

T.C
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Bir Üniversite Kliniğinde Bipolar Affektif Bozukluk Seyri ve İlişkili Etmenler, 30 Yıllık Retrospektif İzlem Çalışması

Dr. Gökhan ÖZPOLAT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. ELİF ORAL

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 29.12.2016 tarih ve 1600315743 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Gökhan ÖZPOLAT'ın “Bir Üniversite Kliniğinde Bipolar Affektif Bozukluk Seyri ve İlişkili Etmenler, 30 Yıllık Retrospektif İzlem Çalışması” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 13.01.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Yrd. Doç. Dr. Halil ÖZCAN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Elif ORAL
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Hacer AKGÜL CEYHUN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Jüri Üyesi

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 17.03.2015 tarih ve 112 sayılı yazısı ile “ **Bir Üniversite Kliniğinde Bipolar Affektif Bozukluk Seyri ve İlişkili Etmenler, 30 Yıllık Retrospektif İzlem Çalışması** ” konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Gökhan ÖZPOLAT tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na görüşülmüş ve 16.10.2015 tarih ve 7 sayılı oturumunun 22 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'na 09.09.2015 tarih ve 3 sayılı oturumunun 28 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR.....	viii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bipolar Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.3.2 Cinsiyet ve Yaş	5
2.3.3. Başlangıç Yaşı	5
2.3.4. Aile Öyküsü	6
2.3.5. Sosyoekonomik Durum	6
2.3.6. Medeni Durum	6
2.3.7. Eşlik Eden Bozukluklar	6
2.4. Etyoloji	6
2.4.1. Genetik	7
2.4.2. Nörohormonal Anormallikler ve Biyokimyasal Nedenler	7
2.4.3. HPA Eksen Disfonksiyonu	7
2.4.4. HPT Ekseni ve Hızlı Döngü	8
2.4.5. Yapısal Beyin Farklılıkları	8
2.4.6. Psikososyal Faktörler ve Psikodinamik Açıklamalar	8
2.5. BAB Tanı Ölçütleri	9
2.5.1. Hipomanik Dönem Klinik Özellikleri ve Tanı Ölçütleri.....	9
2.5.2. Manik Dönem Klinik Özellikleri ve Tanı Ölçütleri.....	10
2.5.3. Depresif Dönem Klinik Özellikleri ve Tanı Ölçütleri	11
2.5.4. Karma Dönem Klinik Özellikleri ve Tanı Ölçütleri.....	12
2.5.5. Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk	13
2.5.6. Mevsimsellik.....	13
2.6. BAB’da Klinik Gidiş	14

2.7. Tedavi.....	16
2.7.1. Mani/Hipomani ve Karma Dönem Tedavisi	16
2.7.2. Depresif Dönem Tedavisi	17
2.8. Duygudurum Dengeleyiciler	18
2.8.1. Lityum	18
2.8.2. Valproat.....	19
2.8.3. Karbamazepin	20
2.8.4. Lamotrijin	21
2.9. Antipsikotikler	22
2.9.1. Tipik Antipsikotikler	22
2.9.2. Atipik Antipsikotikler.....	24
2.9.2.1. Olanzapin	24
2.9.2.2. Ketiapin	25
2.9.2.3. Risperidon	26
2.9.2.4. Aripiprazol	27
2.9.2.5. Ziprasidon.....	28
2.9.2.6. Klozapin.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	31
4.2. Öz Geçmiş ve Soy Geçmiş Özellikleri.....	32
4.3. Hastalık Dönem Özellikleri	33
4.4. Hastalık Süreci İle İlgili Özellikler.....	35
4.5. Hastalık Dönemlerini Tetikleyen Nedenler	38
4.6. BAB Tedavisinde Kullanılan İlaç Sınıfları	39
4.6.1. DDD Kullanımı	39
4.6.2. Antipsikotik Kullanımı	42
4.6.3. Antidepresan Kullanımı.....	47
4.7. İstem Dışı İntramüsküler Sedasyon (Kimyasal Tespit) ve Mekanik Tespit	50
4.7.1. İstem Dışı İntramüsküler Sedasyon (Kimyasal Tespit)	50
4.7.2. Mekanik Tesbit.....	53
4.8. Özkıyım Girişimi	56
4.9. Yan Etkiler	63

5.TARTIşMA.....	77
6. SONUÇLAR.....	94
7. KAYNAKLAR	97
8.EKLER.....	129



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. BAB tanıli hastaların sosyodemografik özellikleri	31
Tablo 2. Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar	32
Tablo 3. Eşlik eden medikal hastalıklar	32
Tablo 4. Ailede görülen psikiyatrik bozukluklar	33
Tablo 5. İlk dönem tanılarının dağılımı.....	34
Tablo 6. Cinsiyete göre ilk dönem tanılarının dağılımı.....	34
Tablo 7. Hastalık dönem tanılarının dağılımı	34
Tablo 8. Hastalık dönem tanılarının cinsiyete göre dağılımı	34
Tablo 9. Cinsiyete göre hastalık dönem tanılarının dağılımı	35
Tablo 10. Hastalık süreci ile ilgili özellikler.....	35
Tablo 11. Hastalık süreci ile ilgili özelliklerin cinsiyet ile ilişkisi	36
Tablo 12. Epizot sonlanım şeklinin cinsiyet ile olan ilişkisi.....	36
Tablo 13. Hastalık başlangıç yaşı, epizot yaşı ve yatış süresi ile ilgili veriler	37
Tablo 14. Hastalık başlangıç yaşı, epizot yaşı ve yatış süresi ile cinsiyetin ilişkisi	37
Tablo 15. Hastalık dönemlerini tetikleyen nedenlerin dağılımı	38
Tablo 16. Hastalık dönemlerini tetikleyen nedenlerin hastalık dönem tipi ile ilişkisi.....	38
Tablo 17. DDD'lerin kullanım oranları.....	39
Tablo 18.DDD kullanımının hastalık dönem tipi ile ilişkisi	40
Tablo 19. 1985-2015 yılları arasında DDD kullanımı	40
Tablo 20. 1985-2015 yılları arasında DDD'lerin kullanımı.....	41
Tablo 21. Tipik AP'lerin kullanım oranları	42
Tablo 22. Atipik AP'lerin kullanım oranları	43
Tablo 23. Kombine AP ve depo AP kullanım oranları.....	44
Tablo 24. 1985-2015 yılları arasında antipsikotik kullanımı.....	44
Tablo 25. Antipsikotik kullanımı ile epizot sayısı, yatış süresi ve tam salâh ile taburcu olma durumu arasındaki ilişki	46
Tablo 26. AD kullanım oranı	47
Tablo 27. AD kullanımının epizot tanılarına göre dağılımı	47
Tablo 28. Epizot tipine göre AD kullanımı.....	48
Tablo 29. AD sınıflarının kullanım oranları.....	48
Tablo 30. 1985-2015 yılları arasında AD kullanımında meydana gelen değişim	49
Tablo 31. 1985-2015 yılları arasında AD sınıfı tercihinde meydana gelen değişim	49

Tablo 32. İntramüsküler sedasyon uygulama oranı.....	50
Tablo 33. İntramüsküler sedasyon uygulamasının epizot tanılarına göre dağılımı.....	51
Tablo 34. Epizot tanılarına göre intramüsküler sedasyon uygulama oranları	51
Tablo 35. İntramüsküler sedasyon uygulamasının ilaç tedavileri ile ilişkisi	51
Tablo 36. İntramüsküler sedasyon uygulamasının klinik özellikler ile ilişkisi.....	52
Tablo 37. 1985-2015 yılları arasında intramüsküler sedasyon uygulamasındaki değişim	53
Tablo 38. Mekanik tespit uygulama oranı.....	54
Tablo 39. Mekanik tespit uygulamasının hastalık dönem tipi ile ilişkisi	54
Tablo 40. Mekanik tespit uygulanması ile ilaç tedavileri arasındaki ilişki.....	54
Tablo 41. Mekanik tespit uygulaması ile ilişkili özellikler	55
Tablo 42. 1985-2015 yılları arasında mekanik tespit uygulamasındaki değişim.....	56
Tablo 43. Özkıyım girişimi oranı.....	57
Tablo 44. Özkıyım girişiminin hastalık dönemlerine göre dağılımı	57
Tablo 45. Özkıyım yöntemlerinin genel oranı	57
Tablo 46. Özkıyım yöntemlerinin özkıyım girişimi içerisinde dağılımı	57
Tablo 47. Özkıyım girişiminde bulunan hastaların ilk dönem tanıları.....	57
Tablo 48. 1985-2015 yılları arasında özkıyım girişiminde meydana gelen değişim	58
Tablo 49. Özkıyım girişimi ile ilaç tedavileri arasındaki ilişki.....	59
Tablo 50. Özkıyım girişimi ile tipik antipsikotikler arasındaki ilişki	59
Tablo 51. Özkıyım girişimi ile atipik antipsikotikler arasındaki ilişki	60
Tablo 52. Özkıyım girişiminin DDD'ler ile ilişkisi	62
Tablo 53. Özkıyım girişimi ile anlamlı ilişkili olan özellikler.....	63
Tablo 54. Yan etkiler	64
Tablo 55. Yan etki varlığı ile ilaç tedavileri arasındaki ilişki.....	65
Tablo 56. Yan etki varlığı ile DDD'ler arasındaki ilişki	65
Tablo 57. Yan etki varlığının tipik AP'ler ile ilişkisi	67
Tablo 58. Yan etki varlığının atipik AP'ler ile ilişkisi	68
Tablo 59. Rijidite varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler	69
Tablo 60. Tremor varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler	69
Tablo 61. Akut distoni varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler.....	70
Tablo 62. Akatizi varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler	70
Tablo 63. Amenore/Galaktore varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler.....	71
Tablo 64. Tipik antipsikotikler ile anlamlı ilişkisi olan yan etkiler	71

Tablo 65. Atipik antipsikotikler ile anlamlı ilişkisi olan yan etkiler	72
Tablo 66. Kombine antipsikotik kullanımı ile anlamlı ilişkisi olan yan etkiler	73
Tablo 67. Depo antipsikotik kullanımı ile anlamlı ilişkisi olan yan etkiler	73
Tablo 68. QTC uzaması ve depo antipsikotik ilişkisi	73
Tablo 69. Yan etki varlığının yıllara göre değişimi	74
Tablo 70. EPS yan etkilerinin yıllara göre değişimi	74
Tablo 71. Metabolik yan etkilerin yıllara göre değişimi	74



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 1985-2015 yılları arasında DDD'lerin kullanımı	42
Şekil 2. 1985-2015 yılları arasında tipik AP'lerin kullanımı	45
Şekil 3. 1985-2015 yılları arasında atipik AP'lerin kullanımı	46
Şekil 4. 1985-2015 yılları arasında AD kullanımı	49
Şekil 5. 1985-2015 yılları arasında intramüsküler sedasyon değişimi ilaç ilişkisi.....	53
Şekil 6. 1985-2015 yılları arasında mekanik tespit değişimi ilaç ilişkisi.....	56
Şekil 7. 1985-2015 yılları arasında özkıyım değişimi ve ilaç tedavileri ile ilişkisi.....	61
Şekil 8.1985-2015 yılları arasında özkıyım girişi ve DDD'lerin değişimi	62
Şekil 9. Yan etki varlığının yıllara göre değişimi	75
Şekil 10. Yan etki varlığının ve ilaç sınıflarının yıllara göre değişimi	75
Şekil 11. Yan etki varlığının ve DDD'lerin yıllara göre değişimi	76
Şekil 12. EPS ve metabolik yan etkilerin yıllara göre değişimi	76

KISALTMALAR

BAB:	Bipolar Affektif Bozukluk
DDD:	Duygudurum Dengeleyici
MS:	Mood Stabilizer
EKT:	Elektrokonvülf Tedavi
AP:	Antipsikotik
HPA:	Hipotalamik Hipofizer Adrenal
HPT:	Hipotalamik Pitüiter Tiroid
CRH:	Kortikotropin Saliverici Hormon
ACTH:	Adrenokortikotropin
DST:	Dekstametazon Supresyon Testi
TSH:	Tiroit Stimulan Hormon
GABA:	Gama Amino Bütirik Asit
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
SSGİ:	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SNGİ:	Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
MAO:	Mono Amino Oksidaz
NASSA:	Noradrenalin Spesifik Serotonerjik Antidepresan
AD:	Antidepresan
DSM:	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
BPH:	Benign Prostat Hiperplazisi
BTA:	Başka Türü Adlandırılmayan
NDRI:	Noradrenalin Dopamin Reuptake İnhibitörü
SARI:	Serotonin Antagonist Reuptake İnhibitorü

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr.Elif Oral'a, bilgi ve klinik tecrübelerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr.Halil Özcan'a, Yrd. Doç.Dr. Hacer Akgül Ceyhun'a, Yrd. Doç.Dr.Esat Fahri Aydın'a, Doç.Dr.Erol Ozan'a, Doç.Dr.Mustafa Güleç'e, Prof.Dr.Nazan Aydın'a, rotasyonlarım süresince eğitimime katkıda bulunan Nöroloji Anabilim Dalı ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, desteklerini her zaman hissettiğim, tüm eğitim ve öğrenim hayatım süresince büyük fedakarlıklara katlanmak durumunda kalan aileme, özellikle tüm hayatım boyunca yanımda olan anneme sevgi, saygı ve minnettarlıklarımı sunarım.

ÖZET

Bir Üniversite Kliniğinde Bipolar Affektif Bozukluk Seyri ve İlişkili Etmenler, 30 Yıllık Retrospektif İzlem Çalışması

Çalışmamızda 1985-2015 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde Bipolar Affektif Bozukluk tanısı ile yatarak tedavi görmüş olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek, hastalığın sosyodemografik ve klinik özellikleri, hastalığın uzun dönem seyrinde hastalıkla ilişkili olabilecek etmenler ve tedavi stratejilerinde meydana gelen değişikliklerin hastalığın klinik özellikleri üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Bu amaçla çalışmamızda 1985-2015 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde Bipolar Affektif Bozukluk tanısı ile yatarak tedavi gören hastalara ait 1267 dosya geriye dönük olarak incelenmiştir.

Çalışmamızın sonucunda incelenen dosyalardan 528 (% 41) tanesi kadın, 739 (%58) tanesi erkek hastaya aitti. Ortalama hastalık başlangıç yaşı $24,1 \pm 8,9$ idi. Hastaların %89,4'ünde eşlik eden psikiyatrik bozukluk olmadığı, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar içerisinde en çok (%3,4) kişilik bozukluğu olduğu, hastaların %86'sında ek medikal hastalığın olmadığı, en çok görülen hastalığın hipotiroidi (%4,6) olduğu, hastaların %46,2'inde ailede ruhsal hastalık olduğu ve %17,7 ile en yüksek oranda bipolar bozukluk bulunduğu tespit edildi. Hastaların %69,1'inin (N=876) ilk hastalık dönemleri mani, %23,4'ünün (N=296) ilk hastalık dönemi depresyon olarak saptandı. Hastalık dönemlerinin %62,4'üne psikotik belirtilerin eşlik ettiği tesbit edildi. En çok ilaç uyumsuzluğunun (%44,8) yeni bir hastalık dönemini tetiklediği, depresif dönemlerin tetiklenmesinde ilacın etkin olmamasının (%42,9) en büyük etken olduğu saptandı. 1985-2015 yılları arasında ilaç kullanımındaki değişime bakıldığında; genel olarak duyudurum dengeleyici (DDD) kullanımının anlamlı derecede değişme göstermediği, lityum kullanımının anlamlı derecede azaldığı, valproat kullanımının anlamlı derecede yükseldiği, karbamazepin kullanımının ikinci dekatta yükselme gösterdiği ancak üçüncü dekatta düşme gösterdiği ve bu seyrin anlamlı olduğu, lamotrijin kullanımının artma gösterdiği ancak bu artışın anlamlı derecede olmadığı, kombine DDD kullanımının anlamlı düzeyde olmasa da artma gösterdiği saptandı. Antipsikotik (AP) kullanımındaki değişime bakıldığında ise tipik AP kullanımının anlamlı derecede azaldığı, atipik AP ve depo AP kullanımının anlamlı derecede yükseldiği, kombine AP kullanımının anlamlı derecede azalma gösterdiği saptandı. Antidepresan kullanımına baktığımızda ise ilk dekatta antidepresan kullanımının %13,8'den son dekatta %5,0 'a anlamlı düşme gösterdiği,

antidepresan sınıflarında ise ilk dekatta en çok noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NASSA) (%30,8), trisiklik (%23,1) ve monoamino oksidaz (MAO) inhibitörü (%23) antidepresanların kullanıldığı, son dekatta ise en çok selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) (%56,7) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) (13,3) grubu antidepresanların tercih edildiği tesbit edildi. İstem dışı intramüsküler sedasyon (kimyasal kısıtlama) uygulamasının atipik AP kullananlarda anlamlı derecede düşük olduğu, ikinci dekatta yükselme üçüncü dekatta düşme gösterdiği, özkıyım girişiminin en çok manik (%45,2) ve depresif dönemlerde (%31,5) görüldüğü, en sık kullanılan özkıyım yöntemlerinin ilaç içme (%2,8) ve yüksekten atlama (%1,9) olduğu, atipik AP ve lityum kullanan hastalarda özkıyım girişiminin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı.

Otuz yıllık bir süreçte hastalığın seyri ve seyir üzerine etkili faktörlerdeki muhtemel değişimin değerlendirilmesi pek çok yönüyle heterojen bir bozukluk olan Bipolar Affektif Bozukluğun anlaşılmasında faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, klinik gidiş, tedavi

SUMMARY

Bipolar Affective Disorder and Associated Factors in a University Clinic, 30-Year Retrospective Follow-up Study

The files of patients who had been treated with Bipolar Affective Disorder in Atatürk University Medical Faculty inpatient psychiatry clinic between 1985 and 2015 were investigated retrospectively to analyze the sociodemographic and clinical characteristics of the disorder, the factors that might be related to the long-term course of the disorder, and the effects of changes in the treatment strategies on the clinical features.

For this purpose, 1267 files of patients who were hospitalized with Bipolar Affective Disorder in Atatürk University Medical Faculty Psychiatry Clinic between 1985 and 2015 were investigated retrospectively.

Of the files examined, 528 (41%) were female and 739 (58%) were male patients. The mean age at onset was 24.1 ± 8.9 years. It was found that 89.4% of the patients had no comorbid psychiatric disorder, the most common comorbid psychiatric disorders (3.4%) were personality disorders, 86% of the patients had no additional medical illnesses, and the most common medical illness was hypothyroidism (4.6%), 46.2% of the patients had mental illness in the family and the most common disorder was bipolar disorder (17,7%). Mania was the diagnosis for the first episode in 69.1% of the patients (N = 876), whereas depression was the diagnosis for the first episode in 23.4% (N = 296) of the patients. Psychotic manifestations were present in 62.4% of the episodes. It was found that nonadherence to treatment (44.8%) triggered a new episode, and lack of treatment efficiency (42.9%) was the most important factor in triggering a new depressive episode. Given the change in medication trends between 1985 and 2015; It was concluded that the usage of mood stabilizers (MS) generally did not change significantly, the usage of lithium decreased significantly, the usage of valproate increased significantly, the usage of carbamazepine increased significantly in the second decade but decreased in the third decade, and the usage of lamotrigine increased, but this increase was not found to be statistically significant. It was found that the combined use of MS showed an increase, however not at a significant level. When the change in antipsychotic use over the years was observed, it was found that the use of typical AP decreased significantly, the use of atypical AP and depot AP increased significantly, and the use of combined AP decreased significantly. When antidepressant use was considered, antidepressant use decreased significantly from 13.8% in the first decade to 5.0% in the last decade. Whereas NASSA

(30,8%), tricyclic antidepressants (23,1%) and MAO inhibitor were used in the first decade SSGİ (56.7%) and SNGİ (13.3) were preferred in the last decade. Compulsory intramuscular sedation was found to be significantly lower in patients using atypical AP. Compulsory intramuscular sedation showed an increase in the second decade but decreased in the third decade. Özkıyım attempts have been found to be more frequent in manic (45,2%) and depressive episodes (31,5%). The most commonly used özkıyım methods were drug overdose (2.8%) and jumping from height(1.9%). Özkıyım attempt was found to be significantly lower in patients using atypical AP and lithium.

Investigating possible changes in factors affecting the course of the disorder over a period of 30 years can be useful in understanding Bipolar Affective Disorder, a heterogeneous disorder in many ways.

Key words: Bipolar disorder, clinical course, treatment

1. GİRİŞ

Bipolar affektif bozukluk (BAB) ciddi, yineleyici dönemlerle seyreden ve sıklıkla süregelen bir hastalıktır. Sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma, özkıym riski, sık yineleme gibi nedenlerle kişi ve çevresindekilerin yaşamını olumsuz yönde etkileyerek yeti yitimine neden olur.(1) BAB'ın uzun dönemde seyri, önlem alınmadığı takdirde son derece yıkıcıdır. Geçirilen her duygu durum dönemi yineleme riskini artırır ve seyri kötüleştirir.(2, 3) İlk dönemden sonra hastaların %70-80'i ilk beş yıl içinde en az bir yeni dönem geçirirler. Hastaneye yatırılan hastaların yarısı beş yıl içinde yeniden hastaneye yatırılır.(4) Saha çalışmalarında BAB hastalarının %40 kadarının tedavi almadığı ve doktor gözetiminde olanların bile büyük kısmının uygunsuz tedavi aldığı tespit edilmiştir.(5) Ne yazık ki hem klasik hem de yeni gelişen psikofarmakolojik alternatifler BAB tedavisinde en ideal seçeneği önermekten çok uzaktır. Bipolar bozuklukta tedavi, akut dönem ve sürdürüm dönemi olarak ikiye ayrılır. Belirti dönemlerinin tedavisi ise başlıca hipomanik, manik, karma ve depresif dönemlerin tedavisi olarak ayrılır. Akut mani tedavisinin amaçları; riskli davranışların denetim altına alınması, hastanın ve çevrenin güvenliğinin sağlanması, belirtilerin yatıştırılması ve yeni hastalık dönemlerinin önlenmesine yönelik koruyucu tedaviye hazırlık yapılmasıdır. BAB tedavisinde temel ilaçlar duygudurum dengeleyicilerdir (DDD). Akut dönemde, benzodiazepinler ve antipsikotikler de tedaviye belli bir süre eklenebilir. İlaç seçiminde hastanın öforik ya da karma manisinin olması dikkate alınmalıdır. Ayrıca, psikotik belirtiler, hızlı döngü, belirti şiddeti, birlikte bulunan organik ve psikiyatrik bozukluklar, daha önceki tedavi ve bu tedaviye yanıt açıklığı kavuşturulmalıdır. Genel olarak lityum, klasik belirtileri (öforik mani) olan ve hafif şiddetteki olgularda ilk seçenektir. Karma manide, psikotik manide ve daha ağır mani formlarında sodyum valproat, lityuma tercih edilebilir. Hızlı döngülü olgularda sodyum valproat veya lamotrijin tercih edilmelidir. Özellikle hızlı kontrolün gerektiği şiddetli ajitasyonu olan hastalarda antipsikotikler ve benzodiyazepinler tedaviye eklenebilir. Dirençli durumlarda ve gebelikte elektrokonvulsif tedavi (EKT) önerilir. Manik tablo düzelince antipsikotikler kesilip, duygudurum dengeleyicilerle devam edilebilir.

Bipolar depresif dönem tedavisinin amacı, özkıym riskini gözeterek hastayı, olabilecek en etkili ve hızlı biçimde depresyondan çıkarmaktır. Depresyonun iyileşmesini hedeflerken, manik kayma, döngü hızlanması gibi süreçlere karşı da dikkatli olunmalıdır. DDD'lerin tedavide yer alması, özellikle manik kayma ve döngü hızlanmasına karşı çok önemlidir(6). Klasik olgularda ilk seçenek lityumdur. Yanıt alınamayan ve şiddetli

durumlarda tedaviye antidepresanlar ve/veya lamotrijin eklenir. Antidepresanların düşük dozda başlanması, etkili olan en düşük dozun kullanılması ve antidepresan tedavinin uzun sürdürülmemesi önerilir. Daha çok selektif serotonin geri alım inhibitörleri tercih edilir. Ağır, katatonik ya da psikotik özellikli depresyonda ve gebelerde elektrokonvulsif terapi uygulanır.(7) Zaman içerisinde BAB tedavisinde geliştirilen yeni nesil ilaçlar doğrultusunda tedavi trendlerinde değişimler meydana gelmiştir.(8-11) Bu durum hastalık ile ilişkili klinik özelliklerde de değişikliklere neden olabilir.

Çalışmamızda 1985-2015 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde BAB tanısı ile yatarak tedavi görmüş olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek, hastalığın sosyodemografik ve klinik özellikleri, hastalığın uzun dönem seyrinde hastalıkla ilişkili olabilecek etmenler ve tedavi stratejilerinde meydana gelen değişikliklerin hastalığın klinik özellikleri üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Tanım

BAB belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) dönemlerle giden ve bu dönemler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygu durumu haline (ötimik) dönebildiği, kronik seyirli bir hastalığı tanımlar. Her iki dönemin ortak özelliği, kişinin duygu durumunda olağan gidişten farklı nitelikte ve süreklilik gösteren emosyonel bir yaşantı olmasıdır. Bu farklılık, depresif dönemde duygulanımda izlenen elem ve keder (disfori) yönünde artış ya da manik dönemde izlenen neşe (öfori) tarzında bir artıştır. (12) BAB hastaların genel sağlık durumunu, yaşam kalitesini ve işlevselliği yaşam boyu etkileyebilen, önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olan, yineleme ve iyileşmelerle seyreden ciddi ve süregelen bir hastalıktır.(13, 14)

BAB'ın bipolar I bozukluk ve bipolar II bozukluk olmak üzere iki major tipi tanımlanmıştır. Bipolar I bozukluk depresif ve manik dönemlerin varlığı ile karakterize iken bipolar II bozukluk depresyon ve hipomanik dönemler ile karakterizedir. Bu nedenle iki tip arasındaki ana ayrım manik semptomların şiddetidir. Tam bir manik dönem ciddi işlevsellik kaybına neden olur, psikotik semptomlar görülebilir ve sıklıkla hastaneye yatış gerektirir. Buna karşılık hipomanik dönem sosyal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olmaz ve genellikle hastaneye yatışı gerektirmez.(15)

2.2. Tarihçe

BAB kavramının kökeni Eski Yunan düşünürlerinin klasik dönem yapıtlarına kadar dayanmaktadır. Mani ve melankoli tanımlanan en eski hastalıklardandır. Hipokrat (M.Ö. 460-337) mani ve melankoliyi sistematik olarak tanımlayan ilk düşünürdür.(16) Milattan sonra (M.S.) birinci yüzyılda Soranus, taşkın duygudurumla giden tabloların melankoliyle bağlantısına dikkat çekmiştir.(17) Daha sonra Kapadokyalı Areatus (M.S. yaklaşık 150) melankoli ve mani arasında bir bağlantı olduğunu gözlemlemiş ve aynı hastaların farklı zamanlarda bu iki durumu yaşadıklarını söylemiştir.(16) Alman psikiyatrist Wilhelm Griesinger 1845'de mani ve melankoli ilişkisinin yanı sıra mevsimsel özelliğe dikkat çekmiş; maninin ilkbaharda, melankolinin ise sıklıkla sonbahar ve kışın sık görüldüğünü belirtmiş, ayrıca hızlı döngülü duygudurum bozukluklarını tanımlamıştır.(16)

Pinel (1801) ve Esquirol (1838) geleneksel kavramlara ek olarak manik ve melankolik dönemlerin ayrı sendromlar olduğunu bildirmiştir. 1854'te Fransız psikiyatrist Jean-Pierre Falret bu tabloyu 'folie circulaire' (döngüsel delilik) olarak tanımlayarak bulgularını yayınlamıştır. Alman psikiyatrist Emil Kraepelin'in endojen psikozları 'dementia

praecox' (erken bunama) ve 'manik-depresif delilik' olarak ayırması psikiyatrinin gelişimi açısından önemlidir. Kraepelin depresif ve döngüsel formlar arasındaki farklılığı belirtmiş ve tüm duygudurum bozuklukları tiplerini tek bir manik-depresif kavramı altında toplamıştır. 'Döngüsel delilik' ve 'manik depresif delilik' kavramları özellikleriyle birlikte 1899'da iki ayrı çalışma olarak yayımlanmıştır.

1960'lı yıllarda Jules Angs ve Carlo Perris bipolar bozukluk kavramını yeniden ele almış, genetik ve çevresel etkenlerin oluşumda rol oynadığını ortaya koymuş ve unipolar maninin klinik ve genetik olarak bipolar bozukluklarla ilişkili olduğunu bildirerek bu kavramın ayrı bir klinik tanım olmadığını belirtmiştir.

Hipomani kavramı ilk kez 1881'de Erich Mendel tarafından hipertimik kişiliği tanımlamak için kullanılmıştır. 1904'de Carl Gustav Jung stabil submanik belirtilerle giden bir grup hasta tanımlamış, bunlarda alevlenmelerle giden bir gidiş olduğunu alkolizm, huzursuzluk, suç işleme gibi sosyal sorunlar görüldüğünü bildirmiştir.(16) 'Bir uçlu' ve 'iki uçlu' kavramları Karl Kleist tarafından tanımlanmıştır.(18)

Major depresif bozukluğun ve bipolar bozukluğun ayrı iki hastalık olduğu ilk kez 1980 yılında Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition; DSM III) resmi sınıflandırma kapsamına alınmıştır.(19) 1980'de DSM-III'ün kullanıma girmesiyle birlikte 'affektif bozukluklar' (duygulanım bozukluğu) tanımı kabul edilmiş, 1987'de DSM-III-R'de ise 'duygudurum bozuklukları' tanımı benimsenmiştir. 1994'te DSM-IV'ün kabulüyle birlikte bipolar I bozukluk, bipolar II, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk olmak üzere dört tip tanımlanmıştır. Daha önce duygudurum bozukluğu başlığı altında ele alınan BAB, DSM-V'te Bipolar ve İlişkili Bozukluklar olarak ayrı bir tanı grubu haline gelmiştir. Bu organizasyonel değişiklikle bipolar bozukluklarla depresif bozukluklar birbirlerinden bölüm olarak ayrılmıştır.

2.3. Epidemiyoloji

2.3.1. İnsidans ve Prevalans

BAB'ın yaşam boyu yaygınlığı ile ilişkili olarak çeşitli çalışmalarda %0,4'den 1,7 'ye kadar değişen yaygınlık oranları bildirilmiştir. Bipolar spektrum bozuklukları olarak ele alındığında ise bu oran %3-6,5 arasında değişmektedir.(19-22) BAB'ta görülme sıklığı erkekler için 9-15/100.000, kadınlar için 7.4-30/100.000'dir.(22-24) Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalar DSM-III-R ya da DSM-IV kriterleri temel alındığında bipolar I bozukluğunun yaşam boyu prevalansının yaklaşık olarak %1 olduğunu göstermektedir.(25)

Bipolar II'nin yaşam boyu prevalansı ile ilişkili oranlar ise zaman içerisinde ve farklı coğrafyalarda tanınan uygulamalardaki farklılıklar nedeniyle oldukça değişkenlik göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar daha geniş tanımlı bipolar II için %5,5-10,9 arasında değişen oranlar bildirmişlerdir.(25)

2.3.2 Cinsiyet ve Yaş

Bipolar I bozukluk her iki cinsde yaklaşık olarak eşit oranda görülmektedir.(26) Semptom profili açısından kadınlar ve erkekler arasında farklılık gösterebilir. Bipolar I bozukluğunun kadınlarda daha çok depresif dönemle, erkeklerde daha çok manik dönemle başladığına dair kesin olmayan veriler mevcuttur.(27) Depresif dönemler kadınlarda, manik dönemler erkeklerde daha sıktır.(28) Kadın hastaların daha fazla karma dönem ya da disforik mani deneyimlediklerine ilişkin bazı kanıtlar vardır.(29)

Ayrıca hızlı döngülülüğün, döngü kayması ve antidepresanlar ile tetiklenen manik kaymanın, tiroid hastalıkları ve migren ek tanıların kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir.(30) Bipolar II bozukluğunun ise erkeklere göre kadınlarda daha fazla görüldüğüne ilişkin tartışmalı kanıtlar vardır. DSM-III-R kriterlerinin kullanıldığı genel bir popülasyon çalışmasında bipolar II bozukluk için cinsiyetler arasında fark bulunmamışken, bipolar bozukluk hastalarından oluşan geniş bir örneklemde elde edilen yeni bilgilere göre bipolar II bozukluğu insidansı kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek görülmektedir. (31, 32)

2.3.3. Başlangıç Yaşı

BAB genellikle 20'li yaşlarda başlar. Bipolar I ve bipolar II için başlangıç yaşları birbirine yakındır.(27) Hastaların %33 oranında belirtilerinin 15 yaşından önce, %27 oranında 15-19 yaş arasında ve %39 oranında 20 yaşından sonra başladığı bildirilmiştir.(33) Olguların yaklaşık üçte birinde erken başlangıç (18 yaştan önce) görülmektedir.(34) Yapılan pek çok çalışma erken başlangıcın kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir.(35, 36) Erken başlangıçlı BAB'da eksen I ek tanıları, özkiyim girişimleri, psikotik belirtiler, hızlı döngülülük, tedaviye başlama süresinde gecikme, işlevsel iyileşmenin tam olmaması ve kalıntı belirtilerin varlığı daha sık görülmektedir.(35-37) Bipolar bozuklukta atakların çoğu 30 yaşından önce başlamakla birlikte ileri yaşlarda da hastalık ortaya çıkabilmektedir. Geç başlangıçlı bipolar bozuklukta ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü düşüktür, medikal ek tanı ve nörolojik problemlerin görülme insidansı yüksektir. Geç başlangıçlı bipolar bozuklukta ilk depresif atak ile daha sonraki manik atak arasında zamansal olarak büyük bir gecikme görülebilir.(25)

2.3.4. Aile Öyküsü

Bipolar bozukluğu olan kişilerin birinci dereceden akrabalarında bipolar bozukluk görülme riski %8,7 olarak bildirilmiştir.(38) Bipolar bozukluğu olan hastaların ailelerinde bipolar bozukluk görülme riski genel toplumdaki 8-18 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir.(39) Hem anne hem de babada bipolar bozukluk tanısı olması durumunda çocuklarda duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı % 50-75 arasındadır.(40, 41) Bipolar bozuklukla ilişkili yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı farklı çalışmalarda %45-75 arasında saptanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bulunmuştur.(39) Aile öyküsü olan hastalarda risk artmakta, hastalık daha erken yaşta başlamakta ve prognoz daha kötü seyir göstermektedir.(12)

2.3.5. Sosyoekonomik Durum

Bipolar bozukluk sosyoekonomik seviye ile çok ilişkili gözükmemektedir. Kentlerin varoş bölgelerinde merkezi bölgelere göre riskin daha yüksek olduğunu iddia edenlerin yanında son yıllardaki bilgiler hastalığın daha çok şehirlerde ve üst sosyoekonomik seviyede daha çok görüldüğüne işaret etmektedir. (42, 43)

2.3.6. Medeni Durum

Boşanmış ya da ayrı yaşayan kişilerde riskin arttığı, evli olan hastalarda ise hastaneye yatış sürelerinin daha kısa olduğu ve prognozun daha iyi seyir gösterdiği bildirilmiştir.(42)

2.3.7. Eşlik Eden Bozukluklar

BAB sıklıkla diğer eksen I ve eksen II bozukluklarla birliktelik gösterir. BAB olan hastaların %65'inin en az bir, %42'sinin iki ya da daha fazla, %24'ünün üç ya da daha fazla eksen I bozuklukla eş hastalanma gösterdiği saptanmıştır. Eksen I bozukluk birlikteliği duygudurum belirtileri erken dönemde başlayanlarda, hızlı döngülü seyir gösterenlerde, birinci derece yakınlarında madde kullanımı olanlarda daha sık görülmektedir.(44) En sık eşlik eden eksen I bozuklukları anksiyete ve madde kötüye kullanım bozukluklarıdır. Her iki bozuklukta bipolar hastaların %30-50'sinde görülür. Bu iki bozukluk birlikteliği olanlarda hastalığın daha erken yaşlarda başladığı, daha şiddetli hastalık seyri ve döngü hızlanması görüldüğü, kendine zarar verme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

2.4. Etiyoloji

Uzun geçmişine rağmen bipolar bozukluğun oluş nedenleri hakkında bilinenler kısıtlıdır. On dokuzuncu yüzyılda hastalığın oluş nedenleri psikososyal faktörler ile

açıklanmaya çalışılırken, son zamanlardaki araştırmalar genetik bileşenler, nörohormonal anormallikler ve yapısal beyin farkları dahil bozukluğun olası biyolojik temellerinin belirlenmesi üzerinde yoğunlaşmıştır.(25)

2.4.1. Genetik

BAB'da genetik geçişin önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.(45, 46) Genetik geçişin rolü BAB için %80, major depresif bozukluk için %50-60, şizofreni için %63 gibi oranlarda saptanmıştır.(43) Aile çalışmaları BAB'ı olan bir kişinin birinci derece akrabalarında genel nüfusa oranla 5-10 kat daha fazla rahatsızlığa yakalanma riskinin olduğunu göstermiştir.(39) BAB ele alındığında yapılmış olan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı %70-%90 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %16-%35 olarak saptanmıştır.(47) Tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranının %100 olmaması çevresel faktörlerin de hastalığın etyolojisinde rolü olduğunu göstermektedir.(48) BAB'da çeşitli kromozom yerleşimlerine bağlantı gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır ancak bu çalışmalar genel olarak hastalığın genetiğinde büyük etkiye sahip belirli bir kromozom yerleşiminden söz etmenin mümkün olmadığını göstermektedir.(49) Genetik geçişin biçimi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak bunun çok sayıda genle ilişkili olduğu, bu genlerden bazılarının hastalığa yatkınlık yönüyle daha büyük bir etkiye sahip olduğu, birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik- poligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöryel) bir kalıtım ile genetik geçiş varlığından söz edilmektedir.(45, 46, 50-53)

2.4.2. Nörohormonal Anormallikler ve Biyokimyasal Nedenler

Son zamanlarda çalışmalar duygudurum bozukluklarında endokrin sistemin rolü üzerine odaklanmıştır. Araştırmaların odağı iki biyolojik sistem üzerinde yoğunlaşmaktadır. Stres sırasında aktive olan major sistem olan hipotalamik-hipofizer-adrenal aks (HPA) ve hipotalamik-hipofizer-tiroid (HPT) aksı.(25)

2.4.3. HPA Eksen Disfonksiyonu

BAB'da CRH'ya ACTH ve kortizol yanıtlarında düzensizlik bildirilmiştir. HPA eksenindeki değişikliklere çoğunlukla depresif ya da karma dönemdeki hastalarda rastlanmaktadır. Manik dönemdeki hastalarda CRH'ya ACTH yanıtı normal kontrollere göre artmış bulunmaktadır. Bu artış belirtiler ortaya çıkmadan önce görülebilmektedir. Deksametazon supresyon testi (DST) bipolar depresif hastalarda unipolar depresif hastalardan daha sık bozulmaktadır.(54) DST gibi testlerle remisyonadaki hastalarda da HPA sistemi bozukluğu bulguları saptanmaktadır.(55)

2.4.4. HPT Eksen ve Hızlı Döngü

HPT eksen değişikliklerinin genel popülasyona göre duygudurum bozukluğu olan hastalarda daha çok görüldüğü tespit edilmiştir.(19) Depresyon hastalarının sadece %2-5'inde hipotiroidizm görülürken, bu oran hızlı döngülü bipolar hastalarda %25 olarak bildirilmiştir.(56) Tiroid disfonksiyonu ve karma dönem arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, hızlı döngülülük ile aradaki ilişkiden daha az kesin sonuçlar bildirmişlerdir.(57) Başka çalışmalarda saf mani ile karşılaştırıldığında karma dönemde hastalarda T4 seviyelerinin daha düşük, TSH seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(58) Tiroid hormonlarının davranış ve duygudurum üzerine önemli etkileri vardır dolayısı ile HPT disfonksiyonu BAB'da hastaların bazı semptomlarını açıklayabilir.(25)

2.4.5. Yapısal Beyin Farklılıkları

Nöroanatomik çalışmalar BAB'da en azından hastaların bir bölümünde frontal ve temporal loblarda anormallikler ve ventriküllerde genişleme olduğunu göstermektedir.(59) BAB'da yüksek oranda beyaz cevher lezyon varlığına dikkat çekilmiştir.(60) Beyaz cevher lezyonlarının sayısı ile işlevsellik arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir.(61) Son zamanlarda yapılan çalışmalarda BAB'ı olan hastalarda özellikle sol taraftaki ön singulat hacminde ve gri cevher yoğunluğunda sağlıklı kontrollere göre belirgin azalma olduğu saptanmıştır. Lityum kullanan hastalarda ise böyle bir fark bulunmamıştır. BAB'da yapılan postmortem çalışmalar da mevcut bulguları desteklemiştir.(62)

2.4.6. Psikososyal Faktörler ve Psikodinamik Açıklamalar

Psikososyal stresörlerin BAB'da hem etyolojide hem de akut atak alevlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağındaki ihmal ya da istismar gibi uzamış psikososyal stresörler yaşamın ileri dönemlerinde strese karşı aşırı duyarlılığa sebep olabilecek HPA eksen disfonksiyonuna neden olabilir. Böyle bir disregülasyon ilerleyen dönemlerde bireylerde affektif bozukluklara yatkınlık meydana getirebilir. Bu kişilerde BAB daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir, kendine zarar verme davranışı ve psikotik semptomlarda artış görülebilir. Aile içindeki stresli yaşam olayları hastalığı olan bireylerde atakları tetikleyebilir.(25) Yaşam olayları ile ilgili yapılan çalışmalarda, BAB'ın ilk ve tekrarlayan dönemlerinin öncesinde, artan yaşam stresleri olduğu görülmüştür.(63) Bununla birlikte, kontrol gruplarına göre, bipolar hastaların ilk hastalık döneminden önce daha çok olumsuz yaşam olayı yaşadıkları bildirilmiştir.(64, 65)

Duygudurum bozuklukları için önerilen duyarlılaşma modeli (kindling) ilk dönemlerin genellikle bir çevresel stres sonrası ortaya çıkması, ancak daha sonraki

dönemlerde stresör olmaksızın atak ortaya çıkabileceği gözlemine dayanır. Bu kuramda, stresin beyinde çeşitli nörokimyasal sistemlerde uzun süreli bozulmalar ya da olası nöronal kayıp yaratarak, psikososyal stresörlere duyarlılık yarattığı düşünülmektedir.(66) Sosyal, davranışsal ve travmatik deneyimlerin gen ekspresyonuna neden olduğu bilinmektedir. Manik ve depresif dönemlerin yinelemesi, beyin biyokimyasını değiştirebilir, çevresel stresörlere ve tetikleyicilere hassas hale getirebilir, böylece takip eden dönemlerin oluşmasını kolaylaştırabilir. Sonuçta ataklar, psikososyal bir kolaylaştırıcı olmaksızın kendiliğinden yineleyebilir.(67)

Duygudurum bozukluklarına ilişkin psikodinamik kuramlar genelde depresyonu açıklamaya yöneliktir. Manik savunma hipotezi, manik semptomların ortaya çıkışını depresyon ve anksiyete ile ilişkili olan negatif ve egoyu sarsan düşünce kalıplarına karşı bir savunma olarak açıklamaktadır.(25) Melanie Klein maninin başkalarını idealize etme, agresyon ve yıkıcılığını yadsıma ve kayıp sevgi nesnesini restore etme amaçlı bir savunma işleyişi olduğunu ileri sürmektedir.(43)

2.5. BAB Tanı Ölçütleri

2.5.1. Hipomanik Dönem Klinik Özellikleri ve Tanı Ölçütleri

A. Olağan depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün devam eden sürekli yükselmiş, taşkın ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Aşağıdaki belirtilerden üçü ya da daha fazlası (duygudurum iritabl ise dördü) bulunur.

1. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyözite
2. Uyku gereksiniminde azalma
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama
4. Fikir uçuşmaları
5. Çelinebilirlik
6. Amaca yönelik etkinlikte artış, ya da psikomotor ajitasyon
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

C. Nöbet sırasında kişinin nöbet olmadığı döneme göre belirgin derecede işlevselliğinde değişiklik olur.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkalarınca gözlenebilir düzeydedir.

E. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bozulmaya yol açacak veya kendisine, başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılacak düzeyde şiddetli değildir veya psikotik özellikler göstermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin (örn: ilaç kötüye kullanımı, tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.

2.5.2. Manik Dönem Klinik Özellikleri ve Tanı Ölçütleri

Manik dönemde hasta genellikle canlı ve çok hareketlidir. Abartılı ve renkli giyimi dikkat çekebilir. Konuşma genellikle yüksek sesli ve hızlıdır, basınçlıdır, araya girmek zordur. Konuşma miktarı artmıştır. Duygulanımda aşırı neşe, coşku hali ya da öfke egemendir. Duygudurum eleve, öforik, iritabl ya da ekspansif olabilir. Benlik değer duygusu ve kendine güven abartılı olarak yükselmiştir. Hastanın dikkati kolayca dağılır (distraktibilite), çağrışımları hızlanmıştır. Motor hareketler çok artmış ve hızlanmıştır. Riskli davranışlar sergilenebilir. Uyku gereksinimi azalmış, libido artmıştır. Manik dönemdeki hastaların yaklaşık yarısında psikotik belirtiler görülür. Psikotik belirtileri olan hastaların %67'sinde bu belirtiler duygudurumla uyumludur.(30, 43)

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

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden en az üçünün (duygudurum yalnızca iritabl ise dördünün) önemli derecede ve sürekli varlığı.

1. Abartılı yükselmiş benlik değer duygusu ya da grandiyözite.
2. Uyku gereksiminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da basınçlı konuşma.
4. Fikir uçuşması ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi peşisıra gelmesi.
5. Distraktibilite, yani dikkatin önemsiz ya da konudışı uyaranlara kolayca çekilerek dağılabilmesi.
6. Amaca yönelik etkinlik artışı (sosyal, iş, okul, ya da cinsel aktivitede) ya da psikomotor ajitasyon.
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk verici etkinliklere aşırı girme (örn. aşırı harcama, düşüncesizce cinsel ilişkiler ve iş yatırımları.)

C. Belirtilerin karma (mikst) tip döneme uymaması.

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

E. Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir. Not: Somatik antidepresan sağaltım (örn. ilaç, elektrokonvulsif

terapi, ışık sağaltımı) açıkça neden olduğu manik benzeri dönemler iki uçlu I bozukluğu olarak sayılmamalıdır.

2.5.3. Depresif Dönem Klinik Özellikleri ve Tanı Ölçütleri

Bipolar depresyon, unipolar depresyondan klinik, epidemiyolojik ve tedavi yönlerinden bazı farklılıklar göstermektedir. Psikomotor yavaşlama ve anergi bipolar depresyonda daha sık görülür.(68, 69) Anksiyete bipolar depresyona daha seyrek olarak eşlik eder.(70) Hipersomni daha sık görülür.(71) Epizotların ani ortaya çıkışı ve depresif epizot içinde duygudurumda oynaklığın varlığı bipolar depresyonda gözlenen öteki özelliklerdir.(68, 70) Bipolar depresyonda başlangıç yaşı daha küçüktür. Bu yüzden erken başlangıçlı depresyonlarda BAB'a dönüşüm açısından da dikkatli olmak gerekmektedir.(72) BAB'ın, unipolar depresyondan bir diğeri önemli farkı yineleyicilik özelliğidir. Bipolar hastalarda yinelemeler (epizotlar) daha yüksek oranda görülmektedir.(73, 74) Postpartum başlayan depresif epizotlar bipolar depresyonda unipolar depresyona göre daha sık izlenmektedir.(75) BAB'da tedavi edilmemiş bir depresif epizodun sonlanması ortalama 3-6 ay, unipolar depresyonda ise 6-12 ay sürmektedir.(76) Yaşam boyu özkıym girişimi BAB'da daha yüksek olarak bulunmuştur.(77)

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değışiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da artık zevk alamama, olması gerekir.

1. Hastanın ya kendisinin bildirmesi (örn. Kendisini üzgün ya da boşlukta hissederi) ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum.
2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlendiğı üzere)
3. Perhizde değılken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örn. ayda, vücut kilosunun % 5'inden fazlası olmak üzere) ya da hemen her gün iştahının azalmış ya da artmış olması.
4. Hemen her gün, uykusuzluk ya da aşırı uyku olması.
5. Hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması.
6. Hemen her gün, yorgunluk – bitkinlik ya da enerji kaybının olması.
7. Hemen her gün, değıersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması.

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

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

B. Bu semptomlar bir karma dönemin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

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

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

E. Bu semptomlar yasla daha iyi açıklanamaz.

2.5.4. Karma Dönem Klinik Özellikleri ve Tanı Ölçütleri

Karma dönem, en az bir hafta süren hem manik, hem de depresif dönem belirtilerinin birlikte bulunduğu dönemdir.(43) Bütün bipolar bozukluğu olan hastaların %40'a varan oranlarda hastalık seyri sırasında en az bir kez karma dönem yaşadığı bildirilmiştir.(78, 79) Yapılan birçok çalışma karma dönem yaygınlığının kadınlarda daha fazla olduğunu göstermektedir.(29, 80) Kessing karma dönem yaygınlığının sadece kadınlar için hastalığın gidişi sırasında artma gösterdiğini ve geçirilen bir karma dönemin gelecekte karma dönem yaşama ihtimalini arttırdığını ifade etmiştir.(81) Karma dönemler saf manik dönemlerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda genel psikopatolojiyle, katatonik belirtilerle, komorbiditeyle, intihar riskiyle ve kötü seyrile ilişkili bulunmuştur.(82-85) Alkol ve madde kötüye kullanımı tabloya sıklıkla eşlik ettiği, konfüzyon ve duygudurumla uyumsuz psikotik belirti varlığının daha sık görüldüğü bildirilmiştir.(86, 87) Karma dönemlerin süresi saf manik dönemlerden daha uzundur ve tedavisi güçtür.(23) Karma dönem valproik asit ve atipik antipsikotiklere daha iyi yanıt verir.(88)

A. En az bir hafta süreyle, hemen hergün, hem manik hem de major depresif dönem ölçütlerine uyuyor olmak

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

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

2.5.5. Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluk

BAB'da bir yıl içerisinde dört duygudurum dönemi geçirilmesi hızlı döngülülük olarak adlandırılmaktadır.(30) İlk olarak 1974'de Dunner ve Fiewe, hızlı döngüyü "bir yıl içerisinde en az dört atak geçirilmesi" şeklinde tanımlamışlardır.(89) DSM IV'de ise hızlı döngülü kavramı şöyle tarif edilmiştir: "Bipolar I ve Bipolar II bozukluğuna uygulanabilir. Hızlı döngülü bipolar bozukluğun en önemli özelliği, bozukluğun önceki 12 ayında majör depresif, manik, mikst ya da hipomanik atak tanı ölçütlerini karşılayan en az dört duygu durum atağı geçirilmesidir. Atakların ya en az iki ay süren kısmi ya da tam iyilik dönemiyle ya da karşı uçtaki bir atağa kayma ile birbirinden ayrılması gerekir. Manik, karma ve hipomanik atakların aynı uçta yer aldığı kabul edilir.(90) Tüm bipolar hastaların % 13-20 arası hızlı döngülü olduğu, tedaviye dirençli olguların tümü ele alındığında, bunların % 37'sinin hızlı döngülü olduğu söylenmektedir.(91) Kadın cinsiyette ve bipolar II bozukluğu olan kişilerde daha sık görülür.(92) BAB'da hızlı döngülülük açısından kadın/erkek oranının 3/1 olduğu bildirilmiştir.(93) Hızlı döngülü hastalarda anksiyete bozuklukları, madde kötüye kullanımı, borderline kişilik bozukluğu ve hipotiroidizm ek tanıları sıktır. Sınırdaki hipotiroidizm, menapoz, alkol, sedatif ya da stimülan ilaçlar, kafein kötüye kullanımı ile uzun süre yüksek doz antidepresan tedavi kullanılması hızlı döngülülüğe yol açan risk faktörleridir. Hızlı döngülü hastalarda işlevsellik genellikle kötüdür ve özkıyım riski yüksektir.(94-96)

Hızlı döngülü BAB DSM IV-TR tanı ölçütleri:

1. En az dört gün süren hipomani dönemi
2. En az bir hafta süren depresyon dönemi
3. En az bir hafta süre manik dönem ya da hospitalizasyon
4. Sekiz hafta süreyle dönemler arasında belirtisiz dönem
5. Bir yıl içinde bu dönemlerden en az dört tanesinin yaşanmış olması gerekmektedir

2.5.6. Mevsimsellik

Psikiyatrik bozukluklarda biyolojik ritmin önemine dikkat çeken önemli gelişmelerden biri 1984'te Rosenthal ve arkadaşlarının sonbahar-kış aylarında başlayan ve ilkbahar-yaz aylarında iyileşen depresyon ataklarıyla karakterize mevsimsel özellikli depresyonu tanımlamalarıdır.(97) Bipolar I ve II bozukluklarının major depresif dönemlerine uygulanabilecek olan bu belirleyici, major depresif dönemlerin genellikle sonbahar ya da kış aylarında ortaya çıkması ve yaz döneminde düzelmeye göstermesi gözlemine dayanmaktadır. Kış depresyonları kadınlarda ve gençlerde daha sık görülür.Mevsimsellik bipolar II bozukluğunda daha fazla oranda görülmektedir.(43) Mevsimsel gidiş gösteren

depresyonların önemli belirtileri arasında atipik özellikli depresyonda da görülen uyku ve iştah artışı, yoğun karbonhidrat tüketimi ve kilo alımı mevcuttur.(98)

DSM IV-TR Mevsimsel Yapı Belirleyicisi:

A. BAB I, BAB II ya da major depresif bozukluk; yineleyen tipte major depresif dönemlerin başlangıcı ile yılın belirli bir zamanı arasında düzenli ilişki vardır.

B. Yılın belirli zamanında da tam düzelme olmaktadır.

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

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

2.6. BAB'da Klinik Gidiş

BAB hastaların büyük bölümü için tekrarlayıcı ve kronik bir seyir gösterir. Yaşanan dönem sayısı açısından bireyler arasında büyük farklılık olmasına rağmen ortalama dönem sayısı ondur.(99) Bir duygudurum döneminden sonra 12 ay içinde tekrarlama riski diğer psikiyatrik bozukluklarla karşılaştırıldığında özellikle yüksektir. İlk yıl için bu oran %50, dört yıl içinde %75 olarak bildirilmiş ve sonraki her yıl riskin %10 artış gösterdiği ifade edilmiştir. Bir diğer çalışmada ise tedavi alsalar bile hastaların %37'sinin bir yıl, %60'ının iki yıl içinde yeni bir depresyon veya mani dönemi geçirdikleri gösterilmiştir.(100) Geçirilen atak sıklığı arttıkça ataklar arasındaki ötimik dönem kısalmaktadır.(101) Bipolar hastaların ilk duygudurum dönemleri %40-60 oranında depresif dönem şeklindedir. Bipolar hastaların %40'dan fazlası ilk olarak majör depresyon tanısı alır.(102) BAB hastalarının %10-20'si sadece manik dönem yaşarlar. Manik dönemler tipik olarak hızlı başlar (saatlerden günlere) fakat bazen bir-iki hafta içinde yavaş yavaş gelişebilir. Tedavi edilmemiş manik dönem yaklaşık 3 ay sürer.(1, 103) Depresif belirtilerin birkaç gün içinde akut olarak başlaması oldukça nadirdir. Genellikle başlangıç belirtileri hastalığın tam olarak ortaya çıkmasından bir kaç gün, hatta birkaç hafta önce başlar ve subakuttur.(104) Depresif epizotların iki ila beş ay arasında sürdüğü söylenebilir, karma dönemler ise beş aydan bir yıla kadar uzayan süreleri ile en uzun süren dönemlerdir. Bozukluk ilerledikçe dönemler arasındaki süre sıklıkla kısalır. Ancak yaklaşık beş dönem sonra dönemler arasındaki süre altı ile dokuz ay arasında sabitleşir.(1, 105, 106)

BAB'ı olan hastaların önemli bir kısmına bir başka ruhsal hastalık eşlik etmektedir. Amerikan Ulusal Ek Tanı Taraması çalışmasının sonuçlarına göre ise BAB I hasta grubunun

%95,5'ine en az bir diğerk psikiyatrik hastalığın eşlik ettiğı bulunmuştur. BAB en sık olarak bir anksiyete bozukluğu (panik bozukluk ya da sosyal fobi), obsesif kompulsif bozukluk, alkol madde kullanımı ve davranış bozukluğu ile ilişkilidir (107). Panik bozukluk, sosyal fobi, somatizasyon bozukluğu, kişilik bozuklukları, alkol- madde kötüye kullanım ve bağımlılıkları BAB'ta sık görülen ek tanılardır.(108, 109) BAB'ı olan hastaların yaklaşık yarısında anksiyete bozuklukları ek tanısı bulunmaktadır. Görölme sıklığına göre en çok panik bozukluk görölmektedir. Panik bozukluğunu basit ve sosyal fobiler, travma sonrası stres bozukluğu izler.(110) Özellikle batı ölkelerinde alkol-madde kullanım bozuklukları en sık görülen ek tanılar arasındadır. Yapılan bir çalışmada BAB'ı olan erkeklerde %44, kadınlarda %22 oranında alkol kullanım bozukluğu bildirilmiştir.(111) Madde kullanımı ek tanısı bipolar hastalık alt tiplerinden en çok karma dönem ve hızlı döngölü alt tip ile ilişkili bulunmuştur.(112)

BAB'da özkıyım girişimi riski yüksektir. BAB'ı olan hastalarda özkıyım riskinin yılda %0,2-0,4 olduğı bildirilmiştir.(113) Bu özkıyım oranı genel toplumda görölenin 20 ila 30 katıdır.(114) Tüm BAB hastalarının yaklaşık olarak yarısı yaşamlarında en az bir kez özkıyım girişiminde bulunmaktadır.(115-117) Bu oran psikiyatrik bozukluğu olmayan popölasyondan 30 kat daha fazladır.(113) Özkıyım girişimi öyküsünün ailede özkıyım öyküsü, hastanede yatış süresinin uzaması, erken başlangıç yaşı (118, 119), depresyonun derecesi, duygudurum dönemlerinin kötüleşmesi, karma dönem, hızlı döngü varlığı, özellikle anksiyete bozuklukları olmak üzere eksen I ek tanı varlığı (120), madde kötüye kullanımı (121), kişilik bozuklukları(122), fiziksel ve cinsel istismar varlığı (123) ile ilişkili olduğı tesbit edilmiştir. Hastaların yaklaşık% 10-15'inin özkıyım nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir.(124) Özkıyım kaynaklı ölüm açısından en önemli risk faktörlerinden birisi daha önceden özkıyım girişimi varlığıdır.(125)

Hastalığın prognozunun kötü olacağına ilişkin bazı öngördürücüler ortaya atılmıştır. Hastalığın genç yaşta başlaması, erkek cinsiyet, kötü mesleki işlevsellik, düşük sosyoekonomik düzey, geçirilmiş dönem sayısının ve hastaneye yatış sayısının fazla olması, karma dönemler, manik dönemde var olan depresyon belirtileri, dönemler arası kalıntı belirtiler, duygudurumla uyumsuz psikotik belirtilerin varlığı ve eşlik eden madde kullanım bozuklukları kötü gidişin önemli göstergeleri olarak kabul edilmektedir.(126, 127)

2.7. Tedavi

2.7.1. Mani/Hipomani ve Karma Dönem Tedavisi

Akut mani döneminde hastaların kendilerine ve çevrelerine zarar verme riski söz konusudur. Bu nedenle hastaların yatırılarak tedavi altına alınması gerekir. İlk tedavinin amacı yeterli uyku düzeyinin sağlanması ve varsa psikotik belirtilerin yatıştırılmasıdır.(128) Yüksek düzey kanıtlar duygudurum dengeleyiciler olan lityum ve valproatın ve antipsikotiklerin kullanımını desteklemektedir.(129-132) Lityum klasik öforik manide tercih edilen bir tedavidir.(133) Lityumun kararlı duruma gelmesi birkaç gün sürmektedir. Bu nedenle genellikle bir antipsikotik ve bir benzodiazepin ile birlikte verilir.(134) Lityum ya da valproatın antipsikotikler ile kombine edilmesi, her bir ajanın tek başına kullanılmasından daha etkilidir.(133) Karbamazepin akut mani tedavisinde ikinci sırada önerilen duygudurum dengeleyicidir. Lamotrijin, gabapentin ve topiramatin akut mani tedavisinde yeri yoktur.(30) Yakın tarihli ve çok kapsamlı bir meta analiz çalışmasında mani tedavisinde kullanılan duygudurum dengeleyiciler ve antipsikotikler karşılaştırılmış ve antipsikotiklerin akut mani tedavisinde duygudurum dengeleyicilerden hem daha etkili oldukları hem de daha iyi tolere edildikleri gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulgularına göre akut mani tedavisinde ön plana çıkan ilaçlar olanzapin, risperidon ve haloperidoldür.(135) Bununla birlikte haloperidol ile tedavide depresif döneme kayma riski vardır. Bu risk atipik antipsikotikler ile daha düşüktür.(136) Özellikle oral alımı kısıtlı, saldırgan davranışlar sergileyen ve antipsikotiklere yanıt vermeyen hastalarda EKT etkili bir yöntem olabilir.(30)

Karma dönem tedavisinde amaç hem mani hem de depresyon belirtilerini ortadan kaldırmaktır. Bununla birlikte karma dönem tedavisinde depresif belirtilere karşı antidepressanların kullanılması önerilmez. Karma dönem tedavisi mani tedavisine benzer.(30) Bununla birlikte veriler karma dönemde lityumun etkili olmadığını, tek başına duygudurum dengeleyici ilaçların yeterli olmadığını, antidepressan kullananlar ile kullanmayanlar arasında fark olmadığını göstermektedir.(137) Karma dönemde ilk seçilecek duygudurum dengeleyici olarak lityuma göre daha etkili olduğu düşünülen valproat önerilmektedir. Eğer yanıt alınamaz ise tedaviye lityum ekleyerek ikili duygudurum dengeleyici ile tedaviye devam edilebilir. Valproat ile atipik bir antipsikotiğin birlikte kullanılması da tedavi seçeneklerinden biridir. Yarar görülmediği durumda ikili seçenekler farklı olabilir. Bunlar içinde lityum, valproat, karbamazepin, okskarbazepin ve topiramatin ikili kombinasyonları denenebilir. Son olarak da EKT veya tedaviye klozapin eklenmesi veya

lityum, bir başka duygudurum dengeleyici ve atipik antipsikotik üçlü kombinasyonu alternatifi kullanılabilir.(138)

2.7.2. Depresif Dönem Tedavisi

Şiddetli depresif atak geçiren hastalar için lityum ya da lamotrijin tedavisi birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Lityumla birlikte bir antidepresanın kullanılması bir diğer seçenektir.(134) Lityumun bipolar depresyon tedavisinde tercih edilmesinde duygudurum dengeleyici ve antimanik etkilerinin yanında özkıyım üzerine olan etkileri de önem taşımaktadır.(139) Beş klinik çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir meta analizde bipolar depresyonda lamotrijinin orta derecede etkili olduğu, etkisinin ağır depresyonlarda daha fazla belirginleştiği sonucuna varılmıştır.(140) Lamotrijin etkili olmasına rağmen Stevens-Johnson Sendromu riskini azaltmak için yavaş doz titrasyonu gerektirmesi akut dönemde kullanımını zorlaştırmaktadır.(128) EKT, gebe kadınlar ve psikotik özelliklere sahip hastalar da dahil ciddi depresyonu olan hastalar için önerilmektedir. Yeni atak geçiren hastalar için, ilaç dozunun optimize edilmesi ilk tercih olmalıdır. Akut depresyondaki hastalar birinci basamak tedaviye yanıt vermiyorsa lamotrijin, bupropiyon veya paroksetin ilavesi önerilir. Antidepresanlar ile monoterapi önerilmemektedir. (141) Manik kayma riskini azaltmak için antidepresanlar duygudurum dengeleyiciler ile kombine edilmelidir. SSGİ grubu antidepresanlarda, trisiklikler ile karşılaştırıldığında maniye kayma riski daha düşüktür. Bir antidepresan tedavi gerekli ise kullanımlarının kolay olması, yüksek dozlarda bile toksisitelerinin düşük olması ve mani/hipomani kayma riski düşük olması nedeniyle SSGİ'lar tercih edilmelidir. Bupropion manik kayma, cinsel yan etki ve kilo alımı riskinin düşük olması nedeniyle makul bir alternatif olabilir.(142) Bipolar depresyon tedavisinde atipik antipsikotikler de bir diğer seçenek olabilir. Bu grup ilaçlardan ketiapinin bipolar depresyon tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalar ketiapine iyi yanıt verir ancak kilo alımı ve ekstrapiramidal etkiler görülebilir.(143) Bipolar depresyon tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir diğer seçenek ise olanzapin-fluoksetin kombinasyonudur.(144, 145) Olanzapin monoterapisinin depresyonun çekirdek belirtileri üzerindeki etkisinden endişe duyulmuştur, ancak bu tedaviyi alan hastaların uykusuzluk, anksiyete ve iştah kaybı gibi depresyonun periferik semptomlarında belirgin bir iyileşme gösterdiği kesin olarak bilinmektedir.(146,147) Bununla birlikte olanzapin-fluoksetin kombinasyonunun olanzapin monoterapisinden etkili olduğu gösterilmiştir.(145)

2.8. Duygudurum Dengeleyiciler

2.8.1. Lityum

Lityum iyonlarının BAB'daki tedavi edici etkisi ilk olarak Avustralyalı araştırmacı Cade tarafından bildirilmiştir.(148) Cade deney hayvanlarında lityum üratın yüksek dozlarda letarji oluşturduğunu fark etmiş ve sonrasında lityumun etkin bir antimanik ajan olduğunu göstermiştir. Daha sonraları ise Mogens Schou lityumun etkili bir antimanik tedavi olduğunu ve manik depresif hastalarda tekrarlayan duygudurum dönemlerini koruyucu etkisi olduğunu bildirmiştir.(149)

Lityum periyodik tabloda yer alan IA grubundaki Na, K gibi elementler ile ortak pek çok fizyokimyasal özelliğe sahip bir alkali metaldir.(150) En çok lityum karbonat şeklinde kullanılır. Gastrointestinal sistemden kolaylıkla emilir, 60-90 dakikada kanda, 24 saatte beyinde en yüksek düzeyine ulaşır. Yarılanma süresi 18-24 saattir. Karalı durum düzeyine 4-6 günde ulaşılır. Metabolize olmaz, plazma proteinlerine bağlanmaz. Biyoyararlanımı tamdır. Neredeyse tama yakını böbrekler yoluyla, çok azı da feçes, tükürük, sperm, anne sütü ve terle atılır. Böbrekten atılan lityumun büyük bir kısmı proksimal tübüllerden geri emilir. Alınan lityum ilk 12 saatte böbreklerden hızlı, sonraki 12 saatte yavaş olarak atılır, yaklaşık %90'ından fazlası 48 saatte atılmaktadır. Lityum klerensi kreatin klerensinin yaklaşık beşte biridir. Renal yetmezlik, yaşlılık ve lohusalıkta lityumun renal klerensi azalır, gebelikte artar. Tremor, bulantı, iştahsızlık, diyare, poliüri, polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, guatr, hipotiroidi ve kilo artışı en sık görülen yan etkilerdir.(151-153)

Lityumun depresif ve manik dönemler üzerindeki iyileştirici ve koruyucu etkisinin nasıl ortaya çıktığı henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte hücre membranı, ikincil haberciler, nörotransmitter sistem ve hücre çekirdeği üzerinde çeşitli mekanizmalarla değişikliklere yol açmaktadır.(134, 151)

Lityum BAB'da hem akut dönem tedavisinde hem de koruyucu tedavide altın standart olarak kabul edilmektedir.(104) Genel olarak bipolar bozuklukta lityuma yanıt oranı %80 olarak kabul edilmektedir.(154) Sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda ise lityuma yanıtızlığın %50 ve daha fazla olduğu gösterilmiştir. (155-157) karma dönem, hızlı döngülü seyir, psikotik özellikli mani, madde kötüye kullanımı birlikteliği ve serebral patolojilerin varlığı lityuma yanıt oranını düşürmektedir.(158) Antimanik etkinliği antidepresan etkinliğinden daha fazladır. Antimanik etkinlik yaklaşık 1-3 haftada ortaya çıkar. Akut dönemde yüksek doz lityum (kan düzeyinin ortalama 1,5 olduğu) tedavisi ile daha kısa sürede daha iyi yanıtlar alınabileceğini gösteren çalışmalar vardır.(151) Lityumun

antidepresan etkisi antimanik etkisinden daha geç (3-6 hafta) ortaya çıkmaktadır. Antidepresan etkinliğinin gözlenmesi için yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir.(159)

2.8.2. Valproat

Valproat yağ asidi ve karboksilik asitten oluşan ve nörolojide jeneralize veya parsiyel epilepsinin tedavisinde, özellikle absans, miyoklonik, tonik-klonik, atonik ve mikst nöbetin görüldüğü durumlarda ve çocuklarda febril konvülsiyonların profilaktik tedavisinde kullanılan bir antiepileptik ajandır.(160-162)

Valproat gastrointestinal sistemden hızla emilir, biyoyararlanımı yüksektir (%96-100). Yarı ömrü 13-18 saattir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %70-94'dür. Yüksek kan düzeylerinde proteinlere bağlanma oranı düşer. Beyne hızlı geçer. Beyin omurilik sıvısındaki düzeyi kan düzeyinin %30'una yakındır. Kan düzeyi yükseldikçe bu oran artar. Karaciğerde mitokondri beta-oksidasyonu ve glukuronidasyon ile metabolize olur. Metabolizması çok karmaşıktır ve 14 ayrı metaboliti bulunmaktadır. Metabolitlerinin çoğunun antiepileptik etkisi vardır ancak beyindeki yoğunluklarının düşük olması nedeniyle tedavi edici etkileri önemsizdir. Daha çok idrar, kısmen de dışkı ile atılır.(163, 164)

Valproatın etki mekanizması belirsizdir ve çalışma düzeneği ile ilgili en az üç hipotez öne çıkmaktadır. Birincisi voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerinden nörotransmitter gama amino butirik asidin (GABA) etkilerini artırır ve sinyal transdüksiyon sistemi ara kademeleri üzerinde düzenleyici etkileri vardır. İkinci hipotez ise voltaj kapılı sodyum kanallarından iyonların geçişini yavaşlatarak abartılı nöronal iletinin hafifletilmesine dayanır. Bir diğer fikir ise valproatın GABA salıverilmesini artırıp geri alımını azaltarak veya metabolik yıkımını yavaşlatarak GABA'nın etkisini artırdığı şeklindedir. Valproatın etkilerinin daha fazla GABA aktivitesiyle ve daha fazla inhibitör nöronal ileti ile sonuçlandığı konusunda elde kanıtlar vardır ve bu durum antimanik etkileri de açıklayabilir.(165) Valproat ayrıca histon deasetilaz ve glikojen sentaz kinaz 3 etkinliğini baskılar.(166)

Valproat BAB'da manik dönem sıklığını azaltır. Etkili kan düzeyi sağlandıktan birkaç gün sonra antimanik etkisi ortaya çıkmaya başlar.(167) Özellikle hızlı döngülü bipolar, karma mani, geç başlangıçlı mani ve organik hastalıkların eşlik ettiği manilerde ortalama % 60 oranında etkilidir.(168) Depresif dönemlerdeki etkisi manik dönemlerdeki kadar yeterli değildir.(169)

Klinik öncesi çalışmalar valproatın nöroprotektif etkisi olduğunu göstermekle birlikte öğrenme, bellek, dikkat ve motor hızda olumsuz etkisini gösteren klinik çalışmalar mevcuttur.(170) Valproat kullanan BAB hastalarında remisyon döneminde anlık sözel

bellekte hafif bozulma olduğu bildirilmiştir.(171) Merkezi sinir sistemi yan etkilerinin az olması ve geniş tedavi penceresi nedeniyle valproat yaşlı hastalarda ilk seçilecek duygudurum dengeleyici ilaçtır.(172)

Valproat ile tedavide en sık karşılaşılan yan etkiler gastrointestinal sistem ile ilişkili olanlardır, bunlar arasında bulantı, kusma ve ishal yer alır. Diğer sık rastlanan yan etkiler sedasyon, ataksi, dizatri ve tremordur. Ayrıca saç dökülmesi, kilo alımı, karaciğer fonksiyon testleri değişiklikleri, üreme işlevleri üzerine olumsuz etkiler ve iyi huylu trombositopeni de bildirilmiştir.(173)

2.8.3. Karbamazepin

Karbamazepin ilk defa 1950’de İsviçre’de geliştirilmiştir ve antiepileptik özellikleri ilk defa 1963’de Theobald ve Kunz tarafından ortaya konmuştur. (174, 175) Bipolar bozuklukta etkili olduğuna dair ilk raporlar ise 1971’de Japonlar tarafından bildirilmiştir.(176) Karbamazepin BAB tedavisinde kullanılan ilk antiepileptiktir. Etki mekanizması olarak voltaj bağımlı sodyum kanallarını kapatarak tekrarlı nöronal ateşlemeyi azaltıcı, GABA taşınımını artırıcı, glutamat salınımını azaltıcı, dopamin ve norepinefrin döngüsünü yavaşlatıcı etkilerinin olduğu düşünülmektedir.(177, 178) Karbamazepin barsaklardan yavaş emilir, 2-8 saat içinde plazmada en yüksek düzeye ulaşır. Karaciğerde sitokrom P450 sistemi tarafından metabolitlerine dönüşür ve antikonvülzan etkisi ortaya çıkar. %70-80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. İlacın serbest kısmı kan-beyin bariyerini aşarak BOS’a geçer. Yarı ömrü yaklaşık 18-54 saattir. 10,11epoksid metaboliti ana molekül kadar nörotoksiktir, glukoronidlere dönüştürülür ve idrarla atılır. Karbamazepin de konjugasyon ve hidroksilasyon ile inaktif olur. Çoğunluğu böbrekten idrar yolu ile, %1’i safra ile atılır. Karbamazepinin başlıca yan etkileri; bulantı, kusma, mide hastalıkları, kabızlık, ishal, iştahsızlık, baş dönmesi, ataksi, sedasyon, aplastik anemi, agranülositoz, hepatit, eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizdir.(179)

Akut mani ve karma dönemde, epizodik saldırganlık gösteren kişilik bozukluklarında, kompleks parsiyel nöbetlere eşlik eden psikotik belirtisi olan hastalarda, şizoaffektif bozuklukta kullanılabilir, alkol ve benzodiazepin kesilme belirtilerinde etkili olabilir. Tipik özellik göstermeyen karma ve hızlı döngülü mani dönemlerinin tedavisinde lityumdan daha etkili olmakla birlikte klasik manide etkisi lityuma göre daha zayıftır. Antidepresan etkisini gösteren bazı çalışmalar vardır ancak yeterli sayı ve kapsamda değildir. Akut manide etkisi 6-12 gün içinde ortaya çıkmaya başlar, mani ile ilişkili olmayan saldırganlığın tedavisinde ise

etkisi 30 günden sonra başlar.(166, 172, 178) Karbamazepin, lityumla karşılaştırıldığında bipolar spektrum bozukluklarının uzun dönem tedavisinde etkinliği lityumdan üstünken klasik bipolar bozukluğun uzun dönem tedavisinde etkinliği lityumdan daha azdır. Çapraz çalışmalar da karbamazepinin koruyucu tedavide lityumdan daha az etkili olduğunu göstermiştir.(180, 181) Manide kalınan sürenin oranı karbamazepin kullananlarda %25'ten %19'a, lityum kullananlarda %9'a düşmüştür. Depresyonda geçen sürenin oranı ise (tedavi öncesi:%32, karbamazepin kullananlarda:%26, lityum kullananlarda %31) değişmemiştir.(180)

2.8.4. Lamotrijin

1994 yılından beri antiepileptik olarak kullanılan bir feniltiazin türevidir. İlaç barsaklardan hızlı emilir, oral yolla alındıktan iki ila dört saat sonra kanda en yüksek düzeye ulaşır. Plazma proteinlerine %55 oranında bağlanır. Glukronik konjugasyon yolu ile metabolize olur. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde klerensi azalır. Yarı ömrü ortalama 13 saattir, böbrek yoluyla atılır. Diğer ilaçların yarı ömrünü etkilemez. Valproik asitle kullanıldığında yarı ömrü uzar, karbamazepinle kullanıldığında yarı ömrü kısalır. Yan etkileri arasında baş dönmesi, bulantı, kusma, ataksi, somnolans, baş ağrısı, çift görme, bulanık görme, raş, Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekrolizis yer alır.(182)

Lamotrijin kimyasal yapısı açısından fenitoin ve karbamazepinden çok farklı olmasına rağmen, benzer bir etki mekanizması ile (voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerindeki etkisiyle) hücre zarının stabilizasyonunu artırdığı; glutamat ve aspartat gibi aktive edici nörotransmitterlerin salınımını inhibe ettiği düşünülmektedir. (183) Voltaj duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek pre-sinaptik nörondan glutamat salınımını azaltır.(163) Lamotrijinin psikotropik özellikleri, glutamat, aspartat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin (kimyasal ileticilerin) salıverilmesini inhibe etmesi ve serotonerjik transmisyonun düzenlemesine bağlı olabilir.(184)

Yapılan bir çalışmada lamotrijinin daha önce bir manik ya da hipomanik dönem yaşamış hastalarda yeni bir dönem gelişmesini önleme gücü lityuma eşit, plasebodan üstün; depresif dönemin ortaya çıkış süresini uzatmada plaseboya üstün; lityum ise manik, hipomanik ya da karma dönemin ortaya çıkış süresini uzatmada üstün olarak bulunmuştur.(185) Calabrese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, bipolar hastalarda lamotrijin kullanımının daha çok depresif dönemlere karşı, lityum kullanımının ise daha çok manik dönemlere karşı koruyucu olduğunu göstermiştir.(185, 186) Tedaviye dirençli bipolar hipomanik/karma/ manik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %84'ünün

lamotrijin mono veya kombine tedavisine cevap verdiği bildirilmiştir.(187) Kusumakar ve Yatham dirençli bipolar depresyon olgularının almakta olduğu divalproat sodyum tedavisine lamotrijin eklemişler ve dört haftalık takip sonucunda %72'sinde belirgin düzelme bildirmişlerdir.(188) Yapılan kontrollü çalışmalarda, akut mani tedavisinde lamotrijinin lityum ve olanzapin kadar etkili olduğu gösterilmiştir.(189, 190) Lamotrijinin mono veya diğer duygudurum dengeleyicileri ile kombine kullanımında, hızlı döngülü bipolar hastalarda etkili olduğu rapor edilmiştir.(191) Bipolar tedavisinde önemli bir yan etki olarak görülen manik kaymayı tetikleme oranı lamotrijin için % 5, lityum için % 3 ve plasebo için % 4 olarak bildirilmiştir.(192)

2.9. Antipsikotikler

Antipsikotik ilaçlar bipolar bozukluk tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır.(193) Örnek olarak klorpromazin keşfedildiği 1950'li yıllardan itibaren psikotik semptomların ve ajitasyonun tedavisinde kullanılmaktadır.(194) Reçeteleme oranlarını araştıran çalışmalar bipolar bozukluğu olan hastaların %90'ının hastalıklarının belirli bir döneminde antipsikotik tedavi aldıklarını göstermektedir.(193) Uzunlamasına takip çalışmalarında bipolar bozukluk hastalarının %40-72'sinin antipsikotik ilaçlar ile tedavi gördükleri ve %90-100'ünde antipsikotik ilaç kullanımı öyküsünün bulunduğu belirtilmiştir.(195-199) Antipsikotiklerin bipolar bozukluk tedavisinde kullanılmasının en sık nedenleri psikotik semptomlar, ajitasyon ya da aşırı hareketlilik, şiddet davranışı gibi semptomların ve sadece DDD kullanımında tedaviye yanıt vermeyen hastaların hızlı kontrolü gibi durumlardır.(194) Antipsikotiklerin antimanik etkilerinin temelde dopamin reseptör blokajına bağlı olduğu, ancak ek olarak noradrenalin α_1 reseptör blokajı (haloperidol örneğinde olduğu gibi) ve histamin H1 reseptör blokajının (klorpromazin örneğinde olduğu gibi) da etkisi olduğu düşünülmektedir.(200, 201) Bazı atipik antipsikotikler (örneğin olanzapin, ketiapin, risperidon gibi) bu özellikleri paylaşmakla birlikte serotonin reseptörlerinin potent blokörüdürler fakat dopamin reseptör alt tiplerine seçici etki gösterirler. Amisülpirid gibi diğerleri ise sadece dopamin reseptör alt tiplerini bloke ederler. 5-HT_{2A} reseptör blokajının manideki önemi açık değildir. Bununla birlikte şizofrenide etkili olan ilaçların manide de etkili olacağından bahsedilemez.(202)

2.9.1. Tipik Antipsikotikler

Tipik antipsikotiklerin özellikle psikotik özelliklerin ve psikomotor ajitasyonun eşlik ettiği manik dönemde %70'e varan oranlarda etkili olduğu bildirilmiştir.(155) Birçok çalışma klorpromazin ve haloperidolün akut mani tedavisinde hem monoterapi olarak hem de DDD

ilaçlar ile birlikte kullanımında etkili olduğunu göstermektedir. Kullanılan ilaç dozları şizofrenide etkili olan dozlara benzerlik göstermektedir.(203-206) Yapılan az sayıdaki çalışmada klorpromazinin akut mani tedavisinde plasebodan üstün olduğu, lityum ve diğer antipsikotikler ile eşdeğer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.(203, 204, 207) Daha yakın tarihli bir çalışmada akut manide haloperidolün üçüncü haftada (sekiz mg/gün'e kadar olan dozlarda), ketiapine (800 mg/gün'e kadar olan dozlarda) göre üstün olduğunu ancak 12. haftada bu farkın ortadan kalktığını göstermiştir.(208) Yine haloperidolün 2-12 mg/gün'lük dozlarda 1-6 mg/gün dozlarında risperidon ile eşit etkinlikte olduğu, yüksek dozlarda kullanılan haloperidolün ziprasidon ve plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir.(209, 210) Karşılaştırmalı çalışmalar haloperidolün risperidon, lityum ve olanzapine eşit etkinlikte olduğunu göstermektedir.(211, 212) Ayrıca ajite manide intramüsküler klonazepam ile karşılaştırıldığında intramüsküler haloperidolün eşit etkinlikte olduğu ancak daha hızlı etki başlangıcı gösterdiği bildirilmiştir.(213) Aynı zamanda haloperidolün atipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında depresyona geçiş süresini azaltabileceği bildirilmiştir.(212) Ekleme çalışmalarında lityuma haloperidol eklenmesi, lorazepam ya da karbamazepin eklenmesi ile benzer bulunmuştur.(214, 215)

Çalışmalar tipik antipsikotikler ile manik dönemin kontrol altına alınma oranının, duygudurum dengeleyiciler ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Bunun yanında iki sınıf ilacın kombine kullanılması, tipik antipsikotiklerin ve duygudurum dengeleyici ilaçların tek başına kullanımına göre ajitasyon ve psikotik belirtilerin daha hızlı kontrol altına alınmasını sağlamaktadır.(205, 206) Yapılan randomize, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada tipik antipsikotik ve valproatın birlikte kullanılmasının semptomların hafifletilmesi açısından tipik antipsikotik ve plasebo kombinasyonundan üstün olduğu gösterilmiştir. (206) Small ve arkadaşlarının 16 yıllık süre zarfında hastaneye yatarak tedavi gören manik hastalarda ardışık tedavi denemelerinin sonuçlarını analiz ettikleri bir değerlendirmede lityumun düşük dozda tipik antipsikotik ya da risperidon ile birlikte kullanılmasının duygudurum dengeleyici monoterapisinden daha etkili olduğu bildirilmiştir.(216)

Tipik antipsikotiklerin, bipolar bozukluğun depresif dönemlerinin tedavisindeki etkililiği hiçbir kontrollü çalışma ile desteklenmemiştir. Yine de özellikle de bipolar depresyondaki psikotik belirtilerin tedavisinde, sıklıkla kullanılmışlardır.(217) Ancak önceki çalışmalar, önemli sınırlamalara rağmen, tipik antipsikotiklerin bipolar depresyonun tedavisinde ve önlenmesinde etkisiz olduğunu ve potansiyel olarak bipolar bozukluğun depresif gidişini kötüleştirebileceğini öne sürmektedir.(218, 219)

2.9.2. Atipik Antipsikotikler

Atipik antipsikotikler klinik olarak etkili oldukları dozlarda belirgin derecede daha az ekstrapiramidal yan etki yapan ve tardiv diskinezi riski çok daha düşük olan ilaçlardır. Atipik antipsikotiklerin duygudurum dengeleyici, antimanik ve antidepresan etkilerinin olduğu görülmektedir.(220) Perlis ve arkadaşları meta analiz çalışmalarında mani döneminde tek başına atipik antipsikotiklerin (aripirazol, olanzapin, ketiapin, risperidon ve ziprasidon) etkin olduğunu bildirmişlerdir.(221)

FDA (Food and Drug Administration) olanzapin, ketiapin ve risperidonun bipolar manide tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanımını onaylamıştır. Yine olanzapin ve aripirazol hem akut dönemde hem de sürdürüm tedavisinde onaya sahiptir.(222) Bipolar depresyonda ise tek başına tedavi için FDA onayı alan antipsikotik ilaç ketiapindir.(143, 223) Atipik antipsikotikler risperidon haricinde genellikle prolaktin düzeylerini etkilemezler ve bilişsel fonksiyonları iyileştirebilirler.(224) Klozapinin şizofrenide özkıyım riskini azalttığı gösterilmiştir bu yönüyle bipolar bozuklukta da özkıyım riskini azaltabilir.(225, 226)

2.9.2.1. Olanzapin

Olanzapin manide etkinliği kanıtlanmış ilk atipik antipsikotiktir.(227, 228) Karma dönemdeki hastaların da dahil edildiği plasebo kontrollü yapılan bu çalışmalar olanzapin monoterapisinin akut manik ya da karma dönem tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Her iki çalışmada da olanzapin plaseboya göre çok daha büyük etkinlik göstermiş ve hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Lityum ile karşılaştırıldığı açık etiketli bir çalışmada dördüncü haftada manik semptomları azaltmada lityuma eşit etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.(229) Vaka serileri ve açık raporlar olanzapinin duygudurum dengeleyici ilaçlara ekleme tedavisi olarak kullanıldığında akut manide etkili olduğunu göstermektedir.(230, 231) Meta analiz çalışmaları olanzapinin hem manik hem de depresif semptomlar ile giden disforik manilerde, cinsiyet, başlangıç yaşı, hızlı döngülülük, psikotik özelliklerin varlığı ya da lityum ve antikonvülzanlara iyi ya da kötü yanıt öyküsü gibi durumların eşliğine bakılmaksızın etkili olduğunu göstermiştir.(232-234) Bipolar depresyon üzerinde yapılan bir çalışmada remisyon kriterlerini karşılama oranı plasebo alan grupta %24,5, olanzapin alan grupta %32,8, olanzapin-fluoksetin alan grupta %48,8 olarak bildirilmiştir. Bunun yanında manik semptomların gelişme riskinde artma olmadan bipolar I depresyon tedavisinde olanzapin plasebodan, olanzapin-fluoksetin kombinasyonu hem olanzapinden hem de plasebodan daha etkili bulunmuştur.(145)

Olanzapinin etkisinin diğer duygudurum dengeleyici ilaçlar ile karşılaştırıldığı çalışmalarda manik ve karma dönemlerin önlenmesinde lityumdan üstün, depresif dönemlerin tedavisinde lityuma eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir.(235) Yapılan bir post-hoc analizde bipolar bozukluğun erken dönemlerinden itibaren olanzapin kullanımının koruyucu tedavi olarak lityum kullanımından daha yararlı olduğu gösterilmiştir.(236) Valproat ile karşılaştırılan bir çalışmada olanzapinin manik ve karma dönemlerde valproata karşı üstün olduğu bildirilmiştir. (237) Bir başka çalışmada ise valproatla eşit etkinlikte olduğunu ancak valproat kullanımı ile daha olumlu yan etki profili görüldüğü bildirilmiştir.(238) Plasebo kolu olmayan randomize bir çalışmada akut manide lityumdan daha etkili olduğu ancak lityumdan daha fazla yan etkiye neden olduğu bildirilmiştir.(239) Lityuma ya da valproata olanzapin eklenmesinin seyri olumlu etkilediği ve özkıym riskini azalttığı belirtilmiştir.(240-242) Sürdürüm tedavisindeki etkisi üzerine yapılan bir çalışmada 48 hafta sonra relaps oranları olanzapin kullanan grupta (%46,7), plasebo grubundan (%80,1) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Manik, karma ve depresif dönemleri önlemede de plasebodan üstün bulunmuştur.(243)

2.9.2.2. Ketiapin

Yapılan açık etiketli ve randomize kontrollü klinik çalışmalar ketiapinin akut mani tedavisinde hem monoterapi hem de ekleme tedavisi olarak etkili olduğunu göstermektedir.(244) Yapılan bir çalışmada ketiapinin akut mani tedavisinde 800 mg/gün'e kadar olan dozlarda plasebodan üstün olduğu, tedavinin 21. gününde yanıt oranlarının ketiapin ile tedavi edilen hastalarda %53,3, plasebo alan grupta ise %27,4 olduğu, tedavinin 84. gününde ise sırasıyla %72,0 ve %41,1 olduğu gösterilmiştir. Birincil etkililik ölçütü olarak kullanılan Young Mani Değerlendirme Ölçeği puanları incelendiğinde ise lityumun ketiapinden üstün olduğu saptanmıştır.(245)

Ketiapin tek başına veya DDD'lerle birlikte BAB'da kullanılmaktadır. DDD'lerle birlikte ketiapin kullanımı DDD'lerle birlikte plasebo kullanımına göre çok daha etkili bulunmuştur.(246) Ketiapinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada manik belirtilerde semptomatik iyileşmenin ilk haftadan itibaren başladığı ve üç haftalık takipte giderek arttığı gösterilmiştir. Belirtilerdeki bu düzelmenin araştırmanın başındaki psikotik belirti düzeyinden bağımsız olduğu vurgulanmıştır.(247) Bipolar I bozukluk tanısı alan, mevcut tedavilerine ketiapin eklenmesi şeklinde güçlendirme tedavisi yapılan 21 ayaktan hastanın yer aldığı bir çalışmada hastalar periyodik olarak 26 ve 78 hafta arasında takip edilmiş, yıllık hastalık depresmeleri hesaplanmış ve ketiapin eklenmesiyle hem manik hem de depresif

depresme oranlarında belirgin bir azalma ve klinik global izlem ölçeğinde ılımlı bir iyileşme olduğu saptanmıştır.(248)

Ketiapinin bipolar depresyonda onayı BOLDER-I ve BOLDER-II olarak bilinen iki randomize kontrollü çalışmaya dayanmaktadır. Hem BOLDER-I hemde BOLDER-II, sekiz haftalık, plasebo kontrollü, çift-kör çalışmalardır ve ketiayın her iki çalışmada da 300 mg/gün veya 600mg/gün akşamları tek doz olarak verilmiştir. BOLDER-I, Bipolar I ve II depresif dönem tanı kriterlerini karşılayan 542 hasta ile yapılmıştır. Çalışmanın birinci haftası itibariyle ketiayın kullananların plasebodan ayrıldıkları tespit edilmiştir. Remisyon (%53) ketiayın 300 mg'da 29 günde, 600 mg'da 27 günde ve plasebo içinse 65 günde gerçekleşmiştir.(143, 249, 250) BOLDER-II ise BOLDER-I'in sonuçlarını yinelemiş ve ketiayının bipolar depresyonda ciddi bir alternatif olduğunu göstermiştir.(223)

2.9.2.3. Risperidon

Randomize kontrollü çift kör bir çalışmada risperidon monoterapisinin akut mani tedavisinde lityum ve haloperidole karşı eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir.(211) Bipolar manide risperidon monoterapisi ile ilgili pozitif sonuç veren açık çalışmalar mevcuttur.(251, 252) Risperidonun bipolar bozuklukta ekleme tedavisi olarak da etkin olduğu gösterilmiştir. Randomize çift kör bir çalışmada lityum ya da valproik asit tedavisine üç hafta süreyle risperidon ya da plasebo eklenmiş ve risperidonun plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir.(253) Açık çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir.(254, 255) Bipolar bozuklukta risperidonun etkinliğini gösteren kanıtlara karşılık, şizofreni ya da şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda risperidon tedavisinin başlanmasını müteakip hipomanik semptomlar ortaya çıktığını bildiren çok sayıda vaka raporu bulunmaktadır.(256) Bazı raporlar bu durumun gerçek bir ilaç etkisi olduğunu gösterirken, çoğunlukla rastlantısal olabileceği ve bipolar bozukluk ile şizofreni spektrum bozukluklarının üst üste gelmesinin bir yansıması olabileceği düşünülmektedir. Çok sayıdaki açık etiketli çalışmalar bipolar bozukluğun idamesinde ekleme tedavisi olarak risperidonun etkili olduğunu göstermiştir.(257, 258) Risperidon eklemesi ile lityum, karbamazepin ve valproata dirençli hızlı döngülü bipolar bozukluğu olan hastalarda manik, karma ve depresif dönem sıklığının ve şiddetinin azaldığı bildirilmiştir.(258)

Risperidon ile güçlendirme, SSGİ'lere cevap vermeyen depresif bozukluğu olan hastalarda ve bipolar bozukluğu olan hastalarda depresif semptomların tedavisinde etkili olabilir.(259) Plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada tedaviye uzun etkili enjektabl risperidon eklenmesi ile yüksek relaps görülen hastalarda hastalığın sonucunun olumlu

etkilendiği görülmüştür. (260) Risperidonun sadece ciddi psikotik mani ya da depresif dönemlerde değil aynı zamanda hipomanik olan ve psikotik olmayan bipolar hastalarda da yararlı olduğu bulunmuştur.(220) Ana dezavantajları doza bağlı ekstrapiramidal semptomlar, kilo artışı, sedasyon ve hiperprolaktinemi.(132)

2.9.2.4. Aripiprazol

Orta dereceli olarak serotonin geri alımını inhibe eder, D2 ve serotonin reseptörleri üzerinde parsiyel agonist etkiye sahiptir. D2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak hiperdopaminerjik durumlarda antagonist etki gösterirken, hipodopaminerjik durumlarda agonist etkisi ortaya çıkar. Bu özellik düşük hiperprolaktinemi ve ekstrapiramidal yan etkisini açıklar.(261)

Aripiprazol bipolar bozukluğun farklı dönemlerinde iyi çalışılmış bir antipsikotiktir. Monoterapi olarak bipolar I bozukluğun mani ve karma dönem tedavisinde ve duygudurum dengeleyiciler ile birlikte idame tedavide FDA onayı bulunmaktadır.(262) Aripiprazolün bipolar manideki etkinliği çift kör plasebo kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir.(263, 264) Aripiprazolün akut manideki etkisi ile ilgili olarak yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalardan ikisinde 15-30 mg/gün aripiprazol tedavisinin manik ve karma dönemlerin tedavisinde plasebodan %10-20 oranında daha üstün olduğu saptanmıştır.(263, 265) Mani dönemindeki hastalarla gerçekleştirilen üç haftalık, çift kör plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazolün dördüncü günden itibaren başlayan ve plasebodan üstün bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. İlk haftanın sonunda aripiprazole yanıt oranı %39 olarak bulunmuş ve en yaygın yan etkinin somnolans olduğu bildirilmiştir.(266) Meta-analitik çalışmalar da, aripiprazolün akut mani tedavisinde etkili olduğunu desteklemektedir.(267) İki randomize kontrollü çalışmada aripiprazol, plaseboya karşı bağımsız tedavi olarak 5-30 mg/gün arasında değişen dozlarda bipolar depresyon tedavisinde çalışılmıştır. Çok merkezli, sekiz haftalık bipolar depresyon tanılı ayaktan hastalar üzerinde yapılan bu çalışmalarda birincil sonuç ölçütü olarak Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği toplam puanı esas alınmıştır. Aripiprazol plaseboya göre daha erken farklılık göstermiş ancak sekiz hafta sonunda hem birincil hem de ikincil etkinlik ölçütlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermekte başarısız olmuştur. Akatizi, uykusuzluk, bulantı, yorgunluk, huzursuzluk ve ağız kuruluğu daha yüksek oranda görülmüş ve aripiprazol plasebodan daha az tolere edilmiştir. Kontrollü koşullarda aripiprazolün bipolar depresyonun akut tedavisinde etkili olmadığı bildirilmiştir.(268) Keck ve arkadaşlarının yaptığı diğer

çalışmalarda manik depresmeleri önleyici etkisinin olduğu ancak depresif dönemleri önlemede plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir.(269, 270)

2.9.2.5. Ziprasidon

Ziprasidon bipolar bozuklukta hem monoterapi olarak hem de ekleme tedavisi olarak çalışılmıştır ve bipolar manik ve karma dönem tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır.(262) Yayınlanmış olan dört çalışmada ziprasidonun 80-160 mg/gün dozlarda akut manik ve karma dönemlere karşı hızlı bir şekilde etki gösterdiği bildirilmiştir.(271, 272) Vieta ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü çalışmada ziprasidonun üçüncü ve 12. Haftaların sonunda plaseboya karşı belirgin derecede üstünlük gösterdiği ancak haloperidole karşı daha düşük etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.(273) Stahl ve arkadaşları disforik manisi olan hasta grubunda ziprasidon tedavisinin plaseboya karşı üstün olduğunu göstermişlerdir. En sık bildirilen yan etkiler somnolans, başağrısı ve insomnia olmuştur.(274) Bipolar bozukluk ile ilişkili depresif epizodlu hastalarda ziprasidonla plaseboyu karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bipolar depresif hastaları berirllemek için Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği için kesme puanı 20 olarak alınmıştır ve hastalar 40-160 mg/gün ziprasidon ve plaseboya randomize edilmişler ve altı hafta süre ile takip edilmişlerdir. Asıl etkinlik parametresi başlangıçtaki Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği puanlarındaki değişme olarak belirlenmiştir. İkincil ölçütler olarak da Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlem kullanılmıştır. Her iki çalışmada da ziprasidon ana değerlendirme ölçütlerinde plasebodan anlamlı farklılık göstermemiştir.(275) Ek olarak bir başka randomize kontrollü çalışmada, akut bipolar depresyonda ziprasidon-duygudurum dengeleyici kombinasyonu, plasebo ve tek başına duygudurum dengeleyici ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da ziprasidon eklenmesi bipolar depresyonda tek başına duygudurum dengeleyici kullanımından daha iyi bulunmamıştır.(276) Bu bulgular ziprasidonun bipolar depresyonda etkili olmadığını göstermektedir.

2.9.2.6. Klozapin

Atipik antipsikotiklerin prototipi olarak kabul edilen klozapinin farmakolojisi tipik antipsikotiklerden farklıdır.(277) Birçok reseptör üzerinde antagonist etkiye sahiptir [dopamin (D1, D2, D3, D4, D5), serotonin (5HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C), muskarinik (M1, M2, M3, M5), α 1 ve α 2 adrenerjik, histamin (H1)]. Ayrıca, muskarinik (M4) reseptörleri üzerinde agonist etki gösterir. Ekstrapiramidal yan etki oluşturma potansiyeli oldukça düşüktür ve kanıtlar tardif diskineziye yol açmadığı yönündedir. Ancak, %0.5-%1 oranında agranülositoz,

%2 oranında konvulsif nöbet, daha nadir olarak miyokardit/kardiyomiyopati gibi ciddi ve ölümcül olabilen yan etkilerle ilişkilidir.(278)

Klozapinin tedaviye dirençli şizofreni hastalarındaki başarısı tedaviye dirençli bipolar bozukluk hastalarında test edilmesine olanak sağlamıştır.

Açık etiketli klinik çalışmalar klozapinin antidepresan özelliklerden daha çok antimanik özellikler gösterdiği ve bipolar bozuklukta potansiyel bir duygudurum dengeleyici olabileceğini göstermiştir.(277) Prospektif çalışmalardan edinilen veriler klozapin monoterapisinin akut affektif dönemler için (özellikle mani için) etkili olduğunu göstermiştir.(277)

Banov ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada klozapinin şizofreniden ziyade duygudurum bozukluklarında daha etkili olabileceği bildirilmiştir.(279) Bu sonuç, analiz örneklemi küçük olmasına rağmen, sonraki çalışmalar ile desteklenmiştir.(280, 281) Bununla birlikte şimdiye kadar akut mani ya da depresyon tedavisinde klozapini değerlendiren çift kör plasebo kontrollü çalışma yoktur. Bununla birlikte küçük örneklemli açık çalışmalar akut mani tedavisinde klozapinin etkili olabileceğini göstermiştir. (282-284)

Suppes ve arkadaşları bir yıl boyunca klozapin eklenerek yapılan tedaviyle, 'alışıldık tedavi' örneklerini karşılaştırarak prospektif, randomize bir araştırma yürütmüşlerdir. Tedaviye dirençli olan veya ilacı tolere edemeyen; DDD veya bunların AP ile kombinasyonlarıyla tedavi edilen 38 hasta, ek olarak klozapin alıp almayacaklarına veya mevcut tedavi rejimine devam edip etmeyeceklerine göre randomize edilmiştir. Bir yıllık araştırma sonrasında tedaviye dirençli hastalarda klozapinin manik dönemleri önlemede alışıldık tedavilere üstünlük gösterdiği bildirilmiştir.(285) Yapılan iki açık çalışmada da tedaviye dirençli bipolar bozukluk hastalarında klozapinin etkili olduğu gösterilmiştir.(283, 286) Klozapin depresif belirtilerin ve özkıyım davranışının baskın olduğu şizofreni ve şizoaftif bozukluğu olan hasta grubunda etkin bulunmuştur.(287) Bipolar depresyonda ise etkinliğini gösteren bazı küçük ölçekli çalışmalar olsa da bu konuda yeterli kanıt elde edilememiştir.(277)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın amacı doğrultusunda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde 1985-2015 yılları arasında BAB tanısı ile yatarak tedavi gören hastalara ait 1267 hasta dosyası geriye dönük olarak incelendi.

İncelenen hasta dosyalarının içerdiği bilgiler sosyodemografik verileri de içeren bir forma kaydedilmiştir(Ek-1). Bu form ile hastaların sosyodemografik verileri, hastalık ile ilgili klinik bilgiler, hastalık başlangıç yaşı, ilk dönem tanısı, hastaneye yatış tanısı, hastalık dönemlerini tetikleyen nedenler, hastalık dönemleri öncesi olumsuz yaşam olayı varlığı, mevsimsellik, hızlı döngü, postpartum başlangıç, katatoni varlığı, adli olay varlığı, dönemlerin sonlanım şekli, hastalık dönemleri sırasında istem dışı intramüsküler sedasyon ve mekanik tespit ihtiyacı, özkıyım girişi, kullanılan ilaç tedavileri, ortaya çıkan yan etkiler ve ilaç uyumu gibi bilgiler hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Çalışmamızda veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İki grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples T testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama ise Ki-kare testi ve Fisher's Exact test ile yapıldı. İki sürekli değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson, sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS 20 versiyonu kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışma için 1985-2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve bipolar bozukluk tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. İncelenen toplam dosya sayısı 1267 idi. Bu dosyalardan 528 (%41) tanesi kadın, 739 (%58) tanesi erkek hastaya aitti. Hastaların %32,2'si ilkokul ve %24'ü lise mezunu idi. %69,9'unun ekonomik düzeyi ortaydı, %52,3 'ü il merkezinde yaşıyordu ve %55,2'si evliydi. %41,7'si çalışıyordu ve %82,5'inin sosyal güvencesi vardı. Dosya taraması yapılan bipolar bozukluk hastalarının sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. BAB tanılı hastaların sosyodemografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	528	41,7
	Erkek	739	58,3
Eğitim düzeyi	Okur yazar değil	93	7,3
	Okur yazar	61	4,8
	İlkokul	408	32,2
	Ortaokul	155	12,2
	Lise	304	24,0
	Yüksek okul	58	4,6
	Üniversite	143	11,3
Ekonomik düzey	Düşük	190	15,0
	Orta	886	69,9
	Yüksek	68	5,4
Yaşadığı yer	Köy/kırsal	303	23,9
	İlçe	290	22,9
	İl	663	52,3
Medeni durum	Bekar	486	38,4
	Evli	700	55,2
	Dul	18	1,4
	Boşanmış	47	3,7
	Ayrı yaşıyor	10	0,8
Meslek	Çalışmıyor/işsiz	206	16,3
	Çalışıyor	528	41,7
	Ev hanımı	329	26,0
	Emekli	37	2,9
	Malulen emekli	21	1,7
	Öğrenci	130	10,3
Sosyal güvence varlığı	Yok	84	6,6
	Var	1045	82,5

4.2. Öz Geçmiş ve Soy Geçmiş Özellikleri

Hastaların büyük çoğunluğunda (%89,5) eşlik eden psikiyatrik bozukluk olmadığı, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar içerisinde en yüksek oranda (%3,4) kişilik bozukluğunun olduğu saptandı. Hastaların %86'sında ek medikal hastalığın olmadığı, en çok görülen medikal hastalığın ise hipotiroidi (%4,6) olduğu tespit edildi. Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar Tablo 2'de, eşlik eden medikal hastalıklar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastaların %46,2'sinin soy geçmişinde ailede psikiyatrik bozukluk olduğu tesbit edildi. Bipolar bozukluğu olan hastaların soy geçmişinde %17,7 ile en yüksek oranda bipolar bozukluk bulunduğu saptandı. Ailede görülen psikiyatrik bozukluklar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar

Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar		n	%
	Anksiyete	5	0,4
	OKB	41	3,2
	Kişilik Bozukluğu	43	3,4
	Hipokondriyozis	2	0,2
	Konversiyon	23	1,8
	Somatizasyon	2	0,2
	Fobiler	1	0,1
	Parafili	2	0,2
	Yeme bozukluğu	1	0,1
	Alkol madde kötüye kullanımı	38	3,0

Tablo 3. Eşlik eden medikal hastalıklar

Eşlik Eden Medikal Hastalıklar		n	%
	DM	26	2,1
	Hipertansiyon	42	3,3
	Hipotiroidi	58	4,6
	Hipertiroidi	28	2,2
	Tüberküloz	1	0,1
	Koah	8	0,6
	Peptik ülser	4	0,3
	BPH	6	0,5
	Kronik bronşit	4	0,3
	Parkinson	2	0,2
	Epilepsi	15	1,2
	Psöriazis	10	0,8
	Anemi	1	0,1

Tablo 4. Ailede görülen psikiyatrik bozukluklar

Ailede Görülen Psikiyatrik Bozukluklar		n	%
	Depresif bozukluk	88	6,9
	Bipolar bozukluk	224	17,7
	Kısa psikotik bozukluk	3	0,2
	Şizofreni	72	5,7
	Sanrılı bozukluk	11	0,9
	Şizoaffektif bozukluk	4	0,3
	Yaygın anksiyete bozukluğu	4	0,3
	Panik bozukluk	3	0,2
	Somatizasyon	2	0,2
	OKB	13	1,0
	Konversiyon bozukluğu	12	0,9
	Anoreksiya nervoza	1	0,1
	Demans	10	0,8
	Mental retardasyon	7	0,6
	Alkol madde kötüye kullanımı	3	0,2
	Belirsiz	126	9,9

4.3. Hastalık Dönem Özellikleri

Hastaların %69,1'inin (N=876) ilk hastalık dönemleri mani, %23,4'ünün (N=296) ilk hastalık dönemi depresyon olarak tespit edildi. Tüm atakların %77,3'ü (N=980) manik atak iken, %11,6'sı (N=147) depresif atak olarak tespit edildi. Her iki cinsiyette de ilk atak en çok mani iken (Erkek=%76,3; Kadın %59,1), erkeklerde ilk atağın mani olma oranı kadınlardan yüksek, kadınlarda ilk atağın depresif olma oranı erkeklerden daha yüksek olarak tespit edildi. İlk dönem tanılarının dağılımı Tablo 5'de, ilk dönem tanılarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hastalık dönem tanılarının cinsiyet ile olan ilişkisine baktığımızda ise erkeklerde mani görülme oranı kadınlardan yüksek (E=%81,6; K=%71,4), kadınlarda ise hipomani (E=%1,5; K=%1,7), depresif (E=%9,7; K=%14,2) ve karma dönem (E=%6,8; K=%12,3) görülme oranı erkeklerden yüksek olarak tespit edildi. Yine mani ve hipomani geçiren hastaların çoğunluğu erkek iken, depresif ve karma dönem geçiren hastaların daha çok kadın olduğu saptandı. Hastalık dönem tanılarının dağılımı Tablo 7'de, hastalık dönem tanıları ile cinsiyet arasındaki ilişki Tablo 8 ve Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 5. İlk dönem tanılarının dağılımı

İlk Dönem Tanısı	n	%
Mani	876	69,1
Hipomani	8	0,6
Depresyon	296	23,4
Karma	15	1,2
Başka türlü adlandırılmayan (BTA)	1	0,1
Bilinmiyor	71	5,6

Tablo 6. Cinsiyete göre ilk dönem tanılarının dağılımı

Cinsiyet			İlk Dönem Tanısı						Toplam
			Mani	Hipomani	Depresif	Karma	Diğer	Belirsiz	
	Erkek	n	564	3	126	6	1	39	739
		%	76,3%	0,4%	17,1%	0,8%	0,1%	5,3%	100,0%
	Kadın	n	312	5	170	9	0	32	528
		%	59,1%	0,9%	32,2%	1,7%	0,0%	6,1%	100,0%
	Toplam	n	876	8	296	15	1	71	1267
		%	69,1%	0,6%	23,4%	1,2%	0,1%	5,6%	100,0%

Tablo 7. Hastalık dönem tanılarının dağılımı

Hastalık Dönem Tanıları	n	%
Mani	980	77,3
Hipomani	20	1,6
Depresyon	147	11,6
Karma	115	9,1
BTA	5	0,4

Tablo 8. Hastalık dönem tanılarının cinsiyete göre dağılımı

Hastalık Dönem Tanıları		Cinsiyet		Toplam
		Erkek	Kadın	
Mani	n	603	377	980
	%	61,5%	38,5%	100,0%
Hipomani	n	11	9	20
	%	55,0%	45,0%	100,0%
Depresif	n	72	75	147
	%	49,0%	51,0%	100,0%
Karma	n	50	65	115
	%	43,5%	56,5%	100,0%
Diğer (BTA)	n	3	2	5
	%	60,0%	40,0%	100,0%
Toplam	n	739	528	1267
	%	58,3%	41,7%	100,0%

Tablo 9. Cinsiyete göre hastalık dönem tanılarının dağılımı

Cinsiyet			Hastalık Dönem Tanıları					Toplam
			Mani	Hipomani	Depresif	Karma	Diğer	
	E	n	603	11	72	50	3	739
		%	81,6%	1,5%	9,7%	6,8%	0,4%	100,0%
	K	n	377	9	75	65	2	528
		%	71,4%	1,7%	14,2%	12,3%	0,4%	100,0%
	Toplam	n	980	20	147	115	5	1267
		%	77,3%	1,6%	11,6%	9,1%	0,4%	100,0%

4.4. Hastalık Süreci İle İlgili Özellikler

Bipolar bozukluğu olan hastalarda mevsimsellik, epizod öncesi olumsuz yaşam olayı, postpartum başlangıç, hızlı döngülülük, katatoni, epizod sırasında adli olay varlığı ve epizod öncesi kalıntı belirti varlığı oranlarının düşük olduğu tespit edildi. Hastalık dönemlerinin %62,4'üne psikotik belirtilerin eşlik ettiği tespit edildi. Hastalık dönemlerinin sonlanımı açısından, tüm hastalık dönemlerinin %36,9'unun tam salahlık ile, %26,3'ünün salahlık ile sonlanmış olduğu saptandı. Hastalık süreci ile ilgili özellikler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastalık süreci ile ilgili özellikler

		n	%
Mevsimsellik	Yok	1127	89,6
	Var	131	10,4
Epizod Öncesi Olumsuz Yaşam Olayı	Yok	1063	83,9
	Var	204	16,1
Postpartum Başlangıç	Yok	500	94,7
	Var	28	5,3
Hızlı Döngü	Yok	1252	98,8
	Var	15	1,2
Psikotik Belirti	Yok	477	37,6
	Var	790	62,4
Katatoni	Yok	1257	99,2
	Var	10	0,8
Adli Olay	Yok	1219	96,2
	Var	48	3,8
Epizod Öncesi Kalıntı Belirti	Yok	1110	87,6
	Var	157	12,4

Sonlanım Şekli	Haliyle	93	7,3
	Kısmi salah	209	16,5
	Salah	333	26,3
	Tam salah	467	36,9
	Tama yakın salah	165	13,0

Hastalık süreci ile ilgili özelliklerin cinsiyetle olan ilişkisine baktığımızda ise epizot öncesi olumsuz yaşam olayı varlığı anlamlı derecede erkeklerde yüksek olarak tespit edildi. Mevsimsellik, hızlı döngü, psikotik özellik varlığı, katatoni, adli olay ve epizot öncesi kalıntı belirti ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Hastalık süreci ile ilgili özelliklerin cinsiyet ile ilişkisi Tablo 11’de, epizot sonlanım şeklinin cinsiyet ile olan ilişkisi Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastalık süreci ile ilgili özelliklerin cinsiyet ile ilişkisi

		Cinsiyet		Toplam	ki kare	p
		Erkek	Kadın			
Mevsimsellik	n	69	62	131	1,883	0,170
	%	52,7%	47,3%	100,0%		
Epizot Öncesi Olumsuz Yaşam Olayı	n	104	100	204	5,399	0,020
	%	51,0%	49,0%	100,0%		
Hızlı Döngü	n	11	4	15	1,406	0,236
	%	73,3%	26,7%	100,0%		
Psikotik Özellik	n	455	335	790	0,462	0,497
	%	57,6%	42,4%	100,0%		
Katatoni	n	7	3	10	0,565	0,452
	%	70,0%	30,0%	100,0%		
Adli Olay	n	34	14	48	3,210	0,073
	%	70,8%	29,2%	100,0%		
Epizot Öncesi Kalıntı Belirti	n	89	68	157	0,198	0,656
	%	56,7%	43,3%	100,0%		
Toplam	n	739	528	1267		
	%	58,3%	41,7%	100,0%		

Tablo 12. Epizot sonlanım şeklinin cinsiyet ile olan ilişkisi

Epizot Sonlanım Şekli		Cinsiyet		Toplam	ki kare	p
		Erkek	Kadın			
Haliyle	n	64	29	93	7,194	0,126
	%	68,8%	31,2%	100,0%		
Kısmi salah	n	111	98	209		
	%	53,1%	46,9%	100,0%		

Salah	n	192	141	333		
	%	57,7%	42,3%	100,0%		
Tam salah	n	271	196	467		
	%	58,0%	42,0%	100,0%		
Tama yakın salah	n	101	64	165		
	%	61,2%	38,8%	100,0%		
Toplam	n	739	528	1267		
	%	58,3%	41,7%	100,0%		

Hastalık süreci ile ilgili olarak ortalama hastalık başlangıç yaşı $24,18 \pm 8,9$, ortalama epizot yaşı $33,68 \pm 12,5$ ve ortalama yatış süresi $36,87 \pm 22,0$ olarak saptandı. Bu özellikler ile cinsiyet arasındaki ilişkiye baktığımızda ise ortalama hastalık başlangıç yaşı ($E=24 \pm 9$, $K=25 \pm 9$) ve ortalama epizot yaşı ($E=34 \pm 13$, $K=33 \pm 12$) ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Ortalama yatış süresinin kadınlarda anlamlı derecede yüksek ($K=39 \pm 22$, $E=35 \pm 21$) olduğu saptandı. Hastalık başlangıç yaşı, epizot yaşı ve yatış süresi ile ilgili veriler Tablo 13’de, bu verilerin cinsiyet ile olan ilişkisi Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastalık başlangıç yaşı, epizot yaşı ve yatış süresi ile ilgili veriler

	Ortalama	Standart sapma	Median	Minimum	Maksimum
Hastalık Başlangıç yaşı	24,18	8,9	21	10	77
Epizot Yaşı	33,68	12,5	31	12	77
Yatış süresi	36,87	22,0	33	2	254

Tablo 14. Hastalık başlangıç yaşı, epizot yaşı ve yatış süresi ile cinsiyetin ilişkisi

		Ort	St sapma	Median	Min	Max	z	p
Hastalık Başlangıç Yaşı	Erkek	24	9	21	10	77	-1,928	0,054
	Kadın	25	9	22	10	64		
Epizot Yaşı	Erkek	34	13	32	12	77	-1,434	0,152
	Kadın	33	12	30	14	73		
Yatış Süresi	Erkek	35	21	31	2	154	-3,774	<0,001
	Kadın	39	22	36	2	150		

4.5. Hastalık Dönemlerini Tetikleyen Nedenler

Hastalık dönemleri incelendiğinde genel olarak en çok ilaç uyumsuzluğunun (%44,8) yeni bir hastalık dönemini tetiklediği tesbit edilmiştir. Hastalık dönemleri ayrı ayrı incelendiğinde ise depresif dönemlerin tetiklenmesinde ilacın etkin olmamasının (%42,9) en büyük etken olduğu tesbit edilmiştir. Hastalık dönemlerini tetikleyen nedenlerin dağılımı Tablo 15’de, bu nedenlerin hastalık dönemleri ile ilişkisi Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 15. Hastalık dönemlerini tetikleyen nedenlerin dağılımı

Hastalık Dönemlerini Tetikleyen Nedenleri		n	%
	İlaç uyumsuzluğu	567	44,8
	İlacın etkin olmaması	316	24,9
	Yetersiz kan düzeyi	9	0,7
	Antidepresan tedavi ile manik kayma	35	2,8
	Diğer	170	13,4
	İlk atak	567	44,8

Tablo 16. Hastalık dönemlerini tetikleyen nedenlerin hastalık dönem tipi ile ilişkisi

Dönem Tanısı		Hastalık Dönemlerini Tetikleyen Nedenler						
		İlaç uyumsuzluğu	İlacın etkin olmaması	Yetersiz kan düzeyi	AD ile manik kayma	Belirsiz	İlk atak	Toplam
Mani	n	450	209	7	32	124	158	980
	%	45,9%	21,3%	0,7%	3,3%	12,7%	16,1%	100,0%
Hipomani	n	9	6	0	0	1	4	20
	%	45,0%	30,0%	0,0%	0,0%	5,0%	20,0%	100,0%
Depresif	n	52	63	1	0	31	0	147
	%	35,4%	42,9%	0,7%	0,0%	21,1%	0,0%	100,0%
Karma	n	53	38	1	3	12	8	115
	%	46,1%	33,0%	0,9%	2,6%	10,4%	7,0%	100,0%
BTA	n	3	0	0	0	2	0	5
	%	60,0%	0,0%	0,0%	0,0%	40,0%	0,0%	100,0%
Toplam	n	567	316	9	35	170	170	1267
	%	44,8%	24,9%	0,7%	2,8%	13,4%	13,4%	100,0%

4.6. BAB Tedavisinde Kullanılan İlaç Sınıfları

4.6.1. DDD Kullanımı

Hasta dosyaları incelendiğinde, toplam atakların %94,1'inde DDD kullanıldığı, hastalık dönemlerinin %70,6'sında lityum, %25,9'unda valproat kullanıldığı, dönemlerin %5,4'ünde ise kombine DDD kullanıldığı tesbit edildi. DDD'lerin hastalık dönem tipi ile olan ilişkisine baktığımızda lityumun en çok mani (%80,7) ve depresif (%10,4) dönemlerde, valproatın en çok mani (%74,4) ve karma dönemlerde (10,7), karbamazepinin en çok mani (%78,6) ve lamotrijinin en çok depresif (%61,5) dönemlerde kullanıldığı saptandı. DDD'lerin kullanım oranları Tablo 17'de, DDD kullanımının hastalık dönem tipi ile ilişkisi Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 17. DDD'lerin kullanım oranları

		n	%
DDD kullanımı	Yok	75	5,9
	Var	1192	94,1
Lityum	Yok	372	29,4
	Var	895	70,6
Valproat	Yok	939	74,1
	Var	328	25,9
Karbamazepin	Yok	1183	93,4
	Var	84	6,6
Lamotrigin	Yok	1241	97,9
	Var	26	2,1
Diğer	Yok	1267	100,0
	Var	0	0,0
Kombine DDD kullanımı	Yok	1198	94,6
	Var	69	5,4

Tablo 18.DDD kullanımının hastalık dönem tipi ile ilişkisi

		Dönem Tanısı					Toplam
		Mani	Hipomani	Depresif	Karma	Diğer	
Lityum	n	722	18	93	61	1	895
	%	80,7%	2,0%	10,4%	6,8%	0,1%	100,0%
Valproat	n	244	4	35	43	2	328
	%	74,4%	1,2%	10,7%	13,1%	0,6%	100,0%
Karbamazepin	n	66	1	8	8	1	84
	%	78,6%	1,2%	9,5%	9,5%	1,2%	100,0%
Lamotrijin	n	8	0	16	1	1	26
	%	30,8%	0,0%	61,5%	3,8%	3,8%	100,0%
Toplam	n	980	20	147	115	5	1267
	%	77,3%	1,6%	11,6%	9,1%	0,4%	100,0%

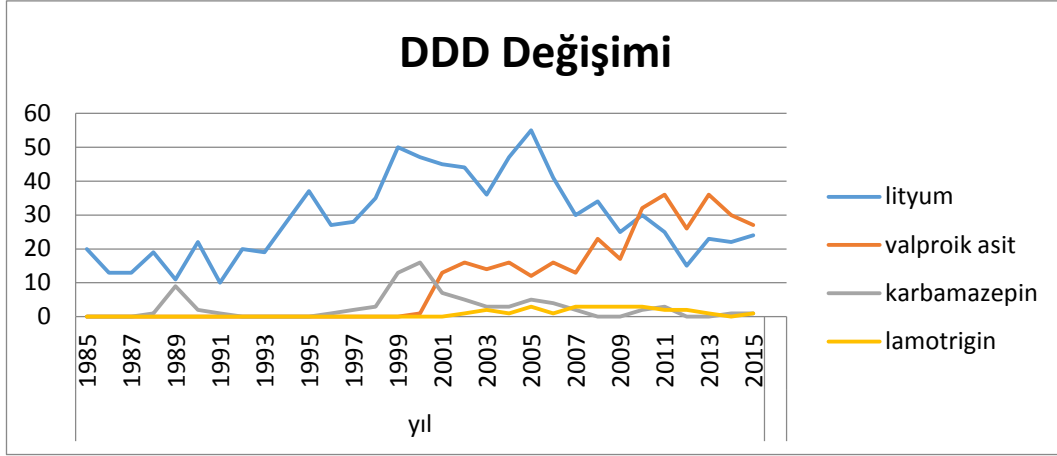
1985-2015 yılları arasında DDD kullanımındaki değişime bakıldığında; DDD kullanım oranının istatistiki olarak anlamlı derecede değişme göstermediği, lityum kullanımının ilk dekatta %93,1'den son dekatta %53,5'e düşme gösterdiği ve bu azalmanın istatistiki olarak anlamlı derecede olduğu, valproat kullanımının ilk dekatta %0'dan son dekatta %44,2'ye yükseldiği ve bu yükselmenin istatistiki olarak anlamlı derecede olduğu, karbamazepin kullanımı oranının ikinci dekatta yükseldiği, üçüncü dekatta düşme gösterdiği ve bu seyrin anlamlı olduğu, lamotrijin kullanımının arttığı ancak istatistiki olarak anlamlı derecede olmadığı tesbit edildi. Kombine DDD kullanımının yükselme gösterdiği ancak bu yükselmenin istatistiki olarak anlamlı düzeyde olmadığı tesbit edildi. 1985-2015 yılları arasında DDD'lerin kullanımında meydana gelen değişim Tablo 19 ve Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 19. 1985-2015 yılları arasında DDD kullanımı

			Yıllar			Toplam	Ki-kare	p
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
DDD kullanımı	Yok	n	9	15	51	75	13,629	0,001
		%	4,8%	3,2%	8,4%	5,9%		
	Var	n	179	458	555	1192		
		%	95,2%	96,8%	91,6%	94,1%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Tablo 20. 1985-2015 yılları arasında DDD'lerin kullanımı

			Yıllar			Toplam	Ki-kare	p
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
Lityum	Yok	n	13	77	282	372	170,875	<0,001
		%	6,9%	16,3%	46,5%	29,4%		
	Var	n	175	396	324	895		
		%	93,1%	83,7%	53,5%	70,6%		
Valproat	Yok	n	188	413	338	939	214,844	<0,001
		%	100,0%	87,3%	55,8%	74,1%		
	Var	n	0	60	268	328		
		%	0,0%	12,7%	44,2%	25,9%		
Karbamazepin	Yok	n	175	420	588	1183	29,13	<0,001
		%	93,1%	88,8%	97,0%	93,4%		
	Var	n	13	53	18	84		
		%	6,9%	11,2%	3,0%	6,6%		
Lamotrijin	Yok	n	188	469	584	1241	14,874	0,001
		%	100,0%	99,2%	96,4%	97,9%		
	Var	n	0	4	22	26		
		%	0,0%	0,8%	3,6%	2,1%		
Kombine DDD kullanımı	Yok	n	184	450	564	1198	6,92	0,031
		%	97,9%	95,1%	93,1%	94,6%		
	Var	n	4	23	42	69		
		%	2,1%	4,9%	6,9%	5,4%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		



Şekil 1. 1985-2015 yılları arasında DDD'lerin kullanımı

4.6.2. Antipsikotik Kullanımı

Hastalık dönemleri incelendiğinde, tüm dönemlerin %44,7'sinde tipik AP kullanıldığı, tipik AP'ler içerisinde en çok haloperidol (%33,9) ve klorpromazin (%18,6) kullanıldığı, tüm dönemlerin %57,1'inde atipik AP kullanıldığı, atipik AP'ler içerisinde en çok olanzapin (%26,2), risperidon (%17,8) ve ketiapin (%14,1) tercih edildiği, tüm dönemlerin %19,3'ünde kombine antipsikotik kullanıldığı, %3,5'inde ise uzun etkili antipsikotik kullanıldığı tesbit edildi. Tipik AP'lerin kullanım oranları Tablo 21'de, atipik AP'lerin kullanım oranları Tablo 22'de, kombine ve depo AP kullanım oranları ise Tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Tipik AP'lerin kullanım oranları

		n	%
Tipik AP Kullanımı	Yok	701	55,3
	Var	566	44,7
Haloperidol	Yok	838	66,1
	Var	429	33,9
Klorpromazin	Yok	1031	81,4
	Var	236	18,6
Pimozid	Yok	1254	99,0
	Var	13	1,0
Trifluoperazin	Yok	1256	99,1
	Var	11	0,9
Tioridazin	Yok	1225	96,7

	Var	42	3,3
Zuklopentiksol	Yok	1182	93,3
	Var	85	6,7
Sülpirid	Yok	1263	99,7
	Var	4	0,3

Tablo 22. Atipik AP'lerin kullanım oranları

		n	%
Atipik AP Kullanımı	Yok	544	42,9
	Var	723	57,1
Ketiapin	Yok	1088	85,9
	Var	179	14,1
Olanzapin	Yok	935	73,8
	Var	332	26,2
Risperidon	Yok	1042	82,2
	Var	225	17,8
Aripiprazol	Yok	1229	97,0
	Var	38	3,0
Paliperidon	Yok	1257	99,2
	Var	10	0,8
Amisülpirid	Yok	1248	98,5
	Var	19	1,5
Klozapin	Yok	1256	99,1
	Var	11	0,9
Ziprasidon	Yok	1265	99,8
	var	2	0,2

Tablo 23. Kombine AP ve depo AP kullanım oranları

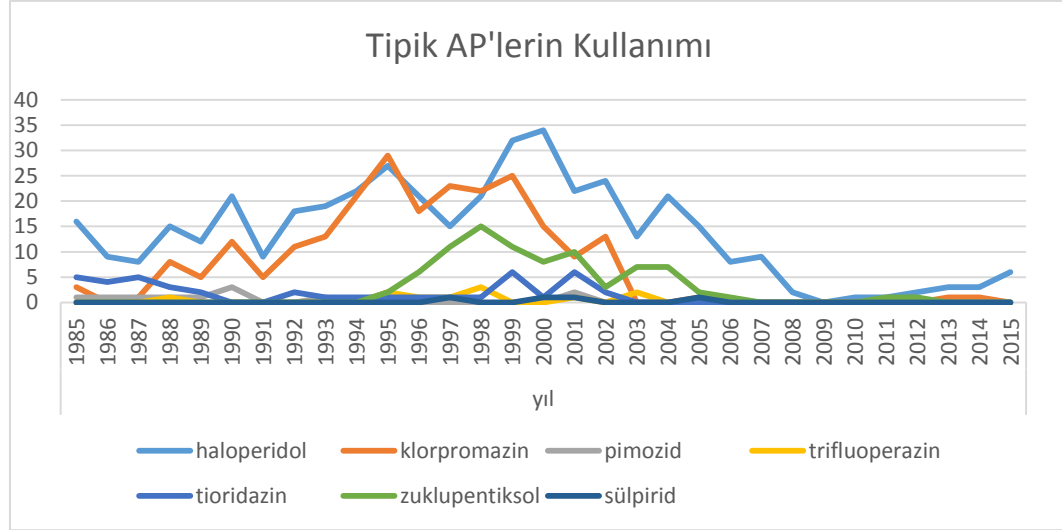
		n	%
Kombine AP	Yok	1023	80,7
	Var	244	19,3
DDD + Tipik AP	Yok	724	57,1
	Var	543	42,9
DDD + Atipik AP	Yok	592	46,7
	Var	675	53,3
Depo AP	Yok	1223	96,5
	Var	44	3,5

1985-2015 yılları arasında antipsikotik kullanım seyrine baktığımızda ise tipik antipsikotik kullanım oranının ilk dekatta %92'den son dekatta %9,7'e düştüğü ve bu seyrin anlamlı olduğu, atipik AP kullanımının ilk dekatta %0'dan, son dekatta %91,4'e yükseldiği ve bu yükselmenin istatistiki olarak anlamlı olduğu, kombine antipsikotik kullanım oranının ilk dekatta %46,1'den son dekatta %5,1'e düşme gösterdiği ve bu seyrin istatistiki olarak anlamlı olduğu, depo AP kullanımının ilk dekatta %0,5'den son dekatta %6,4'e yükseldiği ve bu seyrin de istatistiki olarak anlamlı olduğu tesbit edildi. 1985-2015 yılları arasında antipsikotiklerin kullanımında meydana gelen değişim Tablo 24'de gösterilmiştir.

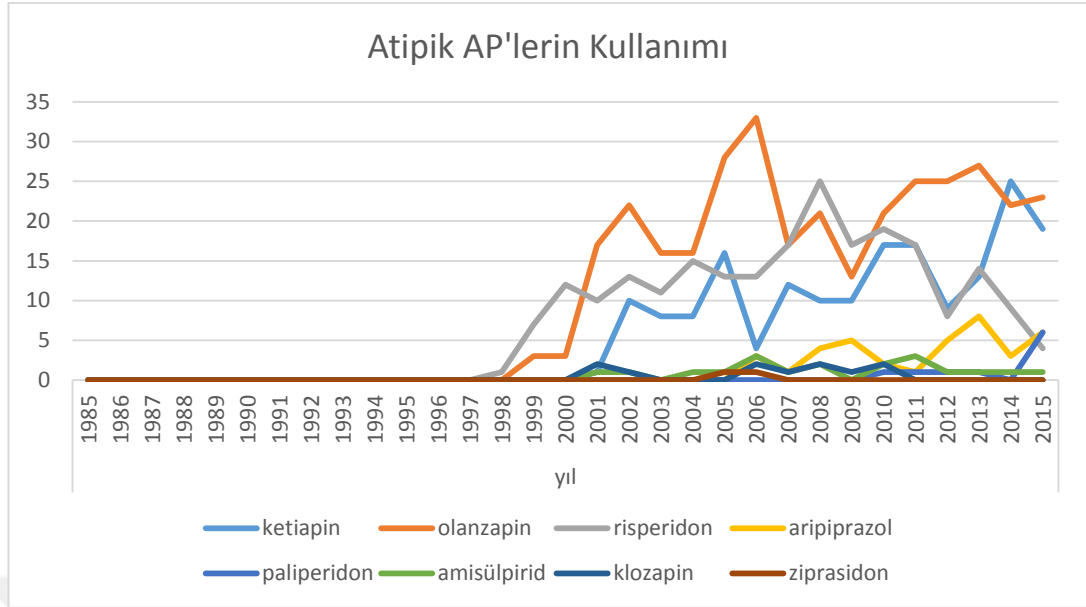
Tablo 24. 1985-2015 yılları arasında antipsikotik kullanımı

			Yıllar			Toplam	Ki-kare	p
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
Atipik AP kullanımı	Yok	n	188	304	52	544	629,658	<0,001
		%	100,0%	64,3%	8,6%	42,9%		
	Var	n	0	169	554	723		
		%	0,0%	35,7%	91,4%	57,1%		
Tipik AP kullanımı	Yok	n	15	139	547	701	598,566	<0,001
		%	8,0%	29,4%	90,3%	55,3%		
	Var	n	173	334	59	566		

		%	92,0%	70,6%	9,7%	44,7%		
Kombine AP kullanımı	Yok	n	96	267	575	938	183,100	<0,001
		%	53,9%	71,4%	94,9%	81,0%		
	Var	n	82	107	31	220		
		%	46,1%	28,6%	5,1%	19,0%		
Depo AP kullanımı	Yok	n	187	469	567	1223	30,459	<0,001
		%	99,5%	99,2%	93,6%	96,5%		
	Var	n	1	4	39	44		
		%	0,5%	0,8%	6,4%	3,5%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
*P<0,001 anlamlı olarak kabul edilmiştir.								



Şekil 2. 1985-2015 yılları arasında tipik AP'lerin kullanımı



Şekil 3. 1985-2015 yılları arasında atipik AP'lerin kullanımı

Antipsikotik kullanımında yıllar içerisinde meydana gelen değişiklikler ile geçirilen epizot sayısı, hastanede yatış süresi ve tam salah ile taburcu olma durumu arasındaki ilişkiye baktığımızda ise tipik antipsikotik kullanımı ile yatış süresi arasında doğru bir korelasyon olduğu, tipik antipsikotik kullanımı ile tam salah ile taburcu olma durumu arasında ters bir korelasyon olduğu saptandı. Tipik antipsikotik kullanımı ile epizot sayısı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Atipik antipsikotik kullanımı ile sadece tam salah ile taburcu olma durumu arasında doğru bir korelasyon olduğu tespit edildi. Kombine antipsikotik kullanımı ile yatış süresi arasında zayıf doğru bir korelasyon olduğu ancak tam salah ile taburcu olma durumu arasında ters bir korelasyon olduğu tespit edildi. Depo antipsikotik kullanımı ile yatış süresi arasında zayıf ters bir korelasyon olduğu, tam salah ile taburcu olma durumu arasında ise doğru bir korelasyon olduğu tespit edildi. Antipsikotik kullanımı ile epizot sayısı, yatış süresi ve tam salah ile taburcu olma durumu arasındaki ilişki Tablo 25'de gösterilmiştir.

Tablo 25. Antipsikotik kullanımı ile epizot sayısı, yatış süresi ve tam salah ile taburcu olma durumu arasındaki ilişki

			Epizot sayısı	Yatış süresi	Tam salah ile taburcu olma
Spearman's rho	Tipik Ap	r	0,026	0,588	-0,485
		p	0,891	0,001	0,006
		N	31	31	31
	Atipik AP	r	0,016	-0,206	0,798
		p	0,934	0,267	0,000
		N	31	31	31

	Kombine AP	r	0,246	0,358	-0,528
		p	0,183	0,048	0,002
		N	31	31	31
	Depo AP	r	-0,138	-0,374	0,716
		p	0,459	0,038	0,000
		N	31	31	31

4.6.3. Antidepresan Kullanımı

Antidepresan (AD) kullanımına bakıldığında tüm dönemlerin %8,8'inde antidepresan kullanıldığı, en çok depresif dönemlerde (%76,8) ve karma dönemlerde (%17,0) antidepresan tedavi kullanıldığı tespit edildi. Depresif dönemlerde antidepresan kullanım oranı %58,5, karma dönemlerde antidepresan kullanım oranı %16,5 olarak saptandı. AD kullanım oranı Tablo 26'da, AD kullanımının epizot tanılarına göre dağılımı Tablo 27'de, epizot tipine göre AD kullanımı Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 26. AD kullanım oranı

		n	%
AD kullanımı	Yok	1155	91,2
	Var	112	8,8
Toplam		1267	100

Tablo 27. AD kullanımının epizot tanılarına göre dağılımı

AD			Epizod Tanısı						Ki-kare	p
			Mani	Hipomani	Depresyon	Karma	Diğer	Toplam		
	Yok	n	974	20	61	96	4	1155	543,389	<0,001
		%	84,3	1,7	5,3	8,3	0,3	100,0		
	Var	n	6	0	86	19	1	112		
		%	5,4	0,0	76,8	17,0	0,9	100,0		
	Toplam	n	980	20	147	115	5	1267		
%		77,3	1,6	11,6	9,1	0,4	100,0			

Tablo 28. Epizot tipine göre AD kullanımı

			AD kullanımı		Toplam
			Yok	Var	
Epizod Tanısı	Mani	n	974	6	980
		%	99,4%	0,6%	100,0%
	Hipomani	n	20	0	20
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	Depresyon	n	61	86	147
		%	41,5%	58,5%	100,0%
	Karma	n	96	19	115
		%	83,5%	16,5%	100,0%
	Diğer	n	4	1	5
		%	80,0%	20,0%	100,0%
Toplam		n	1155	112	1267
		%	91,2%	8,8%	100,0%

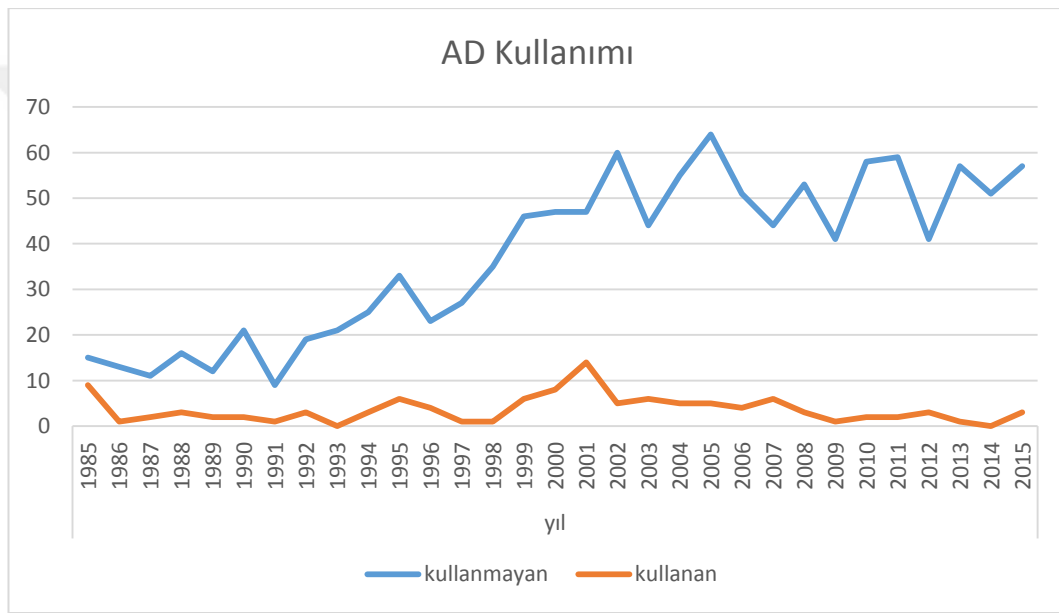
Antidepresan kullanılanlarda ise en çok SSGİ (%42,0) ve NASSA (%25,0) grubu antidepresanların tercih edildiği tespit edildi. Antidepresan kullanımında meydana gelen değişikliğe bakıldığında ise ilk dekatta antidepresan kullanımının %13,8'den son dekatta %5,0'a düşme gösterdiği ve bu durumun istatistiki olarak anlamlı olduğu, antidepresan sınıflarında ise ilk dekatta en çok NASSA (%30,8), trisiklik (%23,1) ve MAO inhibitörü (%23) antidepresanların kullanıldığı, son dekatta ise en çok SSGİ (%56,7) ve SNGİ (13,3) grubu antidepresanların tercih edildiği tesbit edildi. AD sınıflarının kullanım oranları Tablo 29'da, 1985-2015 yılları arasında AD kullanımında meydana gelen değişim Tablo 30'da, 1985-2015 yılları arasında AD sınıfı tercihinde meydana gelen değişim ise Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 29. AD sınıflarının kullanım oranları

		n	%	Valid Percent	Cumulative Percent
AD sınıfı	SSGİ	47	3,7	42,0	42,0
	SNGİ	11	0,9	9,8	51,8
	Trisiklik	11	0,9	9,8	61,6
	MAO inh	8	0,6	7,1	68,8
	SARI	3	0,2	2,7	71,4
	NDRI	2	0,2	1,8	73,2
	NASSA	28	2,2	25,0	98,2
	Diğer	2	0,2	1,8	100,0
	Total	112	8,8	100,0	
AD Kullanmayan		1155	91,2		
Toplam		1267	100,0		

Tablo 30. 1985-2015 yılları arasında AD kullanımında meydana gelen değişim

			Yıl Grupları			Total	Ki kare	P
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
AD	Yok	n	162	417	576	1155	22,466	<0,001
		%	86,2%	88,2%	95,0%	91,2%		
	Var	n	26	56	30	112		
		%	13,8%	11,8%	5,0%	8,8%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		



Şekil 4. 1985-2015 yılları arasında AD kullanımı

Tablo 31. 1985-2015 yılları arasında AD sınıfı tercihinde meydana gelen değişim

			Yıl Grup			Toplam
			1985-1994	1995-2004	2005-2015	
AD sınıfı	SSGi	n	2	28	17	47
		%	7,7%	50,0%	56,7%	42,0%
	SNGi	n	0	7	4	11
		%	0,0%	12,5%	13,3%	9,8%
	Trisiklik	n	6	2	3	11
		%	23,1%	3,6%	10,0%	9,8%
	MAO inh	n	6	2	0	8
		%	23,1%	3,6%	0,0%	7,1%

	SARI	n	3	0	0	3
		%	11,5%	0,0%	0,0%	2,7%
	NDRI	n	0	1	1	2
		%	0,0%	1,8%	3,3%	1,8%
	NASSA	n	8	16	4	28
		%	30,8%	28,6%	13,3%	25,0%
	Diğer	n	1	0	1	2
		%	3,8%	0,0%	3,3%	1,8%
	Toplam	n	26	56	30	112
		%	%	100,0%	100,0%	100,0%

4.7. İstem Dışı İntramüsküler Sedasyon (Kimyasal Tespit) ve Mekanik Tespit

4.7.1. İstem Dışı İntramüsküler Sedasyon (Kimyasal Tespit)

Hastalık dönemleri incelendiğinde, atakların %52,8'inde istem dışı intramüsküler sedasyon gereksinimi olduğu, bu uygulamaya en çok manik dönemlerde (%87,9) ihtiyaç olduğu, manik dönemlerin %60'ında, karma dönemlerin ise %40,9'unda istem dışı intramüsküler sedasyon uygulandığı saptandı. İntramüsküler sedasyon uygulamasının tipik antipsikotik kullanan hastalarda (%64,5) kullanmayan hastalara göre (43,4) anlamlı derecede yüksek olduğu, atipik antipsikotik kullanan hastalarda (%49,7) ise kullanmayanlara göre (%57,0) anlamlı derecede düşük olduğu, kombine antipsikotik kullanan hastalarda (%71,7) kullanmayanlara göre (%48,3) anlamlı derecede yüksek olduğu, depo antipsikotik ve benzodiazepin kullanımı ile arasında anlamlı ilişki olmadığı tesbit edildi. İntramüsküler sedasyon uygulama oranı Tablo 32'de, intramüsküler sedasyon uygulamasının epizot tanılarına göre dağılımı Tablo 33'de, epizot tanılarına göre intramüsküler sedasyon uygulama oranları Tablo 34'de, intramüsküler sedasyon uygulamasının ilaç tedavileri ile ilişkisi Tablo 35'de gösterilmiştir.

Tablo 32. İntramüsküler sedasyon uygulama oranı

		n	%
İntramüsküler Sedasyon uygulanması	Yok	598	47,2
	Var	669	52,8
Toplam		1267	100,0

Tablo 33. İntramüsküler sedasyon uygulamasının epizot tanılarına göre dağılımı

		Epizot Tanısı						
			Mani	Hipomani	Depresif	Karma	BTA	Toplam
İntramüsküler Sedasyon uygulanması	Yok	n	392	15	118	68	5	598
		%	65,6	2,5	19,7	11,4	0,8	100,0
	Var	n	588	5	29	47	0	669
		%	87,9	0,7	4,3	7,0	0,0	100,0
Toplam		n	980	20	147	115	5	1267
		%	77,3	1,6	11,6	9,1	0,4	100,0

Tablo 34. Epizot tanılarına göre intramüsküler sedasyon uygulama oranları

Epizod Tanısı		İntramüsküler Sedasyon uygulanması			
			Yok	Var	Toplam
	Mani	n	392	588	980
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	Hipomani	n	15	5	20
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Depresyon	n	118	29	147
		%	80,3%	19,7%	100,0%
	Karma	n	68	47	115
		%	59,1%	40,9%	100,0%
BTA	n	5	0	5	
	%	100,0%	0,0%	100,0%	
Toplam		n	598	669	1267
		%	47,2%	52,8%	100,0%

Tablo 35. İntramüsküler sedasyon uygulamasının ilaç tedavileri ile ilişkisi

			İntramüsküler Sedasyon uygulanması		Toplam	Ki kare	p
			Yok	Var			
Tipik AP	Yok	n	397	304	701	56,055	<0,001
		%	56,6%	43,4%	100,0%		
	Var	n	201	365	566		
		%	35,5%	64,5%	100,0%		
Atipik AP	Yok	n	234	310	544	6,695	0,010
		%	43,0%	57,0%	100,0%		
	Var	n	364	359	723		
		%	50,3%	49,7%	100,0%		
Kombine AP	Yok	n	529	494	1023	43,404	0,001
		%	51,7%	48,3%	100,0%		
	Var	n	69	175	244		
		%	28,3%	71,7%	100,0%		
Depo AP	Yok	n	577	646	1223	0,005	0,943
		%	47,2%	52,8%	100,0%		

	Var	n	21	23	44		
		%	47,7%	52,3%	100,0%		
Benzodiazepin	Yok	n	287	298	585	1,511	0,219
		%	49,1%	50,9%	100,0%		
	Var	n	311	371	682		
		%	45,6%	54,4%	100,0%		
Toplam		n	598	669	1267		
		%	47,2%	52,8%	100,0%		

Psikotik semptomları ve ilaç uyumsuzluğu olan hastalarda intramüsküler sedasyon uygulamasının anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi. Cinsiyet, kişilik bozukluğu ek tanısı, alkol-madde kötüye kullanımı ve adli olay varlığı ile anlamlı ilişki tesbit edilmedi. İntramüsküler sedasyon uygulamasının klinik özellikler ile ilişkisi tablo 36’da gösterilmiştir.

Tablo 36. İntramüsküler sedasyon uygulamasının klinik özellikler ile ilişkisi

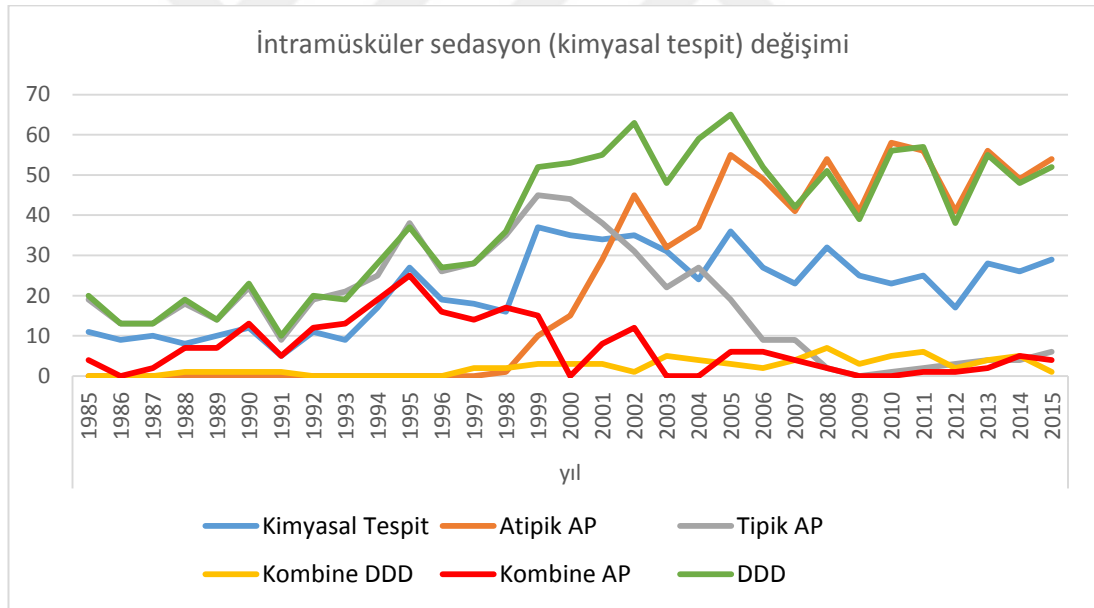
			İntramüsküler Sedasyon		Toplam	Ki kare	p
			uygulanması				
			Yok	Var			
Cinsiyet	Erkek	n	349	390	739	0,001	0,981
		%	47,2%	52,8%	100,0%		
	Kadın	n	249	279	528		
		%	47,2%	52,8%	100,0%		
Psikotik özellik	Yok	n	259	218	477	15,472	<0,001
		%	54,3%	45,7%	100,0%		
	Var	n	339	451	790		
		%	42,9%	57,1%	100,0%		
Kişilik bozukluğu	Yok	n	576	647	1223	0,050	0,822
		%	47,1%	52,9%	100,0%		
	Var	n	21	22	43		
		%	48,8%	51,2%	100,0%		
Alkol madde kötüye kullanımı	Yok	n	577	651	1228	0,471	0,492
		%	47,0%	53,0%	100,0%		
	Var	n	20	18	38		
		%	52,6%	47,4%	100,0%		
Adli olay	Yok	n	576	643	1219	0,037	0,847
		%	47,3%	52,7%	100,0%		
	Var	n	22	26	48		
		%	45,8%	54,2%	100,0%		
İlaç uyumsuzluğu	Yok	n	563	446	1009	146,210	<0,001
		%	55,8%	44,2%	100,0%		
	Var	n	35	222	257		
		%	13,6%	86,4%	100,0%		
Toplam		n	598	669	1267		
		%	47,2%	52,8%	100,0%		

Yıllar içerisinde intramüsküler sedasyon uygulamasındaki değişime bakıldığında ise ikinci dekatta intramüsküler sedasyon uygulanmasının arttığı, üçüncü dekatta ise azalma gösterdiği ancak bu seyrin istatistiki olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi. 1985-2015 yılları arasında intramüsküler sedasyon uygulamasındaki değişim Tablo 37’de gösterilmiştir.

Tablo 37. 1985-2015 yılları arasında intramüsküler sedasyon uygulamasındaki değişim

			Yıllar			Toplam	Ki-kare	P
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
İntramüsküler Sedasyon uygulanması	Yok	n	86	197	315	598	11,564	0,003
		%	45,7%	41,6%	52,0%	47,2%		
	Var	n	102	276	291	669		
		%	54,3%	58,4%	48,0%	52,8%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
*p<0,001 anlamlı								

*p<0,001 anlamlı



Şekil 5. 1985-2015 yılları arasında intramüsküler sedasyon değişimi ilaç ilişkisi

4.7.2. Mekanik Tesbit

Hastalık dönemleri incelendiğinde, tüm dönemlerin %6’sında mekanik tespit uygulandığı, mekanik tespit uygulamasının en çok manik dönemlerde (%90,8) olduğu tesbit edildi. Mekanik tespit uygulama oranı Tablo 38’de gösterilmiştir. Mekanik tespit uygulamasının hastalık dönem tipi ile ilişkisi Tablo 39’da gösterilmiştir. Kullanılan ilaç tedavileri ile mekanik tespit uygulaması arasındaki ilişkiye baktığımızda ise tipik antipsikotik

kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre mekanik tespit uygulamasının anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi. Diğer ilaç grupları ile anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Mekanik tespit uygulanması ile ilaç tedavileri arasındaki ilişki Tablo 40’da gösterilmiştir.

Tablo 38. Mekanik tespit uygulama oranı

		n	%
Mekanik Tespit Uygulanması	Yok	1191	94,0
	Var	76	6,0
	Toplam	1267	100,0

Tablo 39. Mekanik tespit uygulamasının hastalık dönem tipi ile ilişkisi

		Hastalık Dönemleri						
			Mani	Hipomani	Depresif	Karma	BTA	Toplam
Mekanik Tespit Uygulanması	Yok	n	911	20	145	110	5	1191
		%	76,5%	1,7%	12,2%	9,2%	0,4%	100,0%
	Var	n	69	0	2	5	0	76
		%	90,8%	0,0%	2,6%	6,6%	0,0%	100,0%
Toplam		n	980	20	147	115	5	1267
		%	77,3%	1,6%	11,6%	9,1%	0,4%	100,0%

Tablo 40. Mekanik tespit uygulanması ile ilaç tedavileri arasındaki ilişki

			Mekanik Tespit Uygulanması		Toplam	Ki kare	p
			Yok	Var			
Tipik AP	Yok	n	668	33	701	4,637	0,031
		%	95,3%	4,7%	100,0%		
	Var	n	523	43	566		
		%	92,4%	7,6%	100,0%		
Atipik AP	Yok	n	516	28	544	1,225	0,268
		%	94,9%	5,1%	100,0%		
	Var	n	675	48	723		
		%	93,4%	6,6%	100,0%		
Kombine AP	Yok	n	965	58	1023	1,019	0,313
		%	94,3%	5,7%	100,0%		
	Var	n	226	18	244		
		%	92,6%	7,4%	100,0%		
Depo AP	Yok	n	1149	74	1223		1,000 fisher
		%	93,9%	6,1%	100,0%		
	Var	n	42	2	44		
		%	95,5%	4,5%	100,0%		
Benzodiazepin	Yok	n	556	29	585	2,089	0,148
		%	95,0%	5,0%	100,0%		
	Var	n	635	47	682		

		%	93,1%	6,9%	100,0%		
Toplam		n	1191	76	1267		
		%	94,0%	6,0%	100,0%		

Mekanik tespit uygulaması ile ilişkili olabilecek faktörlere bakıldığında ise kişilik bozukluğu olanlarda (%14,0) ve ilaç uyumsuzluğu olanlarda (%13,6) mekanik tespit uygulamasının anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi. Cinsiyet, psikotik semptom varlığı, alkol-madde kötüye kullanımı ve adli olay varlığı ile anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Mekanik tespit uygulaması ile ilişkili özellikler Tablo 41’de gösterilmiştir.

Tablo 41. Mekanik tespit uygulaması ile ilişkili özellikler

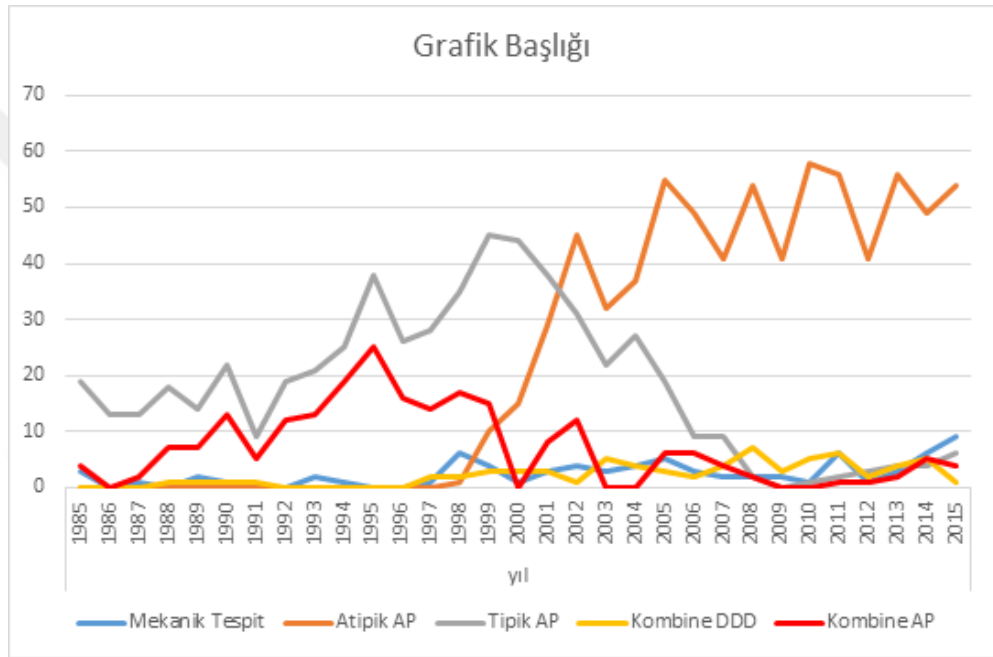
			Mekanik Tespit		Toplam	Ki kare	p
			Yok	Var			
Cinsiyet	Erkek	n	692	47	739	0,411	0,521
		%	93,6	6,4	100,0		
	Kadın	n	499	29	528		
		%	94,5	5,5	100,0		
Psikotik Özellik	Yok	n	451	26	477	0,407	0,524
		%	94,5	5,5	100,0		
	Var	n	740	50	790		
		%	93,7	6,3	100,0		
Kişilik Bzk	Yok	n	1153	70	1223		0,039
		%	94,3	5,7	100,0		
	Var	n	37	6	43		
		%	86,0	14,0	100,0		
Alkol-madde	Yok	n	1155	73	1228		0,494
		%	94,1	5,9	100,0		
	Var	n	35	3	38		
		%	92,1	7,9	100,0		
Adli olay	Yok	n	1145	74	1219		1,000
		%	93,9	6,1	100,0		
	Var	n	46	2	48		
		%	95,8	4,2	100,0		
İlaç uyumsuzluğu		n	968	41	1009		<0,001
		%	95,9	4,1	100,0		
		n	222	35	257		
		%	86,4%	13,6%	100,0%		

*sadece p değeri verilenlerde Fisher's Exact test kullanılmıştır.

Yıllar içerisinde mekanik tespit uygulamasındaki değişime bakıldığında mekanik tesbit oranının arttığı ancak bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi. 1985-2015 yılları arasında mekanik tespit uygulamasındaki değişim Tablo 42’de gösterilmiştir.

Tablo 42. 1985-2015 yılları arasında mekanik tespit uygulamasındaki değişim

			Yıllar			Toplam	Ki-kare	P
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
Mekanik Tespit Uygulanması	Yok	n	178	447	566	1191	0,755	0,686
		%	94,7%	94,5%	93,4%	94,0%		
	Var	n	10	26	40	76		
		%	5,3%	5,5%	6,6%	6,0%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		



Şekil 6. 1985-2015 yılları arasında mekanik tespit değişimi ilaç ilişkisi

4.8. Özkıym Girişimi

Hastalık dönemleri incelendiğinde, tüm dönemlerin %5,8'inde özkıym girişi olduğu, özkıym girişiminin en çok manik (%45,2) ve depresif dönemlerde (%31,5) görüldüğü tesbit edildi. Özkıym girişiminde bulunanlar içerisinde en çok görülen özkıym yöntemleri ilaç içme (%49,3) ve yüksekten atlama (%32,9) olarak saptandı. Özkıym girişi oranı Tablo 43'de, özkıym girişiminin hastalık dönemlerine göre dağılımı Tablo 44'de, kullanılan özkıym yöntemlerinin genel oranı Tablo 45'de, özkıym yöntemlerinin özkıym girişi içerisindeki dağılımı Tablo 46'da gösterilmiştir. Özkıym girişiminde bulunan hastaların ilk dönem tanıları Tablo 47'de gösterilmiştir.

Tablo 43. Özkıyım girişimi oranı

Özkıyım Girişimi		n	%
	Yok	1194	94,2
	Var	73	5,8
	Toplam	1267	100

Tablo 44. Özkıyım girişiminin hastalık dönemlerine göre dağılımı

		Hastalık Dönemleri						
			Mani	Hipomani	Depresif	Karma	BTA	Toplam
Özkıyım Girişimi	Yok	n	947	18	124	100	5	1194
		%	79,3%	1,5%	10,4%	8,4%	0,4%	100,0%
	Var	n	33	2	23	15	0	73
		%	45,2%	2,7%	31,5%	20,5%	0,0%	100,0%
Toplam		n	980	20	147	115	5	1267
		%	77,3%	1,6%	11,6%	9,1%	0,4%	100,0%

Tablo 45. Özkıyım yöntemlerinin genel oranı

Özkıyım Yöntemi	n	%
İlaç	36	2,8
Yüksekten atlama	24	1,9
Ası	4	0,3
Kesici alet	14	1,1
Ateşli silah	1	0,1

Tablo 46. Özkıyım yöntemlerinin özkıyım girişimi içerisinde dağılımı

		Özkıyım Yöntemi				
		İlaç içme	Yüksekten atlama	Ası	Kesici alet	Ateşli silah
Özkıyım girişimi	n	36	24	4	14	1
	%	49,3	32,9	5,5	19,2	1,4

Tablo 47. Özkıyım girişiminde bulunan hastaların ilk dönem tanıları

Özkıyım Girişimi		İlk Dönem Tanısı						Toplam
		Mani	Hipomani	Depresif	Karma	BTA	Belirsiz	
Yok	n	835	6	272	14	1	66	1194
	%	69,9%	,5%	22,8%	1,2%	,1%	5,5%	100,0%
Var	n	41	2	24	1	0	5	73
	%	56,2%	2,7%	32,9%	1,4%	0,0%	6,8%	100,0%
Toplam	n	876	8	296	15	1	71	1267
	%	69,1%	,6%	23,4%	1,2%	,1%	5,6%	100,0%

Yıllara göre özkıyım değişimine bakıldığında ise birinci dekata göre ikinci dekatta özkıyım girişiminin artma gösterdiği, üçüncü dekatta ise azalma gösterdiği ancak bu seyrin istatistiki olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi. 1985-2015 yılları arasında özkıyım girişiminde meydana gelen değişim Tablo 48’de gösterilmiştir.

Tablo 48. 1985-2015 yılları arasında özkıyım girişiminde meydana gelen değişim

			Yıllar			Toplam	Ki-kare	P
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
Özkıyım	Yok	n	176	438	580	1194	4,887	0,087
		%	93,6%	92,6%	95,7%	94,2%		
	Var	n	12	35	26	73		
		%	6,4%	7,4%	4,3%	5,8%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Özkıyım girişimi ile kullanılan tedaviler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise atipik antipsikotik kullanmayan hastalarda özkıyım oranı %7,5 iken, kullanan hastalarda bu oranın %4,4 olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu tesbit edildi. Bununla birlikte atipik antipsikotikler tek başına değerlendirildiğinde ise atipik antipsikotiklerin hiğbiri ile özkıyım arasında anlamlı ilişki olmadığı tesbit edildi.

Tipik antipsikotik kullanan hastalarda özkıyım oranının (%6,9), kullanmayanlara göre yüksek olduğu (%4,9) ancak aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı, tipik antipsikotikler içerisinde pimozid kullanan hastalarda (%30,8) özkıyım girişimi oranının kullanmayanlara göre (%5,5) anlamlı derecede yüksek olduğu, trifluoperazin kullanan hastalarda da (%27,3) kullanmayanlara göre (%5,6) özkıyım girişimi oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi.

Duygudurum dengeleyici, kombine duygudurum dengeleyici ve kombine antipsikotik kullanan hastalarda özkıyım oranının bu tedavileri kullanmayanlara göre daha düşük olduğu ancak aradaki farkların istatistiki olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi. Duygudurum dengeleyici ve atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan hastalarda özkıyım girişimi oranının anlamlı derecede düşük olduğu tesbit edildi. Özkıyım girişiminin ilaç tedavileri ile ilişkisi Tablo 49’da, tipik antipsikotikler ile arasındaki ilişki Tablo 50’de, atipik antipsikotikler ile arasındaki ilişki Tablo 51’de gösterilmiştir.

Tablo 49. Özkıyım girişimi ile ilaç tedavileri arasındaki ilişki

			Özkıyım Girişimi		Toplam	Ki kare	p
			Yok	Var			
Atipik AP	Yok	n	503	41	544	50532	0,019
		%	92,5%	7,5%	100%		
	Var	n	691	32	723		
		%	95,6%	4,4%	100%		
Tipik AP	Yok	n	667	34	701	2,401	0,121
		%	95,1%	4,9%	100%		
	Var	n	527	39	566		
		%	93,1%	6,9%	100%		
DDD	Yok	n	67	8	75	3,532	0,06
		%	89,3%	10,7%	100%		
	Var	n	1127	65	1192		
		%	94,5%	5,5%	100%		
Kombine DDD	Yok	n	1127	71	1198	1,102	0,294
		%	94,1%	5,9%	100%		
	Var	n	67	2	69		
		%	97,1%	2,9%	100%		
Kombine AP	Yok	n	963	60	1023	0,105	0,746
		%	94,1%	5,9%	100%		
	Var	n	231	13	244		
		%	94,7%	5,3%	100%		
DDD+Tipik AP	Yok	n	687	37	724	1,319	0,251
		%	94,9%	5,1%	100%		
	Var	n	507	36	543		
		%	93,4%	6,6%	100%		
DDD+Atipik AP	Yok	n	547	45	592	6,927	0,008
		%	92,4%	7,6%	100%		
	Var	n	647	28	675		
		%	95,9%	4,1%	100%		

Tablo 50. Özkıyım girişimi ile tipik antipsikotikler arasındaki ilişki

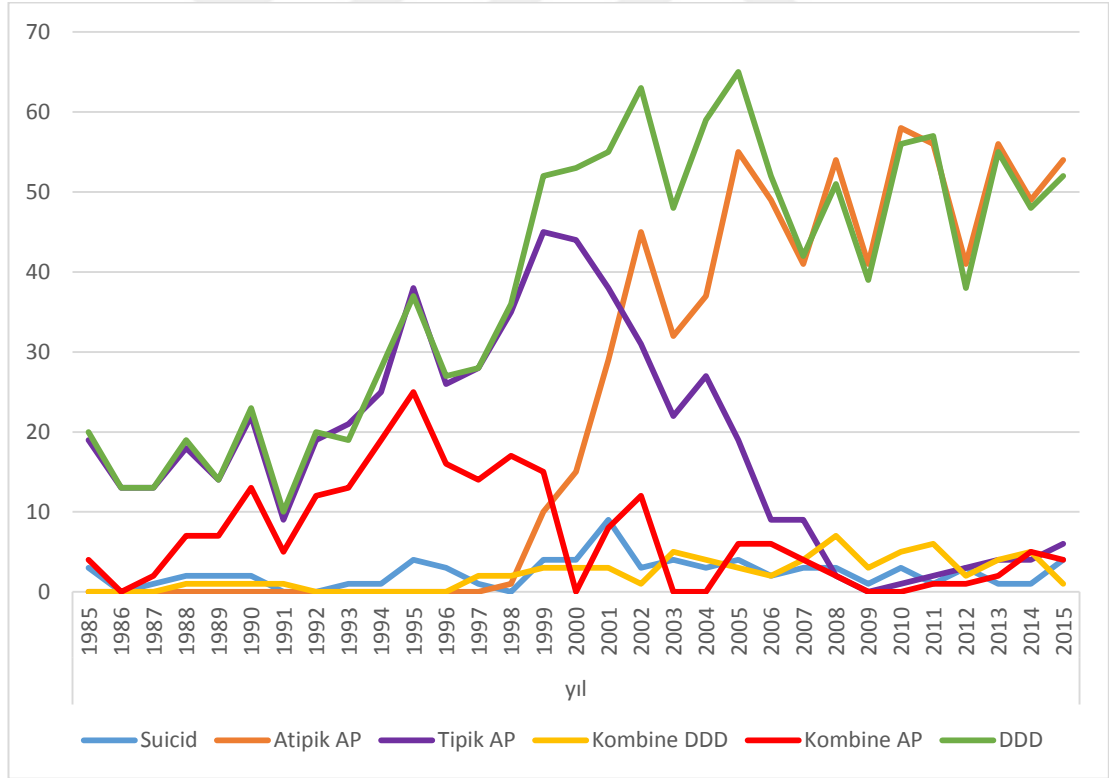
			Özkıyım Girişimi		Toplam	Ki-kare	p
			Yok	Var			
Haloperidol	Yok	n	792	46	838	0,338	0,561
		%	94,5%	5,5%	100,0%		
	Var	n	402	27	429		
		%	93,7%	6,3%	100,0%		
Klorpromazin	Yok	n	969	62	1031	0,647	0,421
		%	94,0%	6,0%	100,0%		
	Var	n	225	11	236		
		%	95,3%	4,7%	100,0%		

Pimozid	Yok	n	1185	69	1254		0,005
		%	94,5%	5,5%	100,0%		
	Var	n	9	4	13		
		%	69,2%	30,8%	100,0%		
Trifluoperazin	Yok	n	1186	70	1256		0,022
		%	94,4%	5,6%	100,0%		
	Var	n	8	3	11		
		%	72,7%	27,3%	100,0%		
Tioridazin	Yok	n	1154	71	1225		1,000
		%	94,2%	5,8%	100,0%		
	Var	n	40	2	42		
		%	95,2%	4,8%	100,0%		
Zuklopentiksol	Yok	n	1113	69	1182		0,813
		%	94,2%	5,8%	100,0%		
	Var	n	81	4	85		
		%	95,3%	4,7%	100,0%		
Sülpirid	Yok	n	1191	72	1263		0,212
		%	94,3%	5,7%	100,0%		
	Var	n	3	1	4		
		%	75,0%	25,0%	100,0%		
Toplam		n	1194	73	1267		
		%	94,2%	5,8%	100,0%		
*sadece p değeri verilenlerde Fisher’s Exact test kullanılmıştır.							

Tablo 51. Özkıyım girişimi ile atipik antipsikotikler arasındaki ilişki

			Özkıyım Girişimi		Toplam	Ki-kare	p
			Yok	Var			
Ketiapin	Yok	n	1023	65	1088	0,641	0,423
		%	94,0%	6,0%	100,0%		
	Var	n	171	8	179		
		%	95,5%	4,5%	100,0%		
Olanzapin	Yok	n	874	61	935	3,820	0,051
		%	93,5%	6,5%	100,0%		
	Var	n	320	12	332		
		%	96,4%	3,6%	100,0%		
Risperidon	Yok	n	981	61	1042	0,092	0,761
		%	94,1%	5,9%	100,0%		
	Var	n	213	12	225		
		%	94,7%	5,3%	100,0%		
Aripiprazol	Yok	n	1158	71	1229		1,000
		%	94,2%	5,8%	100,0%		
	Var	n	36	2	38		
		%	94,7%	5,3%	100,0%		
Paliperidon	Yok	n	1186	71	1257		0,109

		%	94,4%	5,6%	100,0%		
	Var	n	8	2	10		
		%	80,0%	20,0%	100,0%		
Amisülpirid	Yok	n	1175	73	1248		0,621
		%	94,2%	5,8%	100,0%		
	Var	n	19	0	19		
		%	100,0%	0,0%	100,0%		
	Klozapin	Yok	n	1183	73		
%			94,2%	5,8%	100,0%		
Var		n	11	0	11		
		%	100,0%	0,0%	100,0%		
Ziprasidon	Yok	n	1192	73	1265		1,000
		%	94,2%	5,8%	100,0%		
	Var	n	2	0	2		
		%	100,0%	0,0%	100,0%		
Toplam		n	1194	73	1267		
		%	94,2%	5,8%	100%		
*sadece p değeri verilenlerde Fisher exact test kullanılmıştır.							



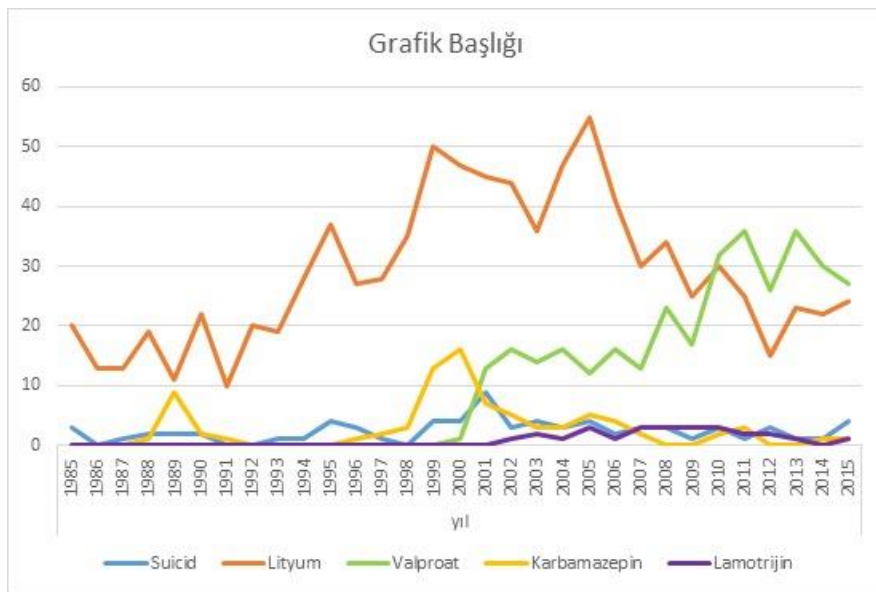
Şekil 7. 1985-2015 yılları arasında özkiyim değişimi ve ilaç tedavileri ile ilişkisi

Bununla birlikte kullanılan duygodurum dengeleyiciler arasında lityum kullanan hastalarda özkiyim oranının (%4,9), kullanmayanlara göre (%7,8) düşük olduğu ve aradaki farkın istatistik olarak anlamlı olduğu, lamotrijin kullanan hastalarda da özkiyim oranının

(%3,8), kullanmayanlara göre (%5,8) daha düşük olduğu ancak aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı, valproat ve karbamazepin kullanan hastalarda ise kullanmayanlara göre özkıym oranının daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı tesbit edilmiştir. Özkıym girişimi ile DDD'ler arasındaki ilişki Tablo 52'de gösterilmiştir.

Tablo 52. Özkıym girişiminin DDD'ler ile ilişkisi

			Özkıyım		Toplam	Ki kare	p
			Yok	Var			
Lityum	Yok	n	343	29	372	4,013	0,045
		%	92,2%	7,8%	100,0%		
	Var	n	851	44	895		
		%	95,1%	4,9%	100,0%		
Valproat	Yok	n	889	50	939	1,275	0,259
		%	94,7%	5,3%	100,0%		
	Var	n	305	23	328		
		%	93,0%	7,0%	100,0%		
Karbamazepin	Yok	n	1117	66	1183	1,096	0,295
		%	94,4%	5,6%	100,0%		
	Var	n	77	7	84		
		%	91,7%	8,3%	100,0%		
Lamotrijin	Yok	n	1169	72	1241	0,179	0,672
		%	94,2%	5,8%	100,0%		
	Var	n	25	1	26		
		%	96,2%	3,8%	100,0%		
Toplam		n	1194	73	1267		
		%	94,2%	5,8%	100,0%		



Şekil 8.1985-2015 yılları arasında özkıym girişimi ve DDD'lerin değişimi

Özkiyim girişimi ile ilişkili olabilecek faktörlere bakıldığında ise atak döneminde kadınlarda (%7,8) erkeklere göre (%4,3), kişilik bozukluğu olanlarda (%20,9) ise olmayanlara göre (%5,2) özkiyim girişimi oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi. Özkiyim girişimi ile sigara, alkol-madde kötüye kullanımı, mevsimsellik, postpartum başlangıç, hızlı döngünlük, psikotik belirti varlığı, katatoni varlığı, ailede ruhsal hastalık öyküsü, anksiyete bozukluğu, OKB, hipokondriyazis, konversiyon, somatizasyon, fobiler, yeme bozukluğu, ailede alkol-madde kötüye kullanımı ve komorbid medikal hastalık varlığı arasında anlamlı ilişki olmadığı tesbit edildi. Özkiyim girişimi ile anlamlı ilişkisi olan özellikler Tablo 53’de gösterilmiştir.

Tablo 53. Özkiyim girişimi ile anlamlı ilişkili olan özellikler

			Özkıyım Girişimi		Toplam	Ki kare	p
			Yok	Var			
Cinsiyet	Erkek	n	707	32	739	6,692	0,010
		%	95,7%	4,3%	100,0%		
	Kadın	n	487	41	528		
		%	92,2%	7,8%	100,0%		
Kişilik Bozukluğu	Yok	n	1160	64	1224	18,862	<0,001
		%	94,8%	5,2%	100,0%		
	Var	n	34	9	43		
		%	79,1%	20,9%	100,0%		
Toplam		n	1194	73	1267		
		%	94,2%	5,8%	100,0%		
*sadece özkıyım ile arasında anlamlı ilişki olanlar tabloya alınmıştır.							

*sadece özkiyim ile arasında anlamlı ilişki olanlar tabloya alınmıştır.

4.9. Yan Etkiler

Hasta dosyaları incelendiğinde tüm dönemlerin %27,6 (N=350)’sında yan etki görüldüğü, genel olarak EPS yan etkilerinin görölme oranının %22,5, metabolik yan etkilerin görölme oranının %5,7 olduğu tespit edildi. En çok görülen yan etkilerin %10,8 ile rijidite ve %6,5 ile tremor olduğu saptandı. Kullanılan ilaç tedavilerine bağlı görülen yan etkiler Tablo 54’de gösterilmiştir.

Tablo 54. Yan etkiler

			Toplam	
	n	%	n	%
Yan etkiler	350	27,6	1267	100
Rijidite	137	10,8		
Tremor	82	6,5		
Akut distoni	56	4,4		
Akatizi	63	5,0		
NMS	4	0,3		
Tardiv diskinezi	1	0,1		
Bulantı/kusma/ishal	13	1,0		
KC enzim yükseklığı	5	0,4		
Deri döküntüsü	4	0,3		
Poliüri/polidipsi	6	0,5		
Sedasyon	17	1,3		
Amenore/galaktore	13	1,0		
Kilo alımı	9	0,7		
Hipotiroidi	1	0,1		
Hipersalivasyon	2	0,2		
QTC uzaması	1	0,1		
Cinsel isteksizlik	1	0,1		
EPS yan etkileri	285	22,5		
Metabolik yan etkiler	72	5,7		

Yan etki görülme durumu ile kullanılan tedaviler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise atipik antipsikotik kullanmayanlarda yan etki görülme oranının (%33,8) kullanan hastalara göre (%23) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu, tipik antipsikotik kullanan hastalarda yan etki görülme oranının (%41) kullanmayan hastalara göre (%16,8) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu, kombine antipsikotik kullanan hastalarda yan etki görülme oranının (%36,9) kullanmayan hastalara göre (%25,4) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu tesbit edildi. Duygudurum dengeleyici kullanımı ile yan etki görülme durumuna bakıldığında ise duygudurum dengeleyici kullanan hastalarda yan etki görülme oranının kullanmayan hastalara göre yüksek olduğu fakat aradaki farkın anlamlı olmadığı, kombine duygudurum dengeleyici kullanan hastalarda ise yan etki görülme oranının kullanmayan hastalara göre düşük olduğu fakat aradaki farkın anlamlı olmadığı, lityum ve karbamazepin kullanan hastalarda kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında yan etki görülme oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi. Yan etki varlığı ile ilaç tedavileri arasındaki ilişki Tablo 55’de, yan etki varlığının DDD’ler ile ilişkisi Tablo 56’da gösterilmiştir.

Tablo 55. Yan etki varlığı ile ilaç tedavileri arasındaki ilişki

			Yan etki varlığı		Toplam	Ki kare	p
			Yok	Var			
Atipik AP	Yok	n	360	184	544	18,324	<0,001
		%	66,2%	33,8%	100,0%		
	Var	n	557	166	723		
		%	77,0%	23,0%	100,0%		
Tipik AP	Yok	n	583	118	701	91,398	<0,001
		%	83,2%	16,8%	100,0%		
	Var	n	334	232	566		
		%	59,0%	41,0%	100,0%		
DDD	Yok	n	60	15	75	2,318	0,128
		%	80,0%	20,0%	100,0%		
	Var	n	857	335	1192		
		%	72,4%	27,6%	100,0%		
Kombine DDD	Yok	n	865	333	1198	0,326	0,568
		%	72,2%	27,8%	100,0%		
	Var	n	52	17	69		
		%	75,4%	24,6%	100,0%		
Kombine AP	Yok	n	763	260	1023	12,963	<0,001
		%	74,6%	25,4%	100,0%		
	Var	n	154	90	244		
		%	63,1%	36,9%	100,0%		

Tablo 56. Yan etki varlığı ile DDD'ler arasındaki ilişki

		Yan etki varlığı			Toplam	Ki kare	p
Lityum	Yok	n	296	76	372	13,633	<0,001
		%	79,6%	20,4%	100,0%		
	Var	n	621	274	895		
		%	69,4%	30,6%	100,0%		
Valproat	Yok	n	674	265	939	0,647	0,421
		%	71,8%	28,2%	100,0%		
	Var	n	243	85	328		
		%	74,1%	25,9%	100,0%		
Karbamazepin	Yok	n	865	318	1183	1,934	0,026
		%	73,1%	26,9%	100,0%		
	Var	n	52	32	84		
		%	61,9%	38,1%	100,0%		
Lamotrijin	Yok	n	892	349	1241	7,507	0,006
		%	71,9%	28,1%	100,0%		

	Var	n	25	1	26		
		%	96,2%	3,8%	100,0%		

Genel olarak tipik antipsikotik kullanan hastalarda rijidite, tremor, akut distoni, akatizi ve nöroleptik malign sendrom görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek; sedasyon, amenore/galaktore görülme sıklığı anlamlı derecede düşük olarak tesbit edildi. Tipik antipsikotik kullanımı ile diğer yan etkiler arasında ise anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Atipik antipsikotik kullanan hastalarda ise rijidite, tremor, akut distoni, akatizi ve nöroleptik malign sendrom gelişme riski anlamlı derecede düşük; sedasyon, amenore/galaktore ve kilo alımı anlamlı derecede yüksek olarak tesbit edildi. Diğer yan etkiler ile atipik antipsikotik kullanımı arasında anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Kombine antipsikotik kullanan hastalarda ise rijidite, tremor ve akatizi görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek olarak tesbit edildi. Depo antipsikotik kullanan hastalarda ise sadece QTC uzaması ile anlamlı ilişki olduğu tesbit edildi. QTC uzamasının depo antipsikotiklerden sadece risperidon depo ile ortaya çıktığı saptandı.

Tipik antipsikotik kullanımına baktığımızda ise kullanılan tüm tipik antipsikotik ilaçlarda kullanmayanlara göre yan etkinin daha yüksek oranda görüldüğü, haloperidol, klorpromazin, tioridazin ve ziklopentiksol için bu yüksekliğin anlamlı derecede olduğu tesbit edildi.

Kullanılan atipik antipsikotiklere baktığımızda ise ketiapin ve olanzapin kullananlarda yan etki görülme oranının bu ilaçları kullanmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu; risperidon, aripiprazol, paliperidon, amisülpirid, klozapin ve ziprasidon kullanan hastalarda ise bu ilaçları kullanmayanlara göre yan etki görülme oranının daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı tesbit edildi. Yan etki varlığının tipik AP'ler ile ilişkisi Tablo 57'de, atipik AP'ler ile ilişkisi Tablo 58'de gösterilmiştir. Yan etki tipleri ve anlamlı ilişkili oldukları antipsikotikler Tablo 59, 60, 61, 62 ve 63'de, tipik AP kullanımı ile anlamlı ilişkili olan yan etkiler Tablo 64'de, atipik AP kullanımı ile anlamlı ilişkili olan yan etkiler Tablo 65'de, kombine AP kullanımı ile ilişkili yan etkiler Tablo 66'da ve depo antipsikotik kullanımı ile anlamlı ilişkili olan yan etkiler Tablo 67'de gösterilmiştir. Depo antipsikotikler ile QTC uzaması arasındaki ilişki Tablo 68'de gösterilmiştir.

Tablo 57. Yan etki varlığının tipik AP'ler ile ilişkisi

			Yan etki varlığı		Toplam	Ki-kare	p
			Yok	Var			
Haloperidol	Yok	n	673	165	838	77,934 ^a	<0,001
		%	80,3%	19,7%	100,0%		
	Var	n	244	185	429		
		%	56,9%	43,1%	100,0%		
Klorpromazin	Yok	n	777	254	1031	24,718 ^a	<0,001
		%	75,4%	24,6%	100,0%		
	Var	n	140	96	236		
		%	59,3%	40,7%	100,0%		
Pimozid	Yok	n	911	343	1254	4,517 ^a	0,055
		%	72,6%	27,4%	100,0%		
	Var	n	6	7	13		
		%	46,2%	53,8%	100,0%		
Trifluoperazin	Yok	n	911	345	1256	1,764 ^a	0,188
		%	72,5%	27,5%	100,0%		
	Var	n	6	5	11		
		%	54,5%	45,5%	100,0%		
Tioridazin	Yok	n	894	331	1225	6,741 ^a	0,009
		%	73,0%	27,0%	100,0%		
	Var	n	23	19	42		
		%	54,8%	45,2%	100,0%		
zuklupentiksol	Yok	n	876	306	1182	26,557 ^a	<0,001
		%	74,1%	25,9%	100,0%		
	Var	n	41	44	85		
		%	48,2%	51,8%	100,0%		
Sülpirid	Yok	n	916	347	1263	4,505 ^a	0,067
		%	72,5%	27,5%	100,0%		
	Var	n	1	3	4		
		%	25,0%	75,0%	100,0%		

Tablo 58. Yan etki varlığının atipik AP'ler ile ilişkisi

			Yan etki varlığı		Toplam	Ki-kare	p
			Yok	Var			
Ketiapin	Yok	n	775	313	1088	5,042	0,025
		%	71,2%	28,8%	100,0%		
	Var	n	142	37	179		
		%	79,3%	20,7%	100,0%		
Olanzapin	Yok	n	658	277	935	7,149	0,008
		%	70,4%	29,6%	100,0%		
	Var	n	259	73	332		
		%	78,0%	22,0%	100,0%		
Risperidon	Yok	n	759	283	1042	0,635	0,426
		%	72,8%	27,2%	100,0%		
	Var	n	158	67	225		
		%	70,2%	29,8%	100,0%		
Aripiprazol	Yok	n	894	335	1229	2,751	0,097
		%	72,7%	27,3%	100,0%		
	Var	n	23	15	38		
		%	60,5%	39,5%	100,0%		
Paliperidon	Yok	n	911	346	1257	0,772	0,477
		%	72,5%	27,5%	100,0%		
	Var	n	6	4	10		
		%	60,0%	40,0%	100,0%		
Amisülpirid	Yok	n	907	341	1248	3,761	0,052
		%	72,7%	27,3%	100,0%		
	Var	n	10	9	19		
		%	52,6%	47,4%	100,0%		
Klozapin	Yok	n	911	345	1256		0,188
		%	72,5%	27,5%	100,0%		
	Var	n	6	5	11		
		%	54,5%	45,5%	100,0%		
Ziprasidon	Yok	n	915	348	1263		0,476
		%	72,4%	27,6%	100,0%		
	Var	n	1	1	2		

		%	50,0%	50,0%	100,0%		
*sadece p değeri verilenlerde Fisher exact test kullanılmıştır.							

Tablo 59. Rijidite varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler

			Rijidite varlığı		Toplam	Ki-kare	p
			Yok	Var			
Haloperidol	Yok	n	785	53	838	51,700	<0,001
		%	93,7	6,3	100		
	Var	n	345	84	429		
		%	80,4	19,6	100		
Klorpromazin	Yok	n	945	86	1031	35,060	<0,001
		%	91,7	8,3	100		
	Var	n	185	51	236		
		%	78,4	21,6	100		
Zuklopentiksol	Yok	n	1063	119	1182	10,147	0,001
		%	89,9	10,1	100		
	Var	n	67	18	85		
		%	78,8	21,2	100		
Olanzapin	Yok	n	823	112	935	5,028	0,025
		%	88,0	12,0	100		
	Var	n	307	25	332		
		%	92,5	7,5	100		
Toplam		n	1130	137	1267		
		%	89,2	10,8	100		

Tablo 60. Tremor varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler

			Tremor varlığı		Toplam	Ki-kare	p
			Yok	Var			
Haloperidol	Yok	n	808	30	838	34,197	<0,001
		%	96,4	3,6	100		
	Var	n	377	52	429		
		%	87,9	12,1	100		
Klorpromazin	Yok	n	975	56	1031	9,897	0,002
		%	94,6	5,4	100		
	Var	n	210	26	236		
		%	89,0	11,0	100		
Tioridazin	Yok	n	1151	74	1225		0,004
		%	94,0	6,0	100		
	Var	n	34	8	42		

		%	81,0	19,0	100		
Ketiapin	Yok	n	1010	78	1088	6,183	0,013
		%	92,8	7,2	100		
	Var	n	175	4	179		
		%	97,8	2,2	100		
Olanzapin	Yok	n	859	76	935	16,173	<0,001
		%	91,9	8,1	100		
	Var	n	326	6	332		
		%	98,2	1,8	100		
Toplam		n	1185	82	1267		
		%	93,5	6,5	100		
*sadece p değeri verilenlerde Fisher exact test kullanılmıştır.							

Tablo 61. Akut distoni varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler

			Akut distoni varlığı		Toplam	Ki-kare	p
			Yok	Var			
Haloperidol	Yok	n	826	12	838	52,302	<0,001
		%	98,6	1,4	100		
	Var	n	385	44	429		
		%	89,7	10,3	100		
Tioridazin	Yok	n	1174	51	1225		0,034
		%	95,8	4,2	100		
	Var	n	37	5	42		
		%	88,1	11,9	100		
Zuklopentiksol	Yok	n	1134	48	1182		0,048
		%	95,9	4,1	100		
	Var	n	77	8	85		
		%	90,6	9,4	100		
Olanzapin	Yok	n	887	48	935	4,304	0,038
		%	94,9	5,1	100		
	Var	n	324	8	332		
		%	97,6	2,4	100		
Toplam		n	1211	56	1267		
		%	95,6	4,4	100		
*sadece p değeri verilenlerde Fisher exact test kullanılmıştır.							

Tablo 62. Akatizi varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler

			Akatizi varlığı		Toplam	Ki-kare	p
			Yok	Var			
Haloperidol	Yok	n	812	26	838	18,311	<0,001
		%	96,9	3,1	100		
	Var	n	392	37	429		
		%	91,4	8,6	100		

Klorpromazin	Yok	n	988	43	1031	7,528	0,006
		%	95,8	4,2	100		
	Var	n	216	20	236		
		%	91,5	8,5	100		
Zuklopetiksol	Yok	n	1128	54	1182		0,032
		%	95,4	4,6	100		
	Var	n	76	9	85		
		%	89,4	10,6	100		
Ketiaipin	Yok	n	1027	61	1088	6,556	0,01
		%	94,4	5,6	100		
	Var	n	177	2	179		
		%	98,9	1,1	100		
Toplam		n	1204	63	1267		
		%	95,0	5,0	100		
*sadece p değeri verilenlerde Fisher exact test kullanılmıştır.							

Tablo 63. Amenore/Galaktore varlığı ile anlamlı ilişkisi olan antipsikotikler

			Amenore/Galaktore		Toplam	Ki-kare	p
			Yok	Var			
Risperidon	Yok	n	1038	4	1042		<0,001
		%	99,6	0,4	100		
	Var	n	216	9	225		
		%	96,0	4,0	100		
Paliperidon	Yok	n	1246	11	1257		0,004
		%	99,1	0,9	100		
	Var	n	8	2	10		
		%	80	20	100		
Toplam		n	1254	13	1267		
		%	99,0	1,0	100		
*sadece p değeri verilenlerde Fisher exact test kullanılmıştır.							

Tablo 64. Tipik antipsikotikler ile anlamlı ilişkisi olan yan etkiler

		Tipik AP		Toplam	Ki-kare	p
		Yok	Var			
Rijidite	n	701/35	566/102	1267/137	55,118	<0,001
	% Rijidite	25,5	74,5	100		
	% Tipik AP kullanımı	5,0	18,0	10,8		
Tremor	n	701/19	566/63	1267/82	36,681	<0,001
	% Tremor	23,2	76,8	100		
	% Tipik AP kullanımı	2,7	11,1	6,5		
Akut distoni	n	701/6	566/50	1267/56	47,181	<0,001
	% Akut Distoni	10,7	89,3	100		
	% Tipik AP kullanımı	0,9	8,8	4,4		

Akatizi	n	701/17	566/46	1267/63	21,548	<0,001
	% Akatizi	27,0	73,0	100		
	% Tipik AP kullanımı	2,4	8,1	5,0		
NMS	n	701/0	566/4	1267/4		0,040
	% NMS	0,0	100	100		
	% Tipik AP kullanımı	0,0	0,7	0,3		
Sedasyon	n	701/14	566/3	1267/17	5,092	0,024
	% Sedasyon	82,4	17,6	100		
	% Tipik AP kullanımı	2,0	0,5	1,3		
Amenore/ galaktore	n	701/11	566/2	1267/13	4,558	0,033
	% Amenore/galaktore	84,6	15,4	100		
	% Tipik AP kullanımı	1,6	0,4	1,0		
Toplam	n	701	566	1267		
	%	55,3	44,7	100		
*sadece p değeri verilenlerde Fisher exact test kullanılmıştır.						

Tablo 65. Atipik antipsikotikler ile anlamlı ilişkisi olan yan etkiler

		Atipik AP		Toplam	Ki-kare	p
		Yok	Var			
Rijidite	n	544/76	723/61	1267/137	9,856	0,002
	% Rijidite	55,5	44,5	100		
	% Atipik AP kullanımı	14,0	8,4	10,8		
Tremor	n	544/56	723/26	1267/82	23,008	<0,001
	% Tremor	68,3	31,7	100		
	% Atipik AP kullanımı	10,3	3,6	6,5		
Akut distoni	n	544/37	723/19	1267/56	12,799	<0,001
	% Akut Distoni	66,1	33,9	100		
	% Atipik AP kullanımı	6,8	2,6	4,4		
Akatizi	n	544/36	723/27	1267/63	5,461	0,019
	% Akatizi	57,1	42,9	100		
	% Atipik AP kullanımı	6,6	3,7	5,0		
NMS	n	544/4	723/0	1267/4		0,034
	% NMS	100	0,0	100		
	% Atipik AP kullanımı	0,7	0,0	0,3		
Sedasyon	n	544/3	723/14	1267/17	4,498	0,034
	% Sedasyon	17,6	82,4	100		
	% Atipik AP kullanımı	0,6	1,9	1,3		
Amenore/ galaktore	n	544/0	723/13	1267/13	9,883	0,002
	% Amenore/galaktore	0,0	100,0	100		
	% Atipik AP kullanımı	0,0	1,8	1,0		
Kilo alımı	n	544/0	723/9	1267/9		0,013
	% Kilo alımı	0,0	100,0	100		
	% Atipik kullanımı	0,0	1,2	0,7		
Toplam		n	544	723	1267	

	%	42,9	57,1	100	
*sadece p değeri verilenlerde Fisher exact test kullanılmıştır.					

Tablo 66. Kombine antipsikotik kullanımı ile anlamlı ilişkisi olan yan etkiler

		Kombine AP		Toplam	Ki-kare	p
		Yok	Var			
Rijidite	n	1023/92	244/45	1267/137	18,241	<0,001
	% Rijidite	67,2	32,8	100		
	% Kombine AP kullanımı	9,0	18,4	10,8		
Tremor	n	1023/52	244/30	1267/82	16,929	<0,001
	% Tremor	63,4	36,6	100		
	% Kombine AP kullanımı	5,1	12,3	6,5		
Akatizi	n	1023/42	244/21	1267/63	8,447	0,004
	% Akatizi	66,7	33,3	100		
	% Kombine AP kullanımı	4,1	8,6	5,0		

Tablo 67. Depo antipsikotik kullanımı ile anlamlı ilişkisi olan yan etkiler

		Depo AP		Toplam	Ki-kare	p
		Yok	Var			
QTC uzaması	n	1223/0	44/1	1267/1		0,035
	% QTC uzaması	0,0	100	100		
	% Depo AP kullanımı	0,0	2,3	0,1		
Toplam	n	1223	44	1267		
	%	96,5	3,5	100		
*sadece p değeri verilenlerde Fisher exact test kullanılmıştır.						

Tablo 68. QTC uzaması ve depo antipsikotik ilişkisi

		QTC Uzaması		Toplam	Ki-kare	p
		Yok	Var			
Flufenazin depo	n	1	0	1	0,478	0,924
	%	100,0%	0,0%	100,0%		
Zuklopentiksol depo	n	4	0	4		
	%	100,0%	0,0%	100,0%		
Risperidon depo	n	29	1	30		
	%	96,7%	3,3%	100,0%		
Paliperidon palmitat	n	9	0	9		
	%	100,0%	0,0%	100,0%		
Toplam	n	43	1	44		
	%	97,7%	2,3%	100,0%		

Yan etki varlığının yıllara göre değişimine bakıldığında ise yan etki görülme durumunun ikinci dekatta, birinci dekata göre artma gösterdiği, üçüncü dekatta ise yan etki görülme oranının en az düzeye indiği ve farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir. Ekstrapiramidal yan etki görülme oranının anlamlı derecede ikinci dekatta yükselme gösterdiği, üçüncü dekatta ise düşme gösterdiği, metabolik yan etki görülme

oranının ise yıllar içerisinde anlamlı derecede olmamakla birlikte yükselme gösterdiği saptandı. Yan etki varlığının yıllara göre değişimi Tablo 69 ve Şekil 9’da, EPS yan etkilerinin yıllara göre değişimi Tablo 70 ve Şekil 12’de, metabolik yan etkilerin yıllara göre değişimi Tablo 71 ve şekil 12’de gösterilmiştir. Yan etki varlığının ve kullanılan ilaçların yıllara göre değişimi şekil 10 ve 11’de gösterilmiştir.

Tablo 69. Yan etki varlığının yıllara göre değişimi

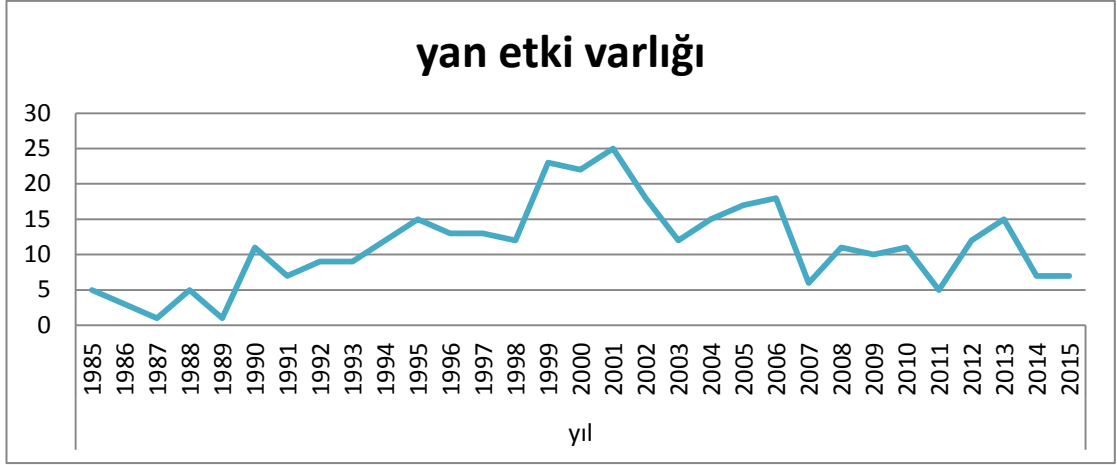
			Yıllar			Toplam	Ki kare	p
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
Yan etki	Yok	n	125	305	487	917	37,337	<0,001
		%	66,5%	64,5%	80,4%	72,4%		
	Var	n	63	168	119	350		
		%	33,5%	35,5%	19,6%	27,6%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Tablo 70. EPS yan etkilerinin yıllara göre değişimi

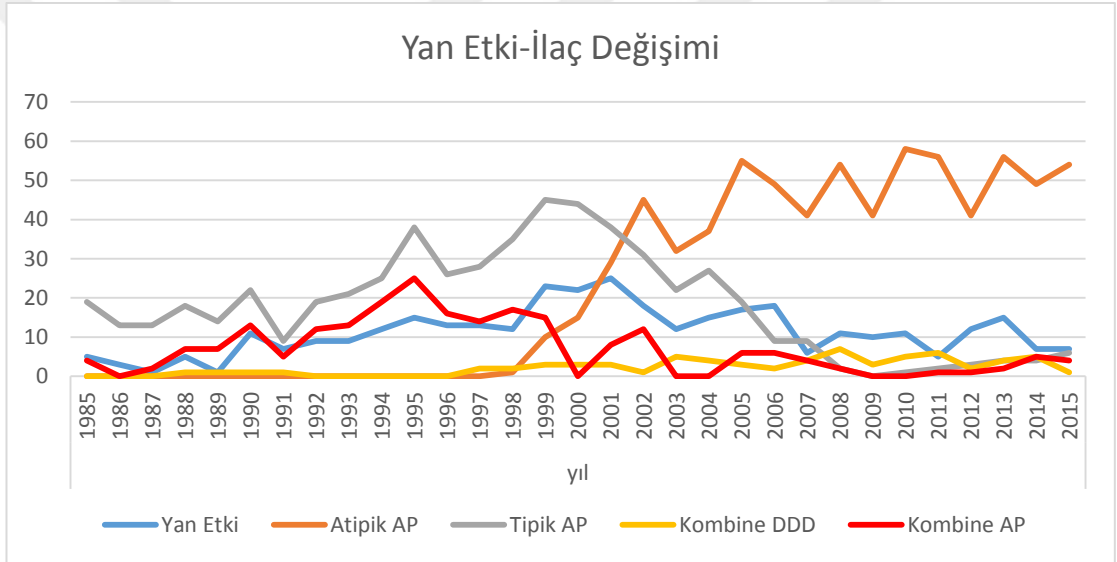
			Yıllar			Toplam	Ki kare	p
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
EPS	Yok	n	133	322	527	982	60,146	<0,001
		%	13,5%	32,8%	53,7%	100,0%		
	Var	n	55	151	79	285		
		%	19,3%	53,0%	27,7%	100,0%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	14,8%	37,3%	47,8%	100,0%		

Tablo 71. Metabolik yan etkilerin yıllara göre değişimi

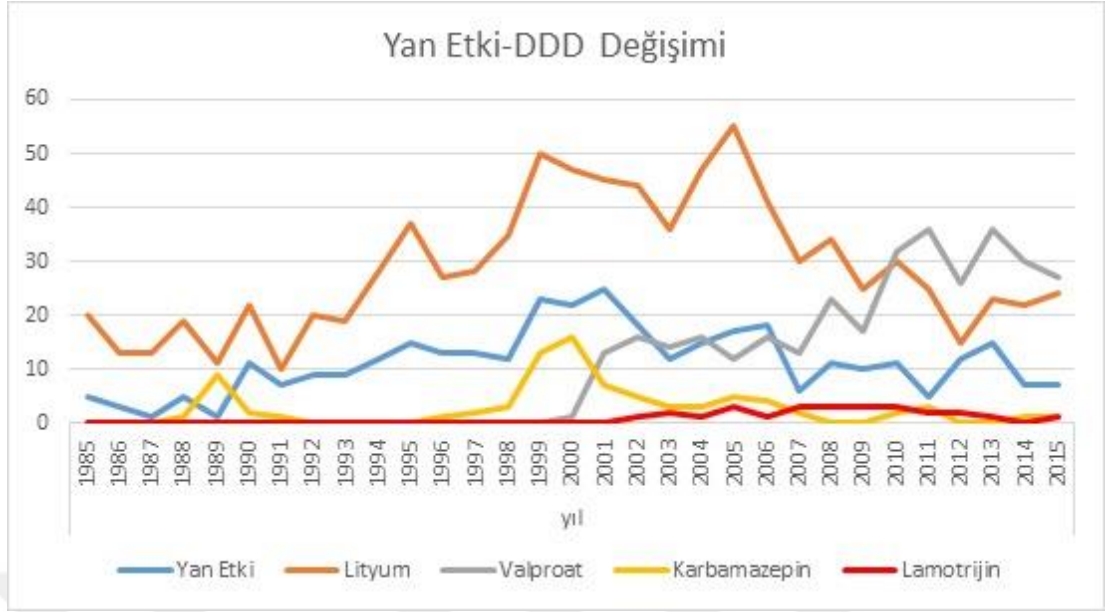
			Yıllar			Toplam	Ki kare	p
			1985-1994	1995-2004	2005-2015			
Metabolik yan etki	Yok	n	178	454	563	1195	4,753	0,093
		%	14,9%	38,0%	47,1%	100,0%		
	Var	n	10	19	43	72		
		%	13,9%	26,4%	59,7%	100,0%		
Toplam		n	188	473	606	1267		
		%	14,8%	37,3%	47,8%	100,0%		



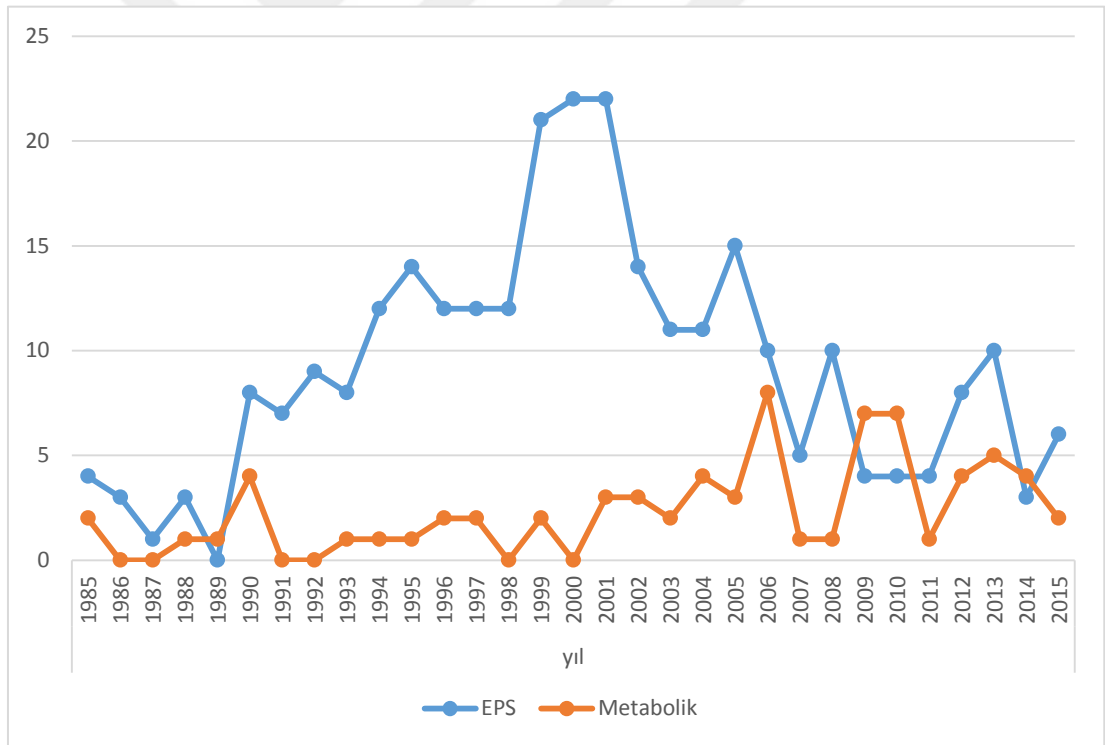
Şekil 9. Yan etki varlığının yıllara göre değişimi



Şekil 10. Yan etki varlığının ve ilaç sınıflarının yıllara göre değişimi



Şekil 11. Yan etki varlığının ve DDD'lerin yıllara göre değişimi



Şekil 12. EPS ve metabolik yan etkilerin yıllara göre değişimi

5.TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hasta dosyaları sosyodemografik veriler açısından değerlendirildiğinde hasta dosyalarının %41,7'sinin kadın hastaya, %58,3'ünün erkek hastaya ait olduğu, hastaların daha çok ilkokul mezunu olduğu (%32,2) ve sosyoekonomik düzeylerinin orta olduğu (%69,9), genellikle il merkezinde yaşadıkları (%52,3), %55,2'sinin evli olduğu, %41,7'sinin tam zamanlı bir işte çalıştığı ve büyük bölümünün sosyal güvencesinin olduğu (%82,5) gözlenmiştir. Literatüre bakıldığında ise bipolar bozukluk tanısı olan hastaların diğer psikiyatrik bozukluklara kıyasla sosyoekonomik açıdan daha üst düzeyde olduğu yönünde veriler bulunmaktadır.(288, 289).Bizim çalışmamızın ise belli sosyoekonomik ve kültürel düzeydeki toplum kesimine hizmet veren üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yapılmış olması veriler incelenirken göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur.

Eğitim düzeyi açısından hastaların %7,3'ü okur yazar değildi, %4,8'i okur yazar, %32,2 'si ilkokul mezunu, %12,2'si ortaokul mezunu, %24,0'ı lise mezunu, %4,6'sı yüksek okul ve %11,3'ü üniversite mezunu idi. Ülkemizde çoğunlukla büyük şehirlerde yapılmış olan çalışmalarda bipolar olguların eğitim yılı ortalaması görece yüksek olarak izlenirken (10 yılın üzeri), orta ölçekli şehirlerde yapılan çalışmalarda eğitim yılı ortalamasının düştüğü görülmüştür. Bu çalışmalarda olguların yarıya yakını beş yıl ve altı eğitim süresine sahiptir. Erken başlangıç yaşı eğitim süresini kısaltan bir etken olabilir.(290-301) Bizim çalışmamızda ise erken başlangıç yaşı ile eğitim süresi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Adana'da yapılmış kesitsel bir çalışmada bipolar I bozukluğu olan hastaların % 84'ü lise ve yüksek öğrenim düzeyine sahip bulunmuştur.(302) Bu durum genelde bölgemizde yaşayanların daha fazla sosyoekonomik yetersizlik yaşadıklarını ve bu durumun eğitim düzeylerini etkilediğini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların %52,3'ü il merkezlerinde yaşamakta iken, %23,9'u köylerde ve kırsal kesimde, %22,9'u ise ilçe merkezlerinde yaşamakta idi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da metropollerde ve büyük kentlerde yaşama oranı bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur.(303)

Boşanmış ve ayrı yaşayan kişilerde hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmektedir.(288) Bu durum, hastalığın kişiler arası işlevselliği ve sosyal uyum becerilerini bozması ve dolayısıyla bipolar hastaların evlenmesi ya da evliliği sürdürmesi olasılığının sağlıklı kişilere göre düşük olmasını yansıtır olabilir. Çalışmamızda hastaların %55,2'sinin evli olduğu, %38,4'ünün bekar, %3,7'sinin boşanmış, %1,4'ünün dul ve %0,8'inin

ayrı yaşamakta olduğu tespit edildi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Adana, İzmir ve Elazığ'da sırası ile bipolar bozukluğu olan hastaların %50, %49, %51.5 bekar, %42, %36, %32 evli, %8, %15, %16.5 eşinden ayrılmış olarak tespit edilmiştir.(302, 304, 305) Ancak Amerika, Avustralya ve Finlandiya gibi ölkelerden bildirilen çalışmalardaki evli olma oranları çok daha düşüktür.(14, 306, 307) Çalışmamızda evli olma oranının hem yabancı ölkelere göre hem de ülkemizdeki diğerk bölgelere kıyasla daha yüksek, boşanma oranının ise daha düşük olarak tespit edilmesi bölgemizde geniş aile yapısının büyük ölçüde korunmasından, evlilik kurumu ile ilgili değerk yargılarında görülebilecek bölgesel farklılıklardan, boşanmaya ve boşanmış kişilere olan bakış açısı farklılığından ve kültürel yapı nedeniyle hasta bir kişiden boşanmanın iyi karşılanmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bu durum aynı zamanda bölgemizde hastaların sosyal desteklerinin daha iyi olmasını sağlıyor olabilir.

Çalışmamızda hastaların %10,5'inde ek tanı olduğu, en sık görülen ek tanının ise kişilik bozukluğu olduğu (%3,4) tesbit edildi. Diğerk ek tanıları OKB (%3,2), alkol-madde kötüye kullanımı (%3,0) olarak saptandı. Literatüre baktığımızda BAB'daek tanı sık görülen bir durum olarak bildirilmiştir. Pini ve arkadaşları BAB'ı olan hastaların %60,8'inde ek tanı olduğunu, psikotik özellikli bipolar hastalarda %33 ile en sık ek tanının madde kullanım bozukluğu olduğunu bildirirken (308), Mc Elroy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ektanı oranı % 65 olarak verilmektedir. Aynı çalışmada anksiyete bozuklukları % 42, alkol kötüye kullanımı %38, sosyal fobi %31, panik bozukluğu %30, basit fobi %20, OKB %17 ve post travmatik stres bozukluğu %12 olarak bildirilmiştir.(44) Bipolar I bozukluk tanılı hastalarla yapılan başka bir çalışmada % 39 OKB, % 26 özgöl fobi, % 20 sosyal fobi olmak üzere anksiyete bozukluğu ek tanısı % 61.4 olarak bildirilmiştir.(309) Çalışmamızda bildirilen ek tanı görölme oranının literatüre göre daha düşük olması çalışma verilerinin geriye dönük dosya taraması yoluyla elde edilmiş olmasından, buna bağılı olarak yatarak tedavi görmüş olan hastalara SCID (structured clinical interview for DSM) gibi yapılandırılmış bir görüşme uygulanmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda literatürden farklı olarak alkol-madde kötüye kullanımı eş tanısı daha düşük oranda tespit edildi. Literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında daha düşük oranda alkol-madde kötüye kullanımının bulunması, kültürel ve dini değerklerin toplum üzerindeki etkisi, bölgemizde batı toplumlarına göre alkol-madde kullanım yaygınlığının düşük olması, alkol-madde kullanımına olumlu bakılmaması ve kişilerin alkol-madde kullanımlarını açıklama konusundaki çekingenlikleriyle açıklanabilir.

BAB kalıtsal yatkınlık gösteren bir hastalıktır. Birinci derece akrabalarda bir duygudurum bozukluğu görülme sıklığı normal popülasyona göre 8-18 kat daha fazla olarak bildirilmektedir.(45, 310) Literatürde birinci derece akrabalarda bipolar bozukluk olma riski % 5-10 olarak bildirilmiştir.(311) Çalışmamızda ise hastaların %46,2'sinin ailesinde psikiyatrik bozukluk olduğu tesbit edildi. Sıklık sırasına göre %17,7'sinde bipolar bozukluk, %6,9'unda depresif bozukluk, %5,7'sinde şizofreni ve %1'inde OKB olduğu tesbit edildi.

BAB'da medikal hastalık ek tanısı ile sık karşılaşılmaktadır. Tiroid hastalıkları, migren, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar bipolar bozuklukta en sık görülen medikal hastalıklardır. Medikal hastalık ek tanısı olan bipolar bozukluğun daha kötü gidiş özellikleri gösterdiği bildirilmektedir.(312) Çalışmamızda bipolar bozukluğu olan hastalarda medikal ek tanı oranı %14 olarak bulunmuştur. En sık görülen medikal hastalıklar hipotiroidi (%4,6), hipertansiyon (%3,3), hipertiroidi (%2,2), diyabetes mellitus (%2,1) ve epilepsi (%1,2) olarak tesbit edilmiştir. Lityum tedavisinin subklinik ve klinik hipotiroidizme yol açabildiği bilinmektedir.(313-317) Depresyon hastalarının sadece %2-5'inde hipotiroidizm görülürken, bu oran hızlı döngülü bipolar hastalarda %25 olarak bildirilmiştir.(56) Hipotiroidinin bipolar bozuklukta sık görülmesi ve bipolar bozukluk tedavisinde lityum tedavisinin günümüzde hala ilk seçenek tedavi olması göz önünde bulundurulursa, çalışmamızda da en yüksek oranda ek medikal hastalık olarak hipotiroidi saptanması tahmin edilebilir bir sonuç olmuştur. Hastalık dönem özelliklerine baktığımızda bipolar I bozukluğunun kadınlarda daha çok depresif dönemle, erkeklerde daha çok manik dönemle başladığına dair veriler mevcuttur.(27) Depresif dönemler kadınlarda, manik dönemler erkeklerde daha sıktır.(28) Kadın hastaların daha fazla karma dönem ya da disforik mani deneyimlediklerine ilişkin bazı kanıtlar vardır.(29) Bizim çalışmamızda ise hastaların %69,1'inin (N=876) ilk hastalık dönemleri mani, %23,4'ünün (N=296) ilk hastalık dönemi depresyon olarak tesbit edildi. Tüm atakların %77,3'ü (N=980) manik atak, %11,6'sı (N=147) depresif atak, %9,1'i karma atak olarak tesbit edildi. Her iki cinsiyette de ilk atak en çok mani iken erkeklerde ilk atağın mani olma oranı kadınlardan yüksek (sırasıyla erkek:%76,3; kadınlarda %59,1) kadınlarda ilk atağın depresif olma oranı erkeklerden daha yüksek (erkek: %17,1 ; kadın: %32,2) olarak tespit edildi. Bu sonucun hasta yakınlarının hasta hakkında bilgi verirken manik dönemleri, atağın gürültülü gidişatı ve hastanın çevresi tarafından fark edilme olasılığının fazlalığı nedeniyle daha fazla bildirmiş olması, depresif dönemlerin gözden kaçabilmesi, manik dönemlerde depresif dönemlere göre daha fazla yatarak tedavi ihtiyacı duyulması gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülebilir. Hastalık

dönem tanılarının cinsiyetle olan ilişkisine baktığımızda ise literatürle uyumlu şekilde manik dönemlerin erkeklerde, depresif ve karma dönemlerin kadınlarda daha fazla görüldüğü tespit edildi.

Hastalık süreci ile ilgili diğer özellikler değerlendirildiğinde hastaların %10,4'ünde mevsimsellik, %1,2'sinde hızlı döngü ve %62,4'ünde psikotik belirti mevcuttu. Dunner ve Fieve'nin bir çalışması hızlı döngü prevelansını % 13 olarak bildirmektedir.(318) Daha sonra yapılan çalışmalardan gelen veriler prevelansın % 13- 20 arasında olduğunu göstermektedir, fakat % 56 gibi yüksek oran veren çalışmalar da mevcuttur.(319) Bu farklılıklar hızlı döngülülük kavramının yorumlanmasındaki farklılıklara ve yöntem farklılıklarına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızın geriye dönük tasarımı, literatüre göre düşük çıkan hızlı döngü oranını açıklayabilir. Yapılan bir çalışmada bipolar bozukluğu olan hastaların %69,6'sında psikotik semptom bulunduğu, %41,6'sında ise ciddi düzeyde psikotik semptom öyküsü bulunduğu bildirilmiştir.(320) Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların çalışmaya dahil edildikleri sıradaki ataklarında psikotik özellik varlığı %43,3 olarak bildirilmiştir.(321) Bizim çalışmamızda hastaların %62,4'ünde psikotik belirti mevcuttu ve bu sonuç literatür ile uyumlu idi.

Yaşam olayları ile ilgili yapılan çalışmalarda bipolar bozukluğun ilk ve tekrarlayan dönemlerinin öncesinde artan yaşam stresleri olduğu bildirilmiştir.(63) Ayrıca, kontrol gruplarına göre, bipolar hastaların ilk hastalık döneminden önce daha çok olumsuz yaşam olayları yaşadıkları bildirilmiştir.(64, 65) Ayrıca manik dönemlerin öncesinde olumsuz yaşam olaylarının arttığı da bildirilmiştir.(322) Yapılan bir çalışmada başlangıç öncesi dönemde mani dönemleri için şiddetli olay varlığı %20, depresif dönemler için %11 olarak tespit edilmiştir.(323) Bizim çalışmamızda tüm ataklar öncesinde olumsuz yaşam olayı varlığı %16,1 olarak tespit edilmiştir. Olumsuz yaşam olayı varlığı mani dönemleri öncesinde %15,2, depresif dönemler öncesi %15,6, hipomanik dönemler öncesi %35 ve karma dönemler öncesinde %21,7 oranında tespit edildi. Kadınlarda strese karşı artmış duyarlılık olması, sosyal hayat içerisinde birden fazla rol yüklenmeleri, sıklıkla uygun olmayan başa çıkma yöntemleri geliştirmeleri gibi nedenlerle kadınların daha çok olumsuz yaşam olayı yaşamaları beklenmektedir.(324) Ancak bizim çalışmamızda erkeklerde epizot öncesi olumsuz yaşam olayı varlığı anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi. Bu sonuç özellikle bölgemizin sosyokültürel yapısına bağlı olarak kadınların sosyal hayatta daha az katılımcı rol almaları ve hastalık başlangıcı sonrası toplumdan ve sosyal ortamlardan daha uzak yaşamaya başlamaları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ve epizod yaşı ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki tespit edilmezken, yatış süresinin anlamlı derecede kadınlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatüre baktığımızda ise yapılan eski çalışmalarda cinsiyet ile başlama yaşı arasında anlamlı fark bulunmamıştır.(325) Daha yakın dönemde yapılan çalışmalarda ise kadınlarda BAB'ın daha geç yaşta başlayabileceği bildirilmiştir.(326) Kadınlarda karma ve depresif dönemlerin daha fazla görülmesi (29), karma dönemlerin saf süresinin manik dönemlerden daha uzun olması ve bu dönemlerin tedavisinin daha güç olması (23) kadınlarda yatış süresinin daha uzun sürmesine yol açmış olabilir.

Hasta dosyaları incelendiğinde, toplam atakların %94,1'inde DDD kullanıldığı, hastalık dönemlerinin %70,6'sında lityum, %25,9'unda valproat kullanıldığı, dönemlerin %5,4'ünde ise kombine DDD kullanıldığı tesbit edildi. 1985-2015 yılları arasında DDD kullanımındaki değişime bakıldığında; genel olarak DDD kullanım oranının istatistiki olarak anlamlı derecede değişme göstermediği, lityum kullanımının ilk dekatta %93,1'den son dekatta %53,5'e düşme gösterdiği ve bu azalmanın istatistiki olarak anlamlı derecede olduğu, valproat kullanımının ilk dekatta %0'dan son dekatta %44,2'ye yükseldiği ve bu yükselmenin istatistiki olarak anlamlı derecede olduğu, karbamazepin kullanımının ikinci dekatta yükselme gösterdiği ancak üçüncü dekatta düşme gösterdiği ve bu seyrin anlamlı olduğu, lamotrijin ve kombine duygudurum dengeleyici kullanımının da anlamlı derecede yükselme gösterdiği tesbit edildi.

Literatüre baktığımızda yatarak tedavi gören bipolar bozukluk hastalarında dokuz yıllık süre zarfında tedavi şekillerinde meydana gelen değişimi araştıran bir çalışmada en az bir duygudurum dengeleyici kullanan hasta oranının anlamlı derecede yükseldiği, duygudurum dengeleyiciler arasında valproat ve lamotrijin kullanımının belirgin derecede yükseldiği, karbamazepin kullanımının anlamlı derecede düştüğü, lityum kullanımının ise istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte düşme gösterdiği bildirilmiştir.(10) Ayaktan tedavi gören bipolar bozukluk hastaları üzerinde tedavi eğilimlerini araştıran bir çalışmada da benzer şekilde lityum kullanımının azaldığı, valproat kullanım oranının yükseldiği bildirilmiştir.(11) Birleşik krallıkta 1995-2009 yılları arasında bipolar bozuklukta reçete eğilimlerini araştıran bir kohort çalışmasında lityum ve valproat kullanımının arttığı, lityum kullanım süresinin erkeklerde azaldığı buna karşılık kadınlarda yükselme gösterdiği, karbamazepin kullanımının 1995-2004 yılları arasında yükselme gösterdiği, 2004-2009 arasında düşme gösterdiği, lamotrijin kullanımının ise yükselme gösterdiği bildirilmiştir.(9) 1994-1999 dönemi ve 2000-2004 dönemi ilaç reçetelerini karşılaştıran bir çalışmada her iki

dönem arasında lityum reçetelenmesinin azalırken antikonvülzan reçetelenmesinin arttığı bildirilmiştir.(327)

Ülkemizde on yıl içerisinde akut manide tedavi değişikliğini araştıran bir çalışmada ise lityum, valproat ve karbamazepin kullanımının anlamlı derecede değişmediği bildirilmiştir.(328) Yine ülkemizde yapılan bipolar bozuklukta ilaç reçeteleme eğilimini araştıran bir çalışmada referans alınan yıllar arasında duygudurum dengeleyiciler açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir.(329) Bipolar bozukluğun tedavisinde son yıllarda kanıta dayalı verileri kullanan rehberler ön plana çıkmaktadır. Geleneksel olarak duygudurum dengeleyici olarak lityum önerilirken son dönemlerde antikonvülzanlar da lityuma alternatif olarak ilk adımda kullanılır hale gelmiştir. İlaç tercihlerindeki değişimlerin büyük ölçüde tedavi rehberlerindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülebilir. Bununla birlikte tedavi rehberlerinde lityum ilk sıra tedavi olarak önerilmeye devam edilmesine rağmen, lityum kullanımındaki azalmada psikiyatristlerin yeni gelişmelere ve yeni ilaçlara yönelik tutumlarının ve ilaç endüstrisinin etkisinin de payı olabilir. Bu durumu destekler nitelikte Carney ve Goodwin yaptıkları çalışmada Kuzey Amerikada lityum kullanımının azaldığını ancak bu azalmanın bilimsel kanıtlardan ziyade hekim fikirlerinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.(330) Lityum kullanımındaki azalmanın bir diğer nedeni de akut mani tedavisinde antimanik etkisinin geç ortaya çıkması buna karşılık valproat ve yeni nesil antipsikotikler ile daha hızlı etki başlangıcı elde edilebilmesi olabilir. Bu durum üzerinde kısmen hastanede kalış süresini en aza indirmeye çalışan ekonomik baskının da etkisi olabilir. Lityum kullanımının azalmasında ve lamotrijin kullanımındaki artmanın bir diğer nedeni de özellikle bipolar depresyonda olanzapin ve ketiapin gibi atipik antipsikotiklerin ve lamotrijinin etkili olduğuna dair artan kanıtlar olabilir. Valproat kullanımının artmasının muhtemel nedeni daha hızlı etki başlangıcı ve daha geniş bir güvenlik aralığına sahip olmasıdır. Karbamazepin kullanımındaki azalmanın nedeni yan etki profili ve diğer ilaçlar ile olan farmakokinetik etkileşimleri, yan etki açısından valproatın daha güvenli bir seçenek olarak tercih edilmesinin rolü olabilir. Bu durum karbamazepin kullanımının diğer ilaçlara yeterli yanıt alınamayan bipolar hastalarla sınırlı kalmasına yol açmış olabilir

1985-2015 yılları arasında antipsikotik kullanım seyrine baktığımızda tipik antipsikotik kullanım oranının ilk dekatta %92'den son dekatta %9,7'e düştüğü ve bu seyrin anlamlı olduğu, atipik AP kullanımının ilk dekatta %0'dan, son dekatta %91,4'e yükseldiği ve bu yükselmenin istatistiki olarak anlamlı olduğu, kombine antipsikotik kullanım oranının ilk dekatta %46,1'den son dekatta %5,1'e düşme gösterdiği ve bu seyrin istatistiki olarak

anlamli olduğu, depo AP kullanımının ilk dekatta %0,5'den son dekatta %6,4'e yükseldiği ve bu seyrin de istatistiki olarak anlamli olduğu tesbit edildi.

Literatüre baktığımızda da bipolar bozukluk tedavisinde tipik antipsikotik kullanımının azaldığı, buna karşılık atipik antipsikotik kullanımının arttığı çalışmalarda tekrarlanan bir sonuç olarak bildirilmiştir.(9, 11, 327, 329, 331-333) 1990'lı yılların sonunda atipik antipsikotiklerin BAB'da etkili olduklarını gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır.(220) Böylece 2000 ve sonrasında BAB tedavisinde tipik antipsikotikler yerine atipik antipsikotikler tercih edilmeye başlanmıştır.

Atipik antipsikotik kullanımındaki artış bu grup ilaçların özellikle akut mani tedavisinde etkilerinin hızlı başlangıç göstermesi, tipik antipsikotiklere göre daha düşük ekstrapiramidal yan etki profiline sahip olmaları ve bazı atipik antipsikotiklerin duygudurum dengeleyici özelliklerinin olması, atipik antipsikotiklerin duygudurum dengeleyicilere göre daha geniş güvenlik aralığına sahip olmaları ve kan düzeyi takibi yapılmasına gerek olmadan kullanılabilmeleri, ketiapin ve olanzapinin bipolar depresyon tedavisinde etkili olduklarının gösterilmesi ve bu alanda kullanımlarının artması ve yeni geliştirilen tedavi rehberlerinin ilaç seçimi üzerindeki etkisi ile ilişkili olabilir. Bu duruma paralel olarak tipik antipsikotik kullanımındaki azalmanın bu grup ilaçların ekstrapiramidal yan etkilerinin atipik ajanlara göre yüksek olması ve tipik antipsikotiklerin depresif semptomlara neden olabilmesi ile ilişkili olabilir. Kombine antipsikotik kullanımının etkinliği çok fazla artırmadığı, bunun yanında yan etki riskini artırdığı yönündeki artan literatür bilgisi kombinasyon rejimlerinin kullanımındaki azalmayı açıklayabilir. Bipolar bozukluk tedavisinde ilaç uyumunun büyük bir sorun olması ve ilaç uyumsuzluğunun tekrarlayan atakların önde gelen nedeni olması bipolar bozukluk tedavisinde uzun etkili antipsikotiklerin kullanımının artmasına yol açmış olabilir.

Antipsikotik kullanımında yıllar içerisinde meydana gelen değişiklikler ile geçirilen epizot sayısı, hastanede yatış süresi ve tam salah ile taburcu olma durumu arasındaki ilişkiye baktığımızda ise tipik antipsikotik kullanımı ile yatış süresi arasında doğru bir korelasyon olduğu, tipik antipsikotik kullanımı ile tam salah ile taburcu olma durumu arasında ters bir korelasyon olduğu saptandı. Tipik antipsikotik kullanımı ile epizot sayısı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Tipik antipsikotikler ile tedavide EPS yan etkilerinin fazla görülmesi, bu grup ilaçların depresif semptomlara neden olabilmesi, tedaviye dirençli vakalarda tipik antipsikotiklere geçiş ya da tipik antipsikotikler ile kombinasyon yapılması gibi hekim tercihleri mevcut sonuçları açıklayabilir.

Atipik antipsikotik kullanımı ile sadece tam salah ile taburcu olma durumu arasında doğru bir korelasyon olduğu tespit edildi. Daha önce de belirtildiği üzere atipik antipsikotiklerin duygudurum dengeleyici etkilerinin olması ve hastalık sürecinde hem duygudurum belirtilerine hem de yüksek oranda görülen psikotik belirtilere karşı etkili olmaları, genellikle karşı uca kaymadan etkinlik gösterebilmeleri bu sonucu açıklayabilir. Kombine antipsikotik kullanımı ile yatış süresi arasında zayıf doğru bir korelasyon olduğu ancak tam salah ile taburcu olma durumu arasında ters bir korelasyon olduğu tespit edildi. Bu durum kombine antipsikotik kullanımının daha çok tedaviye dirençli hastalarda tercih edilmesi ile ilişkili olabilir.

Depo antipsikotik kullanımı ile yatış süresi arasında zayıf ters bir korelasyon olduğu, tam salah ile taburcu olma durumu arasında ise doğru bir korelasyon olduğu tespit edildi. Bu sonuç depo antipsikotiklerin kullanımı ile ilaç uyumunun artması ile ilişkili olabilir. Bipolar hastalarda ilaç tedavisine uyumsuzluk oranları %20-%60 arasında değişmektedir.(334-337) İlaç uyumsuzluğuna yönelik pratik bir çözüm depo antipsikotiklerin kullanılmasıdır.

Bipolar depresyonu olan hastaların % 50'sinde, sınırlı etkinlik ve maniye indüklemeye potansiyeline ilişkin endişelere rağmen, antidepresanların kullanıldığı bildirilmiştir.(338) Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bipolar bozuklukta tümüyle serotonin geri alım inhibitörlerinden oluşan antidepresan kullanımının olguların %3.5'ini oluşturduğu, depresif dönemlerde antidepresan kullanımının %17.2 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu örnekte karma nöbetlerin %5'inde antidepresan tedavi kullanıldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise antidepresan kullanımına bakıldığında genel olarak antidepresan kullanım oranı %8,8 ve depresif dönemlerde antidepresan kullanım oranı %58,5, karma dönemlerde antidepresan kullanım oranı %16,5 olarak tesbit edildi. Özellikle karma dönemlerde antidepresan kullanımında literatüre kıyasla ortaya çıkan görece yükseklik, hekimlerin bipolar depresyon ve karma dönem tedavisinde kılavuzlardan ziyade kendi deneyimlerine göre ilaç seçiminde bulunmaları ile açıklanabilir. Karma dönemlerin diğer epizotlara göre daha uzun sürmesi ve sağaltımında yaşanan güçlükler antidepresan kullanım oranlarının fazla olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda antidepresan kullanımının ilk dekatta %13,8'den son dekatta %5,0'a düşme gösterdiği, antidepresan sınıflarında ise ilk dekatta en çok NASSA (%30,8), trisiklik (%23,1) ve MAO inhibitörü (%23) antidepresanların kullanıldığı, son dekatta ise en çok SSGİ (%56,7) ve SNGİ (13,3) grubu antidepresanların tercih edildiği tesbit edildi.

Bu durum üzerinde antidepresanların manik/hipomanik kaymaya neden olabilecekleri, özellikle çoklu sistem üzerinden etkili antidepresanlar ile riskin daha fazla olduğu, fluoksetin ve paroksetin gibi SSGİ grubu ilaçlarla manik kaymanın daha az görüldüğü yönünde artan literatür bilgisi, bipolar depresyon tedavisinde SSGİ grubu antidepresanları birinci sıra tedavi olarak öneren bazı kılavuzların varlığı etkili olmuş olabilir.(25, 339-345) SNGİ grubu ilaçların son dekatta ikinci sırada kalmasında venlafaksin kullanımı ile SSGİ grubu antidepresanlara göre daha fazla oranda manik kayma olduğuna dair veriler etkili olmuş olabilir.(346-348)

Psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi gören hastaların kendilerine, diğer hastalara veya hastane çalışanlarına yönelik zarar verici davranışlarına engel olmak amacıyla uygulanan tecrit ve tespit gibi yöntemler ‘kontrol yöntemleri’ olarak tanımlanmaktadır.(349-352) Tedavi ortamında hastaların hareketlerini kısıtlayan, davranışlarını kontrol altına alan mekanik veya fiziksel müdahaleler “tespit” olarak nitelendirilmektedir. Tespit, en geniş anlamıyla bedensel hareketin kısıtlanması şeklinde tanımlanabilir. Mekanik tespit; göğüs kemeri, yatak parmaklıkları, dört nokta tespitleri (el ve ayak bilekleri), bilek tespitleri, tespit gömleği veya tespit çarşafı ile yapılan kısıtlamaları kapsamaktadır. Eksitasyonu önlemek ve sakinleştirmek amacıyla yapılan farmakolojik uygulamalara ise kimyasal tespit denmektedir.(353, 354) Literatürde, psikiyatri servislerinde kullanılan profesyonel kontrol yöntemlerinin uygulanmasında uluslararası düzeyde farklılıklar olduğu bildirilmiştir.(349, 351, 352, 355) ABD ve Türkiye’de psikiyatri hastalarının zarar görmelerini önlemek amacıyla kullanılan yöntem çoğunlukla mekanik tespittir.(353, 356) Bizim çalışmamızda ise geçmişten günümüze servis koşullarımız göz önüne alındığında mekanik ve kimyasal tespit uygulaması yapıldığı görülmüştür. Psikiyatri hastanelerinde fiziksel kısıtlama uygulanan hastaların oranının %0-66 arasında değiştiği bildirilmiştir.(357, 358) Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde bipolar hastalar için özel bir oran bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise bipolar hastalarda hastalık dönemleri incelendiğinde, %6 oranında mekanik tespit uygulandığı, mekanik tespit uygulamasının en çok manik dönemlerde (%90,8) olduğu tespit edildi. Yine atakların %52,8’inde kimyasal tespite gereksinim duyulduğu, bu ihtiyacın en çok manik dönemlerde (%87,9) görüldüğü, manik dönemlerin %60’ında, karma dönemlerin ise %40,9’unda kimyasal tespite gereksinim duyulduğu saptandı. Bu sonuçla ülkemizde yapılan daha önceki çalışmalardan farklı olarak kliniğimizde daha çok kimyasal tespit uygulamasına başvurulduğu, genel olarak tespit oralarının literatür ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Literatüre baktığımızda erkek cinsiyet, genç yaş, psikoaktif madde kullanımı, şiddet ve/veya suç öyküsü varlığında ve pozitif belirtilerin ağırlıklı olduğu psikotik hastalarda tespit uygulamasının daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir.(359) Bizim çalışmamızda ise bipolar bozukluğu olan hastalarda mekanik tespit uygulanma oranının kişilik bozukluğu ve ilaç uyumsuzluğu olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu, kimyasal tespit uygulama oranının ise psikotik semptomları ve ilaç uyumsuzluğu olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi.

Cinsiyet, psikotik semptom varlığı, alkol-madde kötüye kullanımı ve adli olay/suç varlığı ile mekanik tespit uygulanması arasında anlamlı ilişki tesbit edilmezken, cinsiyet, kişilik bozukluğu komorbiditesi, alkol-madde kötüye kullanımı ve adli olay varlığı ile de kimyasal tespit arasında anlamlı ilişki tesbit edilmedi.

Bu bulgu tespit uygulamalarını etkileyen değişkenler arasında klinik özelliklerin, sosyodemografik özelliklerden daha çok öne çıktığını düşündürmektedir.

İlaç grupları ile mekanik tespit uygulaması arasındaki ilişkiye baktığımızda ise tipik antipsikotik kullanan hastalarda (%7,6), kullanmayanlara göre(%4,7) mekanik tespit uygulamasının anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi. Diğer ilaç grupları ile anlamlı ilişki tesbit edilmedi.

Hastalık dönemleri incelendiğinde tipik antipsikotik kullanan hastalarda kimyasal tespit gereksiniminin (%64,5) kullanmayan hastalara göre (43,4) anlamlı derecede yüksek olduğu, atipik antipsikotik kullanan hastalarda kimyasal tespit gereksiniminin (%49,7) ise kullanmayanlara göre (%57,0) anlamlı derecede düşük olduğu, kombine antipsikotik kullanan hastalarda (%71,7) kullanmayanlara göre (%48,3) anlamlı derecede yüksek olduğu, depo antipsikotik ve benzodiazepin kullanımı ile anlamlı ilişki olmadığı tesbit edildi. Bu sonuçlara rağmen mekanik ve kimyasal tespit uygulamalarına ne zaman başvurulduğunun tam olarak bilinmemesi ve uygulanan tedaviler net etkinlik göstermeden önce mi sonra mı tespit uygulamalarına ihtiyaç duyulduğu bilgisine ulaşamadığımız için sonuçları tutarlı şekilde yorumlama olanağı bulunamamıştır. Zira literatüre baktığımızda tespit uygulamalarının en sık hastaneye yatışın ilk gününde uygulandığı bildirilmiştir.(360)

Yıllar içerisinde tespit gereksinimindeki değişime bakıldığında tespit gereksinim oranının arttığı ancak bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı. Yıllar içerisinde kimyasal tespit uygulamasındaki değişime bakıldığında ise ikinci dekatta kimyasal tespit uygulama oranının yükseldiği, üçüncü dekatta ise düşme gösterdiği ve bu seyrin istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Bu durum atipik antipsikotiklerin kullanılması ile birlikte

ilaç uyumsuzluğundaki azalmaya ve atipik antipsikotiklerin özellikle de BAB tedavisinde sıklıkla kullanılan olanzapin ve ketiyapin gibi atipiklerin yüksek potensli tipik antipsikotiklere göre (ki kliniğimizde en çok kullanılan tipik antipsikotik haloperidol olarak bulunmuştur) daha fazla sedasyon yapıyor olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızın geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılması nedeniyle mekanik ve kimyasal tespit uygulama nedenlerinin belirlenmesi ve kriterlerinin gözden geçirilmesi mümkün olmamıştır. Ayrıca çalışmanın geriye dönük niteliği tespit uygulamalarının ince detaylarını, olası yarar ve zararlarını öğrenmeye olanak tanımamaktadır.

Çalışmamızda tüm atakların %5,8 inde özkıyım girişimi olduğu tesbit edildi. Literatüre baktığımızda ise bipolar bozukluk hastalarının %25-56'sının yaşamlarında en az bir kez özkıyım girişiminde bulunduğu ve %10-19'unun özkıyım nedeniyle öldüğü saptanmıştır.(361)

İzlem süresinin 18 aydan 44 yıla kadar değiştiği prospektif çalışmalarda ortalama özkıyım girişimi sıklığı bipolar I bozukluk için %23,8, bipolar II bozukluk için %19,8 olarak bildirilmiştir.(362) 2010 yılından sonra yayınlanmış bipolar I ve bipolar II hastalarından oluşan karışık bir popülasyon üzerinde yapılan beş yıllık ileriye dönük izlem çalışmasında özkıyım girişimi sıklığı %22 olarak(363), yine aynı yıldan sonra yayınlanan bipolar I hastalarının 10 yıl takip edildiği bir diğer çalışmada ise özkıyım girişimi sıklığı %18,3 olarak bildirilmiştir.(364)

Koreli bipolar bozukluk hastalarında da yaşamboyu özkıyım girişiminin prevalansı %13.1 olarak saptanmıştır.(365) Özkıyım davranışının ve bildiriminin inanç ve kültürel özelliklerle değişiklik gösterdiği bilinen bir gerçektir.(366) Çalışmamızdaki sonucun literatüre göre daha düşük olmasında güçlü ailesel bağlar gibi bazı kültürel faktörlerin yanı sıra dini faktörlerin de rolü olabilir. Hasta ve yakınlarının hastane kayıtlarındaki bildirimleri gerçek özkıyım oranlarını yansıtmıyor olabilir. Çalışmamızda özkıyım girişimi olan hastalar arasında en sık kullanılan yöntemlerin ilaç içme (%49,3) ve yüksekten atlama (%32,9) olduğu tespit edildi. Diğer yöntemlerin oranlarına bakıldığında ise kesici alet %19,2, ası %5,5 ve ateşli silah kullanımı %1,4 olarak tesbit edilmiştir. Ülkemizde daha önceden yapılan ve bipolar bozukluk ile özkıyım ilişkisini araştıran bir çalışmada da en sık kullanılan yöntemin ilaç içme olduğu, bunu sırasıyla yüksekten atlama ve kendini asma yöntemlerinin izlediği belirlenmiştir.(367) Literatürdeki diğer çalışmalara baktığımızda bipolar bozuklukta özkıyım girişimlerinde en sık kullanılan yöntemin kendini zehirleme olduğu bildirilmiştir.(365, 368-372) Kendini zehirleme yöntemi ile özkıyım girişimi oranı bu çalışmalarda %29,8-80,1 arasında değişen oranlarda

bidirilmiştir. Tayland, Tayvan ve Kore gibi Asya ülkelerinde (365, 371, 372) kendini zehirleme yöntemi ile özkıyım girişimi oranı (%29,8-34,2) dünyanın diğer bölgelerinde (361, 368, 370) bildirilen oranlara göre (%47,5-80,1) nispeten düşük olarak tesbit edilmiştir. Kullanılan diğer özkıyım yöntemlerine bakıldığında ise kesi %5.6–22.7 arasında (365, 368, 370-372), yüksekte atlama %4,8-13,2 arasında, ası % 0,7-26,3 arasında (365, 368, 370, 371), boğulma %0,2-16,7 arasında (370-373), ateşli silah %1,4-4,2 arasında (368, 370) bildirilmiştir.

Çalışmalarda, genel olarak özkıyım girişiminin kadınlarda daha yüksek oranda olduğu ve cinsiyet açısından bipolar bozukluğu olan kadın hastaların erkeklere göre daha yüksek oranda özkıyım girişimi oranlarına sahip oldukları belirtilmektedir.(374, 375) Bizim çalışmamızda da kadın hastalarda özkıyım girişimi oranı %7,8 iken erkek hastalarda bu oran %4,3'tü ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda ilk atak tanısı hipomani olan hastalarda özkıyım girişimi oranı %25 iken, ilk atak tanısı depresyon olan hastalarda bu oran %8,1, karma dönem olan hastalarda %6,7 ve mani olan hastalarda %4,7 olarak tespit edilmiştir. Daha önce ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ilk dönemi mani olan hastalarda çalışmamızdaki sonuçla benzer şekilde özkıyım girişimi oranı düşük olarak tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada ilk dönemi depresyon olanların %31.7'sinin, karma olanların %41.7'sinin özkıyım girişiminde bulunduğu bildirilmiştir.(367) Yapılan çalışmalar özkıyım eğiliminin nadir olduğu klasik maninin aksine, karma (disforik) mani ve hipomanide, özkıyım düşünceleri ve girişimlerinin görece daha sık olduğunu, dürtüselliğin arttığı bu duygudurum nöbetlerinde şiddet içeren özkıyım yöntemlerinin seçilmesinin de dikkat çekici olduğunu göstermiştir.(361, 376) Bu veriler çalışmamızda ilk atak tanısı hipomani ve karma olanlarda, özkıyım girişimi oranının ilk atağı mani olanlara göre daha fazla olmasını açıklayabilir. İlk dönem tipi depresyon olan hastalarda girişim sayısının yüksek olması da bu sürecin bir parçası gibi görünmektedir.

Özkıyım ile kullanılan tedaviler arasındaki ilişkilere baktığımızda duygudurum dengeleyici ve kombine duygudurum dengeleyici kullanan hastalarda özkıyım oranının bu tedavileri kullanmayanlara göre daha düşük olduğu ancak aradaki farkların istatistiki olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi. Bununla birlikte kullanılan duygudurum dengeleyiciler arasında lityum kullanan hastalarda özkıyım oranının (%4,9), kullanmayanlara göre (%7,8) düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir. Bu sonuç literatürde lityumun özkıyım riskini azaltığına ilişkin veriler ile uyumludur.(377-380)

Lamotrijin kullanan hastalarda da özkıyım oranının (%3,8), kullanmayanlara göre (%5,8) daha düşük olduğu ancak aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı, valproat

ve karbamazepin kullanan hastalarda ise kullanmayanlara göre özkıyım oranının daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı tesbit edilmiştir. Literatüre baktığımızda ise antikonvülsanların bipolar bozuklukta özkıyım önleyici etkileri üzerine ne yazık ki çok az veri olduğu görülmektedir. Lityum tedavisi alan hastalarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda da antiepileptik ilaçların lityuma göre özkıyımı önlemede yetersiz oldukları görüşü hakimdir. Bu durum lityumun iyi bilinen antiagresif ve serotonin-agonisti etkililiğine bağlı olabilir.(375, 381) Son yıllarda antiepileptik ilaçların özkıyım düşüncelerini arttırabildiği, özkıyım girişimi için risk taşıdığına ilişkin veriler ve uyarılar da dikkat çekicidir.(382)

Özkıyım girişimi ile antipsikotik kullanımı arasındaki ilişkiye baktığımızda tipik antipsikotik kullanan hastalarda özkıyım oranının (%6,9), kullanmayanlara göre yüksek olduğu (%4,9) ancak aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı, tipik antipsikotikler içerisinde pimozid kullanan hastalarda (%30,8) özkıyım girişimi oranının kullanmayanlara göre (%5,5) anlamlı derecede yüksek olduğu, trifluoperazin kullanan hastalarda da (%27,3) kullanmayanlara göre (%5,6) özkıyım girişimi oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi. Literatüre baktığımızda tipik antipsikotiklerin özkıyım riskini azalttığı gösterilmemiştir.(383) Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada ise özkıyım riskinin tedavinin farklı dönemlerinde değişkenlik gösterebildiği, özkıyım girişimi olan şizofreni hastalarının daha çok yetersiz antipsikotik tedavi alan ya da uygun tipik antipsikotik tedavisine cevap vermeyen olgular olduğu gösterilmiştir.(384) Bizim çalışmamızda hastaların özkıyım girişiminde bulundukları zaman ile ilaç tedavilerinin başlangıç zamanları arasındaki ilişki net olarak ortaya konamadığı için eldeki veriler mevcut sonuçların tutarlı yorumlanmasına olanak vermemiştir. Tipik antipsikotikler için saptanan sonuçlar özkıyım girişiminde bulunmuş görece şiddetli olgularda bu ilaçların daha çok tercih edilmiş olmasından da kaynaklanmış olabilir.

Atipik antipsikotikler değerlendirildiğinde ise atipik antipsikotik kullanmayan hastalarda özkıyım oranı %7,5 iken, kullanan hastalarda bu oranın %4,4 olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu tesbit edildi. Bununla birlikte atipik antipsikotikler tek başına değerlendirildiğinde ise atipik antipsikotiklerin hiçbirisi ile özkıyım arasında anlamlı ilişki olmadığı tesbit edildi. Kombine antipsikotik kullanan hastalarda özkıyım oranının bu tedavileri kullanmayanlara göre daha düşük olduğu ancak aradaki farkların istatistiki olarak anlamlı olmadığı tesbit edildi. Literatüre baktığımızda tipik ve atipik antipsikotikler monoterapi şeklinde kullanıldığında bipolar bozuklukta özkıyım girişimi oranının belirgin

derecede yüksek olduğu, ancak bu ilaçların duygudurum dengeleyici ilaçlar ile kombine kullanılması durumunda herhangi bir fark olmadığı tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada olanzapin, risperidon ve ketiapin kullanımı ile özkıyım girişimi arasında anlamlı bir farklılık tesbit edilmemiştir.(385) Bizim çalışmamızda ise DDD ilaçların tipik antipsikotikler ile kombine edilmesi durumunda özkıyım girişimi oranının bu kombinasyonu kullanmayan hastalardan farklı olmadığı ancak DDD ve atipik antipsikotiklerin kombine edilmesi durumunda bu tedaviyi alan hastalarda olmayanlara göre özkıyım girişimi oranının anlamlı derecede düşük olduğu tesbit edildi. Atipik antipsikotik kullanan hastalarda düşük olan özkıyım girişimi oranları bu ilaçların duygudurum dengeleyici etkisinden kaynaklanabilir. Bugün için intiharı önlemede etkili olduğu bildirilen yüksek kanıt oranına sahip tek antipsikotik ilaç, klozapindir. Literatürde klozapin dışındaki atipik antipsikotiklerinde benzer etkilerinin olabileceği ancak doğrudan kanıt olmadığı bildirilmiştir.(383) Bu ilaçların özkıyımı önlemedeki rollerini belirleyebilmek için, ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Literatüre baktığımızda cinsiyet, erken başlangıç yaşı, hızlı döngölülük, madde kötüye kullanımı, daha önce özkıyım girişiminde bulunma, sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu bipolar bozukluk hastalarında özkıyım girişimiyle ilişkilendirilmiştir.(386) Bizim çalışmamızda özkıyım girişimi ile ilişkili olabilecek faktörlere bakıldığında ise atak döneminde kadınlarda (%7,8) erkeklere göre (%4,3), kişilik bozukluğu olanlarda (%20,9) ise olmayanlara göre (%5,2) özkıyım girişimi oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Özkıyım girişimi ile sigara, alkol-madde kötüye kullanımı, mevsimsellik, postpartum başlangıç, hızlı döngölülük, psikotik belirti varlığı, katatoni varlığı, ailde ruhsal hastalık öyküsü, anksiyete bozukluğu, okb, hipokondriyazis, konversiyon, somatizasyon, fobiler, yeme bozukluğu, ailede alkol-madde kötüye kullanımı ve komorbid medikal hastalık varlığı arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edildi.

Hasta dosyaları incelendiğinde tüm atakların %27,6 (N=350)'sında yan etki görüldüğü, EPS yan etki görölme oranının %22,5 iken, metabolik yan etki görölme oranının %5,7 olduğu saptandı. En çok görülenyan etkilerin %10,8 ile rijidite ve %6,5 ile tremor olduğu tesbit edildi. Çalışmamızda metabolik yan etki görölme oranının düşük olarak saptanması hastaların sadece hastanede yatarak tedavi gördükleri akut dönemlerin incelenmesine bağlı olabilir.

Yan etki görölme durumu ile kullanılan tedaviler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise atipik antipsikotik kullanmayanlarda yan etki görölme oranının (%33,8) kullanan hastalara göre (%23) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu, tipik

antipsikotik kullanan hastalarda yan etki görülme oranının (%41) kullanmayan hastalara göre (%16,8) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edildi. EPS yan etkilerinin daha çok tipik antipsikotiklerle, metabolik yan etkilerin ise daha çok atipik antipsikotikler ile tedavide ortaya çıktığı bilinmektedir.(165) Çalışmamızda EPS yan etki görülme oranının, metabolik yan etki görülme oranına göre yüksek olması yan etki açısından tipik ve atipik antipsikotikler arasındaki farkı açıklayabilir. Antipsikotiklerin kombine kullanılması durumunda istenmeyen yan etki sıklığının artabileceği bildirilmiştir.(387-389) Bizim çalışmamızda da kombine antipsikotik kullanan hastalarda yan etki görülme oranının (%36,9) kullanmayan hastalara göre (%25,4) daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu tesbit edildi.

Duygudurum dengeleyici kullanımı ile yan etki görülme durumuna bakıldığında ise duygudurum dengeleyici kullanan hastalarda yan etki görülme oranının kullanmayan hastalara göre yüksek olduğu fakat aradaki farkın anlamlı olmadığı, kombine duygudurum dengeleyici kullanan hastalarda ise yan etki görülme oranının kullanmayan hastalara göre düşük olduğu fakat aradaki farkın anlamlı olmadığı, lityum ve karbamazepin kullanan hastalarda kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında yan etki görülme oranının anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edildi. DDD'lerin genellikle antipsikotikler ile birlikte kullanılmış olması DDD kullanımı ile yan etkiler arasındaki sonuçların uygun bir şekilde değerlendirilmesine olanak vermemiştir.Genel olarak tipik antipsikotik kullanan hastalarda rijidite, tremor, akut distoni, akatizi ve nöroleptik malign sendrom görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek; sedasyon, amenore/galaktore görülme sıklığı anlamlı derecede düşük olarak tesbit edildi. Tipik antipsikotik kullanımı ile diğer yan etkiler arasında ise anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Atipik antipsikotik kullanan hastalarda ise rijidite, tremor, akut distoni, akatizi ve nöroleptik malign sendrom gelişme riski anlamlı derecede düşük; sedasyon, amenore/galaktore ve kilo alımı anlamlı derecede yüksek olarak tesbit edildi. Diğer yan etkiler ile atipik antipsikotik kullanımı arasında anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Kombine antipsikotik kullanan hastalarda ise rijidite, tremor ve akatizi görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek olarak tesbit edildi. Tipik antipsikotik kullanımına baktığımızda ise kullanılan tüm tipik antipsikotik ilaçlarda kullanmayanlara göre yan etkinin daha yüksek oranda görüldüğü, haloperidol, klorpromazin, tioridazin ve zuklopentiksol için bu yüksekliğin anlamlı derecede olduğu tesbit edildi. Pimozid, trifluoperazin ve sülpirid kullananlar için yan etki görülme oranının anlamlı çıkmaması bu ilaçları kullanan hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Kullanılan atipik antipsikotiklere baktığımızda ise ketiapin ve olanzapin kullananlarda yan etki görülme oranının bu ilaçları kullanmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu; risperidon, aripiprazol, paliperidon, amisülpirid, klozapin ve ziprasidon kullanan hastalarda ise bu ilaçları kullanmayanlara göre yan etki görülme oranının daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi.

Klasik kitaplara geçmiş bilgilere göre rijidite ve tremor gibi ekstrapiramidal yan etkiler özellikle yüksek güçlü tipik antipsikotik ilaçlarla ve atipik antipsikotiklerden en çok risperidon ile ortaya çıkmaktadır. Akut distoni tipik antipsikotik ilaç kullanan hastaların yaklaşık %10'unda sıklıkla tedavinin başlangıç döneminde ya da doz artırılmasını takiben ortaya çıkar. Akatizi antipsikotiklerin yol açtığı EPS etkileri içerisinde en yaygın olanıdır. Tipik antipsikotik kullanan hastaların %20-25'inde görülür. Atipik antipsikotikler içerisinde en sık aripiprazol ile görülür. Parkinsonizm belirtileri de özellikle tipik antipsikotiklerin yan etkisi olarak bu ilaçları kullanan hastaların %20'sinde görülür.(166) Bizim çalışmamızda haloperidol, klorpromazin ve zuklopentiksol kullananlarda rijidite anlamlı derecede yüksek, olanzapin kullananlarda ise rijidite anlamlı derecede düşük olarak tesbit edildi. Haloperidol, klorpromazin ve tiyoridazin kullanan hastalarda tremor anlamlı derecede yüksek, ketiapin ve olanzapin kullananlarda anlamlı derecede düşük olarak tesbit edildi. Bu sonuçlar klasik antipsikotik yan etki bilgileri ile uyumludur. Çalışmamızda atipikler içerisinde parkinsonizm ile en çok ilişkilendirilen risperidon kullanımı ile rijidite ve tremor arasında ise anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Haloperidol, tiyoridazin ve zuklopentiksol kullananlarda akut distoni görülme oranı anlamlı derecede yüksek, olanzapin kullananlarda anlamlı derecede düşük olarak tesbit edildi. Haloperidol, klorpromazin ve zuklopentiksol kullanan hastalarda akatizi anlamlı derecede yüksek, ketiapin kullanan hastalarda ise anlamlı derecede düşük olarak tesbit edildi. Bu sonuçlar da yine klasik antipsikotik yan etki bilgileri ile uyumlu idi. Çalışmamızda klasik bilgilerin aksine, atipikler içerisinde akatizi ile en çok ilişkilendirilen aripiprazol ile akatizi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Diğer yan etkilere göre daha nadir olarak görülen fakat tedavisinin zor olması ve kronik seyri nedeniyle daha ciddi bir yan etki olan tardiv diskinezi antipsikotik alan hastalarda %5-15 arasında görülmektedir. Bir yıl süre ile tipik antipsikotik kullanan hastalarda tardiv diskinezi için yaygınlık oranı %4 olarak bildirilmiştir. Tardiv diskinezi gelişen vakalarda klozapin tedavisine geçildiğinde tardiv diskinezi belirtilerinin azaldığı seyrek olarak da tümünden iyileştiği bildirilmiştir.(166, 390) Çalışmamızda tardiv diskinezi gelişen tüm vakalarda klasik bilgiler ışığında klozapin tedavisinin kullanıldığı tesbit edilmiştir.

Nöroleptik malign sendrom özellikle kas içi yolla uygulanan tipik antipsikotikler ile, daha nadir olarak atipik antipsikotikler ile görülebilir. Klozapin ile görülmesi son derece nadir olarak bildirilmiştir.(166) Çalışmamızda NMS ile kullanılan ilaçlar arasında anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Bu durumun nedeni NMS gelişen vakaların tedavi ve takiplerinin psikiyatri dışı yoğun bakım ünitesi olan branşlarda yapılması olabilir.

Sedasyon özellikle klozapin, olanzapin ve ketiapin gibi histamin reseptörlerine bağlanan ilaçlar ile belirgindir.(166) Çalışmamızda özellikle ketiapin kullanan hastalarda sedasyon anlamlı derecede yüksek olarak tesbit edildi.

Amenore ve galaktore prolaktin seviyesindeki yükselmeye bağlı olarak meydana gelir. Prolaktini en çok yükselten antipsikotikler risperidon, amisülpirid ve sülpirid olarak bildirilmiştir.(391, 392) Bizim çalışmamızda da risperidon ve paliperidon kullanan hastalarda amenore/galaktore anlamlı derecede yüksek olarak tesbit edildi.

Çalışmamızda depo antipsikotik kullanımı ile QTC uzaması arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi. Depo antipsikotiklerden sadece risperidon depo kullananlarda QTC uzaması saptandı. Literatüre baktığımızda ise risperidon ile QTC uzaması görüldüğüne dair vaka bildirimleri bulunmaktadır.(393, 394)

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde 1985-2015 yılları arasında BAB tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların yatış dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- İncelenen dosyalardan 528 (% 41) tanesi kadın, 739 (%58) tanesi erkek hastaya aitti. Hastaların %32,2'si ilkokul ve %24'ü lise mezunu idi. %69,9'unun ekonomik düzeyi ortaydı, %52,3 'ü il merkezinde yaşıyordu ve %55,2' si evliydi. % 41,7' si çalışıyordu ve %82,5'inin sosyal güvencesi vardı.
- 2- En çok eşlik eden psikiyatrik bozukluğun kişilik bozukluğu olduğu, en çok eşlik eden medikal hastalığın hipotiroidi olduğu, ailede en çok görülen psikiyatrik bozukluğun bipolar bozukluk olduğu belirlendi.
- 3- Manik dönemlerin daha çok erkeklerde, depresif ve karma dönemlerin daha çok kadınlarda görüldüğü, erkeklerde ilk dönemin mani olma oranının kadınlardan, kadınlarda ilk dönemin depresyon olma oranının erkeklerden daha yüksek olduğu tespit edildi.
- 4- Mevsimsellik, epizod öncesi olumsuz yaşam olayı, postpartum başlangıç, hızlı döngülülük, katatoni, epizod sırasında adli olay varlığı ve epizod öncesi kalıntı belirti varlığı oranlarının düşük olduğu tespit edildi. Hastalık dönemlerinin %62,4'üne psikotik belirtilerin eşlik ettiği tespit edildi.
- 5- En çok ilaç uyumsuzluğunun yeni bir hastalık dönemini tetiklediği, depresif dönemlerin tetiklenmesinde ise ilacın etkin olmamasının en büyük etken olduğu belirlendi.
- 6- Hastalık dönemlerinin %94,1'inde DDD kullanıldığı, en çok kullanılan DDD'nin lityum olduğu, lityum kullanım oranının zaman içerisinde anlamlı düzeyde azaldığı, valproat kullanım oranının anlamlı düzeyde yükseldiği, karbamazepin kullanım oranının ikinci dekatta yükselme, üçüncü dekatta ise düşme gösterdiği, lamotrijin kullanım oranının anlamlı düzeyde olmamakla birlikte yükselme gösterdiği belirlendi.
- 7- Tüm dönemlerin %44,7'sinde tipik AP kullanıldığı, tipik AP'ler içerisinde en çok haloperidol (%33,9) ve klorpromazin (%18,6) kullanıldığı, tüm dönemlerin %57,1'inde atipik AP kullanıldığı, atipik AP'ler içerisinde en çok olanzapin (%26,2), risperidon (%17,8) ve ketiapin (%14,1) tercih edildiği, tüm dönemlerin %19,3'ünde kombine antipsikotik kullanıldığı, %3,5'inde ise depo antipsikotik kullanıldığı tesbit

edildi. Yıllar içerisinde tipik AP kullanım oranının anlamlı düzeyde düşme gösterdiği, atipik AP kullanım oranının anlamlı düzeyde yükselme gösterdiği, kombine AP kullanım oranının anlamlı düzeyde düşme gösterdiği, depo AP kullanım oranının anlamlı düzeyde yükselme gösterdiği tespit edildi.

- 8- Tüm dönemlerin %8,8'inde antidepresan kullanıldığı, en çok depresif dönemlerde (%76,8) ve karma dönemlerde (%17,0) antidepresan tedavi kullanıldığı, en çok SSGİ (%42,0) ve NASSA (%25,0) grubu antidepresanların tercih edildiği, ilk dekatta antidepresan kullanımının %13,8'den son dekatta %5,0'a düşme gösterdiği, antidepresan sınıflarında ise ilk dekatta en çok NASSA (%30,8), trisiklik (%23,1) ve MAO inhibitörü (%23) antidepresanların kullanıldığı, son dekatta ise en çok SSGİ (%56,7) ve SNGİ (13,3) grubu antidepresanların tercih edildiği tesbit edildi.
- 9- Hastalık dönemlerinin %52,8'inde istem dışı intramüsküler sedasyon (kimyasal tespit) uygulandığı, dönem tipleri içerisinde en çok manik dönemlerde bu uygulamaya başvurulduğu, psikotik belirtileri ve ilaç uyumsuzluğu olan hastalarda kimyasal tespit gereksiniminin anlamlı düzeyde yüksek olduğu, atipik AP kullanan hastalarda kimyasal tespit gereksiniminin anlamlı derecede düşük olduğu, kimyasal tespit uygulama oranının ikinci dekatta yükselme, üçüncü dekatta ise düşme gösterdiği belirlendi.
- 10- Hastalık dönemlerinin %6'sında mekanik tespit uygulandığı, dönem tipleri içerisinde en çok manik dönemlerde bu uygulamaya başvurulduğu, kişilik bozukluğu ek tanısı ve ilaç uyumsuzluğu olanlarda mekanik tespit gereksiniminin anlamlı derecede yüksek olduğu, yıllar içerisinde mekanik tespit uygulama oranının anlamlı düzeyde olmamakla birlikte yükselme gösterdiği belirlendi.
- 11- Hastalık dönemlerinin %5,8'inde özkıyım girişimi olduğu, özkıyım girişimlerinin en çok manik ve depresif dönemlerde görüldüğü, en sık kullanılan özkıyım yöntemlerinin ilaç içme ve yüksekten atlama olduğu, atipik AP, DDD ve atipik AP kombinasyonu ve lityum kullanan hastalarda özkıyım girişimi oranının anlamlı derecede düşük olduğu, kadınlarda ve kişilik bozukluğu ek tanısı olanlarda özkıyım girişimi oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
- 12- Hastalık dönemlerinde EPS yan etki görülme oranının %22,5, metabolik yan etki görülme oranının %5,7 olduğu, en çok görülen yan etkilerin %10,8 ile rijidite ve %6,5 ile tremor olduğu, tipik AP ve kombine AP kullanan hastalarda yan etki görülme oranının anlamlı derecede yüksek olduğu, tipik AP kullanan hastalarda

rijidite, tremor, akut distoni, akatizi ve nöroleptik malign sendrom görölme sıklığının anlamlı derecede yüksek; sedasyon, amenore/galaktore görölme sıklığının anlamlı derecede düşük olduğu, atipik AP kullanan hastalarda ise rijidite, tremor, akut distoni, akatizi ve nöroleptik malign sendrom gelişme riskinin anlamlı derecede düşük; sedasyon, amenore/galaktore ve kilo alımının anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi, depo AP kullanımı ile QTC uzaması arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi.



7. KAYNAKLAR

1. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2000;48(6):445-57.
2. Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Mandelli L, Smeraldi E. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. *Psychiatry research*. 2000;97(2):217-27.
3. Kessing LV, Andersen PK, Mortensen P, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. *The British Journal of Psychiatry*. 1998;172(1):23-8.
4. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 1995;152(11):1635.
5. Sadock B. Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Lippincott. Williams & Wilkins; 2000.
6. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 2003.
7. Yatham LN, Kusumakar V, Parikh S, Haslam D, Matte R, Sharma V, et al. Bipolar depression: treatment options. *Canadian journal of psychiatry*. 1997;42(2):87S.
8. Greil W, Häberle A, Haueis P, Grohmann R, Russmann S. Pharmacotherapeutic trends in 2231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. *Journal of affective disorders*. 2012;136(3):534-42.
9. Hayes J, Prah P, Nazareth I, King M, Walters K, Petersen I, et al. Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995–2009. *PLoS One*. 2011;6(12):e28725.
10. Walpoth-Niederwanger M, Kemmler G, Grunze H, Weiss U, Hörtnagl C, Strauss R, et al. Treatment patterns in inpatients with bipolar disorder at a psychiatric university hospital over a 9-year period: focus on mood stabilizers. *International clinical psychopharmacology*. 2012;27(5):256-66.
11. Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(6):1005-10.
12. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 2003:467-540.
13. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*. 2013;381(9878):1672-82.

14. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar disorders*. 2005;7(4):326-37.
15. Jann MW. Diagnosis and treatment of bipolar disorders in adults: a review of the evidence on pharmacologic treatments. *American health & drug benefits*. 2014;7(9):489.
16. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders*. 2001;67(1):3-19.
17. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
18. Angst J, Gamma A. A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar disorders*. 2002;4(s1):11-4.
19. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression: Oxford University Press; 2007.
20. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of affective disorders*. 1998;50(2):143-51.
21. Akiskal H. [The bipolar spectrum: research and clinical perspectives]. *L'Encephale*. 1995;21:3-11.
22. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H-J, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of affective disorders*. 2000;59:S5-S30.
23. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 1995;30(6):279-92.
24. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson J, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological medicine*. 1997;27(05):1079-89.
25. Health NCCfM, editor *Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care* 2006: British Psychological Society.
26. Lloyd T, Kennedy N, Fearon P, Kirkbride J, Mallett R, Leff J, et al. Incidence of bipolar affective disorder in three UK cities. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;186(2):126-31.
27. Sadock B, Sadock V. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 8. baskı. Türkçe çeviri, Ankara, Öncü Basımevi. 2007.
28. Sadock B. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Kitapevi. 2005:174-210.

29. Arnold LM, McElroy SL, Keck PE. The role of gender in mixed mania. *Comprehensive psychiatry*. 2000;41(2):83-7.
30. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitapları; 2011.
31. Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary: results from a national epidemiologic survey. *Journal of affective disorders*. 1998;50(2):153-62.
32. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar disorders*. 2005;7(5):465-70.
33. Hirschfeld RM, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 1899;64(2):161-74.
34. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar disorders*. 2007;9(7):698-705.
35. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological psychiatry*. 2004;55(9):875-81.
36. Ernst CL, Goldberg JF. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2004;82(1):21-7.
37. Jairam R, Srinath S, Girimaji SC, Seshadri SP. A prospective 4–5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2004;6(5):386-94.
38. Smoller JW, Finn CT, editors. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2003: Wiley Online Library.
39. CRADDOCK N, JONES I. Molecular genetics of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(41):s128-s33.
40. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, Van Eerdewegh M, Fishman R, et al. The familial transmission of bipolar illness. *Archives of General Psychiatry*. 1987;44(5):441-7.
41. Belmaker R. Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(5):476-86.

42. Işık E, Işık U, Işık Taner Y. Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar. Ankara, Rotatıp Kitapevi. 2013.
43. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. İkinci baskı Hekimler Yayın Birliği Ankara. 2007:184-205.
44. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck Jr PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. American Journal of Psychiatry. 2001;158(3):420-6.
45. Sournay D, Mussat I, Mendlewicz J. Genetics of BPD. J Affect Disord. 2000;18:278-86.
46. BLACKWOOD DH, VISSCHER PM, MUIR WJ. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. The British Journal of Psychiatry. 2001;178(41):s134-s6.
47. Sadock B. Kaplan&Sadock Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kısaltılmış Temel Kitabı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2012.
48. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. Archives of general psychiatry. 2003;60(5):497-502.
49. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. The Lancet. 2013;381(9878):1654-62.
50. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık. 2003:5-11.
51. Kaplan H, Sadock B, Grebb J. Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences Clinical Psychiatry, 7. Baskı, William-Wilkins, Baltimore, 1994, s: 573-6165. Leckman JF, Grice DE, Boardman J ve ark: Symptoms of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 1997;154(7):891-1042.
52. Taner E. Yüksel N. Affektif bozuklukların genetiği, Klinik Psikiyatri Dergisi. 1998;1(1):5-12.
53. Baron M. Genetic linkage and bipolar disorder: a cautionary note. Journal of affective disorders. 2001;67(1):267-73.
54. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatric Clinics of North America. 2005;28(2):469-80.
55. Deshauer D, Grof E, Alda M, Grof P. Patterns of DST positivity in remitted affective disorders. Biological psychiatry. 1999;45(8):1023-9.

56. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2002;359(9302):241-7.
57. Cassidy F, Ahearn E, Carroll B. Thyroid function in mixed and pure manic episodes. *Bipolar disorders*. 2002;4(6):393-7.
58. Haggerty JJ, Evans DL, Golden RN, Pedersen CA, Simon JS, Nemeroff CB. The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biological psychiatry*. 1990;27(1):51-60.
59. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar disorders*. 2001;3(3):106-50.
60. Mimi J. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1995;1:52.
61. MOORE PB, SHEPHERD DJ, ECCLESTON D, MACMILLAN IC, GOSWAMI U, McALLISTER VL, et al. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(2):172-6.
62. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2005;28(2):443-67.
63. Kim EY, Miklowitz DJ, Biuckians A, Mullen K. Life stress and the course of early-onset bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2007;99(1):37-44.
64. Bebbington P, Wilkins S, Jones P, Foerster A, Murray R, Toone B, et al. Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *The British Journal of Psychiatry*. 1993;162(1):72-9.
65. Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP. Life events and mania: A case-controlled study. *Psychiatry Research*. 1989;30(2):213-6.
66. Sadock B, Sadock V. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2005:1441-503.
67. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology. *Am J Psychiatry*. 1992;149:999-1010.
68. Katz MM, Robins E, Croughan J, Secunda S, Swann A. Behavioural measurement and drug response characteristics of unipolar and bipolar depression. *Psychological Medicine*. 1982;12(01):25-36.
69. Thase ME, Frank E, Mallinger AG, Hamer T, Kupfer D. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: III. Efficacy of monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992.

70. Brockington IF, Altman E, Hillier V, Meltzer H, Nand S. The clinical picture of bipolar affective disorder in its depressed phase: A report from London and Chicago. *The British Journal of Psychiatry*. 1982.
71. Kupfer DJ, Himmelhoch J, Swartzburg M, Anderson C, Byck R, Detre T. Hypersomnia in manic-depressive disease: A preliminary report. *Diseases of the Nervous System*. 1972.
72. Manning JS, Ahmed S, McGuire HC, Hay DP. Mood disorders in family practice: beyond unipolarity to bipolarity. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. 2002;4(4):142.
73. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2005;84(2):117-25.
74. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):225-31.
75. FREEMAN MP, KECK JR PE, McELROY SL. Postpartum depression with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(4):652-.
76. Mitchell PB. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62(3):212-6.
77. Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar disorders*. 2004;6(6):530-9.
78. Marneros A. Mixed affective disorders. *Der Nervenarzt*. 2007;78:15-20.
79. Secunda SK, Swann A, Katz MM, Koslow SH, Croughan J, Chang S. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry*. 1987;144(1):96-8.
80. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *psychiatric clinics of North America*. 2003;26(3):595-620.
81. Kessing LV. The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008;117(3):216-24.
82. Bräunig P, Krüger S, Shugar G. Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania. *Comprehensive psychiatry*. 1998;39(1):35-46.
83. Boland RJ, Keller MB. Mixed-state bipolar disorders: Outcome data from the NIMH collaborative program on the psychobiology of depression. *Bipolar disorders: Clinical course and outcome*. 1999:115-28.
84. Cohen S, Khan A, Robison J. Significance of mixed features in acute mania. *Comprehensive psychiatry*. 1988;29(4):421-6.

85. Goldberg JF, Garino JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Association of recurrent özkıymal ideation with nonremission from acute mixed mania. *American Journal of Psychiatry*. 1998.
86. Dell'Osso L, Akiskal HS, Freer P, Barberi M, Placidi GF, Cassano GB. Psychotic and nonpsychotic bipolar mixed states: comparisons with manic and schizoaffective disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1993;243(2):75-81.
87. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states:: Validating a broader European definition in 143 cases. *Journal of affective disorders*. 1997;43(3):169-80.
88. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Archives of general psychiatry*. 1997;54(1):37-42.
89. Dunner DL. *Current psychiatric therapy*: WB Saunders Company; 1993.
90. First MB. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. DSM IV-4th edition APA. 1994:1994.
91. HARİRİ AG, ÖZER GU. Bipolar Duygulanım Bozukluklarında Hızlı Döngülü Kavramı.
92. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *American Journal of Psychiatry*. 1996;153(2):163-73.
93. Karamustafaloğlu N, Tomruk NB, Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2004;5(1):28-36.
94. Akiskal HS. Mood disorders: clinical features. Sadock BJ, Sadock VA (ed). 2005:702-9.
95. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *Journal of affective disorders*. 2001;67(1):241-55.
96. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2013;15(2):115-37.
97. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of general psychiatry*. 1984;41(1):72-80.
98. Association AP. *Diagnostic criteria from dsM-iV-tr*: American Psychiatric Pub; 2000.

99. Mackin P, Young A. Bipolar disorders. Core Psychiatry. Edinburgh. Elsevier Saunders; 2005.
100. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Archives of general psychiatry. 2007;64(5):543-52.
101. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life-long perspective. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2004;109(5):339-44.
102. Chun BJ, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. Bipolar disorders. 2004;6(1):32-42.
103. Benjamin J, Virginia A. Kaplan & Sadock's Synopsis of psychiatry. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
104. Goodwin F, Jamison KR: Manic-Depressive Illness. New York, Oxford Univ Press; 1990.
105. Kaplan HI, Sadock B. Klinik psikiyatri. Abay E, çeviren I Baskın İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2004:555-63.
106. McElroy SL, Freeman MP, Akiskal HS. The mixed bipolar disorders. Bipolar disorders: Springer; 2000. p. 63-87.
107. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. Archives of general psychiatry. 1994;51(1):8-19.
108. Yerevanian BI, Koek RJ, Ramdev S. Anxiety disorders comorbidity in mood disorder subgroups: data from a mood disorders clinic. Journal of affective disorders. 2001;67(1):167-73.
109. Rihmer Z, Szádóczy E, Füredi J, Kiss K, Papp Z. Anxiety disorders comorbidity in bipolar I, bipolar II and unipolar major depression: results from a population-based study in Hungary. Journal of affective disorders. 2001;67(1):175-9.
110. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. CO-OCCURRENCE OF ANXIETY AND BIPOLAR DISORDERS: CLINICAL AND THERAPEUTIC OVERVIEW. Depression and anxiety. 2014;31(3):196-206.
111. Di Florio A, Craddock N, Van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. European Psychiatry. 2014;29(3):117-24.

112. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2001;3(4):181-8.
113. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of özkıyım in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar disorders*. 2013;15(5):457-90.
114. Søndergård L, Lopez AG, Andersen PK, Kessing LV. Mood-stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorders and risk of özkıyım. *Bipolar disorders*. 2008;10(1):87-94.
115. Olié E, Seyller M, Beziat S, Loftus J, Bellivier F, Bougerol T, et al. Clinical and neuropsychological characteristics of euthymic bipolar patients having a history of severe özkıyım attempt. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015;131(2):129-38.
116. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Monteboni F, Campi S, Dome P, et al. Özkıyım behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *Journal of affective disorders*. 2012;143(1):16-26.
117. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Kurdyak P, Cheung A, Levitt A. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2010;125(1):103-10.
118. Ratnarajah D, Maple M, Minichiello V. Understanding family member özkıyım narratives by investigating family history. *OMEGA-Journal of Death and Dying*. 2014;69(1):41-57.
119. Berutti M, Nery FG, Sato R, Scippa A, Kapczinski F, Lafer B. Association between family history of mood disorders and clinical characteristics of bipolar disorder: Results from the Brazilian bipolar research network. *Journal of affective disorders*. 2014;161:104-8.
120. Garcia-Amador M, Colom F, Valenti M, Horga G, Vieta E. Özkıyım risk in rapid cycling bipolar patients. *Journal of affective disorders*. 2009;117(1):74-8.
121. Carrà G, Bartoli F, Crocamo C, Brady KT, Clerici M. Attempted özkıyım in people with co-occurring bipolar and substance use disorders: systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2014;167:125-35.
122. Friberg O, Martinsen EW, Martinussen M, Kaiser S, Øvergård KT, Rosenvinge JH. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *Journal of affective disorders*. 2014;152:1-11.

123. Post RM, Altshuler LL, Kupka R, McElroy SL, Frye MA, Rowe M, et al. Verbal abuse, like physical and sexual abuse, in childhood is associated with an earlier onset and more difficult course of bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2015;17(3):323-30.
124. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Özkıyım: meta-analyses and meta-regression of correlates of özkıyım attempts and özkıyım deaths in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2015;17(1):1-16.
125. Umamaheswari V, Avasthi A, Grover S. Risk factors for özkıyım ideas in patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2014;16(6):642-51.
126. Keck Jr PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(5):646-52.
127. Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, et al. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(8):1447-54.
128. Price AL, Marzani-Nissen GR. Bipolar disorders: a review. *Am Fam Physician*. 2012;85(5):483-93.
129. Parikh SV, LeBlanc SR, Ovanessian MM. Advancing bipolar disorder: key lessons from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2010;55(3):136-43.
130. Macritchie K, Geddes J, Scott J, Haslam D, Silva de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *The Cochrane Library*. 2003.
131. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *The Cochrane Library*. 2006.
132. Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin G, Geddes J. Risperidone alone or in combination for acute mania. *The Cochrane Library*. 2006.
133. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(4):442-55.
134. Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision): American Psychiatric Pub; 2002.

135. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2011;378(9799):1306-15.
136. Goikolea J, Colom F, Torres I, Capapey J, Valentí M, Undurraga J, et al. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *Journal of affective disorders*. 2013;144(3):191-8.
137. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2003;4(1):5-13.
138. BOZKURT A, KARLIDERE T. TREATMENT PRINCIPLES OF BIPOLAR DISORDER. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Psychiatry*. 2006;2(29):30.
139. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of özkıyım in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. 2013.
140. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;194(1):4-9.
141. Möller H-J, Nasrallah HA. Treatment of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(suppl 6):9-17.
142. Thase ME, Sachs GS. Bipolar depression: pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biological psychiatry*. 2000;48(6):558-72.
143. Calabrese JR, Keck Jr PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(7):1351-60.
144. Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Deldar A, Adams DH, Tohen M, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(7):1025-33.
145. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(11):1079-88.
146. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the

short-term treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2001;4(4):337-45.

147. Lecrubier Y, Bech P. The Ham D 6 is more homogenous and as sensitive as the Ham D 17. *European psychiatry*. 2007;22(4):252-5.

148. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia*. 1949.

149. Schou M. Lithium research at the Psychopharmacology Research Unit, Risskov, Denmark: a historical account. *Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders*, Academic Press, London. 1979:1-8.

150. JOHNSON G, GERSHON S, BURDOCK EI, FLOYD A, HEKIMIAN L. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *The British Journal of Psychiatry*. 1971;119(550):267-76.

151. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry: lippincott Williams & wilkins Philadelphia, PA; 2000.

152. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2012;46(3):192-211.

153. Schou M. Lithium treatment at 52. *Journal of affective disorders*. 2001;67(1):21-32.

154. Prien RF, Gelenberg AJ. Alternatives to lithium for preventive treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1989;146(7):840-8.

155. Vestergaard P. Treatment and prevention of mania: a Scandinavian perspective. *Neuropsychopharmacology*. 1992.

156. Goldberg JF, Harrow M, Sands JR. Lithium and the longitudinal course of bipolar illness. *Psychiatric Annals*. 1996;26(10):651-8.

157. Post R, Ketter T, Denicoff K, Pazzaglia P, Leverich G, Marangell L, et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology*. 1996;128(2):115-29.

158. Schou M. Forty years of lithium treatment. *Archives of general psychiatry*. 1997;54(1):9-13.

159. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *American Journal of Psychiatry*. 1998.

160. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. *Psikiyatrik Farmakoterapi Atlası (Çeviren. S Kırılı)*. İstanbul, Yelkovan Yayıncılık. 2000.

161. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS drug reviews*. 2003;9(2):199-216.
162. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorders*. 2007;9(4):353-412.
163. Altamura AC, Lietti L, Dobrea C, Benatti B, Arici C, Dell'Osso B. Mood stabilizers for patients with bipolar disorder: the state of the art. *Expert review of neurotherapeutics*. 2011;11(1):85-99.
164. Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacology bulletin*. 2002;37:5-16.
165. Stahl S. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. İT Uzday). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul. 2012.
166. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry: John Wiley & Sons; 2015.
167. Pope HG, McElroy SL, Keck E, Hudson JI. Valproate treatment of Acute Mania: A Placebo-Controlled. *Archives of General Psychiatry*. 1991;48(1):62-8.
168. Emrich HM, Wolf R. Valproate treatment of mania. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1992;16(5):691-701.
169. Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1993;13(4):280-3.
170. Dias VV, Balanzá-Martinez V, Soeiro-de-Souza M, Moreno R, Figueira M, Machado-Vieira R, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;126(5):315-31.
171. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar disorders*. 2007;9(s1):136-44.
172. Maxmen JS, Kennedy SH, McIntyre RS. Psychotropic drugs: Fast facts: WW Norton & Company; 2008.
173. Bialer M, Yagen B. Valproic acid: second generation. *Neurotherapeutics*. 2007;4(1):130-7.
174. Kutt H. Carbamazepine: chemistry and methods of determination. *Advances in neurology*. 1975;11:249.
175. Levy R, Shen D. Valproate: absorption, distribution, and excretion. *Antiepileptic drugs*: Raven Press New York; 1989. p. 583-99.

176. Takezaki H, Hanaoka M. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic-depressive states. *Clin Psychiatry*. 1971;13:173-82.
177. Taylor D, Paton C, Kapur S. Prescribing guidelines in psychiatry. The South London and Maudsley NHS Foundation Trust and Oxleas NHS Foundation Trust. 2012.
178. Singh V, Muzina DJ, Calabrese JR. Anticonvulsants in bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2005;28(2):301-23.
179. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *The American journal of psychiatry*. 1980.
180. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997;58(11):470-8.
181. Strömberg LS. The combination of lithium and carbamazepine in treatment and prevention of manic-depressive disorder: a review and a case report. *Comprehensive psychiatry*. 1990;31(3):261-5.
182. Calabrese J, Rapport D, Kimmel S, Shelton M. Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9:S109-S12.
183. Lang DG, Wang CM, Cooper B. Lamotrigine, phenytoin and carbamazepine interactions on the sodium current present in N4TG1 mouse neuroblastoma cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1993;266(2):829-35.
184. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2001;15(6):405-17.
185. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen O-P, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(9):1013-24.
186. Calabrese JR, Goldberg JF, Ketter TA, Suppes T, Frye M, White R, et al. Recurrence in bipolar I disorder: a post hoc analysis excluding relapses in two double-blind maintenance studies. *Biological psychiatry*. 2006;59(11):1061-4.
187. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck Jr PE, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1999.

188. Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry research*. 1997;72(2):145-8.
189. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *European neuropsychopharmacology*. 1999;9:S119-S23.
190. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2000;12(1):5-10.
191. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck Jr PE, Cookson J, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 1999;45(8):953-8.
192. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug safety*. 2004;27(3):173-84.
193. Tohen M, Zarate Jr CA. Antipsychotic agents and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998.
194. Yatham LN. The role of novel antipsychotics in bipolar disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002;63(suppl 3):10-4.
195. Sernyak MJ, Woods SW. Chronic neuroleptic use in manic-depressive illness. *Psychopharmacology bulletin*. 1993.
196. Sernyak MJ, Godleski LS, Griffin RA, Woods SW. Chronic neuroleptic exposure in bipolar outpatients. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997;58(5):193-5.
197. Sachs GS. Use of clonazepam for bipolar affective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1990.
198. Keck P, McElroy SL, Strakowski SM, Balistreri TM, Kizer D, West SA. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 1996;57(4):147-51.
199. Verdoux H, Gonzales B, Takei N, Bourgeois M. A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. *Journal of affective disorders*. 1996;38(2):81-7.
200. PEROUTKA J. Relationship of Neuroleptic Drug Effects at Brain Dopamine, Serotonin, α -Adrenergic, and Histamine Receptors to Clinical Potency. *Am J Psychiatry*. 1980;137(12).
201. COOKSON J. Use of antipsychotic drugs and lithium in mania. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(41):s148-s56.

202. Cookson J. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: the treatment of mania. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2008;14(5):330-8.
203. Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania: report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Archives of General Psychiatry*. 1972;26(2):146-53.
204. Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania: a controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Archives of General Psychiatry*. 1975;32(1):34-42.
205. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *Journal of affective disorders*. 1980;2(4):279-88.
206. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J, Group EVMS. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2000;20(2):195-203.
207. Cookson J, Silverstone T, Wells B. Double-blind comparative clinical trial of pimozide and chlorpromazine in mania. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1981;64(5):381-97.
208. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania—a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15(5):573-85.
209. Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15(1):75-84.
210. Dunn J, Ramey T, Giller E, English P, Riesenberger R, Trivedi J, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone in acute bipolar mania: twelve-week, double-blind study. 13th association of European psychiatrists Munich, Germany. 2006.
211. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clinical neuropharmacology*. 1998;21(3):176-80.

212. Tohen M, Goldberg JF, Arrillaga AMG-P, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle M-C, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(12):1218-26.
213. Chouinard G, Annable L, Turnier L, Holobow N. A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with IM clonazepam and IM haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. *The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie*. 1993.
214. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992.
215. Small JG, Klapper MH, Marhenke JD, Milstein V, Woodham GC, Kellams JJ. Lithium combined with carbamazepine haloperidol in the treatment of mania. *Psychopharmacology bulletin*. 1995.
216. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Marhenke JD, Small IF. Comparison of therapeutic modalities for mania. *Psychopharmacology bulletin*. 1996;32(4):623-8.
217. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59(suppl 6):74-81.
218. Ahlfors U, Baastrup P, Dencker S, Elgen K, Lingjaerde O, Pedersen V, et al. Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1981;64(3):226-37.
219. McElroy SL, Keck Jr PE, Strakowski SM. Mania, psychosis, and antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*. 1995;57:14-26; discussion 47-9.
220. Ertugrul A, Meltzer HY. Antipsychotic drugs in bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2003;6(03):277-84.
221. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld R, Keck Jr PE. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):509-16.
222. Bowden CL, Ketter TA, Sachs GS, Thase ME. Academic Highlights: Focus on Bipolar Disorder Treatment.[CME]. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66(12):1598-609.
223. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of clinical psychopharmacology*. 2006;26(6):600-9.

224. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1999;25(2):233-56.
225. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of özkıymality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(2):183-90.
226. Lanza L, Walker A, Arellano F, Rothman K. Mortality in current and former users of clozapine. *Schizophrenia Research*. 1996;18(2):110-.
227. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KR, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *American Journal of Psychiatry*. 1999.
228. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57(9):841-9.
229. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *International clinical psychopharmacology*. 1999;14(6):339-43.
230. Weisler RH, Ahearn ER, Davidson JR, Wallace CD. Adjunctive use of olanzapine in mood disorders: five case reports. *Annals of Clinical Psychiatry*. 1997;9(4):259-62.
231. Zarate CA, Narendran R, Tohen M, Greaney JJ, Berman A, Madrid A. Clinical predictors of acute response with olanzapine in psychotic mood disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59(1):24-8.
232. Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, et al. Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2003;23(2):132-7.
233. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck Jr PE, et al. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2003;23(4):370-6.
234. Baker RW, Goldberg JF, Tohen M, Milton DR, Stauffer VL, Schuh LM. The impact of response to previous mood stabilizer therapy on response to olanzapine versus placebo for acute mania. *Bipolar disorders*. 2002;4(1):43-9.
235. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(7):1281-90.

236. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ, et al. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(1):95-101.
237. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(6):1011-7.
238. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63(12):1148-55.
239. Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of affective disorders*. 2008;105(1):101-8.
240. Tohen M, Chengappa KR, Suppes T, Zarate CA, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of General Psychiatry*. 2002;59(1):62-9.
241. TOHEN M, CHENGAPPA KR, SUPPES T, BAKER RW, ZARATE CA, BOWDEN CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *The British Journal of Psychiatry*. 2004;184(4):337-45.
242. Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ. Reduced özkıymal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo-controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(8):1246-52.
243. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(2):247-56.
244. Keck PE. The role of second-generation antipsychotic monotherapy in the rapid control of acute bipolar mania. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66(suppl 3):5-11.
245. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or

- lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(1):111-21.
246. Sachs G, Chengappa K, Suppes T, Mullen J, Brecher M, Devine N, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar disorders*. 2004;6(3):213-23.
247. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vågerö M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(6):599-606.
248. Hardoy M, Garofalo A, Carpiello B, Calabrese J, Carta M. Combination quetiapine therapy in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2005;1(1):1.
249. Vieta E, Calabrese J, Goikolea J, Raines S, Macfadden W. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar disorders*. 2007;9(4):413-25.
250. Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, Macfadden W, Group BS. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *International clinical psychopharmacology*. 2007;22(1):29-37.
251. Singh A, Catalan J. Risperidone in HIV-related manic psychosis. *The Lancet*. 1994;344(8928):1029-30.
252. Goodnick PJ. Risperidone treatment of refractory acute mania. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1995.
253. Yatham L. Safety and efficacy of risperidone as combination therapy for the manic phase of bipolar disorder: preliminary findings of a randomized double blind study (RIS-INT-46). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000;3(suppl 1):S142.
254. Tohen M, Zarate Jr CA, Centorrino F, Hegarty JI, Froeschl M, Zarate SB. Risperidone in the treatment of mania. *The Journal of clinical psychiatry*. 1996;57(6):249-53.
255. Guille C, Ghaemi SN. A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61(9):638-42.

256. Aubry J-M, Simon AE, Bertschy G. Possible induction of mania and hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2000;61(9):649-55.
257. Ghaemi S, Sachs G. Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow up*. *International clinical psychopharmacology*. 1997;12(6):333-8.
258. Vieta E, Gasto C, Colom F, Martinez A, Otero A, Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1998;18(2):172-4.
259. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999;60(4):256-9.
260. Kujawa M, Turner N, Turkoz I, MacFadden W, Bossie C, Alphs L. Frequently relapsing bipolar disorder: evidence for an effective treatment. *Schizophrenia Research*. 2008;98:5.
261. Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2002;3(12):1773-81.
262. Muneer A. Pharmacotherapy of Acute Bipolar Depression in Adults: An Evidence Based Approach. *Korean journal of family medicine*. 2016;37(3):137-48.
263. Keck Jr PE, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(9):1651-8.
264. Sanchez R, Bourin M, Auby P, Swanink R, Marcus R, McQuade R, et al., editors. *Aripiprazole vs. haloperidol for maintained treatment effect in acute mania*. INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY; 2004: CAMBRIDGE UNIV PRESS 40 WEST 20TH ST, NEW YORK, NY 10011-4211 USA.
265. Keck P, Orsulak P, Cutler A, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus R, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo-and lithium-controlled study. *Journal of affective disorders*. 2009;112(1):36-49.
266. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*. 2006;20(4):536-46.
267. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *Journal of affective disorders*. 2008;107(1):145-54.

268. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008;28(1):13-20.
269. Keck Jr PE, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(10):1480-91.
270. Keck Jr PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(4):626-37.
271. Keck Jr PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(4):741-8.
272. Potkin SG, Keck Jr PE, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2005;25(4):301-10.
273. Vieta E, Ramey T, Keller D, English P, Loebel A, Miceli J. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *Journal of Psychopharmacology*. 2010;24(4):547-58.
274. Stahl S, Lombardo I, Loebel A, Mandel F. Efficacy of ziprasidone in dysphoric mania: pooled analysis of two double-blind studies. *Journal of affective disorders*. 2010;122(1):39-45.
275. Lombardo I, Sachs G, Kolluri S, Kremer C, Yang R. Two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ziprasidone in outpatients with bipolar I depression: did baseline characteristics impact trial outcome? *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(4):470-8.
276. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vanderburg DG, et al. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(10):1413-22.
277. Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, Denicoff K, Dunn RT, Kimbrell TA, et al. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *Journal of affective disorders*. 1998;48(2):91-104.

278. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophrenia bulletin*. 1991;17(2):247-61.
279. Banov MD, Zarate CA, Tohen M, Scialabba D, Wines J, Kolbrener M, et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: Polarity predicts response in long-term follow-up. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1994.
280. Kimmel SE, Calabrese JR, Woyshville MJ, Meltzer HY. Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1994.
281. Zarate CA, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is clozapine a mood stabilizer? *Journal of Clinical Psychiatry*. 1995.
282. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG, Cole JO, Keck P, Frankenberg F, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1991.
283. Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, Rapport DJ. Clozapine for treatment-refractory mania. *The American journal of psychiatry*. 1996;153(6):759.
284. Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *International clinical psychopharmacology*. 1997;12(2):109-12.
285. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *American Journal of Psychiatry*. 1999.
286. Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(6):982-6.
287. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for özkıymality in schizophrenia: international özkıyme prevention trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
288. Isik E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. Ankara: Gorsel Sanatlar Matbaacilik. 2003.
289. Köroğlu E, Güleç C, Şenol S. Psikiyatri Temel Kitabı. İkinci baskı Hekimler Yayın Birliği Ankara. 2007.
290. Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S, Gönül AS. [Is there a relationship between mood disorders and affective temperaments?]. *Turk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*. 2003;15(3):183-90.

291. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. Bipolar bozuklukta mizaç ile klinik özelliklerin ilişkisi. Turk Psikiyatri Derg. 2005;16(3):164-9.
292. Yildirim AS, Celik M, Kabakci E, Ulusahin A. Psychopathology and personality patterns in the first-degree relatives of bipolar patients. TURK PSIKIYATRI DERGISI. 2005;16(4):229.
293. Koyuncu A, Tükel R, Özyıldırım İ, Meteris H, Yazıcı O. Impact of obsessive-compulsive disorder comorbidity on the sociodemographic and clinical features of patients with bipolar disorder. Comprehensive psychiatry. 2010;51(3):293-7.
294. Karaahmet E, Konuk N, Dalkilic A, Saracli O, Atasoy N, Kurçer MA, et al. The comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in bipolar disorder patients. Comprehensive psychiatry. 2013;54(5):549-55.
295. İbiloğlu AO, Çayköylü A. Bipolar-I, bipolar-II ve majör depresif bozuklukta ayrışan sosyodemografik, klinik ve mizaç özellikleri. Turk Psikiyatri Derg. 2011;22:159-65.
296. Ateşçi F, Tüysüzoğulları HD, Özdel Ö, Oğuzhanoğlu NK. Erişkinlerde Bipolar I Bozukluk ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Eştanısı: Bir Ön Çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni. 2010;20(1).
297. Tamam L, Karakus G, Ozpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2008;258(7):385-93.
298. Gültekin B, Günderci A, Balç M, Kökcü F, Gedikbafl C, Ozcan M. Duygudurum Bozukluğu Tanısı ile Yatan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri: Bir Ön Bildirim. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2008;18:183-8.
299. Kesebir S, Şimşek Y, Kalyoncu ÖA. İki uçlu bozukluk ve madde kullanım bozukluğu: siklotimik mizaç yatkınlık belirleyici midir. Bağımlılık Dergisi. 2007;8(3):127-32.
300. Ünal A, Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Tezcan E. Bipolar bozukluğa eşlik eden eksen I ve eksen II tanıları. Türkiye'de Psikiyatri. 2007;9:18-25.
301. Altindag A, Yanik M, Nebioglu M. The comorbidity of anxiety disorders in bipolar I patients: prevalence and clinical correlates. The Israel journal of psychiatry and related sciences. 2006;43(1):10.
302. Turhan N. Bipolar Bozukluk: Kesitsel Bir Değerlendirme. Yayınlanmamış Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Adana. 2007.
303. ÜSTÜNDAĞ MF, Kesebir S. İki Uçlu Bozuklukta İçselleştirilmiş Damgalanma: Klinik Özellikler, Yaşam Kalitesi ve Tedaviye Uyum ile İlişkisi. Turk Psikiyatri Dergisi. 2013;24(4).

304. Özerdem A, Tunca Z, Kaya N. The relatively good prognosis of bipolar disorders in a Turkish bipolar clinic. *Journal of affective disorders*. 2001;64(1):27-34.
305. Ünal A, Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Tezcan E. BİPOLAR BOZUKLUĞA EŞLİK EDEN EKSEN I VE EKSEN II TANILARI.
306. Levine J, Chengappa KR, Brar JS, Gershon S, Kupfer DJ. Illness characteristics and their association with prescription patterns for bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*. 2001;3(1):41-9.
307. Mantere O, Suominen K, Leppämäki S, Valtonen H, Arvilommi P, Isometsä E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disorders*. 2004;6(5):395-405.
308. Pini S, Dell'Osso L, Mastrocinque C, Marcacci G, Papasogli A, Vignoli S, et al. Axis I comorbidity in bipolar disorder with psychotic features. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;175(5):467-71.
309. Tamam L, Ozpoyraz N. Comorbidity of anxiety disorder among patients with bipolar I disorder in remission. *Psychopathology*. 2002;35(4):203-9.
310. Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Leon A. A family study of manic-depressive (bipolar I) disease: is it a distinct illness separable from primary unipolar depression? *Archives of general psychiatry*. 1995;52(5):367-73.
311. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *Journal of medical genetics*. 1999;36(8):585-94.
312. Thompson WK, Kupfer DJ, Fagiolini A, Scott JA, Frank E. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(5):783-8.
313. Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek CC. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *Journal of affective disorders*. 1992;26(3):173-8.
314. Deodhar S, Singh B, Pathak C, Sharan P, Kulhara P. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients. *Biological trace element research*. 1999;67(2):151-63.
315. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1999;24(3):227.

316. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D, et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*. 1999.
317. Johnston A, Eagles J. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *The British Journal of Psychiatry*. 1999;175(4):336-9.
318. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Archives of General Psychiatry*. 1974;30(2):229-33.
319. Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1994;151(7):1015-9.
320. Corvin A, O'MAHONY E, O'REGAN M, Comerford C, O'CONNELL R, Craddock N, et al. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(1):35-8.
321. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, et al. Türkiye’de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2012;22:31-42.
322. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM. The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clinical Psychology Review*. 2005;25(8):1043-75.
323. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, Sherrill JT, Siegel L, Patterson D, et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(8):702-7.
324. Sadock B, Sadock V. Kaplan and Saddock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Sekizinci Baskı İstanbul: Güneş Kitabevleri. 2007:1559-717.
325. Goodwin F, Jamison K. Özkıyım, in manic-depressive illness. New York. Oxford University; 1990.
326. Raymont V, Bettany D, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: clinical characteristics of bipolar disorder I in a catchment area treatment sample. *European psychiatry*. 2003;18(1):13-7.
327. Wolfsperger M, Greil W, Rössler W, Grohmann R. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *Journal of affective disorders*. 2007;99(1):9-17.

328. Arıkan MK, Poyraz CA, Baş A, Sağlam NGU, Batun GC, Gültekin G, et al. Changing Trends in Treatment of Acute Mania: Experience of a Tertiary Centre Over a Decade. *Psychiatric Quarterly*. 2016;87(2):305-13.
329. Karaoğlu Kahiloğulları A, Örsel S, Hatıloğlu U. Duygudurum bozukluğunda beş yıl içinde ilaç reçeteleme eğilimlerinde değişim. *Klinik Psikiyatri*. 2008;11:72-6.
330. Carney S, Goodwin G. Lithium—a continuing story in the treatment of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005;111(s426):7-12.
331. Depp C, Ojeda VD, Mastin W, Ünützer J, Gilmer TP. Trends in use of antipsychotics and mood stabilizers among Medicaid beneficiaries with bipolar disorder, 2001–2004. *Psychiatric Services*. 2015.
332. Bulloch AG, Bresee LC, Beck CA, Patten SB. Substantial changes in prescription recommendations for bipolar disorder in Canada: 2002–2010. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2012;57(4):263-8.
333. Pillarella J, Higashi A, Alexander GC, Conti R. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the United States, 1998–2009. *Psychiatric Services*. 2012.
334. Miasso AI, Monteschi M, Giaccherio KG. Bipolar affective disorder: medication adherence and satisfaction with treatment and guidance by the health team in a mental health service. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2009;17(4):548-56.
335. Crowe M, Wilson L, Inder M. Patients’ reports of the factors influencing medication adherence in bipolar disorder—an integrative review of the literature. *International journal of nursing studies*. 2011;48(7):894-903.
336. Colom F, Vieta E, Tacchi M, Sánchez-Moreno J, Scott J. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2005;7(s5):24-31.
337. Pompili M, Serafini G, Del Casale A, Rigucci S, Innamorati M, Girardi P, et al. Improving adherence in mood disorders: the struggle against relapse, recurrence and özkıyım risk. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009;9(7):985-1004.
338. Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for US patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatric Services*. 2007;58(1):85-91.
339. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke J. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *International clinical psychopharmacology*. 1989;4(4):313-22.

340. Stoll AL, Mayer PV, Kolbrener M, Goldstein E, Suplit B, Lucier J, et al. Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *American Journal of Psychiatry*. 1994;151(11):1642-5.
341. von Logau F. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 1991;148(7).
342. Silverstone T. P. 1.110 A double-blind multicentre trial of moclobemide vs imipramine in bipolar depression. *European Neuropsychopharmacology*. 1997;7:S169-S70.
343. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1994.
344. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(9):1537-47.
345. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar disorders*. 2009;11(3):225-55.
346. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck PE, et al. Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar disorders*. 2001;3(5):259-65.
347. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Reinares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002;63(6):508-12.
348. Post RM, Altshuler L, Leverich G, Frye MA, Nolen W, Kupka R, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *The British Journal of Psychiatry*. 2006;189(2):124-31.
349. Bowers L, Whittington R, Nolan P, Parkin D, Curtis S, Bhui K, et al. The city 128 study of observation and outcomes on acute psychiatric wards. Report to the NHS SDO Programme. 2006.

350. Bowers L, Brennan G, Flood C, LiPang M, Oladapo P. Preliminary outcomes of a trial to reduce conflict and containment on acute psychiatric wards: City Nurses. *Journal of psychiatric and mental health nursing*. 2006;13(2):165-72.
351. Bowers L, Alexander J, Simpson A, Ryan C, Carr-Walker P. Student psychiatric nurses' approval of containment measures: Relationship to perception of aggression and attitudes to personality disorder. *International journal of nursing studies*. 2007;44(3):349-56.
352. Bowers L, van der Werf B, Vokkolainen A, Muir-Cochrane E, Allan T, Alexander J. International variation in containment measures for disturbed psychiatric inpatients: A comparative questionnaire survey. *International journal of nursing studies*. 2007;44(3):357-64.
353. Bilici R. Psikiyatri kliniklerinde tespit ve tecrit uygulamaları. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, İstanbul, Bakırköy Ord Prof Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2007;8.
354. Schreiner GM, Crafton CG, Sevin JA. Decreasing the use of mechanical restraints and locked seclusion. *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*. 2004;31(6):449-63.
355. Sailas E, Wahlbeck K. Restraint and seclusion in psychiatric inpatient wards. *Current opinion in psychiatry*. 2005;18(5):555-9.
356. Sercan M, Bilici R. Türkiye'de bir ruh sağlığı bölge hastanesindeki hasta bağlama uygulamalarının değişkenleri. *Turk Psikiyatri Derg*. 2009;20:37-48.
357. Brown JS, Tooke SK. On the seclusion of psychiatric patients. *Social science & medicine*. 1992;35(5):711-21.
358. Busch AB, Shore MF. Seclusion and restraint: A review of recent literature. *Harvard review of psychiatry*. 2010.
359. Amore M, Menchetti M, Tonti C, Scarlatti F, Lundgren E, Esposito W, et al. Predictors of violent behavior among acute psychiatric patients: clinical study. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2008;62(3):247-55.
360. Uzun U, Sancak B, Özer Ü, Özen Ş, editors. Tespit Uygulamalarını Etkileyen Değişkenler: Bir Ruh Sağlığı Hastanesi Örneği. *Yeni Symposium*; 2015.
361. Abreu LNd, Lafer B, Baca-Garcia E, Oquendo MA. Özkıymal ideation and özkıyme attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2009;31(3):271-80.

362. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to özkıyım deaths and özkıyım attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Özkıyım in Bipolar Disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015;49(9):785-802.
363. Altamura AC, Dell’Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and özkıyım in bipolar disorder: a naturalistic study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2010;260(5):385-91.
364. González-Pinto A, Barbeito S, Alonso M, Alberich S, Haidar MK, Vieta E, et al. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;72(5):671-6.
365. Ryu V, Jon D-I, Cho HS, Kim SJ, Lee E, Kim EJ, et al. Initial depressive episodes affect the risk of özkıyım attempts in Korean patients with bipolar disorder. *Yonsei medical journal*. 2010;51(5):641-7.
366. Ahmedani BK, Stewart C, Simon GE, Lynch F, Lu CY, Waitzfelder BE, et al. Racial/ethnic differences in healthcare visits made prior to özkıyım attempt across the United States. *Medical care*. 2015;53(5):430.
367. Eroglu MZ, Karakus G, Tamam L. Bipolar disorder and özkıyım. *Dusunen Adam*. 2013;26(2):139.
368. D'Ambrosio V, Salvi V, Bogetto F, Maina G. Serum lipids, metabolic syndrome and lifetime özkıyım attempts in patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012;37(1):136-40.
369. de Abreu LN, Nery FG, Harkavy-Friedman JM, de Almeida KM, Gomes BC, Oquendo MA, et al. Özkıyım attempts are associated with worse quality of life in patients with bipolar disorder type I. *Comprehensive psychiatry*. 2012;53(2):125-9.
370. Oquendo MA, Jose Carballo J, Rajouria N, Currier D, Tin A, Merville J, et al. Are high-lethality özkıyım attempters with bipolar disorder a distinct phenotype? *Archives of Özkıyım Research*. 2009;13(3):247-56.
371. Ruengorn C, Sanichwankul K, Niwatananun W, Mahatnirunkul S, Pumpaisalchai W, Patumanond J. A risk-scoring scheme for özkıyım attempts among patients with bipolar disorder in a Thai patient cohort. *Psychology research and behavior management*. 2012;5:37.

372. Tsai S-Y, Lee J-C, Chen C-C. Characteristics and psychosocial problems of patients with bipolar disorder at high risk for özkıyım attempt. *Journal of affective disorders*. 1999;52(1):145-52.
373. Yen C-F, Cheng C-P, Ko C-H, Yen J-Y, Huang C-F, Chen C-S. Özkıyımality and its association with insight and neurocognition in Taiwanese patients with bipolar I disorder in remission. *The Journal of nervous and mental disease*. 2008;196(6):462-7.
374. Song JY, Yu HY, Kim SH, Hwang SS-H, Cho H-S, Kim YS, et al. Assessment of risk factors related to özkıyım attempts in patients with bipolar disorder. *The Journal of nervous and mental disease*. 2012;200(11):978-84.
375. Finseth PI, Morken G, Andreassen OA, Malt UF, Vaaler AE. Risk factors related to lifetime özkıyım attempts in acutely admitted bipolar disorder inpatients. *Bipolar disorders*. 2012;14(7):727-34.
376. Mahon K, Burdick KE, Wu J, Ardekani BA, Szeszko PR. Relationship between özkıyımality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar disorders*. 2012;14(1):80-9.
377. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and özkıyım risk in major affective disorders: update and new findings. *Journal of clinical psychiatry*. 2003;64:44-52.
378. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antiözkıyım effect? *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(04):132-6.
379. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Özkıyım risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *Jama*. 2003;290(11):1467-73.
380. Goodwin FK. Anticonvulsant therapy and özkıyım risk in affective disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999;60(suppl 2):89-93.
381. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on özkıyım behavior in bipolar manic-depressive disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;60:77-84; discussion 111-6.
382. Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on özkıyımality and antiepileptic drugs: fire or false alarm? *Epilepsia*. 2009;50(5):978-86.
383. Meltzer HY. Treatment of özkıyımality in schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;932(1):44-60.

384. Heila H, Isometsa ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Lonnqvist JK. Özkıyım victims with schizophrenia in different treatment phases and adequacy of antipsychotic medication. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999;60(3):200-8.
385. Koek RJ, Yerevanian BI, Mintz J. Subtypes of antipsychotics and özkıyım behavior in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2012;143(1):27-33.
386. Parmentier C, Etain B, Yon L, Misson H, Mathieu F, Lajnef M, et al. Clinical and dimensional characteristics of euthymic bipolar patients with or without özkıyım behavior. *European Psychiatry*. 2012;27(8):570-6.
387. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;187(3):243-7.
388. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(4):700-6.
389. Tempier RP, Pawliuk NH. Conventional, atypical, and combination antipsychotic prescriptions: a 2-year comparison. *The Journal of clinical psychiatry*. 1899;64(6):673-9.
390. Dyskinesia APATFoT. Tardive dyskinesia: a task force report of the American Psychiatric Association: American Psychiatric Pub; 1992.
391. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *Journal of Psychopharmacology*. 2012;26(5 suppl):42-51.
392. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2011;45(10):830-7.
393. Brown K, Levy H, Brenner C, Leffler S, Hamburg EL. Overdose of risperidone. *Annals of emergency medicine*. 1993;22(12):1908-10.
394. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 1997;31(7-8):867-70.

8.EKLER

Ek-1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Anket no / Adı soyadı	
Yatış yılı	
Doğum yılı	
Cinsiyet	
Yaş	
Eğitim düzeyi	Okur yazar değil Okur yazar İlkokul Ortaokul/İlköğretim Lise Yüksek okul Üniversite
Medeni durum	Bekar Evli Dul Boşanmış Ayrı yaşıyor
İşi / Çalışma durumu	Çalışmıyor/işsiz Çalışıyor Ev hanımı Emekli Malulen emekli
Sosyal güvence varlığı	Yok Var
Yaşadığı yer	Köy Kasaba/ilçe İl
Sosyoekonomik düzey	Düşük Orta Yüksek
Hastalık başlangıç yaşı	
İlgili epizodu başlatan neden	İlaç uyumsuzluğu İlacın etkin olmaması Yetersiz kan düzeyi Antidepresan ile manik kayma Diğer
Epizod öncesi olumsuz yaşam olayı varlığı	Yok Var
İlgili yatışın süresi	
Kaçıncı epizod olduğu	
İlk epizod tanısı	
Hızlı döngü	Yok Var

Psikotik özellik	Yok Var
Mevsimsel özellik	Yok Var
Katatonik Özellik	Yok Var
Atipik özellik (depresif dönem için)	Yok Var
Melankolik özellik	Yok Var
Postpartum başlangıç	Yok Var
Epizodun sonlanım şekli	
Epizod sırasında enjeksiyon gereksinimi	Yok Var
Epizod sırasında tesbit gereksinimi	Yok Var
Alkol madde kullanımı	Yok Var
Ailede ruhsal hastalık öyküsü / tanısı	Yok Var
Komorbid psikiyatrik bozukluk / tanısı	
Medikal hastalık varlığı / tanısı	
Adli olay öyküsü	Yok Var
EKT uygulanması	Yok Var
Özkıym girişimi	Yok Var
Özkıym yöntemi	İlaç içme Ası Atlama Ateşli silah Kesici alet
Duygudurum dengeleyici kullanımı	Yok Var
Duygudurum dengeleyici tercihi	Lityum Valproat Karbamazepin Lamotrigin
Kombine duygudurum dengeleyici kullanımı	Yok Var
Antidepresan kullanımı / kullanılan antidepresan	Yok Var
Antipsikotik kullanımı	Yok Var

Tipik antipsikotik kullanımı / kullanılan tipik antipsikotik	Yok Var
Atipik antipsikotik kullanımı / kullanılan atipik antipsikotik	Yok Var
Benzodizepin kullanımı	Yok Var
Depo antipsiktik kullanımı / kullanılan depo antipsikotik	Yok Var
Yan etki varlığı / ortaya çıkan yan etki	
İlaç uyumsuzluğu	

