

Araştırma / Original article**Türkiye’de bipolar bozukluğun ele alınmasında pratik uygulamalar ve hasta özelliklerinin kesitsel incelenmesi**

Mustafa BİLİCİ,¹ Sermin KESEBİR,² Evrim ÖZKORUMAK,³
Ömer YANARTAŞ,⁴ Sema İŞİTMEZ⁵

ÖZET

Amaç: Bipolar bozukluk (BB), tıbbi ve ruhsal bozukluklar arasında önemli yeti yimine yol açan yaygın, kronik bir bozukluktur. Bu çalışma Türkiye’de ayaktan izlenen hastaların klinik özellikleri ve pratik örüntülerini belirlemek amacıyla planlanmıştır. **Yöntem:** Çok merkezli kesitsel olan bu çalışmaya 12 ay içinde ayaktan psikiyatri hizmetleri veren 31 kliniğe başvuran DSM-IV ölçütlerine göre tanı konan 1001 hasta alınmıştır. Hastaların demografik, klinik özellik, aile öyküsü, eşlik eden ruhsal bozukluklar ve tedavi modaliteleri yarı yapılandırılmış bir anketle değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Hastalığın başlangıç yaşı 26.7 ± 9.8 , tanı konan yaş 28.9 ± 10.4 ve ikisinin arasındaki süre 2.2 ± 4.7 yıldır. Şu anki tanıdan önce yanlış tanı konma oranı %40.3’dür. En sık ilk nöbet tipi mani (%57.1) ve depresyondur (%34.5). Eşlik eden ruhsal hastalık hastaların %12’sinde saptanmıştır. Hastaların yalnız %10’u monoterapi almaktadır. En sık reçete edilen ilaçlar depresif, manik ve karma nöbetler için sırasıyla lityum, sodyum valproat ve ketiyapindir. **Sonuç:** Türkiye’deki örnekleme belirtilerin başlangıcı ve ilk tanı alma arasındaki süre daha önce yapılan çalışmalarda bildirilen sürelerden kısadır. Yanlış tanı alma oranları daha önce yapılan çalışmalarla benzerdir. Eşlik eden ruhsal hastalık oranının düşük çıkması Türk toplumu örnekleminde eşlik eden ruhsal bozukluk yaygınlığının düşük olması ile ilişkilidir. Lityum, sodyum valproat ve atipik antipsikotikler Türkiye’de en sık kullanılan ilaç tedavileridir. (Anadolu Psikiyatri Derg 2014; 15:304-312)

Anahtar sözcükler: Klinik pratik, bipolar bozukluk, hastalığın ele alınması, tıbbi pratik, Türkiye

A cross-sectional analysis of patient characteristics and practice patterns in the management of bipolar disorder across Turkey**ABSTRACT**

Objective: Bipolar disorder (BD) is one of the leading causes of disability among medical and psychiatric disorders associated with prevalent, chronic, severe and highly disabling characteristics. This study was designed to identify clinical characteristics and practice patterns in the management of outpatients with BD across Turkey. **Method:** This multi-center cross-sectional study involving 1001 patients diagnosed with using DSM-IV criteria was conducted prospectively at 31 outpatient psychiatry clinics for 12 months. Patient demographics, clinical features, family history, comorbid psychiatric disorders, and the treatment modalities were assessed by means of semi-structured questionnaire. **Results:** Age at the onset of symptoms was 26.7 ± 9.8 years, age at diagnosis was 28.9 ± 10.4 years, and the time interval between them was 2.2 ± 4.7 years. Misdiagnosis prior to current diagnosis

¹ Prof.Dr., Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, İstanbul, Türkiye

² Doç.Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Türkiye

³ Doç.Dr., KTÜ Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, Trabzon, Türkiye

⁴ Uzm.Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

⁵ Uzm.Dr., Tunceli Devlet Hastanesi, Tunceli, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence address:

Doç.Dr. Evrim ÖZKORUMAK, KTÜ Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, Trabzon, Türkiye

E-mail: evrimozkorumak@yahoo.com

Geliş tarihi: 17.07.2013, **Kabul tarihi:** 02.12.2013, **doi:** 10.5455/apd.152521

was evident in 40.3% of bipolar patients. The most common type of first episode was mania (57.1%) and depression (34.5%). Comorbid psychiatric illness was identified in 12.0% of patients. Only 10% of patients were receiving monotherapy. The most commonly prescribed drugs for depressive, manic and mixed episodes were lithium, sodium valproate and quetiapine, respectively. **Conclusion:** The time interval between onset of symptoms and the initial diagnosis in Turkish sample was quite shorter than reported in the literature. The misdiagnosis rate in the present study and recent studies were similar. A low comorbidity rate appears to indicate a lower prevalence of comorbid disorders in BD in Turkish sample. Lithium, sodium valproate and atypical antipsychotics were more commonly used drugs in the treatment of BD in Turkey. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2014; 15:304-312)

Key words: clinical practice pattern, bipolar disorder, disease management, medical practice, Turkey

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) yaygın, kronik, ciddi ve ciddi yeti yitimine yol açan bir ruhsal bozukluktur.¹ Tıbbi ve ruhsal hastalıklar arasında yeti yitimine en sık yol açan hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir.² ABD’de ve çeşitli Avrupa ülkelerinde yaşam boyu yaygınlık oranları araştırmacıların kullandıkları tanımlamalara göre farklılık göstermektedir.³ BB’nin yaygınlık oranları, geleneksel olarak mani ile tanımlandığında %1, geniş tanımlamalar kullanıldığında %5’e ulaşmaktadır.³ Tanı koyma ölçütleri yanında kullanılan araçlar, görüşme tipi, örneklem büyüklüğü, tek veya yineleyen gözlemler gibi yöntemsel etkenler de bildirilen oranları etkiler. Hatta BB için duygudurum nöbetini karşılamayan eşik altı belirtiler iş, sosyallik ve yaşam kalitesi ile ilgili ölçümlerde etkileyebilmektedir.⁴ Tam olarak BB’yi karşılayan olgular ciddi psiko-sosyal morbiditeye ve sağlık hizmetlerinden yüksek oranda yararlanmaya neden olurlar.^{4,5} BB tanısı konan hastalar yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş BB olmayan hastalara göre sağlık hizmetlerinden 3-4 kat daha fazla yararlanırlar.⁶ Türkiye’deki BB hastalarının sağlık hizmetlerinden yararlanmaları konusunda çok az veri vardır. Bu çalışma Türkiye’de BB hastalarının klinik özelliklerini ve ele alınmasındaki pratik uygulamaları inceleyen çok merkezli ilk çalışmadır.

BB klinik spektrumunun tanınması hala önemli bir sağlık sorunudur.^{7,8} BB, belli bir sürede bulunması gereken operasyonel ölçütlerle tanımlanan bir liste belirtir içerir.⁹ Erken ve doğru tanı koyup hastalığı tedavi etmenin hastalığın gidişini iyi yönde etkilediği, intihar, madde kullanımı, karma durumlar, manik kayma ve hızlı döngülülük gibi kötü sonuçları azalttığı düşünülmektedir. Tanı atlama ve uygunsuz tedavi etme birinci basamak hekimlerinin yanı sıra psikiyatristler arasında da gittikçe artmaktadır. Tedavi kılavuzları oluşturulmasına rağmen,¹⁰ tedavi oldukça karmaşık ve değişkendir. Günlük klinik

uygulamada tedavi önerilerine uymama oldukça yaygındır.^{11,12} BB hastaların bakım geliştirme sürecinde hastaların sağlık sisteminden nasıl yararlandıkları, hastalığa nasıl tanı konduğu ve tedavi şekilleri önemli konulardır. BB hastalarının birçoğunda temel özellikler benzer olmasına rağmen tanı, tedavi ve sonlanma farklılıklarına bağlı olarak hastalığın tanınması epidemiyolojik ve klinik öneme sahiptir.

Bu girişimsel olmayan gözlemsel çalışma, Türkiye’deki BB hastalarına ilişkin özgün verileri sağlamak için ayakta başvuranlarla ilgili klinik özellikler ve hastalıkla ilgili klinik uygulamaları araştırmayı amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Örneklem

Girişimsel olmayan çok merkezli bu çalışmaya, 01.01.2008-01.01.2009 tarihleri arasında, Türkiye genelinden seçilmiş 31 ayakta psikiyatri tedavi merkezinde, yaşları 18-80 arasında olan ve DSM-IV ölçütlerine göre BB tanısı konmuş tüm hastalar (s=1001) alınmıştır. Dışlama ve alınma ölçütleri olabildiğince sınırlı tutularak psikiyatristlerin günlük klinik uygulamada nelerle karşılaştıkları gerçeğe yakın bir biçimde yansıtılmaya çalışılmıştır. Dikkatli bir değerlendirme ile şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrısallık bozukluk ve diğer psikotik bozukluk tanısı konan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca, demans, deliryum veya herhangi bir kafa travması nedeniyle aydınlatılmış onamı anlamasını engelleyecek düzeyde bilişsel yıkımı olan hastalar da çalışmaya alınmamıştır. Çalışmada Helsinki Bildirgesi’nde yer alan etik kurallara uyulmuş, Sağlık Bakanlığı ve yerel etik kuruldan onay alınmıştır.

Değerlendirme

Çalışmacılar psikiyatri kliniklerinde ayakta hasta gören deneyimli uzman psikiyatristlerden oluşturulmuştur. Anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları ve alkol madde kötüye kullanımı

gibi eşlik eden ruhsal bozukluklar kaydedilmiştir. Klinisyenler tanısı şüpheli BB hastaları çalışmaya almamaları konusunda cesaretlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi demografik özellikler, hastalığa ait geçmiş öykü, belirti başlangıcı ile tanı koyma arasındaki süre, hastalık başlangıç yaşı, ilk tanının konduğu yaş, belirtilerin başladığı yaş, birinci derece akrabalarla söygeçmiş özellikleri, eşlik eden ruhsal bozukluklar gibi klinik özellikler, şu anki nöbetin özellikleri, BB için yeğlenen tedavi modaliteleri kaydedilerek incelenmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistik analiz SPSS version 13.0 ile yapılmıştır (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Ki-kare kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, Mantel-

Haenszel testi sıralı verilerin lineer ilişkisinin belirlenmesinde kullanılmıştır. ANOVA ve post hoc Tukey testi parametrik verilerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Veriler ortalama± standart sapma, minimum-maksimum ve yüzde (%) olarak belirtilmiş ve istatistik anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Klinik ve demografik özellikler

Cinsiyete göre hastaların 567’si (%56.6) kadın, 434’ü (%43.4) erkektir. Tüm hastaların yaş ortalaması 37.4 ± 11.6 , yaş aralığı 18-80 yıldır. Tüm hastalara ilişkin klinik özellikler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Cinsiyete göre ilk nöbet tipi ve tanının yeni veya öncesinde konmuş olmasına göre dağılımı

	Erkek Sayı	%	Kadın Sayı	%
İlk nöbet				
Çökkün	127	38.1	206	61.9
Hipomani	16	51.6	15	48.4
Karma	20	40.0	30	60.0
Mani	257	46.7	293	53.3
Toplam	420	43.6	544	56.4
BB tanısı önceden konmuş	391	90.1	536	94.5
BB tanısı yeni konmuş	43	9.9	31	5.5
BB tanısı konmadan önceki tanılar				
Unipolar depresyon	112	25.3	149	26.3
Kişilik bozukluğu	18	4.1	16	2.8
Alkol-madde kullanım bozukluğu	16	3.7	9	1.6
Anksiyete bozukluğu	38	8.8	45	7.9

İlk belirti başlangıcı ile hastalık tanısının konması arasındaki süre daha önce unipolar depresyon, anksiyete bozukluğu veya kişilik bozukluğu tanısı konanlarda bu tanıların konmadığı hastalara göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0.001$, $p=0.01$ ve $p=0.02$). İlk nöbeti depresif tip olan hastalarda BB tanısı konmadan önce, tanı sıklıkla unipolar depresyon iken ($p=0.001$), ilk nöbeti karma olanlarda önceki en sık tanı anksiyete bozukluğudur ($p=0.001$). İlk nöbeti mani olanlarda BB tanısından önce kişilik bozukluğu konma oranı daha düşüktür ($p=0.005$). İlk belirtilerin başladığı yaş ve BB tanısının konduğu yaş sırasıyla 26.7 ± 9.8 ve 28.9 ± 10.4 yıldır. Belirtilerin başlaması ve tanı konma arasındaki süre 2.2 ± 4.7 yıl cinsiyetler arasında fark göstermez-

ken, genç hastalarda tanı konmaya da gecikme daha fazladır ($p=0.05$, Tablo 2).

Nöbet tipleri ve ilişkili etkenler

İlk değerlendirmede BB hastaların %45.3’ü ötmik, %30.4’ü manik, %10.7’si depresif dönemdedir. Kadın hastalar belirtilerinin olduğu dönemde, erkek hastalar remisyon döneminde profesyonel yardım arayışında bulunmaktadır ($p=0.04$). Hastaların %57.1’inin ilk nöbeti mani, %34.5’inin depresyon, %5.2’sinin karmadır. İlk nöbetin depresif olması kadın hastalarda daha yaygınken ($p=0.04$), başlangıç yaşı nöbet tipine göre fark göstermemiştir. İlk nöbetin mani olma oranı 60 yaşından büyüklerde daha düşüktür ($p=0.0005$), ilk nöbetin hipomani olması 20

Table 2. İlk belirtilerin başlangıcı ve tanıya kadar geçen süreye göre hastaların yaş gruplarının dağılımı

Belirtilerin başlama yaşı (yıl)	Tanıya kadar geçen süre (yıl)										Toplam	
	0-1		2-3		4-5		6-10		>10			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
18-19	156	69.0	27	11.9	6	2.7	18	8.0	19	8.4	226	23.4
20-29	310	70.8	53	12.1	19	4.3	25	5.7	31	7.1	438	45.4
30-39	143	75.3	13	6.8	9	4.7	15	7.9	10	5.3	190	19.7
40-49	70	81.4	6	7.0	4	4.7	5	5.8	1	1.2	86	8.9
50-59	18	94.7	0	0.0	0	0.0	1	5.3	0	0.0	19	2.0
60+	5	83.3	1	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	0.6
Toplam	702	72.7	100	10.4	38	3.9	64	6.6	61	6.3	965	100.0

yaşından küçüklerde daha yüksektir ($p=0.03$). Depresif nöbet sıklığı yaş gruplarında benzerdir. İlk nöbet depresif olduğunda belirtilerin başlaması ile tanı koyma arasındaki süre anlamlı düzeyde uzundur ($F=5.72$, $p=0.02$). Geçmişteki ortalama nöbet sayısı 2.55 ± 2.79 'dur ve BB'de yıl başına düşen ortalama nöbet sayısı 0.3'tür. Ortalama son nöbet süresi 34.9 ± 34.5 gündür. Nöbet sıklığı ilk nöbeti karma olanlarda diğerlerine göre daha fazladır ($p=0.02$). İlk nöbet tipi son üç yıldaki ortalama nöbet sayısı ile ilişkilidir. İlk nöbet tipi hastalığın süresi ve cinsiyetle ilişkilidir. Hastaların %40.3'üne BB tanısı konmadan önce yalnız tanı konmuştur. Bu tanıların sırasıyla unipolar depresyon (% 65), anksiyete bozukluğu (%20.7), kişilik bozukluğu (%8.5) ve alkol-madde kötüye kullanımıdır (%6.2).

Eşlik eden ruhsal bozukluklar

Hastaların %12'sinde eşlik eden bir ruhsal bozukluk saptanmıştır. En sık eşlik eden ruhsal bozukluklar sırasıyla anksiyete bozuklukları (%5.9), kişilik bozuklukları (%3.1) ve alkol-madde kullanımı bozukluklarıdır (%3.0). Eşlik eden ruhsal bozukluğu olanlarda en sık görülen ilk nöbet depresyondur ($p=0.001$). Anksiyete bozuklukları ve kişilik bozuklukları karma nöbetlerde en sık eşlik eden ruhsal hastalıklardır ($p<0.001$ ve $p=0.005$). Eşlik eden ruhsal hastalığı olan ve olmayan hastalar ilk belirtilerin ortaya çıktığı ve ilk tanının konduğu yaş açısından benzerlik göstermektedir ki bu da eş tanıların ilk belirtiler ile tanı koyma arasındaki süreyi uzatmadığını gösterir.

Klinisyenlerin ilaç tercihleri

Birli, ikili, üçlü, dörtlü ve altılı tedavi görenlerin oranı sırasıyla %10.5 ($s=104$), %40 ($s=398$), %31.8 ($s=316$), %13.1 ($s=130$), %3.6 ($s=36$) ve %1'dir ($s=10$). Türkiye'de psikiyatristlerin ilk veya ekleme tedavilerinde tercihleri sırasıyla

lityum (%34.9), sodyum valproat (%26.7), olanzapin (%9.4) ve ketiyapindir (%7.7). Eğer ilk ilaç lityum ise, izleyen tedaviler sırasıyla ketiyapin (%32.3) ve olanzapindir (%26.2). Eğer ilk ilaç sodyum valproat ise, ikinci ilaç ketiyapin (%44.5), üçüncü ilaç olanzapindir (%19.5). Eğer ketiyapin ilk sıra tedavi olarak seçilmişse, ikinci basamak lityum (%38.2) ve sodyum valproattır (%27.6). Eğer ilk seçenek olanzapin ise, ikinci seçenek lityum (%40.8) sonraki ise sodyum valproattır (%38.7). Depresif, manik veya karma nöbetler için en sık reçete edilen ilaçlar sırasıyla lityum, sodyum valproat ve ketiyapindir. Ketiyapin karma nöbetlerde en sık reçete edilen ilaç iken, diğer nöbetlerde üçüncü sıradadır. Sodyum valproat depresif nöbetde en sık reçete edilen ilaç iken, lityum manik nöbet ve remisyonda en sık kullanılan ilaçtır. Remisyonda hastaların %41'i antipsikotik tedavi %3.55'i antidepresan tedavi almaktadır. Hastaların yalnız %3'ü hem nöbet, hem de remisyon döneminde tedavi görmeyi sürdürmektedir. Lamotrijin yalnız depresif dönemde %5 oranında yeğlenmektedir. Elektrokonusif tedavi, çalışma örnekleminde üç hastada manik dönemde kullanılmıştır. Benzodiyazepin kullanımı sırasıyla mani, depresyon ve karma nöbetlerde %3.2, %6.8 ve %4.0 oranındadır.

TARTIŞMA

Klinik ve demografik özellikler

Bu çalışma Türkiye'de BB hastalarının klinik özelliklerini kesitsel desende ortaya koyan ilk çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçları ilk nöbet tipinin klinik gidiş üzerine önemini vurgulamaktadır. Örneğin, ilk nöbeti depresyon olan hastaların tanısında gecikme veya tanıyı atlama olasılığı yüksektir. Bu çalışma hasta profili açısından daha önce Türkiye'de yapılan yaygınlık

çalışmalarındaki cinsiyet ve ortalama yaş açısından benzer özellikler taşımaktadır. Hastaların %1.4’ü 20 yaşından küçüktür, fakat 18 yaşından küçük hasta çalışmaya alınmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda 60 yaşından büyük hasta oranı %1.0-11.0 arasında değişirken,¹³ bu çalışmada %4.6’dır. Bu çalışmada belirtilerin başlangıç yaşı 26.7 ± 9.8 yıl iken, tanı yaşı 28.9 ± 10.4 yıldır ve ikisi arasındaki süre ise 2.2 ± 4.7 yıldır. Belirtilerin başlaması ve ilk tanının konması arasındaki süre daha önce yapılan bazı çalışmalara göre daha kısadır. Daha önce yapılan bir çalışmada bu süre 5-8 yıl arasında değişmektedir.¹⁴ Farklı bir açıdan bakılırsa, BB hastalarının 1/3’ü uygun tedavi görebilmek için 10 yıl beklemektedir.¹⁵ Bu çalışmanın sonuçları ümit vaat ederken, çalışma hastalarında belirtilerin başlangıç yaşı diğer bildirilen çalışmalardaki oranlardan daha yüksek olduğundan dikkatle yorumlanmalıdır.¹⁶ Buna göre başlangıç belirtileri erken olan olgularda, tanı süresi uzamaktadır. Bu bulgu erken başlangıç yaşının tanının geç konmasına etken olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada belirtiler başlangıç yaşı olguların %33.0’ünde 15 yaşının altında, %27’sinde 15-19 yaşları arasında, %39.0’unda 20 yaşın üzerinde olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Son beş yılın verileri göz önüne alındığında, 20 yaş bipolar belirtilerin başlangıç yaşı olarak kabul edilmektedir.¹⁸ Bir çalışmada, BB belirtiler başlangıç yaşı dağılımı iki tepe yapmaktadır: Birinci tepe 15.1 ± 4.7 yıl, ikinci tepe 27.5 ± 10.29 yıldır.¹⁹ Bu bulgu, hastaların %72.7’sinde belirtilerin ortaya çıktığı ilk yılda BB tanısı konduğunu göstermektedir. Bu sonuç popüler görüşe zıt olmakla birlikte, Türkiye’de psikiyatristlerin ulaşılabilirliği ve aynı zamanda tanınal becerileri ile de ilişkili görünmektedir. Bir gözlemsel çalışmaya göre BB-I (97.2 ay), BB-II (95.3 ay) ve OKB (90.5 ay) duygudurum ve anksiyete bozuklukları arasında ilk belirtiler ile tanı konma arasındaki sürenin en uzun olduğu bozukluklardır.²⁰ Aslında BB hastalarının %40.3’üne şu anki tanıları konmadan önce yanlış tanı konmuştur. Bu çalışmada hastalara BB tanısı konmadan önce %65’ine unipolar depresyon, %20.7’sine anksiyete bozuklukları, %8.5’ine kişilik bozukluğu ve %6.2’sine alkol ve madde kullanım bozuklukları tanıları konmuştur. Son dönemde yapılan bir çalışmada kötümser bir sonuç elde edilmiş ve hastaların 2/3’üne yanlış tanı konduğu bildirilmiştir.²¹ Olguların %69’una muayene olduğu dördüncü hekim tarafından uygun tanı konabilmektedir.²² BB’de en sık konan yanlış tanı unipolar depresyondur.²³ Belirtilerin başlangıcı ile tanı koyma arasındaki süre öncesinde unipolar depresyon, anksiyete bozukluğu ve kişilik

Anatolian Journal of Psychiatry 2014; 15:304-312

bozukluğu tanısı konanlarda bu tanıların konmadığı hastalara göre daha uzundur. İlk nöbeti depresyon olanlarda BB tanısından önce en sık konulan tanı unipolar depresyon, karma nöbetlerde anksiyete bozukluğudur. İlk nöbeti mani olanlarda, daha önce konan tanıları arasında kişilik bozuklukları olma olasılığı daha düşüktür.

Nöbet tipi ve ilişkili etmenler

İlk nöbeti depresyon olanlarda belirtilerin başlangıcı ve hastalığın tanısı arasındaki süre diğer nöbet tipleri ile karşılaştırıldığında daha uzundur. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri bu sürenin depresyon belirtileri olmadığı süreden 2 kat daha fazla olması ve bu bulgunun özellikle 20 yaşından daha genç hastalarda daha belirgin olmasıdır. Depresyon BB hastalarının 1/3-1/2’sinde erken veya geç başlangıç ayırt etmesizin ilk nöbetidir.²⁴ Diğer taraftan tanı ölçütleri BB tanısını bu şartlarda her zaman konamayabilir. Hipomani ya da mani olmadığı durumlarda BB’i öngören bazı özellikler vardır. Genç yaşta başlama, kadın yüklülüğünün olmaması, BB için aile öyküsü olması bipolar depresyon için öngörücüdür.²⁴ Belirtilerin başlangıcı ve hastalığa tanı koyma arasındaki süre üzerine cinsiyetin etkisi yoktur. Tanı konma yaşı ve yanlış tanı koyma oranı göz önüne alındığında hipomanik nöbetlerin atlanması veya geçmişe ait tanı koyma yöntemlerinin düşük güvenilirliği olası diğer etmenlerdir.^{25,26} İlk nöbetin tipi olguların %57.1’inde mani, %34.5’inde depresyon ve %5.2’sinde karmadır. İlk nöbet ile ilgili bilginin tutarsız olduğu durumlarda, depresyon ve mani eşit oranda bildirilmiştir.²⁶ İlk nöbet polarite cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir. İlk nöbet olarak mani erkek hastalarda kadınlara göre daha sıktır. Karma nöbetler ise kadın hastalarda daha sıktır ve ilk nöbet dikkate alındığında karma nöbet cinsiyetler arasında fark yoktur. Bu çalışmada, önceki nöbetlerin ortalama sayısı 2.55 ± 2.79 ’dur. Başlangıç yaşı dikkate alınarak hesaplanan hastalık süresi üzerinden, 0.3 yıl olarak belirlenen nöbet sıklığı BB klinik süreci için iyi sonlanma ölçütüdür. Bu çalışmada son nöbet süresi 34.9 ± 34.5 gündür ve önceki yayınlarda bildirilen mani için 4-6 hafta, depresyon için 8 hafta süresinere göre daha kısadır. Bu çalışmada örnekleme 18 yaşından önce başlayan erken başlangıçlı hastaların alınmaması bu olumlu yöne katkı sağlamış olabilir. Yine de nöbet sayısı ilk nöbeti mani olanlarda diğer tip olanlara göre daha yüksektir. Karma nöbet varlığı BB süreci için olumsuz bir sonlanma etkeni olarak kabul edilmektedir.²⁷ BB’de en az bir karma nöbet sıklığı %40 olarak bildirilirken, tüm nöbetler içindeki

sıklığı çok daha düşüktür.²⁸ İlk muayenede hastaların %45.3'ü ötimi, %45.3'ü mani, %10.7'si depresyon nöbetindedir. Ötimik dönemde başvuru iyileşmeyi sürdürme girişimi ile ilişkili olabilir. Mani nöbetinde başvurular yatış zorunluluğu nedeniyle olmaktadır. Kesitsel olmasına rağmen, depresif nöbette başvurunun düşük olması dikkat çekicidir. Aslında 20 yıldan daha uzun süren gözlemsel çalışmalarda BB'de depresif nöbetlerin maniden üç kat, hipomaniden 37 kat daha uzun süreyi kapsadığı gösterilmiştir.²³ BB sıklığı düşük olmamasına rağmen, bu olgular daha az sıklıkla profesyonel yardım arayışında bulunmaktadır. Bu bulgu psikomotor yavaşlama, zevk alamama ve ümitsizlik gibi belirtilerle ilişkili olabilir.

Eşlik eden ruhsal bozukluklar

Eşlik eden ruhsal bozuklukların hem bozukluğun sonlanması, hem de tedavisi üzerine önemli etkileri vardır. Bu çalışmada eş tanı oranı (%12.0) daha önce bildiren oranlardan daha düşüktür.²⁸ Eş tanı oranı ilk nöbeti depresyon olanlarda diğer tip nöbetlere göre daha sıktır. Türkiye'de BB'de eş tanı yaygınlığı ile ilgili veri olmamasına rağmen, dolaylı elde edilen verilerde bu oran %10'dur.^{29,30} Bu çalışmada yalnız kişilik bozukluğu eş tanısı diğer çalışmalarda bildirilen oranlardan daha yüksek bulunmuştur.³¹ En sık eşlik eden ruhsal bozukluklar sırasıyla anksiyete bozukluğu (%5.9), kişilik bozukluğu (%3.1), alkol ve madde kullanım bozukluğudur (%3.0). Ayrıca, yapılandırılmış değerlendirilme araçlarının kullanılmaması düşük eş tanı oranları ve yüksek kişilik bozukluğu oranları ile ilgili olabilir. Buna göre, Türkiye'de BB'de eş tanı oranı düşüktür. Daha önceki çalışmalarda eşlik eden ruhsal bozukluklara tanı koyarken ötimik dönemde değerlendirmenin yapılması oranları düşürmüştür; fakat bu oranlar yine de Türkiye'de yapılan çalışma oranlarından yüksektir.³² Diğer önemli bir bulgu, bu örneklemede anksiyete bozuklukları ve kişilik bozukluklarının karma nöbetlerde yüksek oranda saptanmasıdır. Daha önce literatürde bildirilmemesine rağmen, mizaç gibi kişilik özelliklerinin zıt polarizasyona eşlik ettiği durumlarda karma nöbet olasılığı varsayılabilir.³³ Beklenenin aksine, eş tanılı durumlar tanı konma yaşını geciktirmekte, belirtilerin başlangıcı ile tanı konma arasındaki süreyi uzatmamaktadır.

Klinisyenlerin ilaç seçimi

Bu çalışma Türkiye'de BB tedavisindeki pratik uygulamalar hakkında önemli bilgiler vermektedir. Depresyon, mani ve karma nöbetler için en

sık reçete edilen ilaçlar sırasıyla lityum, sodyum valproat ve ketiyapindir. Ketiyapin karma nöbetlerde en sık reçete edilen ilaç iken, diğer nöbetler için üçüncü sıklıktadır. Klorpromazin, haloperidol ve züklopentiksol karma ve mani nöbetlerde üçüncü ve dördüncü sırada reçete edilen ilaçlardır. Olanzapin ve risperidon mani ve karma nöbetlerde yukarıdaki üç antipsikotigi izlemektedir.

Lamotrijin depresif nöbette ilk sıra ilaçtır. Antipsikotikler yukarıda sözü edilenler dışlandığında %1-3 oranında reçete edilmektedir. Antipsikotik tedavi %41 hastada ötimik dönemde sürdürmektedir. Bu veriler yorumlandığında ketiyapinin bir duygudurum düzenleyici olarak kabul edildiği ortaya çıkmaktadır. Son dönemde Avrupa, ABD ve Kanada'da yeniden itibarını kazanan lityum^{34,35} Türkiye'de en sık reçete edilen duygudurum düzenleyicidir. Diğer bir duygudurum düzenleyici, antikonvülzan özelliği olan lamotrijin yalnız depresif nöbette hastaların %5'ten fazlasında kullanılmaktadır. Dikkat çekici şekilde, son döneme kadar klinik uygulamada sık kullanılan karbamazepin tüm nöbetlerde ve remisyon dönemlerinde %3'ten daha az kullanılmaktadır. Diğer dikkat çekici sonuçlardan biri de, elektrokonvülf tedavinin (EKT) yeğlenmesidir. Benzodiyazepin kullanımı depresyon, mani ve karma nöbetlerde sırasıyla %3.2, %6.8 ve %4'tür. Benzodiyazepin en sık akut dönem BB'nin mani nöbetinde kullanılmaktadır.³⁶ Tümöyle serotonin geri alım inhibitörlerinden (SGAİ) oluşan antidepresan kullanımı olguların %3.5'ini oluşturmaktadır. Depresif nöbette antidepresan kullanımı %17.2'dir (SGAİ %11.0, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü %3.5). Bilindiği gibi, antidepresan tedavi BB'de hızlı döngülülüğe neden olabilir ve depresif dönemde manik kaymaya yol açabilir.³⁷ Böyle durumlarda duygudurum düzenleyicileri en üst dozda kullanmak ve manik kayma riski daha düşük olan antidepresan ilaçlar vermek gerekebilir.³⁸ Ayrıca bu örneklemede karma nöbetlerin %5'i antidepresan tedavi altındadır. Avrupa ve Amerika'da ilaç tercihleri karşılaştırıldığında³⁸ Avrupa'da lityum, antipsikotik ilaçlar ve benzodiyazepinlerin; ABD'de ise sodyum valproat, atipik antipsikotik ve benzodiyazepinlerin öne çıktığı görülmektedir. Türkiye'de lityum, sodyum valproat ve atipik antipsikotik ilaçlar daha sıklıkla tercih edilirken, benzodiyazepinler ve antidepresanlar görece BB tedavisinde daha düşük oranda kullanılmaktadır.

Çalışmayla ilgili en önemli sınırlılık tanı için

yapılandırılmış araçların kullanılmamış olmasıdır. Sınırlılıklarına rağmen bu çalışmanın BB hastalarıyla ilgili bölgesel veriler sağladığı söylenebilir. Ayrıca büyük bir örneklem kullanılarak Türkiye’nin değişik bölgelerinden elde edilen verilerin toplanması anlamlı sonuçların elde

edilmesini sağlamıştır. BB ile ilişkili farklı sosyal ve kültürel bölgelerden veri toplanmasını hedefleyen çalışmaların BB’nin bazı klinik özelliklerinin daha da netleşmesini sağlayacağı söylenebilir.

Teşekkür: Bu çalışma Türkiye Astra-Zeneca firması tarafından desteklenmiştir. Yazının hazırlanmasındaki katkıları için Astra-Zeneca Firmasından Dr. Volkan Barut’a, KAPPA Danışmanlık Eğitim Araştırma Ltd. Şti.’den (İstanbul, Türkiye) Prof.Dr. Şule Oktay’a, Dr. Çağla İşman’a, Astra-Zeneca tarafından karşılan istatistik analizler için Monitor Tıbbi Araştırma ve Danışmanlık’a teşekkür ederiz.

Çalışma Grubu (alınan olgu sayısına göre sıralanmıştır):

1. Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Türkiye: Prof.Dr. Mustafa Bilici, MD (Birinci Araştırmacı ve Çalışma Koordinatörü), Dr. Sema İşıtmez, Dr. Ömer Yanartaş
2. Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eskişehir: Doç.Dr. Çınar Yenilmez
3. Çanakkale Devlet Hastanesi, Çanakkale: Dr. Gülten Altın
4. Sivas Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sivas: Dr. Erdal Erşan
5. Sincan Devlet Hastanesi, Ankara: Dr. Çağlar Açıköz
6. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara: Prof. Dr. Aylin Uluşahin
7. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Trabzon: Prof.Dr. Çiçek Hocaoglu
8. Rize Devlet Hastanesi, Rize: Dr. Evrim Özkorumak
9. Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon: Dr. Cengiz Soylu
10. Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Konya: Prof. Rüstem Aşkın, Dr. Fatih Karababa
11. Konya Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya: Dr. Hüdaverdi Derman
12. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Denizli: Doç.Dr. Figen Ateşçi
13. Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Antalya: Dr. Özmen Metin
14. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon: Dr. Ömer Özbulut
15. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul: Doç.Dr. Doğan Yeşilbursa, Uzm.Dr. Şahap Erkoç, Uzm.Dr. Nihat Alpay
16. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adana: Prof.Dr. Lut Tamam
17. Adana Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Adana: Dr. Sevilay Aydın Özcan
18. Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mersin: Doç.Dr. Ayşe Devrim Başterzi
19. Çukurova Devlet Hastanesi, Adana: Dr. Mehmet Çopur
20. Vakıf Gureba Hastanesi, İstanbul: Doç.Dr. Sefa Saygılı
21. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul: Prof.Dr. Bayram Mert Savrun
22. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Samsun: Dr. Esra Çolak
23. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir: Doç.Dr. Şeref Gülseren, Dr. Berna Karakoç
24. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir: Dr. Nezaket Kaya
25. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir: Prof.Dr. Ali Saffet Gönül
26. Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aydın: Prof.Dr. Levent Sevinçok
27. Beydağı Devlet Hastanesi, Malatya: Uzm.Dr. Ali Nurettin Ulun
28. Batman Devlet Hastanesi, Batman: Dr. Ava Şirin Tav
29. Mardin Devlet Hastanesi, Mardin: Dr. Ebru Altıntaş
30. Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, Ankara: Dr. Tacettin Kuru
31. Erzincan Devlet Hastanesi, Erzincan: Dr. Şükran Telci
32. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara: Prof.Dr. Nesrin Dilbaz

KAYNAKLAR

1. Belmaker RH. Medical progress: Bipolar disorder. N. Engl. J. Med 2004; 351:476-486.
2. Murray CJ, Lopez AD. The utility of DALYs for public health policy and research: a reply. Bull World Health Organ 1999; 75:377-381.
3. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller HJ, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorder. J Affect Disord 2000; 59:2-30.
4. Robb JC, Cooke RG, Devins G.M, Young LT, Joffe RT. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. J Psychiatr Res 1997; 3:509-517.
5. Vornik LA, Hirschfeld RMA. Bipolar disorder: quality of life and the impact of atypical antipsychotics. Am J Manag Care 2005; 11(Supp.1): 275-280.

6. Bryant-Comstock L, Stender M, Devercelli G. Health care utilization and cost among privately insured patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2002; 4:398-405.
7. Hirschfeld RM, Cass AR, Holt DC, Carlson CA. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18:233-239.
8. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31:281-294.
9. Emilien G, Septien L, Brisard C, Corruble E, Bourin M. Bipolar disorder: how far are we from a rigorous definition and effective management? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:975-996.
10. American Psychiatric Association. Part A: Treatment recommendations for patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(Suppl.4):4-15.
11. Keck PE Jr, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guideline series treatment of bipolar disorder. *Postgrad Med Special Report* 2004; 12:1-120.
12. Lim PZ, Tunis SL, Edell WS. Medication prescribing patterns for patients with bipolar I disorder in hospital settings: adherence to published practice guidelines. *Bipolar Disord* 2001; 3:165-173.
13. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr* 2002; 14:311-322.
14. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48:445-457.
15. Angst J, Gamma A, Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2002; 1:146-148.
16. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive Illness. New York: Oxford University Press, 1990.
17. Hirschfeld RM. The Mood Disorder Questionnaire: A Simple, Patient-Rated Screening Instrument for Bipolar Disorder. *Prim Care Companion, J Clin Psychiatry* 2002; 4:9-11.
18. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2005; 186:32-40.
19. Bauer M, Glenn T, Rasgon N, Marsh W, Sagduyu K, Munoz R. Association between age of onset and mood in bipolar disorder: comparison of subgroups identified by cluster analysis and clinical observation. *J Psychiatr Res* 2010; 44:1170-1175.
20. Altamura AC, Camuri G, Dell'Oso B. Understanding the role of the duration of untreated illness in psychiatric disorders: a narrative review. *Riv Psichiatr* 2010; 45:197-208.
21. Lewis L. A consumer perspective concerning the diagnosis and treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48:442-444.
22. Kessler RM, Ansari MS, Riccardi P, Jayathilake K, Dawant B, Meltzer HY. Occupancy of striatal and extrastriatal dopamine D2/D3 receptors by olanzapine and haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:2283-2289.
23. Angst J, Gamma A, Pezawas L, Ajdacic-Gross V, Eich D, Rössler W. Parsing the clinical phenotype of depression: the need to integrate brief depressive episodes. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115:221-228.
24. Akiskal HS. The childhood roots of bipolar disorder. *J Affect Disord* 1998; 51:75-76.
25. Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M. Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:178-180.
26. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF. Toward a refined phenomenologia of mania. *J Affect Disord* 2001; 67:89-96.
27. Krüger S, Trevor Young L, Bräunig. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005; 7:205-215.
28. George EL, Miklowitz DJ, Richards JA, Simoneau TL, Taylor, DO. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar Disord* 2003; 5:115-122.
29. Kokcu F, Kesebir S. The Relationship between attachment style and temperament, personality and bipolar symptoms: A controlled study on bipolar patient and their children. *Turk Psikiyatri Derg* 2010; 5:115-122.
30. Uçok A, Karaveli D, Kundakci T, Yazici, O. Comorbidity of personality disorders with bipolar mood disorders. *Compr Psychiatry* 1998; 39:72-74.
31. Nery-Fernandes F, Quarantini LC, Galvão-De-Almeida, Rocha MV, Kapczinski F, Miranda-Scippa A. Lower rates of comorbidities in euthymic bipolar patients. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:474-479.
32. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. The relationship of affective temperament and clinical features in bipolar disorder. *Turk Psikiyatri Derg* 2005; 16:164-169.
33. Hantouche EG, Akiskal HS, Azorin JM, Châtenet-Duchêne L, Lancrenon S. Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania: a report from the French National Cohort of 1090 manic patients. *J Affect Disord* 2006; 96:225-232.

34. Geddes RI, Han L, Baldwin AE, Norgren R, Grigson PS. Gustatory insular cortex lesions disrupt drug-induced, but not lithium chloride-induced, suppression of conditioned stimulus intake. *Behav Neurosci* 2008; 122:1038-1050.
35. 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 Disord* 11:225-255.
36. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1483-1494.
37. Benazzi F. Highly recurrent unipolar may be related to bipolar II. *Compr Psychiatry* 2002; 43:263-268.
38. Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE, et al. Differential clinical characteristics, medication usage, and treatment response of bipolar disorder in the US versus the Netherlands and Germany. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26(2):96-106.