili antipsikotik varlığının relaps önleme açısından faydalı olduğu gösterilmiştir (195). Literatürde bipolar bozuklukta antipsikotik türü ve relaps ilişkisinin değerlendirildiği kısıtlı çalışma mevcuttur. Bir çalışma, uygun ilaç tedavisi ve tedaviye yüksek uyuma rağmen, katılımcılarının dörtte birinin aşırı hasta kaldığını ve üçte ikisinin sürekli semptomlar yaşadığını bulmuştur (97).

Çalışmamızda relaps polaritesi ve tedavi ilişkisinin incelenmemiş olması bulguların yorumlanmasını güçleştirmekle beraber bipolar bozukluğun uygun farmakolojik tedaviye rağmen sık relapslarla karakterize doğası sebebiyle tedavi stratejilerinin optimize edilmesi önem arz etmektedir.

5.4. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın sonuçları bazı kısıtlamalar dahilinde değerlendirilmelidir. Kesitsel bir tasarıma sahip olması ve yaşam çizelgesi (life-chart) oluşturulurken bazı bilgilerin hastaların hatırlamasına bağlı olması nedeniyle verilerin bir kısımda hatalar bulunabilir. Hataların önüne geçilebilmesi için veriler hasta kayıtları ve hastaların bakım verenlerinden teyit edilmiş ve tecrübeli klinisyenlerin değerlendirmesiyle minimuma indirilmeye çalışılmıştır. İkinci bir kısıtlılık olarak, örneklem sayısının küçüklüğü düşünülebilir. Bu kısıtlılık istatistiksel anlamlı farklılıkları saptama yeteneğimizi kısıtlamış olabilir.

Çalışmanın bir diğer önemli kısıtlılığı ise, örneklemin seçiminde; görüşmeye engel oluşturacak ve verilerin güvenilirliğini bozacak şiddette affektif ve psikotik semptom varlığının dışlama kriteri olmasına rağmen katılımcılarda tam remisyon kriteri aranmamış olmasıdır.

Bir diğer önemli kısıtlılık ise; sigara, alkol ve psikoaktif madde kullanımı gibi verilerinin değerlendirilmesinin klinisyenlerin görüşlerine göre yapılmış olmasıdır. Bunun yerine çeşitli ölçeklerin kullanılması ile değişkenlerin daha güvenilir dayanakları sağlanabilirdi.

Ayrıca hastaların önceki hastane yatış süreleri, atak dönemlerin süresi gibi bazı değişkenlerin çalışmaya dahil edilmesi çalışmanın sonuçlarının güvenilirliğini artırabilirdi.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

1. Katılımcıların erken relaps oranı %63,6 olarak bulundu. BPB-1'de erken relaps oranı %60,4 ve BPB-2'de erken relaps oranı %70,3'tü. Ancak bipolar alt tipin (BPB-1, BPB-2) erken relapsla anlamlı bir ilişkisi yoktu.
2. Tedavi uyumunun kötü olması erken relapsın güçlü ve tutarlı prediktörü olarak saptandı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde tedavi uyumunun kötü olmasının relaps riskini 2,5 kat artırdığı gösterildi. Tedavi uyumu, HDDÖ skorları, psikiyatrik ek tanı, antidepresan varlığının erken relaps riski üzerine etkisinin beraber değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde de tedavi uyumunun kötü olması erken relaps riskini artırıyordu.
3. Çalışmamızda cinsiyetin bipolar bozuklukta erken relaps ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiş oldu.
4. Eğitim durumunun erken relaps riski ile ilişkisinin olmadığı bulundu.
5. Çalışmamızda BPB hastalarında bekar/ayrılmış/dul olma sıklığı %60,1 olarak bulunmuştur. Erken relaps olan BPB-1 grubunda bekar/ayrılmış/dul olanların oranı erken relaps olan BPB-2 grubundan anlamlı olarak daha fazlaydı.
6. BPB-2 de erken relaps olanlar olmayanlarla karşılaştırıldığında; erken relaps olanlarda meslek sahibi olma oranı anlamlı olarak daha düşüktü.
7. Erken relaps olan ve olmayan gruplar önceki atak sayıları açısından değerlendirildiğinde önceki depresif atak sayısı ve önceki hipomanik atak sayısı erken relaps olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. BPB-1 de erken relaps olanlarda da bu anlamlılık devam ediyordu.
8. Erken relaps olan grupta önceki hastane yatış sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. BPB-1 de erken relaps olanlarda da bu anlamlılık devam ediyordu.
9. Çalışmamızda erken relaps olanlarda ilk atağın depresif polaritede olması, manik veya hipomanik polaritede olmasına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

10. Çalışmamızda BPB-1’de erken relaps olanlarda DPB, MBP’ ye göre göre anlamlı olarak daha fazlaydı.
11. Çalışmamızda erken relaps olanlarda geçmişte karma özellikli epizod varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
12. Erken relaps olan BPB alt tiplerin karşılaştırılmasında BPB-2’de BPB-1’e göre TGS anlamlı olarak daha uzundu.
13. Çalışmamızda erken relaps olan grupta psikiyatrik ek tanı ve tıbbi ek tanı varlığı anlamlı olarak daha fazlaydı. Ayrıca tek değişkenli lojistik regresyon modelinde ek psikiyatrik hastalık varlığının erken relaps riskini 2,6 kat artırdığı gösterildi.
14. Erken relaps olan grupta epizodlar arasında tam düzelme olmaması veya kısmi düzelme olması anlamlı olarak daha fazlaydı.
15. Çalışmamızda CGI-Hastalık Şiddeti, CGI-Yan Etki Şiddeti ve YMDÖ skorları erken relaps olan ve olmayan gruplarda birbirine benzer bulunmuştur. Grupların çalışmaya alınma sırasındaki CGI-hastalık Şiddeti skorları benzer olmasına rağmen erken relaps olan grupta HDDÖ skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tek değişkenli olarak değerlendirilen ve tedavi uyumu, HDDÖ skorları, psikiyatrik ek tanı, antidepresan varlığının erken relaps riski üzerine etkisinin beraber değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde de anlamlı olması; HDDÖ skorlarındaki artışın erken relapsın bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermektedir.
16. Çalışmamızda erken relaps olan grupta mevcut antidepresan kullanımı anlamlı olarak daha yüksekti, DDD ve antipsikotik kullanımı açısından erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark yoktu.
17. Çalışmamızda erken relaps olan ve olmayan gruplar arasında sigara, alkol, psikoaktif madde, intihar girişimleri ve self-mutilasyon açısından anlamlı fark saptanmadı.

6.2. ÖNERİLER

1. Bipolar bozukluk; farmakoterapide önemli ilerlemelere rağmen, tedavi sonuçlarının genellikle kötü olduğu sık relapslarla karakterize bir hastalık olmaya devam etmektedir. Bu nedenle prospektif takip çalışmalarının yapıldığı, daha büyük örneklemelerde relapsın prediktörlerinin belirlenmesi relapsları önleyecek yeni stratejilerin ve sağlık politikalarının geliştirilmesi açısından anlamlı fayda sağlayacaktır.
2. Klinisyen tarafından bipolar depresyonun ve subsendromal depresif belirtilerin manik ataklara kıyasla daha az tanınması, daha az önemsenmesi ve bipolar depresyonun tedavisindeki güçlükler, hastalığının gidişatını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle özellikle bipolar depresyonun tanınması ve tedavisine yönelik yapılacak müdahaleler, bipolar bozuklukta relapsların engellenmesine katkı sağlayacaktır.
3. Bipolar bozukluk ile çalışan klinisyenlerin relaps için risk faktörlerini tanıması sağaltım sürecine fayda sağlayacak ve hastalığın bipolar bozukluğu olan bireyler üzerindeki olumsuz etkisini minimize etmeye ve sosyal işlevselliklerini artırmaya yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Sadock, B.J., Sadock, V.A. (2016). Kaplan & Sadock, Davranış Bilimleri/ Klinik Psikiyatri. Bozkurt, A. (çeviri ed.), (s.347-380). Ankara: Güneş Kitapevi.
2. Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock Lippincott Williams & Wilkins Hagop S AM. Kaplan&Sadock's comprehensive textbook of psychiatry editors, 8 th. Edition., Chapter. In 2009. p. 1559-1575. .
3. Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., Andreasen, N., Clayton, P., & Hirschfeld, R. (1989). Bipolar II illness: course and outcome over a five-year period. *Psychological medicine*, 19(1), 129-141.
4. Tohen, M., Waternaux, C. M., & Tsuang, M. T. (1990). Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archives of general psychiatry*, 47(12), 1106-1111.
5. Tohen, M., Zarate Jr, C. A., Hennen, J., Khalsa, H. M. K., Strakowski, S. M., Gebre-Medhin, P., ... & Baldessarini, R. J. (2003). The McLean-Harvard first-episode mania study: prediction of recovery and first recurrence. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2099-2107.
6. Miller, I. W., Uebelacker, L. A., Keitner, G. I., Ryan, C. E., & Solomon, D. A. (2004). Longitudinal course of bipolar I disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 45(6), 431-440.
7. Tondo, L., Isacsson, G., & Baldessarini, R. J. (2003). Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS drugs*, 17, 491-511.
8. Fenn, H. H., Bauer, M. S., Alshuler, L., Evans, D. R., Williford, W. O., Kilbourne, A. M., ... & Fiore, L. (2005). Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *Journal of Affective Disorders*, 86(1), 47-60.
9. Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., ... & Thase, M. E. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 217-224.
10. Altman, S., Haeri, S., Cohen, L. J., Ten, A., Barron, E., Galynker, I. I., & Duhamel, K. N. (2006). Predictors of relapse in bipolar disorder: a review. *Journal of Psychiatric Practice®*, 12(5), 269-282.

11. Solomon, D. A., Keitner, G. I., Miller, I. W., Shea, M. T., & Keller, M. B. (1995). Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 56(1), 5-13.
12. Kessing, L. V., Hansen, M. G., & Andersen, P. K. (2004). Course of illness in depressive and bipolar disorders: naturalistic study, 1994–1999. *The British Journal of Psychiatry*, 185(5), 372-377.
13. Kessing, L. V., Andersen, P. K., & Mortensen, P. B. (1998). Predictors of recurrence in affective disorder: a case register study. *Journal of affective disorders*, 49(2), 101-108.
14. Kessing, L. V., Hansen, M. G., Andersen, P. K., & Angst, J. (2004). The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life-long perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109(5), 339-344.
15. Gitlin, M. J., Swendsen, J., Heller, T. L., & Hammen, C. (1995). Relapse and impairment in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 152(11), 1635-1640.
16. Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M., Endicott, J., Maser, J., & Klerman, G. L. (1993). The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *The American journal of psychiatry*, 150(5), 720-727.
17. Lewis, L. (2001). Mood disorders: diagnosis, treatment, and support from a patient perspective. *Psychopharmacology bulletin*, 35(4), 186-196.
18. Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M., & Hsu, L. (2004). Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 49(2), 124-138.
19. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara:Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
20. Yeloğlu ÇH. ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2017 Jun 1;41–41.
21. Angst, J., & Sellaro, R. (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 48(6), 445-457.
22. Ceylan, F. P. D. M. E. Genel Klinik Bilgi–Duygudurum Bozuklukları–Tarihçe–Mani ve Depresyon Kavramlarının Oluşumu.
23. American Psychiatric Association.DSM-III. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Pub, Washington;1980.

24. American Psychiatric Association. DSM-5 Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Pub, Washington; 2013.
25. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Pub, Washington; 1994.
26. Vieta, E., Colom, F., Corbella, B., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Benabarre, A., & Gastó, C. (2001). Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disorders*, 3(5), 253-258.
27. Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., ... & Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*, 59(6), 530-537.
28. Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., ... & Keller, M. B. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of general psychiatry*, 60(3), 261-269.
29. Vahip, S. (1999). Araştırmalardan klinik uygulamaya bipolar depresyon tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9(4), 213-221.
30. Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 8(9), 251-269.
31. Işık E (2012) İki uçlu bozukluğun tedavisi. Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılıkta depresif ve İki uçlu bozukluklar. Işık E (editör). Işık U, Işık Taner Y (yrd. Editörler) ,(2013), 321-382.
32. Kessing, L. V. (1998). Recurrence in affective disorder: II. Effect of age and gender. *The British Journal of Psychiatry*, 172(1), 29-34.
33. Arnold, L. M. (2003). Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatric Clinics*, 26(3), 595-620.
34. Viguera, A. C., Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2001). Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disorders*, 3(5), 245-252.
35. Robb, J. C., Young, L. T., Cooke, R. G., & Joffe, R. T. (1998). Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *Journal of Affective Disorders*, 49(3), 189-193.

36. Romans-Clarkson, S. E., Walton, V. A., Herbison, G. P., & Mullen, P. E. (1990). Psychiatric morbidity among women in urban and rural New Zealand: psycho-social correlates. *The British Journal of Psychiatry*, 156(1), 84-91.
37. Kaymaz, N., Krabbendam, L., De Graaf, R., Nolen, W., Ten Have, M., & Van Os, J. (2006). Evidence that the urban environment specifically impacts on the psychotic but not the affective dimension of bipolar disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 41, 679-685.
38. Eid, L., Heim, K., Doucette, S., McCloskey, S., Duffy, A., & Grof, P. (2013). Bipolar disorder and socioeconomic status: what is the nature of this relationship?. *International journal of bipolar disorders*, 1(1), 1-6.
39. Tsuchiya, K. J., Agerbo, E., Byrne, M., & Mortensen, P. B. (2004). Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychological Medicine*, 34(5), 787-793.
40. Schoeyen, H. K., Birkenaes, A. B., Vaaler, A. E., Auestad, B. H., Malt, U. F., Andreassen, O. A., & Morken, G. (2011). Bipolar disorder patients have similar levels of education but lower socio-economic status than the general population. *Journal of affective disorders*, 129(1-3), 68-74.
41. Gültekin, B. K., Kesebir, S., & Tamam, L. (2014). Türkiye'de bipolar bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(2), 199-209.
42. Tsuchiya, K. J., Byrne, M., & Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar disorders*, 5(4), 231-242.
43. Granek, L., Danan, D., Bersudsky, Y., & Osher, Y. (2016). Living with bipolar disorder: the impact on patients, spouses, and their marital relationship. *Bipolar disorders*, 18(2), 192-199.
44. Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 30, 279-292.
45. Marangoni, C., Hernandez, M., & Faedda, G. L. (2016). The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*, 193, 165-174.
46. Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R. M., Cnattingius, S., Lambe, M. P., Yin, L., ... & Hultman, C. M. (2012). Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Archives of general psychiatry*, 69(6), 610-617.

47. Øgendahl, B. K., Agerbo, E., Byrne, M., Licht, R. W., Eaton, W. W., & Mortensen, P. B. (2006). Indicators of fetal growth and bipolar disorder: a Danish national register-based study. *Psychological medicine*, 36(9), 1219-1224.
48. Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine*, 67(1), 1-8.
49. Van Laar, M., Van Dorsselaer, S., Monshouwer, K., & De Graaf, R. (2007). Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population?. *Addiction*, 102(8), 1251-1260.
50. Hunt, G. E., Malhi, G. S., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Sitharthan, T. (2016). Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 206, 321-330.
51. Carmiol, N., Peralta, J. M., Almasy, L., Contreras, J., Pacheco, A., Escamilla, M. A., ... & Glahn, D. C. (2014). Shared genetic factors influence risk for bipolar disorder and alcohol use disorders. *European Psychiatry*, 29(5), 282-287.
52. Freund, N., & Juckel, G. (2019). Bipolar disorder: its etiology and how to model in rodents. *Psychiatric Disorders: Methods and Protocols*, 61-77.
53. Kieseppä, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., & Lönqvist, J. (2004). High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1814-1821.
54. Shih, R. A., Belmonte, P. L., & Zandi, P. P. (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International review of psychiatry*, 16(4), 260-283.
55. Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., & Aubry, J. M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry research*, 109(2), 143-148.
56. Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., ... & Houle, S. (2006). Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(11), 1209-1216.
57. Sanacora, G., Zarate, C. A., Krystal, J. H., & Manji, H. K. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nature reviews Drug discovery*, 7(5), 426-437.

58. Wang, T. Y., Lee, S. Y., Chen, S. L., Chung, Y. L., Li, C. L., Chang, Y. H., ... & Lu, R. B. (2016). The differential levels of inflammatory cytokines and BDNF among bipolar spectrum disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(8), pyw012.
59. Daban, C., Vieta, E., Mackin, P., & Young, A. H. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatric Clinics*, 28(2), 469-480.
60. Maletic, V., & Raison, C. (2014). Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Frontiers in psychiatry*, 5, 98.
61. Sigitova, E., Fišar, Z., Hroudová, J., Cikánková, T., & Raboch, J. (2017). Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 71(2), 77-103.
62. Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., & Ashrafi, M. (2013). Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*, 74(1), 15-25.
63. Kessing, L. V., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2004). Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *Bipolar disorders*, 6(2), 122-129.
64. Joyce, K., Thompson, A., & Marwaha, S. (2016). Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 1-9.
65. Schürhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., Mouren-Siméoni, M. C., Bouvard, M., Allilaire, J. F., & Leboyer, M. (2000). Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness?. *Journal of affective disorders*, 58(3), 215-221.
66. Bauer, M. S., Altshuler, L., Evans, D. R., Beresford, T., Williford, W. O., & Hauger, R. (2005). Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 85(3), 301-315.
67. Martino, D. J., Samamé, C., Ibañez, A., & Strejilevich, S. A. (2015). Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry research*, 226(1), 23-30.
68. Levy, B., & Manove, E. (2012). Functional outcome in bipolar disorder: the big picture. *Depression Research and Treatment*, 2012.
69. Dictionary CE. Glasgow. UK: Harper Collins Publishers 1991.

70. Bromet, E. J., Finch, S. J., Carlson, G. A., Fochtmann, L., Mojtabai, R., Craig, T. J., ... & Ye, Q. (2005). Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 40, 106-113.
71. Bowden, C. L., & Krishnan, A. A. (2004). Pharmacotherapy for bipolar depression: an economic assessment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5(5), 1101-1107.
72. Wyatt, R. J., & Henter, I. (1995). An economic evaluation of manic-depressive illness-1991. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 30, 213-219.
73. Sajatovic, M. (2005). Bipolar disorder: disease burden. *Am J Manag Care*, 11(3 Suppl), S80-84.
74. Lish, J. D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P. C., Price, R. A., & Hirschfeld, R. M. (1994). The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *Journal of affective disorders*, 31(4), 281-294.
75. Martin, D. J., & Smith, D. J. (2013). Is there a clinical prodrome of bipolar disorder? A review of the evidence. *Expert review of neurotherapeutics*, 13(1), 89-98.
76. Cardoso, T., Bauer, I. E., Meyer, T. D., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2015). Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. *Current psychiatry reports*, 17, 1-24.
77. Fisfalen, M. E., Schulze, T. G., DePaulo Jr, J. R., DeGroot, L. J., Badner, J. A., & McMahon, F. J. (2005). Familial variation in episode frequency in bipolar affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(7), 1266-1272.
78. de Dios, C., González-Pinto, A., Montes, J. M., Goikolea, J. M., Saiz-Ruiz, J., Prieto, E., & Vieta, E. (2012). Predictors of recurrence in bipolar disorders in Spain (PREBIS study data). *Journal of affective disorders*, 141(2-3), 406-414.
79. Kessing, L. V., Bolwig, T. G., Andersen, P. K., & Mortensen, P. B. (1998). Recurrence in affective disorder: I. Case register study. *The British Journal of Psychiatry*, 172(1), 23-28.
80. Goldberg, J. F., & Harrow, M. (1994). Kindling in bipolar disorders: a longitudinal follow-up study. *Biological Psychiatry*.
81. Colom, F., Reinares, M., Pacchiarotti, I., Popovic, D., Mazzarini, L., Martínez-Arán, A., ... & Vieta, E. (2010). Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients? A 5-year follow-up post hoc analysis. *Acta Neuropsychiatrica*, 22(2), 50-53.

82. Kessing, L. V. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological medicine*, 28(5), 1027-1038.
83. Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Mueller, T., Lavori, P., & Keller, M. (1995). The likelihood of recurrence in bipolar affective disorder: the importance of episode recency. *Journal of affective disorders*, 33(3), 201-206.
84. Angst, J. (1978). The course of affective disorders: II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 226, 65-73.
85. Kora, K., Saylan, M., Akkaya, C., Karamustafalioglu, N., Tomruk, N., Yasan, A., & Oral, T. (2008). Predictive factors for time to remission and recurrence in patients treated for acute mania: health outcomes of manic episodes (HOME) study. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry, 10(2), 114.
86. Tundo, A., Musetti, L., Benedetti, A., Massimetti, E., Pergentini, I., Cambiali, E., & Dell'Osso, L. (2018). Predictors of recurrence during long-term treatment of bipolar I and II disorders. A 4 year prospective naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*, 225, 123-128.
87. Keller, M. B., Lavori, P. W., Kane, J. M., Gelenberg, A. J., Rosenbaum, J. F., Walzer, E. A., & Baker, L. A. (1992). Subsyndromal symptoms in bipolar disorder: a comparison of standard and low serum levels of lithium. *Archives of General Psychiatry*, 49(5), 371-376.
88. Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Coryell, W., Leon, A. C., Maser, J. D., & Solomon, D. A. (2008). Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Archives of general psychiatry*, 65(4), 386-394.
89. Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychotherapy and psychosomatics*, 78(5), 285-297.
90. Altamura, A. C., Dell'Osso, B., Berlin, H. A., Buoli, M., Bassetti, R., & Mundo, E. (2010). Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 260, 385-391.
91. Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., ... & Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(2), 136-144.
92. Murru, A., Primavera, D., Oliva, M., Meloni, M. L., Vieta, E., & Carpiniello, B. (2015). The role of comorbidities in duration of untreated illness for bipolar spectrum disorders. *Journal of affective disorders*, 188, 319-323.

93. Gaudiano, B. A., Weinstock, L. M., & Miller, I. W. (2008). Improving treatment adherence in bipolar disorder: a review of current psychosocial treatment efficacy and recommendations for future treatment development. *Behavior modification*, 32(3), 267-301.
94. Gutiérrez-Rojas, L., Jurado, D., Martínez-Ortega, J. M., & Gurpegui, M. (2010). Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample. *Journal of affective disorders*, 127(1-3), 77-83.
95. Hassan, M., & Lage, M. J. (2009). Risk of rehospitalization among bipolar disorder patients who are nonadherent to antipsychotic therapy after hospital discharge. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(4), 358-365.
96. Keller, M. B., Lavori, P. W., Coryell, W., Endicott, J., & Mueller, T. I. (1993). Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *The Journal of nervous and mental disease*, 181(4), 238-245.
97. Post, R. M., Denicoff, K. D., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T. M., ... & Nolen, W. A. (2003). Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 680-690.
98. Solomon, D. A., Leon, A. C., Coryell, W. H., Endicott, J., Li, C., Fiedorowicz, J. G., ... & Keller, M. B. (2010). Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 339-347.
99. McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Suppes, T., Keck Jr, P. E., Frye, M. A., Denicoff, K. D., ... & Post, R. M. (2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158(3), 420-426.
100. Amann, B. L., Radua, J., Wunsch, C., König, B., & Simhandl, C. (2017). Psychiatric and physical comorbidities and their impact on the course of bipolar disorder: a prospective, naturalistic 4-year follow-up study. *Bipolar disorders*, 19(3), 225-234.
101. Otto, M. W., Simon, N. M., Wisniewski, S. R., Miklowitz, D. J., Kogan, J. N., Reilly-Harrington, N. A., ... & Pollack, M. H. (2006). Prospective 12-month course of bipolar disorder in outpatients with and without comorbid anxiety disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 189(1), 20-25.
102. Forty, L., Ulanova, A., Jones, L., Jones, I., Gordon-Smith, K., Fraser, C., ... & Craddock, N. (2014). Comorbid medical illness in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 205(6), 465-472.

103. Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Dufour, M. C., Compton, W., ... & Kaplan, K. (2004). Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of general psychiatry*, 61(8), 807-816.
104. Lagerberg, T. V., Ickick, R., Aminoff, S. R., Nerhus, M., Barrett, E. A., Bjella, T. D., ... & Melle, I. (2021). Substance misuse trajectories and risk of relapse in the early course of bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 656912.
105. Scott, J., Colom, F., & Vieta, E. (2007). A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(1), 123-129.
106. Lam, D. H., Watkins, E. R., Hayward, P., Bright, J., Wright, K., Kerr, N., ... & Sham, P. (2003). A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Archives of general psychiatry*, 60(2), 145-152.
107. Martinez, J. M., Marangell, L. B., Simon, N. M., Miyahara, S., Wisniewski, S. R., Harrington, J., ... & Thase, M. E. (2005). Baseline predictors of serious adverse events at one year among patients with bipolar disorder in STEP-BD. *Psychiatric Services*, 56(12), 1541-1548.
108. Cohen, A. N., Hammen, C., Henry, R. M., & Daley, S. E. (2004). Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 82(1), 143-147.
109. Lex, C., Baezner, E., & Meyer, T. D. (2017). Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 208, 298-308.
110. Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., ... & Ayuso-Mateos, J. L. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disorders*, 9(1-2), 103-113.
111. Tohen, M., Hennen, J., Zarate Jr, C. M., Baldessarini, R. J., Strakowski, S. M., Stoll, A. L., ... & Cohen, B. M. (2000). Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 220-228.
112. MacQueen, G. M., Young, L. T., & Joffe, R. T. (2001). A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103(3), 163-170.
113. Staner, L., Tracy, A., Dramaix, M., Genevrois, C., Vanderelst, M., Vilane, A., ... & Mendlewicz, J. (1997). Clinical and psychosocial predictors of recurrence in recovered bipolar and unipolar depressives: a one-year controlled prospective study. *Psychiatry Research*, 69(1), 39-51.

114. Bauwens, F., Pardoën, D., Staner, L., Dramaix, M., & Mendlewicz, J. (1998). Social adjustment and the course of affective illness: A one-year controlled longitudinal study involving bipolar and unipolar outpatients. *Depression and Anxiety*, 8(2), 50-57.
115. Dion, G. L., Tohen, M., Anthony, W. A., & Waternaux, C. S. (1988). Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. *Psychiatric Services*, 39(6), 652-657.
116. López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., ... & Vieta, E. (2010). Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar disorders*, 12(5), 557-567.
117. Tham, A., Engelbrektson, K., Mathe, A. A., Johnson, L., Olsson, E. A., & Aberg-Wistedt, A. (1997). Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58(1), 26-29.
118. Kim, E. Y., & Miklowitz, D. J. (2004). Expressed emotion as a predictor of outcome among bipolar patients undergoing family therapy. *Journal of affective disorders*, 82(3), 343-352.
119. Perlick, D. A., Rosenheck, R. A., Clarkin, J. F., Maciejewski, P. K., Sirey, J., Struening, E., & Link, B. G. (2004). Impact of family burden and affective response on clinical outcome among patients with bipolar disorder. *Psychiatric services*, 55(9), 1029-1035.
120. Priebe, S., Wildgrube, C., & Müller-Oerlinghausen, B. (1989). Lithium prophylaxis and expressed emotion. *The British Journal of Psychiatry*, 154(3), 396-399.
121. Ernst, C. L., & Goldberg, J. F. (2004). Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 82(1), 21-27.
122. Vázquez, G. H., Holtzman, J. N., Lolich, M., Ketter, T. A., & Baldessarini, R. J. (2015). Recurrence rates in bipolar disorder: systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1501-1512.
123. Perlis, R. H., Dennehy, E. B., Miklowitz, D. J., DelBello, M. P., Ostacher, M., Calabrese, J. R., ... & Sachs, G. (2009). Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar disorders*, 11(4), 391-400.
124. ALI, N., Ali, J., Ali, H., RASOOL, D. G., & Usman, M. (2022). Relapse Rate Of Bipolar Disorder. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 5550-5559.

125. Dell'Osso, B., Cafaro, R., & Ketter, T. A. (2021). Has Bipolar Disorder become a predominantly female gender related condition? Analysis of recently published large sample studies. *International journal of bipolar disorders*, 9(1), 1-7.
126. Fekadu, A., Kebede, D., Alem, A., Fekadu, D., Mogga, S., Negash, A., ... & Shibre, T. (2006). Clinical outcome in bipolar disorder in a community-based follow-up study in Butajira, Ethiopia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(6), 426-434.
127. Baldassano, C. F., Marangell, L. B., Gyulai, L., Nassir Ghaemi, S., Joffe, H., Kim, D. R., ... & Cohen, L. S. (2005). Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar disorders*, 7(5), 465-470.
128. Ceglie, G., Di Mauro, M., Tarissi De Jacobis, I., De Gennaro, F., Quaranta, M., Baronci, C., ... & Palumbo, G. (2019). Gender-related differences in sickle cell disease in a pediatric cohort: a single-center retrospective study. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6, 140.
129. Lieberman, D. Z., Massey, S. H., & Goodwin, F. K. (2010). The role of gender in single vs married individuals with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 51(4), 380-385.
130. Stefos, G., Bauwens, F., Staner, L., Pardoen, D., & Mendlewicz, J. (1996). Psychosocial predictors of major affective recurrences in bipolar disorder: a 4-year longitudinal study of patients on prophylactic treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93(6), 420-426.
131. Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B. P., Hlastala, S. A., Luther, J. F., Sherrill, J. T., ... & Kupfer, D. J. (2000). Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychological medicine*, 30(5), 1005-1016.
132. Cretu, J. B., Culver, J. L., Goffin, K. C., Shah, S., & Ketter, T. A. (2016). Sleep, residual mood symptoms, and time to relapse in recovered patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 190, 162-166.
133. Perry, A., Tarrier, N., Morriss, R., McCarthy, E., & Limb, K. (1999). Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *Bmj*, 318(7177), 149-153.
134. Altman, E. S., Rea, M. M., Mintz, J., Miklowitz, D. J., Goldstein, M. J., & Hwang, S. (1992). Prodromal symptoms and signs of bipolar relapse: a report based on prospectively collected data. *Psychiatry research*, 41(1), 1-8.
135. Elanjithara, T. E., Frangou, S., & McGuire, P. (2011). Treatment of the early stages of bipolar disorder. *Advances in psychiatric treatment*, 17(4), 283-291.

136. Guy, W. C. G. I. (1976). Clinical global impression. Assessment manual for Psychopharmacology, 217-222.
137. Akdemir, A., ÖRSEL, D. S., DAĞ, İ., TÜRKÇAPAR, M. H., İŞCAN, N., & ÖZBAY, H. (1996). Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251-259.
138. Karadağ, F., Oral, T., Yalcin, F. A., & Erten, E. (2002). Reliability and validity of Turkish translation of young mania rating scale. *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*, 13(2), 107-114.
139. Leverich, G. S., & Post, R. M. (1998). Life charting of affective disorders. *Cns Spectrums*, 3(5), 21-37.
140. Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., & Sanchez-Moreno, J. (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 93(1-3), 13-17.
141. Liu, Y., Yang, X., Gillespie, A., Guo, Z., Ma, Y., Chen, R., & Li, Z. (2019). Targeting relapse prevention and positive symptom in first-episode schizophrenia using brief cognitive behavioral therapy: A pilot randomized controlled study. *Psychiatry research*, 272, 275-283.
142. Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D. E., Salkever, D., Slade, E. P., Peng, X., & Conley, R. R. (2010). The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. *BMC psychiatry*, 10, 1-7.
143. Tang, C. H., Hsieh, M. H., Hung, S. T., Lee, I. H., Lin, Y. J., & Yang, Y. K. (2010). One-year post-hospital medical costs and relapse rates of bipolar disorder patients in Taiwan: a population-based study. *Bipolar disorders*, 12(8), 859-865.
144. Baldessarini, R. J., Salvatore, P., Khalsa, H. M., Imaz-Etxeberria, H., Gonzalez-Pinto, A., & Tohen, M. (2012). Episode cycles with increasing recurrences in first-episode bipolar-I disorder patients. *Journal of affective disorders*, 136(1-2), 149-154.
145. Leverich, G. S., Post, R. M., Keck Jr, P. E., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Kupka, R. W., ... & Luckenbaugh, D. (2007). The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *The Journal of pediatrics*, 150(5), 485-490.
146. Hamshere, M. L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Jones, L., Caesar, S., Fraser, C., ... & Smith, D. J. (2009). Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *Journal of affective disorders*, 116(1-2), 23-29.

147. Lin, P. I., McInnis, M. G., Potash, J. B., Willour, V., MacKinnon, D. F., DePaulo, J. R., & Zandi, P. P. (2006). Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 240-246.
148. Geoffroy, P. A., Etain, B., Jamain, S., Bellivier, F., & Leboyer, M. (2013). Early onset bipolar disorder: validation from admixture analyses and biomarkers. *Can J Psychiatry*, 58(4), 240-8.
149. Grover, S., Nehra, R., & Thakur, A. (2017). Bipolar affective disorder and its impact on various aspects of marital relationship. *Industrial psychiatry journal*, 26(2), 114.
150. Grover, S., Chakrabarti, S., Ghormode, D., & Dutt, A. (2015). A comparative study of caregivers' perceptions of health-care needs and burden of patients with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Nordic journal of psychiatry*, 69(8), 629-636.
151. Akkaya, C., Altın, M., Kora, K., Karamustafaloğlu, N., Yaşan, A., Tomruk, N., & Kurt, E. (2012). Türkiye'de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 22(1), 31-42.
152. Judd, L. L., Schettler, P. J., Solomon, D. A., Maser, J. D., Coryell, W., Endicott, J., & Akiskal, H. S. (2008). Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *Journal of affective disorders*, 108(1-2), 49-58.
153. Shippee, N. D., Shah, N. D., Williams, M. D., Moriarty, J. P., Frye, M. A., & Ziegenfuss, J. Y. (2011). Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: results from a nationally representative sample. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9, 1-9.
154. Kessler, R. C., Akiskal, H. S., Ames, M., Birnbaum, H., Greenberg, P., . A, R. M., ... & Wang, P. S. (2006). Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. *American journal of psychiatry*, 163(9), 1561-1568.
155. Li, C., Chen, C., Qiu, B., & Yang, G. (2014). A 2-year follow-up study of discharged psychiatric patients with bipolar disorder. *Psychiatry research*, 218(1-2), 75-78.
156. Dickerson, F. B., Boronow, J. J., Stallings, C. R., Origoni, A. E., Cole, S., & Yolken, R. H. (2004). Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatric Services*, 55(1), 54-58.

157. Weissman, M. M., & Myers, J. K. (1978). Affective disorders in a US urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey. *Archives of General Psychiatry*, 35(11), 1304-1311.
158. Bagley, C. (1973). Occupational class and symptoms of depression. *Social Science & Medicine* (1967), 7(5), 327-340.
159. Üstündağ, M. F., & Kesebir, S. (2013). İki uçlu bozuklukta içselleştirilmiş damgalanma: Klinik özellikler, yaşam kalitesi ve tedaviye uyum ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 24, 1-8.
160. Russell, S. J., & Browne, J. L. (2005). Staying well with bipolar disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(3), 187-193.
161. Hendrick, V., Altshuler, L. L., Gitlin, M. J., & Hammen, C. (2000). Gender and bipolar illness. *The Journal of clinical psychiatry*, 61(5), 7623.
162. Angst, J., Gamma, A., Sellaro, R., Lavori, P. W., & Zhang, H. (2003). Recurrence of bipolar disorders and major depression: a life-long perspective. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 253, 236-240.
163. Degenhardt, E. K., Gatz, J. L., Jacob, J., & Tohen, M. (2012). Predictors of relapse or recurrence in bipolar I disorder. *Journal of affective disorders*, 136(3), 733-739.
164. Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Violi, C. (2014). First-episode types in bipolar disorder: Predictive associations with later illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(5), 383-392.
165. O'Connell, R. A., Mayo, J. A., Eng, L. K., Jones, J. S., & Gabel, R. H. (1985). Social support and long-term lithium outcome. *The British Journal of Psychiatry*, 147(3), 272-275.
166. Kulhara, P., Basu, D., Mattoo, S. K., Sharan, P., & Chopra, R. (1999). Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: long-term outcome and its psychosocial correlates. *Journal of affective disorders*, 54(1-2), 87-96.
167. Kessler, R. C., Rubinow, D. R., Holmes, C., Abelson, J. M., & Zhao, S. (1997). The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological medicine*, 27(5), 1079-1089.
168. MacQueen, G. M., Young, L. T., Robb, J. C., Marriott, M., Cooke, R. G., & Joffe, R. T. (2000). Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(5), 374-381.

169. Sportiche, S., Geoffroy, P. A., Brichant-Petitjean, C., Gard, S., Khan, J. P., Azorin, J. M., ... & Bellivier, F. (2017). Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(5), 524-530.
170. Baldessarini, R. J., Undurraga, J., Vázquez, G. H., Tondo, L., Salvatore, P., Ha, K., ... & Vieta, E. (2012). Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 293-302.
171. Daban, C., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., García-Amador, M., & Vieta, E. (2006). Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 47(6), 433-437.
172. Turvey, C. L., Coryell, W. H., Arndt, S., Solomon, D. A., Leon, A. C., Endicott, J., ... & Akiskal, H. (1999). Polarity sequence, depression, and chronicity in bipolar I disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 187(3), 181-187.
173. Belizario, G. O., Gigante, A. D., de Almeida Rocca, C. C., & Lafer, B. (2017). Cognitive impairments and predominant polarity in bipolar disorder: a cross-sectional study. *International journal of bipolar disorders*, 5, 1-6.
174. Işık, E. (2013). İki uçlu bozuklukta psikofarmakolojik tedavinin gerekçeleri, genel tedavi ilkeleri ve uygulama biçimleri. *Journal of Mood Disorders*, 3(5).
175. Heffner, J. L., Strawn, J. R., DelBello, M. P., Strakowski, S. M., & Anthenelli, R. M. (2011). The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar disorders*, 13(5-6), 439-453.
176. Waxmonsky, J. A., Thomas, M. R., Miklowitz, D. J., Allen, M. H., Wisniewski, S. R., Zhang, H., ... & Fossey, M. D. (2005). Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *General hospital psychiatry*, 27(5), 321-328.
177. Schneck, C. D., Miklowitz, D. J., Calabrese, J. R., Allen, M. H., Thomas, M. R., Wisniewski, S. R., ... & Sachs, G. S. (2004). Phenomenology of rapid-cycling bipolar disorder: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1902-1908.
178. Chengappa, K. R., Levine, J., Gershon, S., & Kupfer, D. J. (2000). Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disorders*, 2(3), 191-195.

179. Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *Jama*, 264(19), 2511-2518.
180. GOLDBERG, J. F. (2001). Bipolar disorder with comorbid substance abuse: diagnosis, prognosis, and treatment. *Journal of Psychiatric Practice*®, 7(2), 109-122.
181. Tohen, M., Greenfield, S. F., Weiss, R. D., Zarate, C. A., & Vagge, L. M. (1998). The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review. *Harvard Review of Psychiatry*, 6(3), 133-141.
182. Treuer, T., & Tohen, M. (2010). Predicting the course and outcome of bipolar disorder: a review. *European Psychiatry*, 25(6), 328-333.
183. Miller, J. N., & Black, D. W. (2020). Bipolar disorder and suicide: a review. *Current psychiatry reports*, 22, 1-10.
184. Novick, D. M., Swartz, H. A., & Frank, E. (2010). Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar disorders*, 12(1), 1-9.
185. Kawa, I., Carter, J. D., Joyce, P. R., Doughty, C. J., Frampton, C. M., Elisabeth Wells, J., ... & Olds, R. J. (2005). Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar disorders*, 7(2), 119-125.
186. Simon, N. M., Otto, M. W., Wisniewski, S. R., Fossey, M., Sagduyu, K., Frank, E., ... & STEP-BD Investigators. (2004). 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*, 161(12), 2222-2229.
187. Fagiolini, A., Kupfer, D. J., Houck, P. R., Novick, D. M., & Frank, E. (2003). Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 112-117.
188. De Dios, C., Ezquiaga, E., Agud, J. L., Vieta, E., Soler, B., & García-López, A. (2012). Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. *Journal of affective disorders*, 143(1-3), 160-165.
189. Cusin, C., Serretti, A., Lattuada, E., Mandelli, L., & Smeraldi, E. (2000). Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. *Psychiatry research*, 97(2-3), 217-227.

190. Grover, S., Chakrabarti, S., & Sahoo, S. (2020). Prevalence and clinical correlates of residual symptoms in remitted patients with bipolar disorder: An exploratory study. *Indian Journal of Psychiatry*, 62(3), 295.
191. Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Lahuerta, J., Zaragoza, S., & EDHIPO Group. (2008). Subsyndromal depressive symptoms in patients with bipolar and unipolar disorder during clinical remission. *Journal of Affective Disorders*, 107(1-3), 169-174.
192. Thunedborg, K., Black, C. H., & Bech, P. (1995). Beyond the Hamilton depression scores in long-term treatment of manic-melancholic patients: prediction of recurrence of depression by quality of life measurements. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 64(3-4), 131-140.
193. Hooshmand, F., Do, D., Shah, S., Gershon, A., Park, D. Y., Yuen, L. D., ... & Ketter, T. A. (2019). Antidepressants have complex associations with longitudinal depressive burden in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 246, 836-842.
194. Park, D. Y., Goffin, K. C., Shah, S., Yuen, L. D., Holtzman, J. N., Hooshmand, F., ... & Ketter, T. A. (2016). Differential prevalence and demographic and clinical correlates of second-generation antipsychotic use in bipolar I versus bipolar II disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 76, 52-58.
195. Kishi, T., Oya, K., & Iwata, N. (2016). Long-acting injectable antipsychotics for prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(9), pyw038.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Zeliha Nur METİN

İletişim Adresi:

II. Eğitim

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (2012-2018)

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (2019-2023)

III. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Psikiyatri Derneği

9. EKLER

EK-1: ARAŞTIRMA ETİK KURUL BELGESİ



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

21.04.2022

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 21.04.2022

TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)

TOPLANTI NO : 2022/05

PROJE/ KARAR NO : 2022-130 (Değerlendirilme Tarihi: 21.04.2022)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Özcan UZUN'un sorumlu araştırmacı, Arş. Gör. Dr. Zeliha Nur BÜLBÜL'ün yardımcı araştırmacı olduğu, 2022/130 kayıt numaralı, "**Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Erken Relaps ile İlişkili Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerin Belirlenmesi**" başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Adı Soyadı ve Görev Yeri	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Gülhane Anestezi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Gülhane Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR (Gülhane Üroloji. Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR (Enstitü Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik ve Nükleer Savunma Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Gülhane Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
6	Prof. Dr. Suat DOĞANCI (Gülhane Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
7	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN (Gülhane Genel Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI (Gülhane Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
9	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM (Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
10	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
11	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANİ (Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Sekreter	
12	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
13	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
14	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY (Gülhane Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
15	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL (Gülhane Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

EK-2: TUEK BELGESİ



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE SAĞI TIP
UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)
07/03/2022 15:47 - E-50687469 - 779 - 134



Sayı : E-50687469-779
Konu : Araştırma İzni (Dr. Zeliha Nur
BÜLBÜL)

Sayın : Dr. Zeliha Nur BÜLBÜL
(Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği Birimi)

“Bipolar Bozukluk Tanılı Hastalarda Erken Relaps İle İlişkili Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerin Belirlenmesi” başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 03.03.2022 tarih ve 4 no’lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Elektronik Kodu: 44767- E17-4810- 18-03-2022-47367 Belge Doğrulama Adresi: http://www.saglik.gov.tr/saglik_bakanligi_ebya
General Dr. İbrahim Sağlam Cd. Etik ARGE/TUEK Birimi Belge Kim: Dilek MENAY
Telefon: Faks No: Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.
e-Posta: dilek.menay@saglik.gov.tr İnternet Adresi: Telefon No: (0 312) 304 61 05
<http://www.gulhaneah.saglik.gov.tr/>



EK-3: TEZ KONUSU ONAY BELGESİ

Evrak Tarih ve Sayısı: 04.03.2022-109991



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--109991
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

04.03.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 03.03.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 93 (doksan üç) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Cüneyt GÖKSOY
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı
Başkanlığına
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSNBFJV0UP* Pin Kodu : 95392
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



S.No	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	AÇIKLAMA
40	Dr.Gül Özlem AKGÜL	Ankara Şehir SUAM	Spinal Anestezi sonrası gelişen hipotansiyonu öngörmeye dalga değişkenlik indeksi ve internal juguler ven kollapsibilite indeksi ölçümü yöntemlerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
41	Dr. Seda YILMAZER	Ankara Şehir SUAM	Türkiye’de Aile Hekimliği Asistanları ve uzmanlarının kendi bölümlerine bakışları ve bu bölümü seçerken düşündükleri kariyer planları	Kabul Edildi.
42	Dr.Damla TOSUN	Ankara Şehir SUAM	Femur Kırığı Ameliyatlarında Uygulanan Fasya İliaka Kompartman Bloğunda İki fraklı yaklaşımın karşılaştırılması	Kabul Edilmedi: Tez Onay Formu ve iki adet Hakem Değerlendirme Formu üst yazı ekinde bulunmadığından değerlendirme yapılamamıştır. Başvurunun ilgili formlarla yeniden yapılması gerekmektedir.
43	Dr.Ali AVŞAR	GTF Aile Hek.AD.Bşk.lığı	Diyabetik ayak gelişen hastalarda sağlık okuryazarlığı düzeyi ile diyabetik ayak bilgi, tutum ve davranışları arasındaki ilişkinin incelenmesi	Kabul Edildi.
44	Dr. Zeliha Nur BÜLBÜL	GTF Ruh. Sağ ve Hst AD.Bşk.lığı	Bipolar bozukluk tanılı hastalarda erken replaks ile ilişkili klinik ve sosyodemografik özelliklerin belirlenmesi	Kabul Edildi.
45	Dr. Baran BUCAĞA	Ankara Sağlık SUAM	Nazal mukozası hasarlanan rat modelinde topikal antibiyotik emdirilmiş cutanplast’ın yara iyileşmesi üzerine etkisi	Kabul Edildi.
46	Dr. Melike MERT	Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları SUAM	Epitelial over kanseri hastalarının hastalarında postoperatif ilk 30 gün içinde hastaneye yeniden kabul sebepleri nelerdir ve sağkalım üzerinde etkisi var mıdır?"	Kabul Edildi.
47	Dr. Bekir ÇOKER	GTF Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mik AD Bşk.lığı	2018-2022 yılları arasında Covid-19 önoesi ve sonrası dönemde kan kültür isteklerinin ve saptanan üremelerinin çeşitli parametreler yönünden incelenmesi	Kabul Edildi.
48	Dr.Kürşat GÜMÜŞ	GTF Acil Tıp AD.Bşk.k.lığı	Santral venöz kateterizasyon işleminde simülasyon destekli tam öğrenmeye dayalı eğitim modelinin etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
49	Dr.Sıdika GÜLLÜ	Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM	Nondiyabetik hipertansif hastalarda spot idrar sodyum potasyum oranının arteriyel stiftles ve proteinüri ile ilişkisi	Kabul Edilmedi: Tez Onay Formu ve iki adet Hakem Değerlendirme Formu üst yazı ekinde bulunmadığından değerlendirme yapılamamıştır. Başvurunun ilgili formlarla yeniden yapılması gerekmektedir.
50	Dr. Burak KAYA	GTF Adli Tıp AD.Bşk.lığı	İşitme kayıplarının Adli Tıp açısından değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
51	Dr. Oğuzhan TOKUR	Ankara Sağlık SUAM	Maliğnite açısından şüpheli aksillar lenf nodlarının değerlendirilmesinde Super Mikrovasküler Görüntüleme (SMI) yönteminin katkısı	Kabul Edildi.
52	Dr. Fatih SERİN	Ankara Sağlık SUAM	Sağlıklı erişkin bireylerde tükürük kortizolünün biyolojik varyasyonunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
53	Dr. Çağrı ÖZCAN	Ankara Sağlık SUAM	Normal popülasyonda yaş ve cinsiyete göre mikokardiyal T1,T2, T2* zamanları ile sentetik ECV değerlerinin belirlenmesi ve fonksiyonel analiz verileri ile ilişkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
54	Dr. Didem ÖZKAN	Ankara Dışkapı Beyazıt SUAM	2018-2021 yılları arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kan kültürü ve alt solunum yolu örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık verileri ve direnç profiline Covid-19 pandemisinin etkisi	Kabul Edildi.
55	Dr. Ayşe ERSOY	Ankara Dışkapı Beyazıt SUAM	Akut dekompanse karaciğer yetmezliği ile acil servise başvuran siroz hastalarında mortalite öngörücü olarak 4 farklı skorlama sisteminin karşılaştırılması:MELD, CHILD, PUGH, CLIF-C, ACLF, ve CLIF, SOFA	Kabul Edildi.

EK-4: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Bipolar Bozukluk tanılı hastalarda erken relaps ile ilişkili klinik ve sosyodemografik özelliklerin belirlenmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Özcan Uzun

Diğer Araştırmacıların Adı: Araştırma Görevlisi Dr. Zeliha Nur BÜLBÜL

Destekleyici (varsa):

“Bipolar Bozukluk tanılı hastalarda erken relaps ile ilişkili klinik ve sosyodemografik özelliklerin belirlenmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde bipolar bozukluk hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Dr. Özcan Uzun sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- *Araştırmanın amacı; Bipolar bozuklukta nüksü etkileyen klinik ve sosyodemografik özellikleri saptamak ve engellenebilecek nüks etkenlerini belirlemektir.*
- *Çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı; çalışmaya Gülhane Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran gönüllü bipolar bozukluk hastalar dahil edilecektir. Araştırmanın örneklemini 143 bipolar bozukluk hastası oluşturmaktadır.*

Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışmanın hangi yöntemlerle gerçekleştirileceği; çalışmaya dahil olmayı kabul etmeniz durumunda muayeneniz sırasında size hastalığınız ve sosyal hayatınızla ilgili sorular sorulacaktır. Muayene sonrasında sizden bazı anketleri doldurmanız istenecektir.
- Araştırmanın süresi; etik kurul onayının alınmasından itibaren 12 ay içerisinde bitirilmesi planlanmıştır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Örnek:

1. Çalışmaya dahil olmanız durumunda sizi herhangi bir risk veya rahatsızlık beklememektedir.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Bipolar bozukluk hastalığının nüks sebepleri belirlenecek ve nüksün engellenmesini sağlayabilecek etkenlere müdahaleler kolaylaşacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Zeliha Nur BÜLBÜL

GÖREVI : Araştırma Görevlisi

TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Gülhane Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Özcan Uzun tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Zeliha Nur BÜLBÜL, Gülhane Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, den arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-5: OLGU RAPOR FORMU

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:

Örneklem No:

Görüşmeci:

1. Hastanın adı soyadı.....:
2. Yaş.....:
3. Cinsiyet.....:
4. Medeni Durum.....:
5. Meslek.....:
6. Çalışma Durumu.....:
7. Kaç yıl eğitim gördüğü.....:
8. Yaşadığı yer.....:
9. Kimle yaşıyor.....:
10. Ekonomik Durum.....:
11. Günlük Sigara adeti.....:
12. Alkol.....:
13. Madde.....:
14. İntihar girişimi.....:
15. Self-mutilatif eylem.....:
16. Adli olay

SOYGEÇMİŞ

1. Ailede ruhsal hastalık
2. Ailede bipolar bozukluk
3. Ailede intihar.....:

DUYGUDURUM BOZUKLUĞU KLİNİK ÖZELLİKLERİ-İLK ATAK

1. İlk atak yaşı
2. İlk tedavi yaşı.....
3. Tedavisiz geçen süre.....
4. İlk epizod polaritesi.....
5. Ortaya çıkışta yaşam olayı.....

DUYGUDURUM BOZUKLUĞU KLİNİK ÖZELLİKLERİ-GENEL

1. Geçmiş epizod sayısı:
Mani.....
Depresyon.....
Hipomani.....
2. Epizodlar arası tam düzelme.....
3. Toplam hastalık süresi.....
4. Baskın epizod polaritesi.....
5. Hastanede yatış sayısı.....
6. Psikotik özellik.....
7. Yaşam boyu psikiyatrik tanısı.....
8. Genel tıbbi durumda hastalık öyküsü.....
9. Karma özellikli epizod.....
10. Daha önce EKT almış mı.....
11. Geçmiş tedavileri.....
12. Mevcut tedavisi.....
13. Geçmiş tedavi uyumu.....

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| 1. Normal, hasta değil | ☐ |
| 2. Hastalık sınırında | ☐ |
| 3. Hafif düzeyde hasta | ☐ |
| 4. Orta düzeyde hasta | ☐ |
| 5. Belirgin düzeyde hasta | ☐ |
| 6. Ağır hasta | ☐ |
| 7. Çok ağır hasta | ☐ |

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

- | | |
|---|--------------------------|
| 1. Hiç yok | ☐ |
| 2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor | ☐ |
| 3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor | ☐ |
| 4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor | ☐ |

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 söyleme

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 inkar ediyor

5) İrritabilite

- 0. Yok
- 2. Kendisi arttığını belirtiyor
- 4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan irritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
- 6. Görüşme sırasında sıklıkla irritabl, 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, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, iş birliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkâr
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor, 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) İğr

0. İğrs 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 inkâr ediyor.



HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

+HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Gece yarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, müteredit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psikik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Ilımlı
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
- 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriakhk

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
- B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
 - 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
 - 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru: