

Pediatric Bipolar Bozukluk Tedavisi

Treatment of Pediatric Bipolar Disorder

Ayten Erdoğan, Sema Kurban, Özhan Yalçın

Özet

Önceleri pediatrik bipolar bozukluk çok nadir görülen bir psikiyatrik bozukluk olarak düşünülse de, son 20 yıldaki araştırmalar bozukluğun sanılandan çok daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Çocuk ve ergenlik başlangıçlı bipolar bozukluk ciddi ailesel ve akademik sorunlara, daha sık madde kullanımına, riskli cinsel ilişkilere, ergen gebeliği ve suça yatkınlığa neden olmaktadır. Erişkin başlangıçlıya göre yaşam boyu daha kötü bir işlevsellik söz konusudur. Tanı konulması daha güç olabilmekte ve tanı konulana kadar geçen süre erişkin bipolar bozukluğuna göre daha uzun olabilmektedir. Bu yaş grubunun özelliklerinden dolayı tedavi uyumu ile ilişkili problemlere daha sık rastlanmaktadır. Pediatrik bipolar bozukluktaki bu tanı ile ilgili karmaşa, tedavi konusunda da anlaşmazlıklara yol açmıştır. Bu gözden geçirmede çocuk ve ergenlik başlangıçlı bipolar bozukluktaki tedavi yaklaşımları ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Pediatrik bipolar bozukluk, duygudurum düzenleyicileri, antipsikotikler.

Abstract

Although once pediatric bipolar disorder had been perceived as a very rarely seen psychiatric disorder, studies conducted within the last two decades revealed that this disorder is more often than assumed. Childhood and adolescent onset bipolar disorder causes and leads serious familial and academic disturbances, more frequent substance use, precarious sexual intercourses, adolescent pregnancy and tendency to delinquency. Lifelong functionality is worse than adult onset. It could be more difficult to be diagnosed and could take longer time period for the diagnosis than adult onset. Difficulties of compliance to treatment can be seen more frequently because of the behavioural age characteristics of this group. Diagnostic controversies about the pediatric bipolar disorder also led disagreement about the treatment. In this review treatment approaches in the child and adolescent onset bipolar disorder have been discussed.

Key words: Pediatric bipolar disorder, mood stabilizers, antipsychotics.

SON YILLARDA pediatrik bipolar bozukluğun sanıldığından daha sık görüldüğü ve birçok erişkin bipolar hastada ilk duygudurum atağının çocukluk ve ergenlik döneminde görüldüğü yönünde pek çok araştırma sonucu yayımlanmıştır. Özellikle son 20 yılda pediatrik bipolar bozukluğun tanı ölçütleri ile ilgili olarak ciddi görüş farklılıkları mevcuttu. Bu durum tedavinin nasıl olması gerektiği konusunda da kafa karışıklığına yol açmıştır. DSM-5 ile geniş fenotip ve ağır duygudurum düzensizliklerinin ayrı bir kategori altına alınmasıyla, son yıllarda pediatrik bipolar bozukluk tanısının sadece dar fenotipte yer alan olgulara konulması yönündeki baskın görüş daha da ağırlık kazanmıştır.[1,2]

Çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk tedavisini araştıran az sayıda kontrollü çalışma bulunmaktadır. Çocuklarda plasebo kontrollü çalışma yapmak ile ilgili ve çalışma için onay alabilmekteki zorluklar bunun nedenlerinden bazılarıdır. Çocuk ve ergenlerde kontrollü bırakma çalışmaları (ilaç tedavisine cevap alınan vakaların tedavi devamı ya da plaseboya randomize edilmesi) etik olarak daha kabul edilebilir bulunmaktadır. Günümüzde çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluğun tedavisinde duygudurum düzenleyicileri, antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır.[1,2] Bu derlemenin amacı son görüş ve eğilimler doğrultusunda pediatrik bipolar bozukluk tedavisinde güncel yaklaşımları özetlemek ve gözden geçirmektir.

Çocuk ve Ergenlerde Akut Mani Tedavisi

Şimdiye kadar çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk akut mani tedavisinde ilaç etkinliğinin araştırıldığı çok az sayıda plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Çocuk ve ergenlerde akut dönem tedavisinde şimdiye kadar plasebodan üstün bulunan ilaçlar olanzapin, risperidon, ketiyapin ve aripirazoldur.[3-6]

Mevcut birçok çalışmada, çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk tip I manik ve karma atakta valproatın etkinliği araştırılmıştır. Bir çalışmada 4 hafta süreli valproat tedavisi etkin bulunmamıştır.[7] Diğer bir çalışma çocuk ve ergenlerde akut manide valproat, lityum ve plaseboyu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre, klinik etkinlik istatistiksel olarak plasebodan farklı olmamakla beraber manik belirtilerde düzelme, plaseboya göre daha fazla olmuştur.[8] Topiramamat ve okskarbamazepinin değerlendirildiği çalışmalarda çocuk ve ergenlerde topiramamat ve okskarbamazepin etkin bulunmamıştır.[9,10] Yapılan çalışmalarda çocuk ve ergenlerde akut mani tedavisinde ümit vaadeden diğer ilaçlar ziprasidon, lityum ve karbamazepindir.[11-15] Ek olarak tedavilere dirençli vakalarda klozapin de etkin bulunmuştur ancak bu ilaçların çocuk ve ergenlerde akut mani tedavisindeki etkinliğini değerlendiren plasebo kontrollü çalışmalar henüz mevcut değildir.[16,17]

Çocuk ve ergenlerde akut mani tedavisinde tekli ilaç tedavilerinin etkinliğini değerlendiren çalışmalara ek olarak kombine tedavilerin etkinliği de araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar toplu değerlendirildiğinde çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk akut mani tedavisinde kombinasyon tedavilerinin tekli ilaç tedavilerinden daha başarılı olduğu tespit edilmiştir.[1] Örneğin lityum, valproat veya karbamazepin monoterapisi alan hastaların değerlendirildiği 6 haftalık bir çalışmada, hastaların sadece %38-53'ünde belirtilerde düzelme izlenmiş, belirtilerde en az düzelme karbamazepin ile olmuştur.[15] Çalışmalarda lityum, valproat ve karbamazepin monoterapisine yanıt vermeyen hastalara bu ilaçların kombinasyonu verildiğinde veya mevcut ilaca stimulan, antipsikotik ya da antidepresan eklendiğinde, hastalarda daha yüksek oranda klinik düzelme bulunmuştur.[18] Del Bello ve arkadaşları ketiyapin ile ketiyapin+valproat kombinasyon tedavisini kıyaslamışlar, kombinasyonun daha etkili olduğunu göstermişlerdir.[19] Pavuluri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 aylık risperidon+lityum ve risperidon+valproat kombinasyonunun akut manide etkin ve emniyetli olduğu gösterilmiştir.[20] Ek olarak lityumun risperidon ya da başka bir antipsikotikle kombinasyonunun da etkili olduğu gösterilmiştir.[14,20] Lityum ve valproat kombinasyonu da birçok çalışmada etkin ve emniyetli bulunmuştur.[18,21,22]

Çocuk ve Ergenlerde Psikotik Mani Tedavisi

Psikotik belirtilerin eşlik ettiği manik atakların tedavisinde genellikle duygudurum düzenleyicilere antipsikotik ajanlar eklenmektedir. Bu strateji şizofreniden çok bipolar bozukluk lehine olan ataklar arası iyileşme gösteren çocuk ve ergen yaş grubu için de akılcı bir yaklaşımdır. Ancak bu yaş grubunda tanı genellikle netleşmiş değildir, çoğunda karma dönemli bir seyir bulunmakta, tanının kesinleşmesi için belli bir süre gerekmektedir. Bu nedenle çocuk ve ergenlerde, atak sırasındaki psikotik özelliklerin yatıştırılması dışında idame tedavisinde antipsikotiklerin kullanımı hakkında çok az şey bilinmektedir.[23]

Psikotik belirtilerle seyreden bipolar I bozukluğu olan 28 yatırırlarak tedavi edilmiş ergenin tedavilerinin incelendiği bir çalışmada, 4 hafta boyunca lityuma ek olarak verilen haloperidol (%54), risperidon (%21), ketiyapin (%13), tiotiksen (%6) ve klorpromazin (%6) ile stabilizasyonu sağlanan ergenlerin sadece %22.9'unda antipsikotik ilaç kesildikten sonra relaps görüldüğü tespit edilmiş, antipsikotik ilaçların tekrar başlamasıyla klinik durumun düzeldiği gözlenmiştir.[24] Psikotik belirtilerin eşlik ettiği bipolar I bozukluğu olan ergenlerin idame tedavisinde antipsikotiklerin yerini içeren kontrollü bir çalışma halen devam etmektedir.[25]

Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Depresyon Tedavisi

Daha önceleri varsayılanın aksine erişkinlerde bipolar bozukluğu olan hastalarda işlevsellik kaybının maniden çok depresyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[26] Ancak erişkinlerde bile bipolar depresyon için en iyi tedavi yönteminin ne olduğu halen belirsizdir, çocuklarda ise bu durumdaki tedavinin ne olacağı konusunda neredeyse hiç veri bulunmamaktadır. Bu konudaki ana tartışma antimanik tedavisi esnasında ortaya çıkan depresyon durumunda bir antidepresan eklenmesinin ne kadar etkin ve emniyetli olacağıdır.[27] Ana endişe, eklenen antidepresanın manik kaymaya ya da yeni bir manik atağa yol açmasıdır.[28] Antidepresanlardan venlafaksin ile yüksek oranda manik kayma ve hipomani indüklenmesi bildirilmiş, bupropion ve antidepresan olmamasına rağmen bipolar depresyonda bulgularda düzelme sağlayabilen modafinil ile daha az oranda manik kayma tespit edilmiştir.[29] Ergen çalışmalarında, bazı ergenlerde antidepresanlar ile intihar fikir ya da davranışlarının ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.[30] Bu bulgular bipolar depresyonun intihar riskini önemli ölçüde arttırması ile birleştirildiğinde konu daha da karmaşıklaşmaktadır.[31] Erişkinlerde bipolar depresyonun tedavisinde ketiyapin ve aripiprazol yakın zamanda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) onaylanmıştır.[32]

Bipolar bozukluğa bağlı depresyon çocuk ve ergenlerde mortalite ve morbiditeye neden olduğu için bu çocukları tedavi etmek gerekmektedir. Bu konu erişkin hastalarda çok çalışılıp erişkinlere özel birçok tedavi geliştirildiğinden, çocuk ve ergenlerde de erişkinlere uygulanan tedavi yöntemleri kullanılabilir. Tarihsel olarak antidepresanlar bipolar depresyon tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktaydı ancak antidepresan ilaçların manik kaymaya, hızlı döngüye yol açmaları ve atağı uzatmaları nedeniyle bu seçenek sorgulanmaya başlanmıştır.[33] Erişkin hastalarda duygudurum düzenleyici tedavisine antidepresan eklemenin plasebodan çok farklı olmadığı konusunda birçok veri ortaya çıkmıştır.[34] Bununla beraber hastaların yarıya yakınında manik ya da karma atak yönünde kaymaya neden olduğu gösterilmiştir.[35] Bundan dolayı bipolar

depresyonda antidepresan yerine lityum, lamotrijin, olanzapin-fluoksetin kombinasyonu ve ketiyapin verilmesi önerilmektedir.[36,37] Ayrıca valproat, olanzapin ve pramipeksol ile yapılan çalışmalar da umut vaat etmektedir.[38]

Çocuk ve ergenlerin nörogelişimsel olarak erişkinlerden farklı olması nedeniyle erişkinlerdeki tedavileri kullanmanın pozitif ve negatif yönleri olabilmektedir.[27] Gerçekten de seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) çocuk ve ergenlerde erişkinlerden farklı olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Eski veriler 10-14 yaş arası çocuklardaki majör depresyonun SSGİ'lerle tedavisi sonrasında bipolar bozukluğa dönüşme oranının yüksek olabileceğine işaret etmekteydi.[28] Ancak daha sonra yapılan birçok çalışmada bu doğrulanamamıştır.[39] Bu durum, bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin antidepresan ilaçlara daha fazla hassasiyetleri olabileceği şeklinde yorumlanabilir.[28] Kırk iki çocuk ve ergenin değerlendirildiği bir gözden geçirme çalışmasında bipolar depresyonu olan çocuk ve ergenlerin tedavisine antidepresan eklenmesi ile depresif belirtilerde 7 kat düzelme olduğu, ancak sonrasında 3 kat daha fazla manik kayma geliştiği vurgulanmıştır.[40] Ek olarak 54 çocuk ve ve ergenin değerlendirildiği başka bir gözden geçirme çalışmasında, tedaviye antidepresan eklenmesi ile bir ay içinde manik kayma oranının %54 olduğu, hastaların %25'inde ise intihar fikirleri geliştiği bildirilmiştir.[41] Nitekim çocuk ve ergenlerin SSGİ tedavisi sonrası intihar fikir ve girişimleri gelişebileceği için geçmişte FDA SSGİ'ler için bu yaş grubunda siyah uyarı önlemi (black box warning) vermiştir, fakat bu konu halen tartışmalıdır ve son yıllarda majör depresyonu olan çocuk ve ergenlerde SSGİ'lerin daha cesur şekilde kullanılabilceği pek çok çalışmada vurgulanmıştır.[42]

Bu nedenlerden dolayı çocuk ve ergenlerdeki bipolar depresyonun tedavisinde alternatif tedaviler geliştirilmelidir. Çocuk ve ergenlerde görülen bipolar depresyonun tedavisine ilişkin kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Şimdiye kadar, ergenlerde bipolar depresyonun tedavisi ile ilgili yapılmış iki ileriye dönük çalışma bulunmaktadır.[27] Chang ve arkadaşları lamotrijinin tek başına ya da ek tedavi olarak 20 bipolar depresyonu olan ergende 8 hafta süre ile etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendirmiştir. Çocuk depresyon ölçeği ile değerlendirildiğinde ergenlerin depresyon skorlarında belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir. Lamotrijinle tedavide yan etki olarak ciddi döküntüler ve kilo alımı olabileceği bildirildiği halde bu çalışmadaki ergenlerin hiç birinde ciddi döküntü ve kilo alımı gözlenmemiştir.[43] Patel ve arkadaşları 27 bipolar depresyonu olan ergende 6 haftalık lityum monoterapisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çalışmada, ölçeklerle değerlendirilen hastaların %48'inde belirgin düzelme saptanmıştır. En sık görülen yan etki olarak baş ağrısı, bulantı ve kusma gözlenmiştir. Bu sonuçlar ümit verici olsa da bu konuda lityumun tek başına, diğer ajanlarla kombinasyonunun değerlendirildiği veya diğer ajanlarla kıyaslandığı çok sayıda örnekle yapılmış plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.[44] Bu alanda çalışılan bir diğer ilaç ise omega-3 yağ asit preparatları olup, omega-3 yağ asit preparatlarının erişkinlerde bipolar depresyon tedavisinde ve bipolar depresyonu önlemede orta düzeyde etkili olduğunu gösteren çalışma sonuçları bildirilmektedir.[45]

Bipolar bozukluk hastalarında mani tedavisine öncelik verildiği için bu hastalar kalıntı ya da yeni eklenen depresif belirtilerle baş etmek durumunda kalırlar.[27] Lityum ile mani bulguları düzelen ergenlerin yarısının depresif bulgularında kötüleşme olduğu rapor edilmiştir.[46] Kowatch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk başta lityum, valproat veya karbamazepine randomize edilerek 6 hafta boyunca tedavi alan 35 manik

çocuk ve ergenin %5.7'sinde tedavi sırasında ve sonrasında depresif atak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada 6 haftalık süre sonrasında depresif belirtiler için antidepresan eklenmesi sonrası klinik düzelme olduğu bildirilmiştir.[17] Bipolar bozukluğu olan hastaların %90'ının valproat ve lityum kombinasyonu ile tedavi edildiği bir başka çalışmada ise çocuk ve ergenlerin hiç birinde önemli depresif belirtilerin

Yakın zamanda yapılmış olan plasebo kontrollü çalışmalar bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde hastalığın gidişi ile ilgili önemli veriler ortaya çıkarmıştır. Örneğin, akut manik veya karma atağı olan 158 ergende, olanzapin ile plasebonun kıyaslandığı 3 haftalık bir çalışmada, olanzapin tedavisi alanların %8'inde, plasebo grubunun %14'ünde çalışmanın sonunda tam bir depresif atak ortaya çıkmıştır. Bu fark anlamlı değildir ve depresif belirtilerdeki değişiklik açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak çocuklardaki manik veya karma ataklarda depresif belirtilerin akut tedavisinde olanzapin etkili değildir gibi gözükmektedir.[47]

Benzer şekilde manik veya karma atağı olan 150 çocuk ve ergende valproat tedavisi ile plasebo kıyaslanmış, depresif belirtilerdeki değişiklik bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.[48] Diğer bir çalışmada 116 ergende okskarbamazepin ile yine plasebodan farklı klinik yanıt elde edilememiştir.[49] Bu çalışma sonuçlarına göre çocuk ve ergen bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu depresif belirtilerde etkili olamamıştır. Bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde prodromal depresif bulgular ağırlıklı olduğundan yeni tedavi yöntemleri için plasebo kontrollü yeni araştırmalar gerektiği aşikârdır.

İlk Atak Bipolar Depresyon Tedavisi

Erişkinlerde, tam bir duygudurum atağı ortaya çıkmadan önce en sık görülen belirti depresif duygudurumdur.[50] İlk atağın sıklıkla (>%50) depresif atak olduğu bildirilmektedir.[51] Erişkin hastaların %50-66'sı bulgularının 18 yaş öncesi, %28'i ise 13 yaş öncesi başladığını belirtmişlerdir.[51,52]

Aile öyküsü olan çocuk ve gençlerde erken müdahalenin etkisi araştırılmaktadır. Geller ve arkadaşları bu konuda ilk çalışmayı aile öyküsü olan depresif çocuklarda yapmıştır. Olguların %40'ının ebeveyninde bipolar bozukluk, %40'ının uzak bir akrabasında bipolar bozukluk, %20'sinin ise ailesinde sadece unipolar depresyon hikâyesi mevcut olan çalışmada vakalar, lityum ve plaseboya randomize edilmiş, 6 hafta sonunda depresif belirtilerde düzelme açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada tedaviye cevabın aile öyküsü ilişkisi net bir sonuç vermemiş olup, bipolar riski olan çocuk ve ergenlerin depresyonunda lityum çok fazla etkili bulunamamıştır.[53]

Diğer bir erken tedavi çalışmasında Chang ve arkadaşları, bipolar ebeveyni olan duygudurum ve/veya yıkıcı davranış bozukluğu olan 24 ergende valproatın etkinliğini araştırmıştır.[54] Bu çalışmada 7 ile 17 yaş arasında olan olguların hiç birinde bipolar I veya II bozukluğu bulunmadığı, hepsinde hafif affektif belirtilerin olduğu bildirilmiştir. Hastaların %21'i majör depresyon, %8'i distimi tanısı almıştır. Hastaların ilaçları azaltılarak kesilip, hastalara en son dozu ortalama 821 mg/gün olan valproat monoterapi başlanmıştır. On iki haftanın sonunda vakaların %78'inde cevap alınmış, depresif bulgular daha çabuk düzelme göstermiştir.[54]

Buna karşın Findling ve arkadaşları bipolar bozukluk tanısı almış yakını bulunan siklotimisi olan ergenlerde duygudurum bulgularını düzeltmede valproati plasebodan farklı bulmamışlardır.[55] Bu çalışmada 5-17 yaş arası 56 ergen valproat ve plaseboya

randomize edilerek 5 yıl izlenmiştir. Her iki grupta da depresif ve manik belirtiler zaman içinde iyileşme göstermiş, valproatın plaseboya üstünlüğü ilaç kesme zamanı ile ilgili olmuştur.

Tablo 1: Çocuklarda Bipolar Bozukluğun Akut Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar. [1]

| İlaç | Olgu | Yöntem | Yaş grubu | Doz | Yan etkiler |
|---|--|-----------------------------|-----------|--|---|
| Olanzapin | 161 | Plasebo kontrollü | 13-17 | 2.5-20 mg/gün; (ort 8.9 mg/gün) | İştah artışı, kilo alımı, uyku hali ve sedasyon |
| Risperidon | 169 | Plasebo kontrollü | 10-17 | 0.5-2.5 mg/gün 3-6 mg/gün | Uyku hali, baş ağrısı, yorgunluk |
| Ketiapin | 277 | 400 mg vs 600 mg vs plasebo | 10-17 | 400 mg/gün veya 600 mg/gün | Uyku hali, sedasyon, baş dönmesi, baş ağrısı |
| Aripiprazol | 296 | 10 mg vs 30 mg vs plasebo | 10-17 | 10 mg/gün veya 30 mg/gün | Uyku hali, ekstrapiramidal belirtiler, yorgunluk |
| Uzun salınımlı DVPX | 150 | Plasebo kontrollü | 10-17 | Başlangıç dozu 15 mg/kg/gün; serum seviyesi 80-125 µg/mL oluncaya ve/veya klinik cevap alınıncaya kadar doz titrasyonu | Baş ağrısı ve kusma |
| Divalproeks (DVPX) veya lityum | 153 | DVPX, lityum ve plasebo | 7-17 | DVPX düzeyi (85-110 µg/mL); lityum düzeyi (0.8-1.2 mEq/L) | - |
| Ziprasidon | 21 | Açık uçlu | 6-17 | Ortalama doz 56.2 (34.4) mg/gün | Sedasyon, baş ağrısı, gastrointestinal problemler |
| Lityum | 100 | Açık uçlu | 12-18 | Lityum (0.6 ile 1.2 mEq/L) serum düzeyleri | Kilo alımı, polidipsi, poliüri, baş ağrısı ve tremor |
| Lamotrijin (Monoterapi veya ek tedavi olarak) | 20 | Açık uçlu | 12-17 | Hedef doz: DVPX almakta olan hastalarda 100 mg/gün; diğer hastalarda 100-200 mg/gün, ortalama doz 131.6 mg/gün | Baş ağrısı, yorgunluk, bulantı ve terleme |
| Karbamazepin | 13 (Bu çalışma, lityum veya DVPX çalışmasının bölümü) | Açık uçlu | 8-18 | Lityum (0.8-1.2 mEq/L); karbamazepin (7-10 µg/mL); DVPX (85-110 µg/mL) serum düzeyi | Bulantı, sedasyon, kızarıklık ve baş dönmesi |
| Klozapine | 10 | Açık uçlu | 12-17 | Ort 142.5 mg/gün (75-300 mg/gün) | Artmış iştah, sedasyon, enürezis, salya artışı |
| Omega-3 yağ asitleri | 20 | Açık uçlu | 6-17 | | Gastrointestinal problemler, (kabızlık, ishal, hazımsızlık) soğuk algınlığı ve baş ağrısı |

Ketiapin erişkin depresyonların tedavisinde etkili olduğu için ilk atak depresyon için güçlü bir aday gibi görünmektedir.[56] DelBello ve arkadaşlarının bipolar bozuklu-

ğu olan çocuk ve ergenlerde, ketiyapinin etkinliğini değerlendirdikleri 12 haftalık çalışmalarında, ketiyapinin başlangıç dozu 100 mg olarak, ortalama doz 300-600 mg olarak belirlenmiştir. Tedavinin sonunda hastaların %81'inde klinik cevap olduğu gözlenmiştir.[57] Bundan dolayı ketiyapin bu yaş grubunda depresyon tedavisinde etkili gibi gözükmemektedir ancak büyük örneklemede kontrollü ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Lityum, valproat ve ketiyapin bipolar risk taşıyan çocuk ve ergenlerde depresif bulguları düzeltmede etkili olabilir. Antidepresanlardan daha güvenlidir ancak maniye önleme ya da geciktirme etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir.[27]

Relaps Önleme ve Sürdürüm Tedavisi

Ergenlikte başlayan bipolar bozukluk hastaneye daha çok yatış, madde kullanımı, intihar girişimi, ilaçlara daha kötü yanıt ve ataklar arası işlevselliğin iyi olmayışı ile seyrederek.[58-61] Hastalığın ergenlikte başlaması bozukluğun daha ağır ve daha yıkıcı süreceğini gösterir.[62] Hastalık başlangıcındaki kısa dönemde çok sayıda ergende ataklarda düzelmeye gözlenir, ancak alevlenmeler ve relapslar sık sık ortaya çıkar.[63,64] Ayrıca bipolar II veya başka türlü adlandırılmayan (BTA) bipolar bozukluk tanısı alan ergenlerin %20-25'i kötüleşme göstererek bipolar bozukluğun daha ciddi formlarının tanısını almaktadır. Psikotik ve karma özelliklerin varlığı, düşük sosyoekonomik düzey hastalığın gidişinin ağır olacağına işaret eder.[64,65]

Erişkinlerde toplanan veriler, depresyonda daha az olmak üzere lityumun mani ve depresyon atakları için relaps önleyici etkisini göstermiştir. Çalışmalarda, plasebo ve diğer ilaçları alanlarla karşılaştırıldığında lityum koruma tedavisi alanların intihar riskinin de ciddi olarak azaldığı gösterilmiştir.[66] Relaps ve alevlenme, çocukların ve ergenlerin kritik yaşam dönemlerinde gerekli yetenekleri kazanmalarını engelleyebileceği için çocuk ve ergenlerde ataklar arası fonksiyonel durumu iyileştirmek prognostik açıdan çok önemlidir. Ancak mevcut verilerin kısıtlılığı nedeniyle farmakoterapi ve gidiş arasındaki ilişkinin ne olduğu henüz belirlenememiştir.[24]

Onbir hafta süreli lityuma ek olarak divalproeks sodyum (DVPX) tedavisi ile ötimik olan bipolar tip I veya II bozukluğu olan 60 ergenin tedavisinde bu ilaçların birinin azaltılarak kesilmesine randomize edildiği bir çalışmada bulunan ana sonuç monoterapi sonucu relaps belirtilerinin ortaya çıkması nedeniyle ilacın kesilmek zorunda kalınmasıydı. Monoterapiye randomize edilen vakaların %63'ünde çoğunlukla mani/hipomanik belirtilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu çalışmada belirtilerin ortaya çıkması açısından lityum ya da DVPX tekli tedavisine randomize edilenler arasında bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmanın üçüncü ayağında bu ikili ilacın kullanılmasının sürdürülmesi sonucunda ise bu ikili ilaç kullanımının düzelmeyi sürmesinde etkili olduğunu göstermiştir.[67]

Erişkin hastalarda olduğu gibi ergenlerde de depresif atakların nasıl önlenebileceği konusunda toplanan veriler henüz çok yetersizdir, dolayısıyla bu konu belirsizliğini halen korumaktadır. Erişkin çalışmalarında birçok ilacın kullanılabilmesi gösterilmiştir.[24] Erişkinlerde onay alan, akut tedavide etkisiz olup koruyucu tedavide etkili olduğu bildirilen lamotrijin, çocuk ve ergenlerde umut vaatmektedir.[68]

Madde kullanımının eşlik ettiği olgularda ketiyapin, lityum, topiramet ve karbamazepin, anksiyete bozukluklarının eşlik ettiği olgularda ketiyapin, valproik asit, lamotrijin, gabapentin ve pregabalinin tercih edilebileceğine dair yayınlar mevcuttur.[69-71]

Psikosozyal Tedaviler

Bipolar bozukluk tedavisi tıbbi tedavi ile sınırlı değildir. Çok sayıda psikososyal tedavi bipolar bozukluk tedavisinde olumlu sonuçlar vermektedir. Tıbbi tedaviye ek olarak diyalektik davranış terapisi alan bipolar bozukluğu olan gençlerde intihar teşebbüsünün, kendine zarar verici davranışların, duygudurum düzenlenmesindeki bozukluğun ve depresif duygudurumun anlamlı ölçüde daha az görüldüğü bildirilmiştir.[72] Ek olarak aile odaklı eğitim (family focused treatment, FFT) [73], bireysel aile tedavisi (individual family treatment, IFP) ve Çoklu aile eğitim grupları (multifamily psychoeducation groups, MFPG) [74] faydalı bulunmuştur.

Kişilerarası ve sosyal ritim terapisi (interpersonal and social rhythm therapy, IPSRT) erişkinlerde bilişsel davranışçı terapinin davranışsal yöntemlerini kullanarak bireyin kişisel hayatını ve beklentilerini gerçekleştirerek stabil bir sosyal yaşam sürmesine yardımcı olmaktadır.[75] IPSRT henüz çocuk ve ergenlerde çalışılmamıştır ancak faydalı olabileceği düşünülebilmektedir.

Bu terapi yöntemleri çocuk ve ergenlerde tedaviye ve ilaç uyumuna katılımı arttırmaya yardımcı olabilecek, ayrıca tedavi yanıtı tam olmayan hastalarda ek fayda sağlayabilecektir. Bu girişimlerde ana temalar psikoeğitim, stresi azaltan ve duygudurum düzenleyici teknikler, başa çıkmayı artırıcı davranışçı ve bilişsel girişimlerdir.[72-74] Gelecekte bu girişimlerin etkinliğinin belirlenmesi için bipolar depresyon, depresif belirtiler veya unipolar depresyonu bulunan çocuk ve ergenlerin katıldığı büyük örneklemle yapılacak çok sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Bipolar Bozukluk Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Nöropeptidler

Nöropeptidler, klasik nörotransmitterlere göre daha uzun etki süreleri ve davranış düzenleyici etkileri ile duygudurum bozuklukları tedavisinde ideal hedefler olabilir. Bazı nöropeptitlerin duygudurum düzenleyici etkilere sahip olduğu veya endojen antidepresan etkilerinin olduğu düşünülmektedir.[76] Çok sayıda farmakolojik araştırma depresyon ve anksiyete sendromlarının tedavisinde kullanılmak üzere kortikotropin-saliverici hormon (CRH) antagonistlerini geliştirmeye çalışmaktadır.[77]

Nörotrofik Faktörler

Beyinden kaynaklanan nörotrofik faktör (BDNF) genetik ve çevresel faktörlerin yatkınlık oluşturduğu bipolar bozuklukta, başlangıç, atak sıklığı, hastalığın progresyonunu, kısa ve uzun dönemli tedavi yanıtı ve sonuçları ile ilişkilidir.[78] Aynı zamanda BDNF, stresle baş etme davranışını da arttırmaktadır.[79]

Nörostimülasyon

Elektrokonvulziv terapi (EKT) yıllardır duygudurum bozuklukları ve psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır.[77] Tıbbi literatürde 8 yaşındaki bir psikotik depresyonu olan bir kız hastada başarılı olarak kullanıldığına dair bir olgu sunumu vardır.[80] EKT gerekli ve endike olduğu durumlarda bile klinisyenlerin pediatrik popülasyonda pek tercih ettiği bir yöntem değildir. Aşında EKT çocuk ve ergenlerde tedaviye dirençli unipolar depresyon ve bipolar bozuklukta, katatonide, nöroleptik malign sendromda, juvenil Parkinson hastalığında ve tedaviye dirençli durdurulamayan

epileptik nöbetlerde endikedir.[81] EKT ayrıca bipolar bozukluğa nörolojik patolojilerin eşlik ettiği durumlarda, katatonik bulgular sergileyen otistik spektrumbozukluklarında kullanılabilir.[82] EKT'nin duygudurum düzenleyici etkisi akut olarak çok yüksekken, uzun vadede etkisi oldukça düşüktür. Son veriler akut dönemde EKT alan hastaların (sonrasında profilaktik EKT alan hastalar da dahil) yalnızca %20 veya daha azının 6 ay boyunca remisyonunda olduğunu göstermiştir.[83] Ergen popülasyonunda 13-19 yaş arasında EKT uygulanan 21 hastanın incelendiği bir geriye dönük çalışmada, pediatrik bipolar bozuklukta akut mani ve depresif dönemlerde EKT başarılı olsa da, %40 gibi yüksek bir oranda bir yıllık izlemde relaps görüldüğü bildirilmiştir.[84] 1997 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre ise dünyada her yıl bir milyon ergende, bir tane EKT tedavisi uygulanmıştır. Ergen bipolar olguların akut dönemlerinde %90 tedavi yanıtı söz konusuysen, ergenlerde katatonik bile olsalar şizoaffektif bozukluğu ve şizofrenisi olanlarda EKT'ye tedavi yanıtı daha az olarak bulunmuştur.[85]

Bazı hasta grupları için, tekrarlayan transkraniyal magnetik stimülasyonun (rTMS) EKT'nin yerini alacağı düşünülmektedir. 6 çalışmanın 5'inde küçük olgu serilerinde her iki tedavinin etkinliği eşit bulunmuş, rTMS ile bilişsel işlevlerde bozulma hiç görülmemiştir.[78] Bununla beraber rTMS, BDNF ve diğer nörotrofik faktörleri aktive edebilir, bu da bilişsel davranışçı terapi veya psikorehabilitasyon süreçleri sırasında nöral devreleri yeniden programlama olasılığı sunabilir.[77]

Vagal sinir stimülasyonu (VNS), başlangıçta dirençli epilepsilerde ek tedavi olarak daha sonraları da dirençli depresyonun tedavisinde kullanılmaktaydı.[79] Henüz eskisi gibi desteklenip kabul görme de klinik gelişmelerin etkisi ile önümüzdeki yıllarda etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilceği öngörülmektedir.[77] Ön verilere göre VNS'nin duygudurum düzenlenmesinde ve hızlı döngülü bipolar hastalarda faydalı olabileceği iddia edilmektedir.[83]

Derin beyin stimülasyonu, dirençli parkinsonizmin bazı tipleri için yaygın olarak kabul görmüş bir yöntemdir. Son zamanlarda bu yöntemin duygudurum bozukluklarındaki etkinliği ile ilgili veriler artmaktadır.[77]

Yıllardır, Rus bilim adamları düşük seviyeli direkt akım (DC) uyarısının tedavi edici etkisi olduğunu iddia etmektedirler.[77] rTMS ve DC stimülasyonu gibi girişimsel teknikler kontrollü ön çalışmalarda faydalı bulunmuştur.[77] Hayvan ve insan çalışmaları aynı zamanda bu tekniklerin farmakoterapinin etkisini arttırmada faydalı olduğunu göstermektedir.[86]

Agomelatin

Bipolar depresyonda antidepresanların belirsiz etkisi ve manik kaymaya neden olma veya döngüyü hızlandırma riskleri göz önüne alındığında, yeni bir ilaç umut vaat edici görünmektedir.[34,77,78] Agomelatin'in unipolar depresyonda hızlı başlangıçlı antidepresan ve anksiyolitik etkisi kanıtlanmış ve bipolar depresyonda yüksek oranda etkili bulunmuştur.[77]

Agomelatin bir melatonerjik reseptör agonisti (MT1 ve MT2 reseptörleri) ve serotonin 5-HT_{2C} reseptörü antagonistidir. Agomelatin, 5HT_{2C} inhibisyonu ile özellikle de frontal kortekste, dopamin ve noradrenalin salınımını artırır.[77] Hayvan modellerindeki sirkadiyen ritim bozukluklarında, agomelatin, sirkadiyen ritimleri tekrar senkronize eder.[87] Agomelatinin kiloya etkisiz olduğu, SSGİ'lerinde sıklıkla görülen cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açmadığı kabul edilir.[77] Sonuç olarak norepinefrin

ve dopamin disinhibisyonunun (NDDI), melatonin reseptör agonizması ve sirkadyen ritmi yeniden düzenleme etkisi ile kombinasyonu bipolar depresyon tedavisi için yeni yaklaşımlar sunmaktadır.

Vitaminler, Yağ Asitleri ve Diğer Destekleyici İlaçlar

Megavitamin tedavisinin etkinliği kontrollü klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır fakat bazı spesifik maddelerin yararı gösterilmiştir. Örneğin folik asit (1 mg/gün) desteği dirençli depresyonda yaygın olarak önerilmektedir.[88] Unipolar depresyonda pozitif kontrollü bazı çalışmalarda ve küçük bir çalışmada fluoksetin tedavisine destek tedavisi olarak eklenmesi faydalı bulunmuştur.[89]

Az sayıda aksi yayın olsa da omega-3 yağ asidinin depresif atağın önlenmesi ve korunmada etkili olabileceği gösterilmiştir.[90] Olumsuz sonuçlanan bir çalışmada ise bipolar hastalarda günlük 6 gr eikosapentaenoik asit (EPA) genç hastalarda başarılı bulunmasına rağmen yaşlı hastalarda plasebo daha başarılı bulunmuştur.[91]

Bipolar bozukluktaki rezidüel depresyon, isteksizlik ve zayıf konsantrasyon tedavisinde bir diğer umut verici destek tedavisi de modafinildir. Frye ve ekibi plasebo ile karşılaştırıldığında modafinil ile bu belirtilerde önemli derecede iyileşme saptamışlardır ve maniyeye geçişte artış saptanmamıştır.[92]

Glutamaterjik Mekanizmalar

Birçok antidepresanın, tipik olarak maksimum etkinlik için en az 2-4 hafta hatta daha uzun süre kullanılması gerekmektedir. Birçok farklı uygulama, çok daha hızlı sonuca ulaşabildiğini göstermiştir. Kritik nokta, başlayan hızlı etkinliği devam ettirebilmektir.[77] Glutamat-NMDA antagonisti ketamin'in intravenöz uygulanması, antidepresan etkinin hızlı başlamasını sağlamada faydalıdır. Ketaminle başlayan hızlı etkinin uzun dönemde nasıl sağlanacağı bir muammadır. Bu duruma bir yaklaşım, unipolar ve bipolar depresyonu olan hastalarda umut vaadeden bir glutamat aktif ajanı olan riluzolün (glutamat salınımını azaltır) ketamin uygulanmasını takiben verilmesidir. Ketaminin akut etkileri ve uzun vadede riluzol cevap glutamaterjik değişikliklerin bipolar bozuklukta faydalı olacağını göstermektedir.[93,94]

Sonuç

Bipolar bozukluğun çeşitli tipleri ve atakları için değişik tedavi yöntemleri önerilmiştir.[95] Ancak çocuk ve ergenlerde kesin veriler eksik ve yetersizdir. Lityum iyi bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Lityum hem yan etki açısından diğer duygudurum düzenleyicilere üstünlük göstermekte, hem de birlikte kullanılan ilaçlarla çok az etkileşim göstermektedir. Lityumun hem başlangıç tedavisi hem de yetersiz klinik cevap durumunda ekleme tedavisi olarak kullanılması umut vaat etmekte olup bu konuda daha çok araştırma yapılmalıdır. Bipolar bozukluğu bulunan çocukların tedavisine stimulan tedavisi eklenmesinin hastalığın gidişatına olumsuz etkisinin olmayabileceği aksine klinik düzelmelerin artmasına neden olabileceği tespit edilmiştir.

Son dönemde yapılan çalışma sonuçlarına göre çocuk ve ergen bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu depresif belirtilerde etkili olamamıştır. Bu nedenle bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde prodromal depresif belirtiler ağırlıklı olduğu için yeni tedavi yöntemleri için plasebo kontrollü yeni araştırmalar gerektiği açıktır. Lityum, valproat ve ketiyapin bipolar risk taşıyan çocuk ve ergenlerde depresif bulguları

düzeltilmede etkili olup antidepresanlardan daha güvenilir bulunmuşlardır. Ancak maniyi önleme ya da geciktirme etkileri de olup olmadığı bilinmemektedir. Bu konuda netlik sağlanması için büyük örneklemede kontrollü ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Psikososyal terapi yöntemleri çocuk ve ergenlerde tedaviye ve ilaç uyumuna katılımı arttırmaya yardımcı olabilecek, ayrıca tedavide yanıt tam olmayan hastalarda ek fayda sağlayabilmektedir. Pediatrik bipolar bozukluk tedavisi ile ilgili araştırmalar daha çok akut manik atak tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır, bundan dolayı depresif dönemlerin tedavisi, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve madde kullanımı eş tanılarındaki tedavi yaklaşımları, sürdürüm ve koruyucu tedavi yöntemleri üzerine daha fazla araştırma yapılmalıdır.[96]

Kaynaklar

1. Demeter CA, Townsend LD, Wilson M, Findling RL. Current research in child and adolescent bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10:215–228.
2. Orhan A, Abalı O. Çocukluktan ergenliğe iki uçlu bozukluk: tanı zorlukları ve ek hastalıklar üzerine bir gözden geçirme. *Journal of Mood Disorders* 2011; 1:126-135.
3. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1547-1556.
4. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I et al. 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.
5. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:e100-109.
6. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Frazier TW, Lingler J et al. An open-label study of aripiprazole in children with a bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011; 21:345-351.
7. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1179–1186.
8. Kowatch RA, Findling RL, Scheffer RE, Stanford K. Pediatric Bipolar Collaborative Mood Stabilizer Trial. In 54th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: October 23-282007; Boston, Mass. USA, 2007.
9. DelBello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:539-547.
10. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1179-1186.
11. Stewart M, DelBello MP, Versavel M, Keller D. Psychosocial functioning and health-related quality of life in children and adolescents treated with open-label ziprasidone for bipolar mania, schizophrenia, or schizoaffective disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19:635-640.
12. Biederman J, Mick E, Spencer T, Dougherty M, Aleardi M, Wozniak J. A prospective open-label treatment trial of ziprasidone monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9:888-894.
13. Alessi N, Naylor MW, Ghaziuddin M, Zubieta JK. Update on lithium carbonate therapy in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:291-304.
14. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:1038-1045.
15. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Buccì JP, Hume JH, Kromelis M et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:713-720.
16. Kowatch R, Suppes T, Gilfillan SK. Clozapine treatment of children and adolescents with bipolar disorder and schizophrenia: a clinical case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995; 5:241-253.
17. Masi G, Mucci M, Milledigi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:93-99.

18. Kowatch RA, Sethuraman G, Hume JH, Kromelis M, Weinberg WA. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53:978-984.
19. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1216-1223.
20. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Janicak PG. Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord* 2004; 82(suppl 1):S103-S111.
21. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Reed MD et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:895-901.
22. Findling RL, McNamara NK, Stansbrey R, Gracious BL, Whipkey RE, Demeter CA et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom restabilization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:142-148.
23. Blader JC, Kafantaris V. Pharmacological treatment of bipolar disorder among children and adolescents. *Expert Rev Neurother* 2007; 7:259-270.
24. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:1448-1456.
25. Singh MK, Ketter TA, Chang KD. Atypical antipsychotics for acute manic and mixed episodes in children and adolescents with bipolar disorder: efficacy and tolerability. *Drugs* 2010; 70:433-442.
26. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of Bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530-537.
27. Chang K. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric bipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11:73-80.
28. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:773-780.
29. Leverich GS, Althuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163:232-239.
30. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:332-339.
31. Suppes T, Kelly DI, Perla JM. Challenges in the management of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(suppl 5):11-16.
32. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:600-609.
33. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5:421-433.
34. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356:1711-1722.
35. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB et al. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEPBD). *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1472-1479.
36. Calabrese JR, Kasper S, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Yatham LN et al. International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:571-579.
37. Keck PE, Jr, McIntyre RS, Shelton RC. Bipolar depression: best practices for the outpatient. *CNS Spectr* 2007; 12(suppl 20):1-14.
38. Ketter TA, Wang P, Nowakowska C, Marsh WK. New medication treatment options for bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004; 422:18-33.
39. Craney J, Geller B. Clinical implications of antidepressant and stimulant use on switching from depression to mania in children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13 :201-204.
40. Biederman J, Mick E, Spencer TJ, Wilens TE, Faraone SV. Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10:185-192.
41. 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; 60:1005-1012.

42. Olsson M, Marcus SC, Druss BG. Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:94-101.
43. Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:298-304.
44. Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:289-297.
45. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1056-1061.
46. Brumback RA, Weinberg WA. Mania in childhood. Therapeutic trial of lithium carbonate and further description of manic-depressive illness in children. *Am J Dis Child* 1977; 131:1122-1126.
47. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1547-1556.
48. Wagner KD, Redden L, Kowatch R, Wilens TE, Segal S, Chang K et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex ER in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 19:83-89.
49. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1179-1186.
50. Lish JD, Dime-Meenan S, Whyrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31:281-294.
51. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55:875-881.
52. Leverich GS, Post RM, Keck PE Jr, Altshuler LL, Frye MA, Kupka RW et al. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *J Pediatr* 2007; 150:485-490.
53. Geller B, Cooper TB, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, Heath J et al. Lithium for prepubertal depressed children with family history predictors of future bipolarity: a double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 1998; 51:165-175.
54. Chang KD, Dienes K, Blasey C, Adleman N, Ketter T, Steiner H. Divalproex monotherapy in the treatment of bipolar offspring with mood and behavioral disorders and at least mild affective symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:936-942.
55. Findling RL, Frazier TW, Youngstrom EA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Gracious BL et al. Double-blind, placebo controlled trial of divalproex monotherapy in the treatment of symptomatic youth at high risk for developing bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:781-788.
56. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:769-782.
57. DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM, Stanford KE, Strakowski SM. A 12 week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:789-795.
58. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Ryan ND, Strober MA, Gill MK et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: Factors associated with increased risk. *Bipolar Disord* 2005; 7:525-535.
59. Lewinsohn PM, Seeley JR, Klein DN. Bipolar disorders during adolescence. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; (418):47-50.
60. Wilcox HC, Anthony JC. Child and adolescent clinical features as forerunners of adult-onset major depressive disorder: Retrospective evidence from an epidemiological sample. *J Affect Disord* 2004; 82:9-20.
61. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1139-1148.
62. Salvatore G, Drevets WC, Henter ID, Zarate CA, Manji HK. Early intervention in bipolar disorder, part I: clinical and imaging findings. *Early Interv Psychiatry* 2008; 2:122-135.
63. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JMJ. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:984-993.
64. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:175-183.
65. Salvatore G, Drevets WC, Henter ID, Zarate CA, Manji HK. Early intervention in bipolar disorder, part II: therapeutics. *Early Interv Psychiatry* 2008; 2:136-146.

66. Oral T. Duygudurum düzenleyicileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9:14-20.
67. Blader C, Carlson GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996-2004. *Biol Psychiatry* 2007; 62:107-114.
68. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Lamictal 605 Study Group et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:392-400.
69. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimerman B, Frazier J, Williams M et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:171-178.
70. Chengappa KN, Gershon S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3:215-232.
71. Rakofsky JJ, Dunlop BW. Treating nonspecific anxiety and anxiety disorders in patients with bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:81-90.
72. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Ryan ND, Strober MA, Gill MK et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: Factors associated with increased risk. *Bipolar Disord* 2005; 7:525-535.
73. Miklowitz DJ, George EL, Axelson DA, Kim EY, Birmaher B, Schneck C et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 82(suppl 1): S113-S128.
74. Fristad MA. Psychoeducational treatment for school-aged children with bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2006; 18:1289-1306.
75. Hlastala SA, Frank E. Adapting interpersonal and social rhythm therapy to the developmental needs of adolescents with bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2006; 18:1267-1288.
76. Marangell LB, George MS, Callahan AM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, L'Herrou TA et al. Effects of intrathecal thyrotropin releasing hormone (protirelin) in refractory depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:214-222.
77. Post RM. Promising avenues of therapeutics for bipolar illness. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10:193-201.
78. Richieri R, Adida M, Dumas R, Fakra E, Azorin JM, Pringuey D et al. Affective disorders and repetitive transcranial magnetic stimulation: therapeutic innovations. *Encephale* 2010; 36(suppl 6):s197-s201.
79. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006; 311(5762):864-868.
80. Willoughby CL, Hradek EA, Richards NR. Use of electroconvulsive therapy with children: an overview and case report. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 1997; 10:11-17.
81. Shoirah H, Hamoda HM. Electroconvulsive therapy in children and adolescents. *Expert Rev Neurother* 2011; 11:127-137.
82. Wachtel LE, Dhossche DM, Kellner CH. When is electroconvulsive therapy appropriate for children and adolescents? *Med Hypotheses* 2011; 76:395-399.
83. Sackeim HA, Prudic J. Length of the ECT course in bipolar and unipolar depression. *J ECT* 2005; 21:195-197.
84. Cohen D, Paillère-Martinet ML, Basquin M. Use of electroconvulsive therapy in adolescents. *Convuls Ther* 1997; 13:25-31.
85. Cohen D, Dubos PF, Basquin M. Use of electroconvulsive therapy in the adolescent. *Encephale* 1997; 23:308-311.
86. McLean MJ, Holcomb RR, Wamil AW, Pickett JD, Cavopol AV. Blockade of sensory neuron action potentials by a static magnetic field in the 10 mT range. *Bioelectromagnetics* 1995; 16:20-32.
87. Kennaway DJ, Moyer RW. Serotonin 5HT2C agonists mimic the effect of light pulses on circadian rhythms. *Brain Res* 1998; 806:257-270.
88. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol* 2005; 19:59-65.
89. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60:121-130.
90. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:477-479.
91. Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1020-1022.
92. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Walden et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1242-1249.
93. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:856-864.

94. Zarate CA Jr, Quiroz JA, Singh JB, Denicoff KD, De Jesus G, Luckenbaugh DA et al. An open-label trial of the glutamate modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57:430-432.
95. Akpınar F, Narin F, Özsoy SD. Lityum ve valproat alan bipolar hastalarda protein oksidasyonunun değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013; 22:223-226.
96. Kılınçaslan A, Savaş HA. Çocuk ve ergenlerde iki uçlu bozukluğun tedavisinde yeni gelişmeler. *Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji* 2011; 1:24-36.

Ayten Erdoğan, Prof.Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; **Sema Kurban**, Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; **Özhan Yalçın**, Uzm. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Yazışma Adresi/Correspondence: Özhan Yalçın, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey.

E-mail: cpozhan@gmail.com

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

The author reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol6/no2/

Çevrimiçi yayım / Published online 01 Ağustos/August 01, 2013; doi: 10.5455/cap.20130707024051
