

Çocukluktan Ergenliğe İki Uçlu Bozukluk: Tanı Zorlukları ve Ek Hastalıklar Üzerine Bir Gözden Geçirme

Ayfer Orhan¹, Osman Abalı¹

ÖZET:

Çocukluktan ergenliğe iki uçlu bozukluk: Tanı zorlukları ve ek hastalıklar üzerine bir gözden geçirme

İki uçlu bozukluk; çökkün ve taşkın duygudurum arasında değişimlerle seyreden, etkilediği bireyi önemli ölçüde psikososyal işlevsellik kaybına uğratan süregelen psikiyatrik bir bozukluktur. Çocukluk çağı iki uçlu bozukluğu son zamanlarda sıklıkla incelenmeye başlanmış, erişkin çağda görülenden bazı klinik farklılıklar gösteren bir durumdur. Bu farklılıklar klinisyenleri çoğu zaman yanıltmakta ve tanı karmaşasına yol açmaktadır. Bu açıdan tanı tutarlılığı ve ek hastalıklarının iyi anlaşılması tedavi açısından önemli bir konudur. Özellikle ek hastalıklar ve farklı klinik görünüm-ler klinisyenlerin doğru tedavi stratejilerine ulaşmalarını engellemektedir. Bu yazıda çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk tanı tutarlılığındaki zorluklar ve ek hastalıklar gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: iki uçlu bozukluk, psikiyatri, ergen, çocukluk çağı, ek hastalık

Journal of Mood Disorders 2011;1(3):126-35

ABSTRACT:

Bipolar disorder from childhood to adolescence: A review about diagnostic difficulties and comorbidities

Bipolar disorder, the course of which shows alterations between depressive and elated moods, is a chronic psychiatric disorder impairing the patients' psychosocial functioning dramatically. Childhood bipolar disorder, which has recently begun to be researched, is a clinical condition that represents some differences than the adult type bipolar disorder. These differences mostly mislead the clinicians and cause diagnostic confusion. Therefore, diagnostic consistency and good understanding of co-morbid disorders are important from the treatment perspective. Particularly the comorbidities and various clinical presentations may prevent clinicians from reaching correct treatment strategies. Diagnostic consistency and comorbidities of bipolar disorder in children and adolescents were reviewed in this article.

Key words: Bipolar disorder, psychiatry, adolescence, childhood, comorbidity

Journal of Mood Disorders 2011;1(3):126-35

¹Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul- Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Ayfer Orhan, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, 34093 Çapa, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-414-2000/32271

Elektronik posta adresi / E-mail address: drayferorhan@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 6 Eylül 2011 / September 6, 2011

Bağıntı beyanı:

A.O., O.A.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

A.O., O.A.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Çocuk ve ergenlerdeki iki uçlu bozukluk (İUB) gidişatında, doğru tanı ve uygun tedavi ile işlevsellik kaybı azalmaktadır. Son zamanlarda hızla gelişen psikotrop tedavi seçenekleri, psikososyal müdahale çeşitleri prognozda önemli hale gelmiştir. Bu açıdan doğru tanı konması uygun tedavinin seçilmesinde birinci basamağı teşkil etmektedir. İrritabilite, uyku ihtiyacında azalma, hareketlilik artışı, dikkat sorunları, çok konuşma manik hecme esnasında sıklıkla görülmektedir. Ancak bu belirtiler birçok psikiyatrik bozuklukta da görülür. Örneğin çocukluk çağının en sık görülen davranışsal bozukluğu olan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda benzer belirtiler görülmektedir (1). Ayrıca davranım bozukluğu gidişatında, karşıt olma karşı gelme bozuklu-

ğunda da (KOKGB) bazı benzer belirtiler görülebilir (2,3). Madde kullanım bozukluğu olan ergenlerde de İUB'de görülen belirtilerden bazıları örtüşmektedir (4).

Klinik başvurulardaki en sık şikâyetlerin diğer psikiyatrik bozukluklarda da görülmesi hangi belirtinin hangi bozukluğun bir parçası olduğu konusunda daha dikkatli olmayı gerektirmektedir. Ayrıca sosyal bozulma, etkinlik ve aktivitelerde azalma, bazı düşünce bozuklukları (çaresizlik, nihilistik, suçluluk hezeyanları) psikotik veya psikotik olmayan depresif bozuklukta görülebildiği gibi şizofreni, şizoaffektif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda da görülebilmektedir (5,6). Yapılan bazı takip çalışmalarında ergenlik döneminde konulan İUB tanısının yıllar içinde değişebildiği görülmektedir. Bu çalışmalarda önde gelen klinik belirtilerin aslında başka bir bozukluğun klinik görünümü olduğu görülmüştür. Özellikle prepsikotik

süreçler ve psikotik bozukluklar zaman içinde farklı tanımlara kaymıştır (7). Bunun tam tersi olarak İUB tanısı konan çocuk ve ergenlerin de zaman içerisinde farklı tanımlara değişim gösterdiği görülmüştür (8). Klinik yaklaşımda tanı koydurucu belirtilerin bir bütünlük sağlaması gerekmektedir. Tek bir belirtinin iki uçlu bozukluğun bir parçası olduğu düşünülebileceği gibi başka bozuklukların gidişatında da görülebildiği göz önüne alınmalıdır. Tanı karmaşasını azaltmak ve ek hastalıkları doğru değerlendirmek için bu yazıda ayırt edici özellikler gözden geçirilerek klinisyenlere yardımcı olacak önemli konular vurgulanmıştır. Bu konuda güncel literatür ve pubmed verileri değerlendirilmiş, yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir. **Başlangıç ve Görülme Sıklığı**

DEHB çocukluk çağıının en sık görülen davranışsal bozukluk gösteren psikiyatrik hastalığı olup çalışmalarda sıklığı %5-10 arasında bildirilmektedir (9). İUB ise daha nadir olmakla birlikte %0.5-1 arasında görülmektedir (10-12). Şizofreni veya şizoaffektif bozukluk ise erken çocukluk çağında İUB ve DEHB'ye göre çok daha nadir görülmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalar İUB belirtilerinin daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başladığını göstermektedir. Leverich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre; İUB'nin %14'ü çocukluk çağında, %36'sı ergenlik, %32'si erken erişkinlik, %19'u ise geç erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır (13). Ayrıca erişkinlik döneminde İUB tanısı alan hastaların prodromal belirtilerinin, tanı konulmasından yaklaşık 10 yıl önce başladığı bildirilmektedir (14). Pavuluri ve arkadaşlarının gözden geçirme çalışmasında erişkin hastalarda yapılan geriye dönük çalışma sonuçlarına göre, hastaların %60'undan fazlasında İUB belirtilerinin 20 yaşından önce başladığı, %10-20'sinde 10 yaşından önce başladığı bildirilmiştir (15). İUB tanısı almış erişkinlerin %27.7'si 13 yaş öncesi başlangıçlı, %37.6'sı 13-18 yaş arası başlangıçlı olarak bulunmuştur (16). Bu çalışmalardan yola çıkarak İUB başlangıç belirtilerinin çocukluk döneminde görülmesi muhtemel olup tanı ergenlik ve erken erişkinlik döneminde daha çok kesinleşmektedir. Belirtileri değerlendirirken başlangıç yaşının ve görülme sıklığının göz önünde tutulması gerekir. Başlangıç yaşı, DEHB belirtilerini ayırt etme açısından önemli bir ölçüt olup DEHB belirtilerinin 7 yaşından önce başlaması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. DEHB belirtilerinin erken yaşta başlaması ve süregelen gidişli olması İUB vakalarının ise daha geç dönemde başlayıp dönemsel özellikler göstermesi ayırt

edici bir özelliktir. Benzer olarak psikotik bozuklukların da ergenlik ve erken erişkinlik döneminde sıklıkla başlaması göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik Özellikler ve Ayırt Edici Belirtiler

İUB'nin çocuk ve ergenlerdeki belirtilerinin erişkinlerdekinden farklılık gösterdiği bazı klinisyenlerce savunulmaktadır. Çocuk ve ergenlerde İUB tanısı koymada hangi belirtilerin kullanılması gerektiği halen tartışmalı bir konudur. Klinik başvurularda birçok çocuk ve ergen, İUB Tip I için DSM-IV ölçütlerini tam olarak tanısal açıdan karşılamamaktadır (17,18). Örneğin Amerika'da yapılmış, çocuk ve ergen psikiyatristlerinin İUB tanısı koymada hangi belirtileri kullanmakta olduğunu araştıran bir çalışmada; duygudurum oynaklığı, büyülenme (grandiyozite), öforik ve taşkın mizaç belirtileri ve ailede İUB öyküsünün dikkate alındığı gösterilmiştir. Aynı çalışmaya göre klinisyenlerin %39.6'sı DSM-IV ölçütlerini kullanmaktadır (19). Ergenlerde İUB tanısı koymak için bazı araştırmacılar okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni ölçeği (K-SADS, schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children), Washington Üniversitesi çocuk ve gençler için duygulanım bozuklukları ve şizofreni ölçeği (WASH-U-KSADS, WWashington University in St. louis kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia) yarı yapılandırılmış ölçeklerini kullanmaktadır. Çocuk ve gençlerde davranış değerlendirme ölçeği (CBCL, children behavior check list), çocuk bipolar ölçeği (CBQ, child bipolar questionnaire) risk grubundakileri ve İUB tanısı almış hastaları boyutsal değerlendirme amaçlı kullanılan ölçeklerdir (20-25). Diğer çalışmalarla desteklendiği takdirde çocuk ve gençlerde davranış değerlendirme ölçeği-pediyatrik bipolar bozukluk fenotipinin (CBCL-PBD children behavior check list-pediyatrik bipolar disorder phenotype) İUB geliştirme riski yüksek olan çocukları tanımlamada faydalı olabildiği düşünülmektedir (26). Başka bir araştırmaya göre ise; CBCL ve CBCL-PBD göstermektedir ki İUB tanılı çocuklar sağlıklı olanlara ve başka psikopatolojisi olan çocuklara göre daha ciddi psikopatolojik belirtiler sıklığı göstermekte fakat kesin tanı koymak için DSM-IV tanı ölçütlerinin yerini alacak kadar yararlı olamamaktadır (27).

Biederman ve arkadaşları, öforik duygudurum ve büyülenme eşlik etsin ya da etmesin ciddi patlayıcı sinir-

lilik ve maninin diğer belirtilerini içeren çocukları erken başlangıçlı iki uçlu fenotipi olarak tanımlamaktadır (28). Geller ve Leibenluft'a göre ise büyüklenme ve taşkın duygudurum İUB'ye özgü belirtilerdir (29-31). Sadece iritabilitenin olduğu mani özellikle çocuklarda görülürken, taşkın duygudurumun olduğu mani seyrekir (32). Dönemsel gidişli çocukluk çağı İUB'de öforik duygudurum sık iken, süregelen gidişli İUB'de iritabl mizaç daha sık olarak bulunmuştur (33). Wozniak ve arkadaşlarının çalışma sonucuna göre pediatrik İUB tanısı koyarken iritabilite klinisyenlere öforik mizaçtan daha çok yardımcı olabilir (34).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada çocuk ve ergenlerde öforik mizaç ve dönemsel gidiş nadir olarak bulunmuştur. Bu sonuç diğer çalışmalar ile uyumlu olup çocuklarda dikkat edilmesi gereken ayırt edici bir özelliktir. Mizaç fenomenoloji genellikle karışık disforik, duygusal fırtınalar ve öfke patlamaları şeklindedir (35). Egeland ve arkadaşları İUB tanısı almış erişkin hastaların özgeçmişini sorguladığında; en sık depresif mizaç olmak üzere yorgunluk, öfkeyi kontrol edememe, tartışmaya yatkın olma, uyku ihtiyacında azalma, sık ağlama, aşırı kaygılı olma, somatik yakınmalar, inatçılık, kendini diğerlerinden üstün görme gibi belirtilerin olduğunu tespit etmişlerdir (14).

Leibenluft ve arkadaşları çocukluk çağı iki uçlu bozukluk (ÇÇİUB) hastalarını dar, orta ve geniş fenotip olmak üzere üç kategoriye ayırmışlardır. Dar fenotipte ana belirti taşkın duygulanım veya büyüklenme olmak üzere mani ve hipomani için süre ölçütlerini ve diğer DSM-IV tanı ölçütlerini tamamen karşılamaktadır. Orta fenotip ikiye ayrılır: birincisi ana belirtileri gösterir ama 1-3 gün sürer, ikincisi ise süre ölçütlerini karşılar ama taşkın duygulanım olmadan dönemsel iritabilite göstermektedir. Geniş fenotip de büyüklenme veya öforik duygudurumu içermeyen dönemsel olmayan ağır iritabilite ve aşırı uyarılmışlık belirtileri ile dar fenotip belirtilerini gösteren hasta grubunu içerir (29). Bu açıdan KOKGB, DEHB ve davranım bozukluğu tanısı konan çocukların İUB'nin geniş fenotipi ile karışma ihtimalini göz önüne almak gerekir. Klinik semptomatoloji ve belirti dışı vurumu olarak benzerlikler bulunmaktadır.

Leibenluft ve arkadaşlarının tanımladığı geniş fenotip ölçütlerine uyan çocuklar DSM-IV ölçütleri açısından çoğunlukla başka türlü adlandırılmayan iki uçlu bozukluk (BTA-İUB) tanısı almaktadır. Çocukluk ve ergenlik

döneminde İUB belirtileri DSM-IV tanı ölçütlerini tam olarak karşılamadığı için BTA-İUB tanısı alması ihtimali daha yüksektir. Bu açıdan BTA-İUB grubu çocukların iyi tanımlanması gerekir. National Institute of Mental Health'in (NIMH) desteklediği gençlerde iki uçlu bozukluğun gidişatı ve sonuçları (COBY) adlı çalışmada sadece hastalığın klinik görünümünü değil, iki uçlu yelpazesinde yer alan bozuklukları olan çocuk ve ergenlerde aile hikayesi ve uzun dönem gidişatı da değerlendirmekte, aynı zamanda BTA-İUB tanısı için dayanak noktası sağlamaktadır (17,36). BTA-İUB için COBY ölçütlerini şöyle tanımlanmıştır (17).

DSM-IV, İUB TipI ve İUB TipII tanı ölçütlerini tam olarak karşılamayan ama klinik olarak belirgin çökkün, taşkın veya iritabl duygudurum dönemleri olan çocuk ve ergenlerde, bu belirtilere ek olarak;

1. Anormal duygudurumun başlangıcıyla açıkça bağlantılı olan iritabl duygudurum ise üç tane DSM-IV mani belirtisi, değilse iki tane DSM-IV mani belirtisi olmalıdır.
2. İşlev düzeyinde belirgin bir değişiklik olmalıdır.
3. Duygudurum değişikliklerinin ve belirtilerin süresi 24 saatlik zaman içinde en az 4 saat sürmelidir.
4. Hastanın hayatı boyunca en az 4 gün süren duygudurum, belirti, süreklilik ve işlevsellikte bozulma olmalıdır.

BTA-İUB tanı ölçütleri daha fazla aydınlatılana kadar COBY tanımlamaları kliniklerde kullanılabilir (18). Uzun dönemde farklı sınıflama ölçütlerine göre değerlendirildiğinde sıklığın artacağı öngörülebilir.

Taşkın duygudurum ve azalmış uyku ihtiyacı, büyüklenme, düşünce uçuşmaları, hiperseksüalite ÇÇİUB'yi DEHB'den ayıran en önemli belirtilerdir. Taşkın duygudurum ve azalmış uyku ihtiyacı DEHB ve ÇÇİUB için en erken ayırt edici ölçütlerdir, 3 yaş gibi erken dönemde ayırt etmeye yardımcı olurlar. Fakat hiperaktivite, çok konuşma, dürtüsellik ve dikkat eksikliği belirtileri her iki grupta benzerdir (1,37). Her ne kadar örtüşen belirtiler olsa da İUB'li çocuklarda aşırı cinsellik, taşkın mizaç, büyüklenme, düşünce uçuşmaları ve dönemselliğin olması ayırt edici özellikler olarak göze çarpmaktadır. Küçük yaşlarda bu ayrımın gelişimsel özellikler nedeni ile daha dikkatli yapılması gerekmektedir. Ayrıca hiperaktivite zemininde gelişen İUB belirtilerinin daha dikkatli takip edilmesi önemli bir konudur. Özellikle dönemsellik ve aşırı cinselliğin eşlik ettiği DEHB'li çocuklarda iki uçlu-

luk ayrıca akla gelmelidir. Ailesel İUB öyküsü olan DEHB'li çocuklar ise İUB geliştirme riski en yüksek olması sebebi ile daha dikkatli takip edilmelidir.

Şiddetli duygudurum düzensizliği (Severe mood dysregulation, SMD) son zamanlarda tanımlanmış önemli bir duygudurum özelliğidir. Özellikle olumsuz uyarılara karşı aşırı tepki, süregelen irritabilite ve diğer aşırı uyarılmışlık belirtileri gösteren çocuklarda tanımlanmaktadır. Leibenluft ve arkadaşları araştırmalarında SMD ölçütlerini şöyle tanımlamışlardır(38).

İçleme Ölçütleri

1. Yaş aralığı 7-17, belirtilerin başlangıcı 12 yaştan önce olmalıdır.
2. Anormal duygudurum (özellikle öfke veya üzümlük) günün en az yarısında bulunmalı ve çocuğun çevresindekiler tarafından fark edilebilecek şiddette olmalıdır.
3. Aşırı uyarılmışlık belirtilerinden en az üçü (uykusuzluk, ajitasyon, konsantrasyon güçlüğü, düşünce uçuşması, basınçlı konuşma, araya girme) olmalıdır.
4. Yaşlılarıyla kıyaslandığında, çocuğun olumsuz duygusal uyarılara karşı tepkisi sözel ve davranışsal olarak belirgin derecede artmıştır. Çocuğun engellenmeye karşı artmış bir şekilde öfke nöbeti (yaş ve/veya sebep olan olayla uyumsuz) geçirmesi, öfkesini sözel olarak göstermesi, insanlara veya eşyalara karşı saldırganlığı buna örnektir. Bu tür durumlar ortalama olarak haftada en az 3 kez olmalıdır.
5. madde 2,3,4' teki belirtiler halen bulunmalı ve 2 aydan fazla belirtisiz bir dönem olmadan en az 12 ay sürmelidir.
6. Belirtiler en az bir ortamda ağır seyretmelidir. Ek olarak, ikinci bir ortamda en azından hafif düzeyde belirtiler olmalıdır.

Dışlama Ölçütleri

1. Taşkın duygudurum, büyülenme, dönemsel olarak azalmış uyku ihtiyacı gibi kardinal İUB belirtilerinden herhangi biri varsa,
2. Belirtiler 4 günden uzun süren farklı dönemlerden oluşuyorsa,
3. Şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, otizm veya travma sonrası stres bozukluğu ölçüt-

leri karşılanıyorsa,

4. Geçmiş 3 ay içinde madde bağımlılığı ölçütlerini karşılanıyorsa,
5. IQ<70 olması durumunda,
6. Belirtiler bir ilacın doğrudan fizyolojik etkilerine, genel tıbbi ya da nörolojik bir duruma bağlı oluşuyorsa hasta çalışma grubuna alınmamıştır.

Great Smoky Mountains çalışmasında SMD özelliği gösteren ergenlerde en sık eksen I tanısı olarak DEHB, ikinci en sık tanı olarak ise davranım bozukluğu konmuştur. Aynı izlem çalışmasında ortalama yaşları 10 olan SMD özelliği gösteren grupta, diğer gruba oranla 20 yaşlarına geldiklerinde depresif bozukluk daha çok görülürken (SMD+ grupta %7.8, SMD- grupta %2.2), İUB geliştirmedikleri görülmüştür (39). SMD olan ebeveynlerin çocuklarına kıyasla, dar fenotipli İUB tanılı ebeveynlerin çocuklarında ergenlikte İUB daha yüksek oranda görülür. SMD ve dar fenotip İUB farklı kavramlardır buna bağlı olarak çocuklukta dönemsel olmayan irritabiliteyi iki uçlu bozukluktan ayırmak gerekir (40). Dönemsel olmayan irritabilite İUB açısından tanı koymada belirleyici değildir. SMD halen tartışmalı olmakla birlikte DSM-V'te Disruptive Mood Dysregulation Syndrome olarak önerilmektedir.

İrritabilite çocuk ruh sağlığı kliniklerinde en sık saptanan bulgulardan biridir. Sık karşılaşılan bir sorun olmasına rağmen başka durumlarda da görülebilir. Bu açıdan İUB belirtisi olarak düşünülmesinin yanı sıra diğer durumlar ayrıca değerlendirilmelidir. İUB tanısı koyarken çoğunluk duygudurum varlığında üç mani belirtisi yeterli olurken, irritabl duygudurum varlığında dört DSM-IV mani belirtisinin görülmesi gerekmektedir. Özellikle aile içinde sınır sorunları sonucunda, KOKGB'de, davranım bozukluğunda ve DEHB'nin dışavurumu olarak irritabilite görülebilir. Anksiyete bozukluklarında veya artmış ergenlik dönemi sorunlarında irritabilite kısa süreli görülebilir. Sürekli engellenen ve kaotik bir aile içinde bulunan çocuklarda da kısa süreli irritabilite görülebilir. Cinsel gelişme sürecinin biyolojik ve psikolojik olarak çok hızlı olduğu ergenlik döneminde bazen uygunsuz cinsel içerikli davranışlar görülebilir. Aşırı cinsellikten ayırt etmek için bu açıdan dikkat edilmelidir. Kimlik algısının yoğun bir şekilde değiştiği ve şekillendiği ergenlik döneminde kendi kimliğini ortaya koyan davranışlar büyülenme ile karışabilir. Aşırı güven içeren davranışlar ile büyülenme ayırt edilmelidir. Ayrıca çocukluk çağında rol model olarak algılanan ve

özdeşim yapılan güç, başarı modelleri olabilir. Bunların belli bir ölçüde olması doğal gelişimin bir parçası olarak görülmeli ve İUB tanısı açısından belirti olarak kabul edilmemelidir. Belirgin, süregelen ve işlevsellik kaybı oluşturan belirtilerin dikkate alınması gerekir.

İUB tanısı almış 17 yaş ve altı ergenlerin %46.5'inin daha önce depresif bozukluk tanısı aldığı, %36.7'sinin yıkıcı davranış bozukluğu tanısı aldığı ve sıklıkla antidepresan (%48.5), duygudurum koruyucu (%33.8) uyarıcı (%33.0) ve antipsikotik (%21.9) reçete edildiği görülmüştür (41). Major depresif bozukluk geçirmekte olan ergenler sıklıkla olması gerekenden daha az İUB Tip II tanısı almaktalar, bu açıdan hipomani ölçütleri geçmiş ve şimdiki dönem olarak iyi sorgulanmalıdır (42). Perlis ve arkadaşlarının çalışmasına göre ergenliğinde depresyon tanısı alan hastaların %25-33'ü en sonunda manik atak geçirmektedir (16). Çalışmalar göstermektedir ki depresyon belirtileri olan ergenler İUB olma ve sonrasında İUB geliştirme açısından mutlaka değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.

Tedavide Dikkat Çeken Özellikler

İUB tanılı veya İUB için ailesel olarak yüksek risk grubunda olan çocuk ve ergenler secici erotonin gerialım engleyicilerinin (SSGE) tetiklediği maniye yatkın oldukları için ilaç başlandıktan sonra manik kayma açısından yakından takip edilmelidir (43). Ayrıca ilacın tetiklediği manik veya hipomanik atak geçiren çocuk ve ergenlerde İUB'ye yatkınlığın da göz önünde bulundurulması faydalı olacaktır. İlaça bağlı manik kayma duygudurum dengelenmesininin tam olmadığını göstermesi açısından önemli bir belirti olarak görülmelidir. Bu hastalarda SSGE veya diğer antidepresanları kullanırken daha dikkatli olmalı gerekirse duygudurum düzenleyici tek başına kullanılmalı, antidepresan kullanılması durumunda ise mümkün olan en düşük doz antidepresan kullanılmalıdır.

Önceki yıllarda uyarıcı ve antidepresan kullanımının erken yaş başlangıçlı İUB'ye neden olduğu desteklenmiştir. Farklı olarak ise erken dönemde mizaç düzenleyici kullanımının erken yaş başlangıçlı İUB'yi geçiktirebildiği gösterilmiştir (44). Erken dönem psikopatolojilerin uygun ilaç tedavisi ile düzenlenmesi geç dönem psikopatolojilerin oluşmasını engellemede veya geciktirmede rol oynadığı düşünülebilir. Bu açıdan depresyon veya mani ölçütlerini tam olarak karşılamasa da ortaya çıkan mizaç

bozukluğu belirtilerinin dikkatli takip ve tedavisi önemli görülmektedir.

Ekhastalıklar ve Takip Çalışmaları

Çocuk ve ergenlerde İUB en sık DEHB, anksiyete bozuklukları, davranım bozukluğu, KOKGB ve madde kullanım bozukluğu ile ekhastalık tanısı almaktadır. Ayrıca İUB olan ergenlerde diğer ruhsal hastalıklara sahip olanlara oranla daha fazla tıbbi hastalık (kalp hastalıkları, sindirim sistemi hastalıkları, nörolojik hastalıklar, kas-iskelet hastalıkları, kadın hastalıkları) görülmektedir (45).

İki uçlu bozukluğu olan çocukların %90'ında, ergenlerin %30'unda DEHB bulguları saptanmıştır (46). ÇÇİUB'de ergenlik döneminde başlayan İUB'ye göre DEHB ve KOKGB ekhastalığı ve hastalarda erkek cinsiyet oranı daha sıktır (47). DEHB tanılı yaş ortalaması 11 olan çocuklarda %11 oranında mani saptanmış ve 4 yıllık izlem sonunda mani oranı %12 olarak bulunmuştur (48). Bu çalışma sonucuna göre DEHB tanısı İUB için risk oluşturabilir. Başka bir çalışmada DEHB'ye ek olarak mani ölçütlerini karşılayan kişi sayısı 6 yıllık zaman içinde azamıştır (49).

DEHB ve İUB tanılı hastalar, yalnızca DEHB tanısı almış olanlara göre davranım bozukluğu, KOKGB, major depresyon ve anksiyete bozuklukları ile daha fazla ekhastalık alma eğilimindedir (50).

Türkiye'de yapılan iki çalışmada da; İUB ve DEHB hastalarında, sadece DEHB tanısı almış olanlara göre depresif bozukluk, KOKGB, panik bozukluk, içe kapanıklık, sosyal sorunlar, düşünce ve dikkat sorunları, saldırganlık anlamlı derecede yüksektir ve ailede İUB öyküsü daha fazla bulunmuştur (51,52). İUB tanılı 15-24 yaş arası hastaların yaklaşık yarısında anksiyete bozukluğu, madde kullanımı ekhastalığı veya intihar eğilimi bulunmuştur (53). İUB Tip II'de anksiyete bozukluğu ekhastalığı İUB Tip I ve BTA-İUB'ye göre daha sık görülür (17). İUB tanılı ergenlerde alkol ve madde kullanımı ve bağımlılığı, sigara kullanımı; DEHB, anksiyete bozuklukları ve davranım bozukluğundan bağımsız olarak artmıştır (54).

Psikotik özellikli İUB tanısı olanlarda, karma hecmeye varlığında, intihar davranışları ve ciddi depresif belirtileri olanlarda intihar dışı kendine zarar verme davranışları sıktır (çocukların %22'si ve ergenlerin %22'si) (55). İUB olan ergenlerde aile çevresi ve intihar düşüncesini araştıran çalışmada intihar düşüncesi olanların aile bağlarının zayıf olduğu, anne ile çatışma içine oldukları, önceki yıla

göre daha fazla stresli aile olayları olduğu kaydedilmiştir (56). İUB'de davranış sorunları ve üzerine eklenen depresyonlar, aile içi sorunları ve intihar riskini artırdığı için bütün aile bireylerinin hastalığın özelliklerini bilmesi ve tedavilere uyumları tedavinin önemli bir parçasıdır. Ayrıca neden sonuç ilişkisi içinde değerlendirildiğinde geçmişten gelen aile içi sorunlar, ailedeki rol karmaşası, aile işlevlerinin yetersiz olması İUB gidişatını olumsuz yönde etkilemekte ve daha yüksek intihar riski oluşturmaktadır. Klinisyenlerin bu konuya dikkat etmeleri yinelemelerin önlenmesi ve ölüm riski açısından faydalı olacaktır. Erişkin hastalardan farklı olarak daha fazla aile katılımı sağlanmalı ve tedavideki destekleyici rolü ağırlıklı olarak düşünülmelidir.

Ekhastalık açısından DEHB, anksiyete bozuklukları, davranım bozukluğu, madde kullanım bozukluğu, KOKGB dikkatle ele alınmalı ve İUB'de ekhastalığın da tedavisi sağlanmalıdır.

Bütün belirtilerin tam olarak ortaya çıkmadığı özellikle erişkinlik öncesine rastlayan dönemlerde İUB, psikotik bozukluk ve şizoafektif bozukluk bulguları çakışabilir bu sebeple doğru tanıyı koymak zor olabilir. Yapılan çalışmalarda tanıların zaman içinde değişim gösterebildiği ortaya çıkmaktadır. Psikotik bozukluk tanılı olan 59 çocuk ve ergen hastayı içeren grup 1-16 yıl takip edildiğinde şizofreni tanısı konulan 27 hastanın tanısı İUB olarak değişmiştir (57). Yaşları 12-20 arasında olan mani ya da karma hecme nedeniyle hastaneye yatmış 80 hasta ortalama 5 yıl sonra tekrar değerlendirilmiş ve bunlardan 8'nin tanısı şizoafektif bozukluk olarak, 11'nin tanısı da şizofreni olarak değişmiştir (58). 19 yaşından önce İUB Tip I tanısı alan ergenler, psikotik ve psikotik olmayan mani geçirenler, şizofreni ve İUB öncül belirtileri açısından değerlendirilmişler, buna göre; mani ve şizofreninin öncül belirtilerinin büyük ölçüde örtüştüğü görülmüştür (59). Bu çalışmada da ortak belirtilerin yanlış tanıyı artırdığı görülmüştür.

Hastalığın ergenlik döneminde başlaması, sanrı ve varsanı belirtilerinin, duygudurumla uyumlu veya uyumsuz psikotik özelliklerin görülme sıklığını artırmaktadır (60-62). Yetişkin yaş başlangıçlı İUB'ye göre paranoid ve büyüklük sanrıları daha fazla görülmektedir (63).

Birmaher ve arkadaşlarının 4 yıllık takip çalışmasında İUB hastalarının %81.5'i 2.5 yıl sonunda tamamen iyileşmişken, 1.5 yıl sonra %62.5'inde özellikle depresyon olmak üzere yinelemeler görülmüştür (64). Benzer bir çalışmada ergenlerin yaklaşık %87.7'sinde mani belirtileri

kaybolmuşken, sonrasında %73.3'ünde mani yinelemesi görülmüştür (65). 15 yıllık bir ileri dönük çalışma sonucunda; iki uçlu bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarında ergelikte major depresif hecme görülebilmekle birlikte depresyon başlangıç ve tekrarı yetişkin döneme kadar devam etmektedir. Ayrıca ergenlik öncesi dönemde mani belirtilerine rastlanmamıştır (66).

Boylan ve arkadaşlarının 138 erişkin iki uçlu bozukluk hastasını 3 yıl takip ettikleri bir çalışmada hastaların yaklaşık %31'inde birden fazla anksiyete bozukluğu, %55'inde en az bir anksiyete bozukluğu ekhastalığı olduğunu tespit etmişlerdir. En sık anksiyete bozukluğu yaygın anksiyete bozukluğu sonrasında panik bozukluk olduğu görülmüş (67). Türkiyede İUB Tip I erişkin hastalarda yaşam boyu en az bir anksiyete bozukluğu ekhastalığı yaklaşık %61 sıklıkta ve %27 oranında en sık obsesif kompulsif bozukluk ve özgül fobi bulunmuştur (68,69).

Zaman içinde İUB tipleri arasında değişim olabilir. Sırasıyla 2 ve 4 yıllık takip çalışmalarında İUB Tip II'nin %21 ve %25'i İUB Tip I'e, BTA-İUB'nin %20'si İUB Tip I'e, BTA-İUB'nin %10'u İUB Tip II'ye, diğer çalışmada BTA-İUB'nin %38'i İUB Tip I+II'ye dönüşmüştür (36,64). Dönüşüm oranının yüksek olması kadın cinsiyet ve uzun dönem hastalıkla ilişkilidir (36).

Erken yaş başlangıçlı İUB; uzun hecme süresi, sürgenlik, kısa ötimik dönemler, hızlı döngülü iki uçluluk, karma hecme, artmış intihar riski, madde kullanımı, bozulmuş işlevsellik ya da kötü hayat kalitesi ile ilişkilidir (16,55,70,71,72). Anksiyete bozukluğu ekhastalığı özellikle yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğunun eşlik etmesi kötü prognozla ilişkilidir (67).

TARTIŞMA

Ergenlik ve özellikle de çocukluk çağında İUB tanısı koymak klinisyenlerin en çok zorlandıkları alan olarak yerini korumaktadır. Çocukluk çağı ve ergenlik dönemi duygudurum bozukluklarına farklı tanı ve değerlendirme ölçütleri getirilmesi bu zorluğu daha da artırmaktadır. Bu açıdan klasik DSM ve ICD yaklaşımlarının yanı sıra diğer değerlendirme ölçütlerinin kullanımını göz önüne alan yaklaşımların arttığı görülmektedir. Tanı ve belirti karmaşasının en sık sebepleri arasında gerek hastalığın bulgularının klasik maniden daha farklı ya da silik seyretmesi gerekse çocukluk döneminde daha sık görülen diğer ruhsal bozuklukların belirtileri ile örtüşmesi sayılabilir.

İUB'nin süregelen bir hastalık olması ve dönemsellik göstermesi ayırt edici tanıda en çok vurgulanan özelliğidir. Özellikle DEHB ile karışan belirtiler göz önüne alındığında dönemsellik, aşırı cinsellik, psikotik özellikler, konuşma artışı, büyüklenme dikkatle ele alınmalıdır (1,30,31,62). Ayrıca ilerleyen süreçte farklı tanılara gidişatın olması, özellikle de şizoaffektif bozukluk ve psikotik bozukluk ile ayırıcı tanısının yapılması gerekliliğine dikkati çekmektedir (57-59).

İUB kişinin yaşamını önemli ölçüde etkileyen ve genellikle ekhastalıkların olduğu bir bozukluktur. Ekhastalıkların tespiti ve tedavisi işlevsellik kaybını en aza indirecektir. Özellikle anksiyete bozuklukları, DEHB, kendine zarar verici davranışlar ve madde kullanımı göz önüne alınmalıdır. Devam eden ve kesinleşen İUB tanısı olan çocuk ve ergenlerin yaşamının büyük bir bölümünde tedavi alması gerekmektedir. Erken doğru tanı ve erken başlayan duygudurum düzenleyici tedavilerin geç dönem olumlu etkileri bilinmektedir. Doğru tanı ve tedavi bu açıdan da önemli görülebilir (10).

Son dönemlerde özellikle atipik antipsikotiklerin tedavide kullanımı ile ilgili araştırmalar artan sıklıkta

yapılmakta olup atipik antipsikotiklerin tedavide kullanım sonuçları giderek artan bir şekilde bildirilmektedir (73-77). Ancak atipik antipsikotiklerin yan etkileri konusunda da çalışmalar hızla artmaktadır. Bu açıdan doğru kullanımı ve doğru tanıda kullanımı önemli bir konu olup tanı karmaşasının olması yanlış ilaç tedavisi ve uzun süreli kullanımı da beraberinde getirmektedir.

Farklı değerlendirme ölçütleri her ne kadar İUB tanısı açısından yardımcı olsa da özellikle Leibenluft ve arkadaşları tarafından vurgulanan geniş fenotip ölçütlerini birçok hastanın karşılaması mümkün görülmektedir. DSM ve ICD ölçütlerine uymayan ancak diğer değerlendirme ölçütlerine göre İUB olabileceği düşünülen hastalarda tedaviye başlamadan ve hastalık tanısını kesinleştirmeden diğer tanıları ve örtüşen semptomatolojiyi göz önüne almaları faydalı olacaktır.

Sonuç olarak çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan İUB semptomatoloji ve tanısal yaklaşım açısından hala bazı zorluklar içermektedir. Bu gözden geçirme yazısında klinisyenlere yardımcı olacak önemli ipuçları ve klinik vurgular yapılmıştır. Ayrıca çocukluk ve ergenlik çağı İUB tanısı ve tedavi sürecine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Luckenbaugh DA, Findling RL, Leverich GS, Pizzarello SM, Post RM. Earliest symptoms discriminating juvenile-onset bipolar illness from ADHD. *Bipolar Disord* 2009; 11: 441-51.
2. Mick E, Spencer T, Wozniak J, Biederman J. Heterogeneity of irritability in attention-deficit/hyperactivity disorder subjects with and without mood disorders. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 576-82.
3. Kovacs M, Pollock M. Bipolar disorder and comorbid conduct disorder in childhood and adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 715-23.
4. Swann AC. The strong relationship between bipolar and substance-use disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1187: 276-93.
5. Chambers WJ, Puig-Antich J, Tabrizi MA, Davies M. Psychotic symptoms in prepubertal major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 921-7.
6. McClellan J, McCurry C. Early onset psychotic disorders: Diagnostic stability and clinical characteristics. *European Child & Adolescent Psychiatry* 1999; 8: 1/13-1/19.
7. McKenna K, Gordon CT, Lenane M, Kaysen D, Fahey K, Rapoport JL. Looking for childhood-onset schizophrenia: the first 71 cases screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 636-44.
8. Ruggiero CJ, Carlson GA, Kotov R, Bromet EJ. Ten-year diagnostic consistency of bipolar disorder in a first-admission sample. *Bipolar Disord* 2010; 12: 21-31.
9. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003; 2: 104-113.
10. Emiroğlu FN, Bozabalı ÖG. Çocukluk ve Ergenlik Çağı Bipolar Bozukluğu Tanısı ve Ayırıcı Tanısı. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi* 2002; 9: 178-189.
11. Cahill C, Hanstock T, Jairam R, Hazell P, Walter G, Malhi GS. Comparison of diagnostic guidelines for juvenile bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 479-84.
12. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 454-63.
13. Leverich GS, Post RM, Keck PE Jr, Altshuler LL, Frye MA, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, McElroy SL, Grunze H, Denicoff K, Moravec MK, Luckenbaugh D. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *J Pediatr* 2007; 150: 485-490.
14. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1245-1252.
15. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 846-71.

16. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB. 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). *Biol Psychiatry* 2004; 55: 875-881.
17. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Bridge J, Keller M. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63: 1139-1148.
18. Saxena K, Nakonezny PA, Simmons A, Mayes T, Walley A, Emslie G. Outpatient diagnosis and clinical presentation of bipolar youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 215-20.
19. Galanter CA, Pagar DL, Oberg PP, Wong C, Davies M, Jensen PS. Symptoms leading to a bipolar diagnosis: a phone survey of child and adolescent psychiatrists. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 641-7.
20. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): inicial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 980-8.
21. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, DelBello MP, Soutullo C. Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 450-5.
22. Giles LL, DelBello MP, Stanford KE, Strakowski SM. Child behavior checklist profiles of children and adolescents with and at high risk for developing bipolar disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007; 38: 47-55.
23. Holtmann M, Bölte S, Goth K, Döpfner M, Plück J, Huss M, Fegert JM, Lehmkuhl G, Schmeck K, Poustka F. Prevalence of the Child Behavior Checklist- pediatric bipolar disorder phenotype in a German general population sample. *Bipolar Disord* 2007; 9: 895-900.
24. Volk HE, Todd RD. Does the Child Behavior Checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2007; 62: 115-120.
25. Papolos D, Hennen J, Cockerham MS, Lachman H. A strategy for identifying phenotypic subtypes: concordance of symptom dimensions between sibling pairs who met screening criteria for a genetic linkage study of childhood-onset bipolar disorder using the Child Bipolar Questionnaire. *J Affect Disord* 2007; 99: 27-36.
26. Biederman J, Petty CR, Monuteaux MC, Evans M, Parcell T, Faraone SV, Wozniak J. The Child Behavior Checklist-Pediatric Bipolar Disorder profile predicts a subsequent diagnosis of bipolar disorder and associated impairments in ADHD youth growing up: a longitudinal analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 732-40.
27. Diler RS, Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Gill M, Strober M, Kolko DJ, Goldstein TR, Hunt J, Yang M, Ryan ND, Iyengar S, Dahl RE, Dorn LD, Keller MB. The Child Behavior Checklist (CBCL) and the CBCL-bipolar phenotype are not useful in diagnosing pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 23-30.
28. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2000; 48: 458-466.
29. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 430-437.
30. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Frazier J, Beringer L. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: Examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 3-9.
31. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Bolhofner K, Craney JL, Frazier J, Beringer L, Nickelsburg MJ. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 11-25.
32. Hunt J, Birmaher B, Leonard H, Strober M, Axelson D, Ryan N, Yang M, Gill M, Dyl J, Esposito-Smythers C, Swenson L, Goldstein B, Goldstein T, Stout R, Keller M. Irritability without elation in a large bipolar youth sample: frequency and clinical description. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 730-9.
33. Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Akiskal HS. The Clinical Phenotypes of Juvenile Bipolar Disorder: Toward a Validation of the Episodic-Chronic-Distinction. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 603-610.
34. Wozniak J, Biederman J, Kwon A, Mick E, Faraone S, Orlovsky K, Schnare L, Cargol C, van Grondelle A. How Cardinal are Cardinal Symptoms in Pediatric Bipolar Disorder? An Examination of Clinical Correlates. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 583-588.
35. Emiroglu FN, Diler RS. Pediatric bipolar disorders: from the perspective of Turkey. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 206-14.
36. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Keller M. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 175-83.
37. Maniscalco ER, Hamrin V. Assessment and diagnostic issues in pediatric bipolar disorder. *Arch Psychiatr Nurs* 2008; 22: 344-55.
38. Rich BA, Schmajuk M, Perez-Edgar KE, Fox NA, Pine DS, Leibenluft E. Different psychophysiological and behavioral responses elicited by frustration in pediatric bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 309-317.
39. Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA, Dickstein DP, Guyer AE, Costello EJ, Egger HL, Angold A, Pine DS, Leibenluft E. Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 991-7.
40. Brotman MA, Kassem L, Reising MM, Guyer AE, Dickstein DP, Rich BA, Towbin KE, Pine DS, McMahon FJ, Leibenluft E. Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1140-2.
41. Olfson M, Crystal S, Gerhard T, Huang CS, Carlson GA. Mental health treatment received by youths in the year before and after a new diagnosis of bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1098-106.
42. Bhargava Raman RP, Sheshadri SP, Janardhan Reddy YC, Girimaji SC, Srinath S, Raghunandan VN. Is bipolar II disorder misdiagnosed as major depression disorder in children? *J Affect Disord* 2007; 98: 263-266.

43. Baumer FM, Howe M, Gallelli K, Simeonova DI, Hallmayer J, Chang KD. A pilot study of antidepressant-induced mania in pediatric bipolar disorder: Characteristics, risk factors, and the serotonin transporter gene. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1005-12.
44. Chang KD, Saxena K, Howe M, Simeonova D. Psychotropic medication exposure and age at onset of bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 25-32.
45. Evans-Lacko SE, Zeber JE, Gonzalez JM, Olvera RL. Medical comorbidity among youth diagnosed with bipolar disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1461-6.
46. Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 461-8.
47. Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Toni C, Bertini N, Pfanner C, Berloffia S, Pari C. Developmental differences according to age at onset in juvenile bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 679-85.
48. Biederman J, Faraone S, Mick E, Wozniak J, Chen L, Ouellette C, Marris A, Moore P, Garcia J, Mennin D, Lelon E. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 997-1008.
49. Hazell PL, Carr V, Lewin TJ, Sly K. Manic symptoms in young males with ADHD predict functioning but not diagnosis after 6 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 552-560.
50. Spencer T, Biederman J, Wozniak J, Wilens T. Attention deficit hyperactivity disorder and affective disorders in childhood: continuum, comorbidity or confusion. *Curr Opin Psychiatry* 2000; 13: 73-79.
51. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Erol N, Avci A. Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 243-51.
52. Lus G, Mukaddes NM. Co-morbidity of bipolar disorder in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in an outpatient Turkish sample. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 488-94.
53. Kozloff N, Cheung AH, Schaffer A, Cairney J, Dewa CS, Veldhuizen S, Kurdyak P, Levitt AJ. Bipolar disorder among adolescents and young adults: Results from an epidemiological sample. *J Affect Disord* 2010; 10.
54. Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ, Henin A, Sgambati S, Gignac M, Sawtelle R, Santry A, Monuteaux MC. Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: a controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95: 188-98.
55. Esposito-Smythers C, Goldstein T, Birmaher B, Goldstein B, Hunt J, Ryan N, Axelson D, Strober M, Gill MK, Hanley A, Keller M. Clinical and psychosocial correlates of non-suicidal self-injury within a sample of children and adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010; 125:89-97.
56. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Goldstein BI, Gill MK, Esposito-Smythers C, Ryan ND, Strober MA, Hunt J, Keller M. Family environment and suicidal ideation among bipolar youth. *Arch Suicide Res* 2009; 13: 378-88.
57. Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 457-65.
58. Cohen D, Guilé JM, Brunelle J, Bodeau N, Louët E, Lucanto R, Consoli A. Bipolar episodes in adolescents: diagnostic issues and follow-up in adulthood. *Encephale* 2009; 35 (Suppl 6): 224-30.
59. Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, Richter JJ, Auther AM, Smith CW, Kane JM, Cornblatt BA. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull* 2007; 33: 703-14.
60. Erkıran M, Karamustafaloğlu N, Tomtuk N ve Kahraman E, Alpay N. Ergen ve Erişkin Başlangıçlı Maninin Fenomenolojik Farklılıkları: Karşılaştırmalı Bir Çalışma . *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003; 14:21-30.
61. Carlson GA. Child and adolescent mania-diagnostic considerations. *J Child Psychol Psychiatry* 1990; 31: 331-341.
62. Krasa NR, Tolbert HA. Adolescent bipolar disorder: a nine-year experience. *J Affect Disord* 1994; 30: 175-184.
63. Carlson GA, Bromet EJ, Sievers S. Phenomenology and outcome of subjects with early- and adult-onset psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 213-9.
64. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, Houck P, Ha W, Iyengar S, Kim E, Yen S, Hower H, Esposito-Smythers C, Goldstein T, Ryan N, Keller M. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 795-804.
65. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1125-33.
66. Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 457-8.
67. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1106-13.
68. Tamam L, Ozpoyraz N. Comorbidity of anxiety disorder among patients with bipolar I disorder in remission. *Psychopathology* 2002; 35: 203-9.
69. Altındag A, Yanik M, Nebioğlu M. The comorbidity of anxiety disorders in bipolar I patients: prevalence and clinical correlates. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2006; 43: 10-5.
70. Freeman AJ, Youngstrom EA, Michalak E, et al. Quality of life in pediatric bipolar disorder. *Pediatrics* 2009; 123: 446-52.71. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 459-467.
72. Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon AC, Endicott J, Schettler P, Judd L, Mueller T. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 914-920.

73. Keck PE Jr, 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. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 741-748.
74. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841-849.
75. Pavuluri MN, Henry DB, Moss M, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA. Effectiveness of lamotrigine in maintaining symptom control in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 75-82.
76. Cascade E, Kalali A, Findling R. Use of antipsychotics in children. *Psychiatry (Edmont)* 2009; 6: 21-3.
77. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, Quiroz J, Kusumakar V. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 687-700.