

# İki Uçlu Bozuklukta Koruyucu Sağaltım

Meliha Zengin Eroğlu<sup>1</sup>, Nurgül Özpozraz<sup>2</sup>, Lut Tamam<sup>2</sup>

## ÖZET:

İki uçlu bozuklukta koruyucu sağaltım

**Amaç:** Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İki Uçlu Bozukluk (İUB) Biriminde düzenli olarak İUB tanısıyla izlenen hastaların koruyucu sağaltıma yanıtları ve sağaltıma yanıtın klinik değişkenlerle ilişkisi araştırıldı.

**Yöntem:** Çalışmaya İki Uçlu Bozukluk tanılı ötimik dönemde olan 100 hasta alındı. Çalışma verileri tarafımızca geliştirilen "Duygudurum Bozuklukları Hasta Kayıt Formu", SCID-I, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Koruyucu Sağaltıma Yanıt Ölçeği (KSYÖ) kullanılarak toplandı. Formlar hasta ve hasta yakınları ile görüşülerek ve poliklinik kayıtları incelenerek dolduruldu.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 50'si kadın, 50'si erkek'ti. Çalışmamızda 100 İUB hastasının toplam 153 koruma dönemi incelendi. Bu koruma dönemlerinin %30.75'inde tek mizaç dengeleyici ilaç, %60.24'ünde ise mizaç dengeleyiciye ek olarak antipsikotik kullanılıyordu. Mizaç dengeleyici olarak en sık seçilen ilaç lityumdü (%43.58). Koruyucu sağaltımın hastalık seyri üzerinde genel olarak olumlu bir etkisi söz konusuydu. Koruyucu sağaltım sonrası ilk döneme kadar geçen süre ortalama 13.32±30.7 (range=0-244) aydı ve dönem sayısı, sıklığı, hastalıkla geçirilen sürelerde anlamlı bir azalma vardı. Koruma dönemleri KSYÖ ile değerlendirildiğinde %43.8 oranında tam yanıt saptandı. Hastalıkla geçen süre uzadıkça ve yılda geçirilen dönem sayısı arttıkça ek olarak antipsikotik kullanma gereksinimi arttığı görüldü.

**Sonuç:** İUB yaşam boyu süren ve işlevselliği büyük oranda bozan bir hastalıktır. Bu nedenle koruyucu sağaltımın önemi yüksektir. Koruyucu sağaltım düzenli ve özenli bir şekilde sürdürüldüğünde hastalıkla geçen süre önemli oranda azalmaktadır. Koruyucu sağaltımın etkisini doğru değerlendiren ölçeklerin geliştirilmesi hastaya ve hastalığına özgü ilaç tedavisinin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

**Anahtar sözcükler:** İki uçlu bozukluk, mizaç dengeleyici, koruyucu sağaltım

Journal of Mood Disorders 2014;4(3):95-102

## ABSTRACT:

Prophylactic treatment in bipolar disorder

**Objective:** The aim of this study was to determine the prophylactic treatment response and its relationship between clinical variables among the bipolar disorder patient group followed up in the Bipolar Disorder Unit of Psychiatry Department of Cukurova University Faculty of Medicine.

**Methods:** One hundred patients, in euthymic period, diagnosed as bipolar disorder, were included in this study. "Affective Disorders Patient Registry Form" developed by our unit, SCID-I, Young Mani Rating Scale, Hamilton Depression Rating Scale, Prophylactic Treatment Response Scale (PTRS) were used in this study to collect the data. These forms were completed through the interviews with the patients and their relatives, and the evaluation of outpatient files.

**Results:** In this study, 50 of the patients were female, 50 were male. A total of 153 maintenance periods of 100 bipolar patients were examined. In 60.24% of prophylactic treatment periods, mood stabilizers and antipsychotics were used together but only one type of mood stabilizer was used in 30.75% of prophylactic treatment periods. Most frequently preferred mood stabilizer was lithium (43.58%). The prophylactic treatment had an overall positive effect over the course of the illness. The average time to the first period after the prophylactic treatment was 13.32±30.7 (range=0-244) months and a significant decrease was determined in total number of episodes, episode frequency and the time with disease periods. When the response to prophylactic treatment was evaluated by PTRS, we determined that the full response rate was 43.8%. As the time with disease periods prolonged and the number of episodes each year got higher the need for antipsychotic use has been increased.

**Conclusion:** Bipolar disorder is a lifelong disorder that disrupts functioning to a large extent. Because of that the consequence of prophylactic treatment is very important. When the prophylactic treatment is continued regularly and carefully the time with disease periods decreases significantly. Developing scales that evaluate the effects of prophylactic treatment properly will help to determine specific drug treatments for the patients and their disease.

**Key words:** bipolar disorder, mood stabilizer, prophylactic treatment

Journal of Mood Disorders 2014;4(3):95-102



<sup>1</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Meliha Zengin Eroğlu, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: melihazengin@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 16 Aralık 2013 / December 16, 2013

## Bağıntı beyanı:

M.Z.E., N.Ö., L.T.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Declaration of interest:

M.Z.E., N.Ö., L.T.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## GİRİŞ

İki uçlu bozukluk (İUB) yaşam boyu süren ve yinelenen mani, depresyon ve karma dönemlerle karakterize ciddi sağaltım gerektiren bir hastalıktır (1). Hastaneye yatırıldıktan sonra 18 yıl süreyle izlenen İUB hastalarının % 95'inin hastalıklarının yinelediği ve ortalama 4 dönem geçirdikleri saptanmıştır (2). Sık mizaç dönemi yaşayan hastalar zamanla mesleki işevsellikte kayıplar, aile ve sosyal ilişkilerinde sorunlarla karşı karşıya kalır (3). Örneğin, 25 yaşında bir kadın hastanın yaşam beklentisinde 9, üretkenliğinde 14 yıl kayıp saptanmış, sağaltımla bu sürelerin 6,5 ve 10 yıla gerilediği gözlenmiştir (4). İUB hastalarının sağlık harcamaları genel tıbbi hastalığa sahip hastaların, diyabet hastalarının ve depresyon hastalarının harcamalarının iki katı civarındadır (5).

İUB sağaltımında vazgeçilmez bir basamak sayılan koruyucu sağaltımın önemi ancak 1970 sonrası yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır (6,7). Yaklaşık 60 yıldır mizaç dengeleyici olarak kullanılan lityum ve ardından kullanıma giren antikonvulsan (valproik asit, karbamazepin, lamotrijin) ilaçlarla ilgili olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa bile, günümüzde İUB neden olduğu sosyal ve maddi kayıplar nedeniyle önemini korumaktadır (8).

Ancak halen koruyucu sağaltımda kullanılan mizaç dengeleyicilerin hiç biri ideal yanıt sağlamamaktadır. Bu nedenle son yıllarda kullanıma giren atipik antipsikotiklerin koruyucu etkinliği dikkat çekmekte ve konuyla ilgili çalışmalar giderek artmaktadır (9-14). Örneğin literatürde İUB'nin erken dönemlerinden itibaren olanzapin kullanımının koruyucu sağaltım olarak lityum kullanımından daha yararlı olduğu gösterilmiştir (15). Özellikle hastalığın değişken doğası klinisyenleri çoklu ilaç kullanımına itmiş ve bu alanda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (16-20). Bu durum ise sağaltıma uyum güçlüklerini, yan etki ve sağaltım maliyetinin artışı gibi sorunları da beraberinde getirebilir. Bu süreçte önemli zorluklardan biri de sağaltım yanıtının değerlendirilmesidir. Bu alandaki güçlükler fark edilmiş ve yapılan çalışmalarda sağaltıma yanıtı etkileyen pek çok değişken (dönem tipleri, sayısı, sıklığı, dönemler arası süre, dönemlerin süresi, hastanede yatış süresi, başlama yaşı gibi) araştırılmıştır. Bu alanda bazı ölçekler ya da kavramlar geliştirilerek koruyucu sağaltımın etkinliğini somut ve nesnel olarak değerlendirmek için adımlar atılmıştır (21).

Bu çalışmada İUB tanısıyla izlenen bir grup hastanın

mizaç dengeleyici sağaltıma verdikleri yanıtı belirleyebilme ve sağaltıma yanıtın klinik değişkenlerle olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Örneklem grubu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İki Uçlu Bozukluk Birimi'nde 01.07.2009-31.12.2009 tarihleri arasında ayaktan düzenli olarak izlenen hastalardan oluşturuldu. Çalışma grubu 18-65 yaş aralığında, DSM-IV tanı ölçütlerine göre İUB tip I veya İUB tip II tanısı konmuş olan 104 hastadan oluşmaktaydı (22). Çalışmaya en az 2 aydır klinik açıdan ötimik olan, 6 aydır tek ya da çoklu mizaç dengeleyici ilaç kullanan ve lityum, karbamazepin, valproik asit düzeyleri terapötik aralıkta olan hastalar alındı. Yapılan görüşmeden elde edilen verilerin doğruluğu açısından ötimik dönemdeki hastalar çalışmaya alındı. Sağaltıma dirençli veya ek tanısı olanlar, mizaç dengeleyicilerle birlikte ek ilaç (antipsikotik, anksiyolitik ve antidepresan) kullanan hastalar da çalışma grubuna dahil edildi. Olanzapin için 5 mg/gün ve ketiyapin için 300 mg/gün'ün üzerindeki dozlar antipsikotik ilaç dozu kabul edildi. Depo antipsikotik kullanan hastalar ayırtılmaksızın çalışmaya dahil edildi. Koruyucu sağaltım süresi en az 6 ay olan ve ilaç kesimi ya da ilaç düzeninde değişiklik ile sonlanan her koruma dönemi ayrı bir dönem olarak değerlendirildi. Böylece çalışmaya alınan 100 hastanın toplam 153 koruma dönemi değerlendirildi.

Demans ve parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalığı olanlar, lupus ve kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik süregelen hastalığı olanlar ve mental retardasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İki hasta aktif hastalık döneminde olduğu için, bir hasta mental retardasyonu olduğu için ve bir hasta multiple sklerozu olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 50 kadın, 50 erkek hastayla çalışmaya devam edildi.

Psikiyatrik görüşme öncesinde çalışmayla ilgili yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılarak hastaların yazılı onamları alındı. Çalışmayla ilgili etik kurul onayı Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alındı.

### Kullanılan Ölçek ve Formlar

Çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İUB Birimi tarafın-

dan hazırlanan ve 165 sorudan oluşan “Hasta Kayıt ve İzleme Formu”, DSM-IV Eksen I bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyonu Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ) ve Koruyucu Sağaltımı Değerlendirme Ölçeği (KSDÖ) hastayla yapılan görüşme sırasında araştırmacı tarafından uygulandı. Her hastayla yalnız bir görüşme yapıldı, yaklaşık bir buçuk saatte ve tek oturumda tamamlandı. Çalışmaya katılan hastalar görüşme sırasında YMDÖ ve HDDÖ kullanılarak ötimik dönemde olup olmadıkları ve SCID-I kullanılarak ek tanı açısından değerlendirildi.

### **Hastalık Gidişini ve Koruyucu Sağaltıma Yanıtı Değerlendirme Ölçütlerinin Tanımlanması**

Klinik gidişini değerlendirmede kullandığımız bazı ölçütler Baldessarini ve ark.’nın İUB hastalarında sağaltım öncesi gidişle, koruyucu sağaltım yanıtları arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında kullandıkları bazı ölçütlerden modifiye edildi (23).

1- Yüzde (%) hastalık süresi: Bir yılın % kaçının hastalıkla geçtiğini gösterir. (Hastalar, yakınları ve dosya kayıtlarından elde edilen veriler eşliğinde hafta olarak hesaplandı) Koruyucu sağaltım öncesi ve sonrası arasındaki fark sağaltıma yanıt ölçütü olarak değerlendirildi.

2- Dönem sayısı/Yıl: Bir yılda geçirilen hastalıklı dönem sayılarının yıla oranını gösterir. Koruyucu sağaltım öncesi ve sonrası arasındaki fark sağaltıma yanıtı gösterir. Mani/yıl şeklinde yıllık mani, depresyon/yıl şeklinde yıllık depresyon oranı saptanabilir.

3- Sağaltım ile iyilik süresi: Koruyucu sağaltıma başladıktan sonraki ilk döneme kadar geçen süreyi gösterir (ay olarak hesaplandı).

4- Koruyucu sağaltım sırasında yeni dönemi olmayan hasta sayısı

5- En uzun ilaç kullanım süresi: Koruyucu dönemler arasında koruyucu ilacın en uzun kullanıldığı süre

Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMD), 11 maddeden oluşmakta ve her biri 5 aşamalı belirti şiddeti ölçmektedir (24). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında iç tutarlılık katsayısı %79 olarak bulunmuş, çalışmacıların ölçek maddeleri arasındaki fikir birliği %63.3-%95.5, kappa değerleri 0.114-0.849 arasında bulunmuştur (25).

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), depresyonun

düzeyini ve şiddetini ölçer. Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir (26). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (27).

DSM-IV Eksen I bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I), DSM-IV’e göre psikiyatrik tanuların konmasında yaygın olarak kullanılan yapılandırılmış klinik bir görüşme ölçeğidir. First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından Türkçe’ye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (28,29).

Koruyucu Sağaltımı Değerlendirme Ölçeği, Grof ve ark. tarafından koruyucu sağaltıma yanıtı değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçektir. Koruyucu sağaltımın hastalık seyri üzerindeki iyileştirici etkisini, klinik faktörleri de hesaba katarak değerlendiren bir ölçektir. A puanı o sırada uygulanan tedavi yanıtını, B puanı ise gözlenen yanıtın uygulanan tedaviye mi yoksa spontan bir iyiliğe mi bağlı olduğunu gösterir. A puanı koruyucu sağaltım sırasında geçirilen duygudurum dönem sıklığını 0 ile 10 puan üzerinden değerlendirmektedir. B puanı ise 5 maddeden oluşur ve her maddeye verilen yanıtı 0,1 ya da 2 puan verilir. B1 puanı koruyucu sağaltım öncesi dönem sayısını, B2 puanı dönem sıklığını değerlendirir. Bu iki maddeden alınan puanların yüksek olması hastanın etkin sağaltım görmediği durumda morbidite riskinin de yüksek olacağını gösterir. B3 puanı koruyucu sağaltımın süresini ölçer. Bu yolla düzelmenin; ilaçtan bağımsız, hastalığın doğal seyri-ne bağlı olup olmadığı değerlendirilir. B4 puanı koruyucu ilaca uyumu değerlendirir. B5 puanı ise ek sağaltım kullanımını ve düzelmenin ek sağaltıma bağlı olup olmadığını değerlendirir. B puanı, her alt maddeden alınan puanların toplamıyla saptanır. Ölçeğin toplam puanı A puanından B puanının çıkarılmasıyla hesaplanır. Toplam puan maksimum 10, minimum 0 olabilir. Toplam puan yükseldikçe gözlenen iyiliğin kullanılan koruyucu ilaca bağlı olduğu anlaşılır. A puanının 5’ten fazla olması sağaltıma %50 yanıt verme olarak kabul edilirken toplam puanın 7 ve üstü olması tam yanıt kabul edilmektedir (21,30).

### **İstatiksel Analiz**

Tüm istatiksel değerlendirmeler SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin sıklıklarının ve oranlarının karşılaştırılmasında; Ki-kare, gerekli yerlerde Fisher Kesin Ki-kare testi uygu-

landı. İki grubun sürekli değişkenlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında; t testi (gerektiğinde eşleştirilmiş t testi versiyonu) parametrik varsayımların sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sosyodemografik veriler ve kullanılan ilaçlarla ilgili tanımlayıcı istatistikler de sunulmuştur. Çalışmada istatistiksel anlamlılık değeri olan alfa 0.05 olarak alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 100 hastanın 50'si (%50) kadın, 50'si (%50) erkekti. Hastaların yaşları 18-65 arasında, ortalama 35.5±11.7 idi. Kadınların yaş ortalaması 34.9±11.1, erkeklerin ise 36.1±12.4 idi. Hastaların %80'i lise veya yüksek öğrenim diplomasına sahipti. Hastaların %96'sı çalışıyor, %51'i evli ve %91'i çekirdek aile içinde yaşıyordu.

Hastaların en sık İUB tip I tanısıyla izlenmekte olduğu gözlemlendi (Kadınların %78'i, erkeklerin %84'ü). Hastaların %12'sinin çocukluk dönemi psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Hastalarda en sık görülen ek tanılar alkol-madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı (%37), yaygın anksiyete bozukluğu (%21) ve kişilik bozukluğu (%15) idi. Dönem ve gidiş özellikleri incelendiğinde hastalığın kadınlarda daha

çok depresif dönem (%40) ile erkeklerde ise manik dönem (%52) ile başladığı gözlemlendi. Hastalığın uzun dönemdeki seyrinde ise en sık şiddetli ve psikotik özellikli seyrettiği (%55), dönemler arasında tam düzelme olduğu (%58), dönemler arasında kadınların daha çok belirtisiz olduğu (%50), erkeklerinse hafif hastalık belirtileri (%60) taşıdığı gözlemlendi. Hastaların çoğunda dönem örüntüsü düzensizdi (p=0.039), %27'sinde manik kayma öyküsü vardı ve %60'ı ek bir sağaltıma gereksinim duymaktaydı. Hastaların %19'unda özkıyım girişimi vardı ve %12'si bu girişimi depresif dönemde gerçekleştirmişti. Hastaların genel klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Çalışmaya alınan 100 hastanın toplam 153 koruma dönemi incelendiğinde ise bu dönemlerde tek başına ya da antipsikotik ile birlikte en yüksek oranda (%43.58) kullanılan mizaç dengeleyici ilaç lityumdu. En az tercih edilen ilaç ise karbamazepindi (%4.48). 153 koruma döneminin %30.75'inde tek bir duygudurum dengeleyici ilaç kullanılırken %52.5'inde herhangi bir duygudurum dengeleyici ile antipsikotik ilaç birlikte kullanılmıştı. Koruma dönemleri sırasında kullanılan ilaçların dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Koruyucu ilaç sağaltımının hastalığın klinik ve gidişi

**Tablo 1: Hastaların genel klinik özellikleri**

	Kadın		Erkek		$\chi^2/t$	p
	%	n	%	n		
Hastalık süresi (yıl)	11.5±8.46		11.6±7.91		-0.031	0.976
Tanı					0.585	0.414
BPB I	78	39	84	42		
BPBII	22	11	16			
Hastalık başlangıç yaşı	23.6±8.57		24.9±10.6		-0.651	0.516
Koruyucu sağaltım başlama yaşı	28.3±9.26		29.6±11.9		-0.591	0.556
Latans süresi	4.64±5.41		4.91±6.72		-0.221	0.825

**Tablo 2: Koruma dönemlerinde kullanılan ilaçların dağılımı**

	%	n	Toplam	
			%	n
Lityum			43.58	68
Yalnız Lityum	14.1	22		
Lityum + Antipsikotik	29.48	46		
Valproik Asit			28.19	44
Yalnız Valproik Asit	12.17	19		
Valproik Asit +Antipsikotik	16.02	25		
Karbamazepin			11.53	18
Karbamazepin	4.48	7		
Karbamazepin+Antipsikotik	7.05	11		
Kombine DDD kullanımı			14.74	23
Kombine DDD	7.05	11		
Kombine DDD+Antipsikotik	7.69	12		

üzerinde genel olarak olumlu bir etkisi söz konusuydu. Koruyucu sağıltım sonrası ilk döneme kadar geçen süre ortalama 13.32±30.7 (range=0-244) aydı. Toplam dönem sayısı, dönem sıklığı ve hastalıkla geçirilen süre gibi ölçütlerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu gözlemlendi. Sadece karma dönem sayısında anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Koruyucu sağıltım sonrasında 80 koruma dönemi boyunca hastalar yeni bir duygudurum dönemi yaşamamıştı. Koruyucu sağıltımın klinik ve gidiş özellikleri üzerine etkisi Tablo 3'te gösterildi.

Tüm gruplarda yer alan hastalarda koruyucu sağıltıma kısmi yanıt oranlarının çok yüksek olması dikkat çekiciydi. Koruyucu sağıltıma en iyi yanıt veren dönemlerin monoterapi mizaç dengeleyici (%30.7) grubu olduğu gözlemlendi (tam yanıt verme %43.8, kısmi yanıt verme %97.9). Buna karşılık valproik asit+antipsikotik ve karbamazepin+antipsikotik gruplarında yer alan hastaların hiçbiri koruyucu sağıltıma tam yanıt vermemişti. Koruma dönemlerinin değerlendirme sonuçları Tablo 4'te gösterildi.

**Tablo 3: Koruyucu sağıltımın klinik ve gidiş özellikleri üzerine etkisi**

	Koruyucu sağıltım öncesi (ort±SD)	Koruyucu sağıltım sonrası (ort±SD)	t	P
Toplam dönem sayısı	3.16±2.86	0.97±1.48	9.02	<0.001*
Toplam manik dönem sayısı	1.34±1.47	0.21±0.52	9.75	<0.001*
Toplam hipomanik dönem sayısı	0.95±2.43	0.49±1.09	2.33	0.021**
Toplam depresif dönem sayısı	0.78±1.07	0.22±0.56	6.25	<0.001*
Toplam karma dönem sayısı	0.17±0.51	0.06±0.26	2.59	0.010**
Toplam dönem sayısı/yıl	1.42±1.04	0.33±0.52	11.91	<0.001*
Manik dönem sayısı/yıl	1.08±0.98	0.27±0.57	8.76	<0.001*
Depresif dönem sayısı/yıl	0.27±0.44	0.07±0.23	5.31	<0.001*
Karma dönem sayısı/yıl	0.31±0.10	0.03±0.18	0.231	0.817
Hastalıkla geçen süre (%)	31.90±25.35	4.10±7.37	13.24	<0.001*
Hastanede yatış sayısı	1.14±1.44	0.237±0.633	8.44	<0.001*
Hastanede kalış süresi	5.36±7.91	1.12±2.98	6.99	<0.001*

\*p<0.001, \*\*p<0.05

**Tablo 4: Koruma dönemlerinin koruyucu sağıltımı değerlendirme ölçeği puanları**

			Toplam puan ortalaması (ort SD)	Toplam puanın 7 ve üzerinde olduğu dönem sayısı		A puanı ortalaması (ort SD)	A puanın 5'in üzerinde olduğu dönem sayısı	
	%	n		%	n		%	n
Lityum	14.1	22	6.23±2.38	45.5	10	8.18±1.65	100	22
Valproik Asit	12.17	19	6.05±2.04	47.4	9	8.16±1.34	100	19
Karbamazepin	4.48	7	5.43±2.93	28.6	2	7.43±1.81	85.7	6
Lityum+Antipsikotik	29.48	46	3.02±1.79	2.2	1	6.65±1.21	95.7	44
Valproik asit+Antipsikotik	16.02	25	3.44±1.55	0	0	6.80±1.22	100	25
Karbamazepin+Antipsikotik	7.05	11	2.73±1.95	0	0	6.00±1.41	90.9	10
Kombine DDD	7.05	11	6.18±1.25	5.45	5	7.45±1.50	100	11
Kombine DDD+Antipsikotik	7.69	12	4.00±2.08	8.3	1	6.58±1.88	83.3	10

**Tablo 5: Gidiş özelliklerinin koruyucu sağıltıma etkisi**

	Toplam puan>7	Toplam puan<7	t/p	A puanı >5	A puanı <5	t/p
Hastalık Başlangıç yaşı	26.03±11.20	23.57±8.53	t=-1.301 p=0.195	24.06±9.19	23.14±6.61	t=-0.261 p=0.795
Koruyucu sağıltım başlama yaşı	31.53±10.54	27.15±9.62	t=-2.144 p=0.034	28.04±10.03	25.85±6.79	t=-0.569 p=0.570
Latans süresi	5.55±7.37	3.73±4.98	t=-1.583 p=0.115	4.12±5.57	2.81±3.95	t=-0.613 p=0.541
Geçirilen toplam dönem sayısı	5.07±3.05	5.88±3.94	t=1.023 p=0.308	5.61±3.78	8.42±3.35	t=1.933 p=0.055

Hastalık başlangıç yaşı, koruyucu sağaltım başlama yaşı, latans süresi ve geçirilen toplam dönem sayısının sağaltıma yanıt üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 5)

Dönem yineleme nedenleri incelendiğinde en sık ilaç aksatma (%17.3), mevsimsellik (%14.7) ve stres etkeni (%14.1) yer almaktaydı.

## TARTIşMA

Yıllar içerisinde koruyucu sağaltıma yanıtı ölçme ve değerlendirme yöntemleri değişkenlik göstermiş, yanıtta etki edebilecek ya da yanıtı ölçebilecek nesnel, geçerliği ve güvenilirliği yüksek olan ölçekler geliştirilmeye çalışılmıştır. İlk yapılan çalışmalarda dönem süresi, dönem sayısı ve dönem şiddeti gibi ölçütler kullanılırken giderek dönem sayısı/yıl (toplam dönem sayısı/yıl, mani/yıl, depresyon/yıl), % hastalık süresi, ilk döneme kadar geçen süre ve koruma altındayken yeni dönem yaşamayan hasta sayısı gibi daha ayrıntılı ölçütler kullanılmaya başlanmıştır (24).

Yukarda belirtilen ölçme yöntemleri ışığında çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde koruyucu sağaltımın hastalığın kötü seyri üzerinde tartışmasız olumlu etkisi göze çarpmaktadır. Korumada kullanılan ilaç ya da ilaçların türüne bakılmaksızın karma dönem dışında hem toplam dönem sayıları hem de yıla düşen dönem sayılarında anlamlı bir düşme olduğu gözlemlendi. Hastalıkla geçen süre (%) ölçütündeki anlamlı düşme ise hem dönem süresinin hem de dönem sıklığının azaldığını düşündürdü. Literatürde de konuyla ilgili benzer sonuçlar mevcuttur. Ortalama 4.2 yıl koruyucu sağaltım süresi sonrasında hastalıkla geçen süre %22'ye, yıllık dönem oranı 0.93'e düşmüştür (23). Yeni bir dönem geçirme oranının lityum koruması ile %32, valproik asit koruması ile %18 oranında azaldığı bildirilmiştir (8).

KSDÖ sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, mizaç dengeleyici ilaçların aldığı toplam puanların oldukça düşük olduğu görülmekteydi (Tablo 4). Bu duruma mizaç dengeleyicilere antipsikotik tedavi ekleme sıklığının birimimizde yüksek olmasının yol açtığı kanaatindeyiz. Üçüncü basamak bir poliklinik olması nedeniyle periferde yanıt alınamayan olguların sevk edilmeleri sağaltıma daha güç yanıt veren olguların çalışmaya katılmalarına neden olmuş olabilir. Mizaç dengeleyicilere tek tek bakıldığında tam yanıt oranları; lityum kullanılan dönemlerde

%45.5, valproik asit kullanılan dönemlerde %47.4 ve karbamazepin kullanılan dönemlerde %28.6 idi. Kısmi yanıt oranları ise lityumda %100, valproik asitte %100 ve karbamazepinde %85.7 idi. Ancak yine de bu oranların geçmişte yapılmış bir başka çalışmanın oranlarından yüksek olması sevindiriciydi. Garnham ve ark'nın yaptığı çalışmada tam yanıt oranları; lityumda %30, valproik asitte %13 ve karbamazepinde %0 iken kısmi yanıt oranları ise lityumda %58, valproik asitte %42 ve karbamazepinde %38'di (30).

Koruyucu tedavide ilk akla gelen ilaç lityumdur. Kontrollü klinik çalışmalarda doğal izlem çalışmalarına göre daha düşük düzeyde koruyucu etkinlik saptanması, aralıksız lityum kullanımına rağmen bir grup hastada koruyucu etkinliğin zamanla azalması, tüm lityum kullanan olguların ancak üçte birinde tam koruma sağlanması yıllar içerisinde lityuma olan inancı sarsmıştır (31-33). Ancak yine de lityum koruyucu tedavideki yerini günümüz koşullarında korumaya devam etmektedir (34). Bizim çalışmamızda da koruma dönemleri sırasında tercih edilen ilaçlar ve özellikleri incelendiğinde; en sık lityumun (%43.58) seçildiği, en az karbamazepinin (%11.53) seçildiği görüldü. Aslında karbamazepinin de İUB koruyucu tedavisinde olumlu sonuçlara yol açtığı bilinmektedir (35). Lityumun daha fazla seçilme nedeninin daha çok birimizin eğilimi olduğu kanaatindeyiz. Dikkat çeken bir diğer nokta ise mizaç dengeleyicilere sıklıkla bir atipik antipsikotığın eşlik ettiği ilaç kombinasyon oranının da oldukça yüksek olmasıydı (Tablo 2). Literatürde de atipik antipsikotiklerin koruyucu tedavide tek başına ya da kombine kullanım şeklinde giderek daha çok söz sahibi olduğu bildirilmektedir (36,37).

Hastalığın başlangıç yaşı, koruyucu sağaltıma başlama yaşı, latans süresi, geçirilen toplam dönem sayısı, mevsimsellik, hızlı döngünlük, dönem örüntüsü gibi diğer pek çok özelliğin koruyucu sağaltım yanıtı üzerine önemli bir etkisinin olmadığına saptanması çalışmamızın en ilginç sonuçlarındandı. Çalışmamızda, toplam 80 koruma dönemi sırasında hastalar hiç mizaç dönemi yaşamamıştı. Bu sonuç koruyucu sağaltımın özenli yapıldığı takdirde hastalığın gidişiyle ilgili iyi sonuçlar alınabildiğini gösterirken kendiliğinden dönem yineleme oranının yüksek olması halen hastalığın doğal seyrine karşı yapılan müdahalelerin yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

Bulgular değerlendirilirken çalışmanın kısıtlılıklarının

da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hem örneklem grubunun küçük olması hem de çalışmanın belli sosyokültürel düzeydeki toplum kesimine hizmet veren bir üniversite hastanesinde yapılmış olması elde edilen sonuçların İUB hastalarının tümüne genelleştirilmesini olanaklı kılmamaktadır. Ancak sonuçlar İUB’de “koruyucu sağaltım” kavramının halen geçerli olduğunu ve bu yolla hastalıkla geçen sürenin azaldığını göstermesi açısından dikkat çekicidir. İUB koruyucu sağaltım yanıtları üzerine yapılmış çok sayıda çalışma var olup halen aydınlatılmamış birçok soru bulunmaktadır. Hastalığın

gidişinde en az kullanılan ilacın etkinliği kadar hastaya ait pek çok biyolojik ve psikososyal faktörün rol oynaması koruyucu sağaltıma yanıtı değerlendirmeyi oldukça zorlaştırmaktadır. Koruyucu sağaltıma yanıtın doğru değerlendirilmesi hastaların klinik özelliklerine en uygun ilaç ya da ilaç kombinasyonlarının belirlenmesine katkıda bulunup, döngüsellüğün önlenmesine dolayısıyla işlevselliğın artmasına yardımcı olacaktır. Bu nedenle gelecekte hastalıkla ilgili en etkin ve doğru müdahalenin yapıpı yapılmadığını değerlendiren ölçütleri belirleyecek çalışmaların yapılması gerekmektedir.

### Kaynaklar:

1. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998;50:143-51.
2. Angst J. Comorbidity of mood disorders: a longitudinal prospective study. *Br J Psychiatry.* 1996;30:31-71.
3. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;48:445-57.
4. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness. *Soc Psychiatry Epidemiol.* 1995;30:213-9.
5. Simon G.E, Unutzer J. Health care utilization and costs among patients treated for bipolar disorder in an insured population. *Psychiatr Serv.* 1999;50:1303-8.
6. Coppen A, Noguera R, Bailey J. Prophylactic lithium in affective disorders. *Lancet.* 1972;275-9.
7. Hullin RP, McDonald R, Allsopp MNE. Prophylactic lithium in recurrent disorders. *Lancet.* 1972;1:1044-6.
8. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: A systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorder.* 2007;9:394-412.
9. 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. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1281-90.
10. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Ganocy SJ, Findling RL. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2005;162:2152-61.
11. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Dekte HC, Risser R, Baker RW, Chou JC, Bowden CL. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry.* 2006;163:247-56.
12. 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. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1281-90.
13. 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. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1480-91.
14. 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. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:626-37.
15. 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. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:95-101.
16. Tohen M, Chengappa KN, 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. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:62-9.
17. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relaps prevention in bipolar I disorder: 18 month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry.* 2004;184:337-45.
18. Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1246-52.
19. Suppes T, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Lazarus A. Maintenance treatment in bipolar I disorder with quetiapine concomitant with lithium or divalproex: a placebo controlled randomized multicenter trial (trial 1447C00127). *Bipolar Disord.* 2008;10(Suppl.1):S18-S24.
20. Vieta E, Eggen I, Persson I, Paulson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex as maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from an international, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. (Trial 126) Presented at the 20<sup>th</sup> ECNP Congress Vienna, 2007.
21. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, O'Donovan C, Alda M. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry.* 2002;63:942-7.

22. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV- TR). Washington D.C, 2000'den çeviri editörü: Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 2001.
23. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord.* 2003;5:169-79.
24. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133:429-35.
25. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2002;13:107-14.
26. Hamilton M.A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
27. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği: bazı psikometrik ve ICD-10 depresyon tanısı ile karşılaştırılması. 2. Bahar Sempozyumu, Poster Bildiri 1998.
28. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structred clinical interview for DSM IV clinical version (SCID-I/CV, Version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1997.
29. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı A, Köroğlu. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi. 1999;12:233-6.
30. Garnham J, Munro A, Slaney C, MacDougall M, Passmore M, Duffy A, O'Donovan C, Teehan A, Alda M. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: Results of a naturalistic observation study. *J Affect Disord.* 2007;104:185-90.
31. Markar HR, Mander AJ. Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *Br J Psychiatry.* 1989;155:993-1000.
32. Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Late non-response to lithium prophylaxis in bipolar patients: prevalence and predictors. *J Affect Disord.* 1996;39:39-42.
33. 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. *Am J Psychiatry.* 1998;155:30-5.
34. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S. The World Federation of Societes of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14:154-219.
35. Chen CH, Lin SK. Carbamazepine treatment of bipolar disorder:a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. *BMC Psychiatry.* 2012;12:47.
36. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 2012;14:51-65.
37. Bowden CL. The role of ziprasidone in adjunctive use with lithium or valproate in maintenance treatment of bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2011;7:87-92.