

ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK

An Important Mental Health Problem: 'Bipolar Disorder'

Çağdaş Hünkar Yeloğlu¹, Çiçek Hocaoğlu²

¹Uzm.Dr, Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, BAYBURT

²Prof. Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, RİZE

ÖZET

Bipolar bozukluk tüm nüfusu etkileyen yaygın psikiyatrik bozukluklardan biridir. Tedavi edilmediğinde erken ölüm, genel sağlık durumunda bozulma gibi olumsuz sonuçlar yaratırken, doğru tanınıp, uygun bir şekilde tedavi edildiğinde hastanın yaşam kalitesini arttırmak mümkün olabilmektedir. Bipolar bozukluğun klinik olarak farklı ve bazen tanısı zor olan birkaç alt tipi bulunur. Bu bozuklukların tanı ve tedavileri, genel tıbbi hastalıkların seyrini ve prognozunu etkilediği için psikiyatristler dışındaki hekimleri de ilgilendirmektedir. Bu gözden geçirme yazısında bipolar bozukluğun nedenleri, epidemiyolojisi ve tanısı ile ilgili güncel bilgilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk; etiyoloji; epidemiyoloji; tanı.

ABSTRACT

Bipolar disorder is one of the most common psychiatric disorders influencing the all population. Untreated bipolar disorder may lead to early death and worsening in general health. Bipolar disorder has several clinically distinct subtypes which are sometimes difficult to diagnose. Diagnosis and treatment of these disorders are of concern to all other physicians not only psychiatrists, because of their effect on course and prognosis of general medical diseases. The aim of this review article is to investigate an update about etiology, epidemiology and diagnosis of bipolar disorder.

Key words: Bipolar disorder; etiology; epidemiology; diagnosis.

Gönderme tarihi / Received: 16.08.2016 **Kabul tarihi / Accepted:**07.03.2017

İletişim: Prof.Dr. Çiçek Hocaoğlu Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı, RİZE

Tel: 0464 217 42 74 **E-posta:** cicekh@gmail.com

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) klasik tanımıyla, depresif ve manik ya da hipomanik dönemlerin olduğu, dönemler arası tamamen normal olan ya da minimal belirti düzeyleriyle beraber olduğu düşünölen, yüksek mortalite, morbidite ve hemen her alanda işlev kaybına yol açtığı bilinen ciddi bir ruhsal bozukluktur. Geçmişte yaşam boyu sıklığı %1 olarak varsayılan ancak, son yıllarda bir spektrum olarak düşünöldüğünde %5 oranlarında göröldüğü tahmin edilen BB oldukça önemli bir sağlık sorunu olup, ciddi sosyal ve ekonomik sonuçlar doğurmaktadır (1). Her hastada hastalığın başlangıç şeklinin, zamanının, gidişinin, tedaviye yanıtının çok karmaşık ve tam olarak anlaşılamayan çok boyutlu süreçlerle bağlantılı olması ve bu durumun yol açtığı belirsizlik, bipolar bozukluğu yukarıdaki klasik tanımda ifade edilen homojen bir hastalıktan ziyade heterojen bir spektrum olarak değerlendirmenin daha doğru olabileceğini düşöndürmektedir. BB'un iki yıl içinde tekrarlama oranı %60 civarındadır (2). Bu nedenle hastalık dönemlerini önlemede sürdürüm ve koruyucu sağaltımın uygulanması bu hastalarda hayati önem arz etmektedir. Depreşme ve yinelemelerin önlenmesini ve eşik altı belirtilerin ortadan kaldırılmasını hedefleyen koruyucu sağaltım mortalite ve morbiditeyi düşürür ve hastaların yaşam kalitesini arttırır (1,3).

Bu derleme çalışmasında bipolar bozukluğun etiyolojisi, epidemiyoloji, tanısı ve klinik görünümü güncel bilgiler ışığında ele alınarak bu konunun öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Tanımı

BB belli bir düzen olmaksızın yineleyen mani, hipomani, depresyon ya da karma görünömlü duygudurum dönemleri ile karakterize, kronik seyirli, mesleki, ailesel ve sosyal alanlarda işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açan bir duygudurum bozukluğudur (3).

Tarihçesi

Duygudurum ve duygudurum değışikliklerinin dışarıdan gözlenebiliyor olması eski çağlardan beri ilgi çeken konulardan biri olmuştur. Günümüzde de kullanılan melankoli kelimesinin kökeni "melas" yani "siyah", ve "kole" yani "safra" kelimelerinden gelmektedir ve Hipokrat zamanında (M.Ö 5. yüzyıl) enerjisizlik, umutsuzluk, hüzün, sinirlilik gibi olumsuz duyguların bir arada göröldüğü klinik durumu ifade etmek için kullanılmıştır. Yine aynı dönemlerde, vücuttaki sarı safra miktarının artmasıyla ortaya çıkan coşkulu durumu ifade etmek için mani kelimesi kullanılmıştır. Kelime olarak melankolideki gibi üzerinde uzlaşmış bir menşei netliği olmasa da eski Yunanca'daki "Ania" ya da "Manos" kelimelerinden türemiş olabileceği düşünölmektedir (4,5). Mania kelimesine Hipokrat çağından önceki mitolojik yazınlarda rastlanmış ancak Hipokrat zamanındaki haliyle aralarında anlamsal bir tutarlılık bulunmamıştır. BPB klinik gidişi açısından, kabaca da olsa, günümüze en yakın şekilde tanımlayan ilk kişi Kapadokyalı Areatus'tur. Areatus M.S 2. yüzyılın ortalarında mani ve melankoli durumlarının aynı kişide farklı zamanlarda gözlenebildiğini fark etmiştir (5). Soranus da melankoli ve mani arasındaki benzer bir bağlantıya dikkat çekmiştir (6). 11. yüzyıl başlarında İbni Sina'nın konuyla ilgili vaka yazınları vardır. O çağlardan 19. yüzyıla kadar bu konuda fazla bir şey söylenmemiştir. 19.

yüzyılın başlarına geldiğimizde ise, Esquirol'un tanımladığı afektif monomaniler içinde olan "lypmania" günümüzdeki depresyon hastalığının klinik belirtileri ile oldukça büyük benzerlikler taşır (7). 1854 yılının başında Baillarger ve Falret 2 hafta arayla Fransız tıp akademik kuruluna aynı klinik tabloyu iki farklı isimle; sırasıyla "bifazik ruhsal hastalık" ve "döngüsel ruhsal hastalık" şeklinde sunmuşlardır (8,9). Tanımlanan klinik görünüm, esas itibariyle, periyodik olarak mani ve depresyon dönemlerinin aynı hastada yaşanmasıdır. Oral'ın bildirdiğine göre; 1862'de Griesenger mani ve depresyonun tek bir hastalığın parçası olduğunu söylemiştir. 1882'de Kahlbaum siklotimiği tanımlamış, Kraepelin 1895'de bu kavramdan yola çıkarak günümüz bipolar spektrum hastalıklarını birçok farklı klinik görünümüyle "manik depresif psikoz" olarak ilk defa tanımlamıştır (10). 1930'lu yıllarda Bleuler bu klinik tabloları "afektif bozukluklar" olarak isimlendirmiştir (10). Goodwin ve Jamison'un (1990) bildirdiğine göre; Meyer'in mani ve depresyonun beynin psikolojik ve sosyal uyarılardan etkilenip, tepki vermesi görüşünden yola çıkılarak 1952'de Amerika Psikiyatri Birliği (APA) tarafından geliştirilen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) DSM-I'de ilk defa "manik depresif reaksiyon" tanımlaması kullanılmıştır (11). Aynı yazarlar, Leonard'ın 1959'da bipolar (manik ve depresif dönemlerin olması) ve monopolar (sadece depresyon ya da sadece manik dönemlerin olması) bozukluk kavramlarından da söz etmişlerdir (11). Bu terimler kullanıma girdikten sonra bipolar bozukluk tanımı içine sadece manik nöbetleri olanlar dahil edilirken, sadece depresif dönemleri olan hastalar "unipolar" olarak

adlandırılmıştır. 1976'da Dunner hastalığın Bipolar 1 ve Bipolar 2 olarak iki alt tipe ayrılmasını önermiştir (12). DSM- III'de major depresyon ve bipolar bozukluk affektif bozukluklar içinde olan iki ayrı hastalık olarak tanımlanmış, DSM III-R'de ise affektif bozukluklar tanımı, daha kapsayıcı ve genel bir durumu ifade etmesi için duygudurum bozuklukları olarak yeniden isimlendirilmiştir. DSM-IV ve DSM-IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer alan BB, 2013 yılında yayımlanan DSM-5'te bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak ele alınmıştır (13).

Epidemiyolojisi

BPB doğasıyla ilgili bilgiler yenilenip, eskiden sanıldığı kadar selim gidişli bir hastalık olmadığı anlaşıldıkça, ruh sağlığı hastalıkları arasındaki yeri, önemi ve buna paralel olarak da hastalıkla ilgili alanlarda bilimsel çalışmalar ve yayınlar artmıştır (3,4,5). Bu alanlardan biri de BB'un epidemiyolojisidir. Yaklaşık 10 yıl önce Nijerya'da yapılan bir izlem çalışması ile Hindistan, Bulgaristan, Romanya gibi ülkelerde bildirilen % 0.1 gibi düşük oranlar dışında bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlık oranı %1 olarak bildirilmektedir (14). Ancak yeni yayınlar; bipolar spektrumdaki hastalıklar ve eşik altı süre ya da şiddetteki belirtilerin görüldüğü, rutin klinik koşullarda hasta olarak değerlendirilen ve gerçekten de tedaviye ihtiyaç duyup, tedaviden fayda gören popülasyon dahil edildiğinde bu oranın %6.4'e kadar çıktığını göstermektedir (15). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan Ulusal Epidemiyolojik İzlem çalışmasında BB tip 1 için %0.8, BB tip 2 için %0.5, siklotimi için %0.8-1 şeklinde oranlar verilmiştir (16). Daha sonra yapılan ve 2007 yılında yine ABD'de Ulusal

Ektanı izlem grubu tarafından yayınlanan bir başka çalışmada yaygınlık oranı BB tip 1 için %1, BB tip 2 için %1.1, ve eşik altı belirti taşıyanlar için %2.4 olarak saptanmıştır (14,17). 2011 yılında yapılan diğer bir çalışmada bu oranlar BB tip 1 için %0.6, BB tip 2 için %0.4 ve eşik altı belirtileri olanlar için %2.4 olarak bildirilmiştir (17).

Major depresyonun aksine bipolar bozukluğun cinsiyetler arasında dağılımda oran olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak tanı ortaklığı dışında hastalığın özellikleri detaylandırıldığında kadınlar ve erkekler arasında belirgin farklılıkların olduğu alanlar ortaya çıkmaktadır. Örneğin; karma dönemlerin, antidepresanlarla tetiklenen manik kaymanın, hızlı dngllğn, ek tıbbi problemlerin, madde kötüye kullanımının erkeklere oranla kadınlarda daha fazla grldğ ve yine kadınlarda psikotik özelliklerin daha sık olduğu ve yaş ilerledikçe depresif dönemlerin sıklığının arttığı bildirilmiştir (18,19). BB tip 2'nin başlangıç yaşının biraz daha geç olduğu ve kadınlarda daha sık grldğ bilinmektedir (20). Yapılan bir çalışmada depresif dönem geçirmeden sadece manik dönemleri olan erkeklerin oranını %38.9 iken, kadınlarda bu oran %4.1 olarak bulunmuştur (21). Mevsimsel özelliğin, atipik klinik unsurların ve depresyonda geçirilen toplam srenin kadınlarda çok daha fazla olduğu ancak erkeklerde alt tip olarak eşcinseller ele alındığında bu parametrelerin kadınlardaki oranlara benzer düzeylerde olduğu bildirilmiştir (20). BB başlangıç yaşı kabaca 17-25 yaş olarak kabul edilmektedir. Kadınlar için ortalama yaş 24.8 yıl, erkekler için ise 24.4 yıl olarak bildirilmiştir (22). Başka bir çalışmada başlangıç yaşı BB tip 1 için ortalama 18, BB tip 2 için ortalama 22 olarak verilmiştir (23).

Erkeklerde hastalığın kadınlara göre 4-5 yaş daha erken başladığı tahmin edilmektedir (20). BB hastalarının neredeyse yarısında hastalığın başlangıç yaşı 20'nin altındadır. Başlangıç yaşlarının değerlendirildiği bir başka yayında, hastaların yaklaşık %30'unda 21 yaşından önce, %10'unda ise 50 yaşından sonra belirtilerin başladığı bildirilmiştir (24). BB tip 2'nin görece daha geç başlangıçlı olduğu dşnlmektedir. Erken başlangıçlı BB tip 1'de karma dönemlerin daha sık olduğu bildirilmiştir (25). ABD'deki takip çalışmalarında son zamanlarda hem BB tip 1, hem tip 2 için başlangıç yaşının giderek düştüğü grlmektedir (26). Kadınlarda erken yaşta doğum yapmak, hastalığa yatkınlık var ise, hastalığın başlangıcını ne alabilir. Doğum sonrası dönemde depresyon geçiren hastalarda BB tanısı yönünden dikkatli olunmalıdır nkn, bu hasta grubunda BB tanısı oranı oldukça yüksektir (25).

Konu ırk ve etnisite açısından ele alındığında bazı ülkelerdeki farklı epidemiyolojik veriler daha çok metodolojik ve sosyoekonomik doku farklılıkları üzerinden açıklanmıştır (17-19). Bu nedenle mevcut yaygınlık oranlarındaki farklılıklarına rağmen, bipolar bozukluğun toplumda yaygınlığı açısından ırksal bir farklılık olmadığı konusunda görüş birliği sağlanmıştır. Aile öyküsünün varlığı Kraepelin'den günümüze kadar bu hastalık için sık gözlenen bir durumdur. Kraepelin yaklaşık 120 yıl önce manyak-depresif psikoz hastalarının akrabalarında hastalığın daha sık görüldüğünü ve hatta sağlıklı sayılabilecek akrabalarında da bazı "tuhaf" davranış paternlerinin ortak olarak görülebileceğini not etmiştir. Bu bağlamda hastalığın genetik yükü uzun süredir fark edilen ve üzerinde durulan bir konudur.

Uzun süredir BB yüksek sosyoekonomik düzeyi olan bireylerde daha sık görüldüğü düşünölmektedir ki epidemiyolojik çalışmalarda bazı ölkelerde gözlenen düşük sıklık oranları o ölkenin etnik hastalık yükünden ziyade, sosyoekonomik düzeyinin düşük olması ile açıklanmıştır (27). Her ne kadar sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha düşük hastalık oranları gözlenmiş olsa da, bu toplumlardaki hasta bireylerde işlevsellikteki bozulma ve yıllık iş günü kaybı sayısı daha fazla olmakta, bunun sebebi de bahsi geçen toplumlardaki tedavi olanaklarının daha kısıtlı olması ile açıklanmaktadır. Omega 3 ve yağ asidi açısından zengin deniz ürünleri tüketen toplumlarda (Hong Kong, Tayvan gibi) hastalık nispeten daha az görölmektedir (28). Boşanmış ya da eşinden ayrı yaşayan bireylerde hastalığın daha sık görüldüğü ancak bu veriyi daha basitçe hastanın bozulmuş işlevselliğinin bir sonucu olarak açıklamanın daha makul olacağı düşünölmektedir (28). Yine de hastalığın bekârlarda daha sık görüldüğü görüşü birçok klinisyen tarafından paylaşılmaktadır (29).

Hastalık mevsimsel özellik gösterme açısından değerlendirildiğinde, hastaların üçte birinde manilerin yaz aylarında, depresyonların ise bahar aylarında çıkma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. Elektrokonvülsif tedavi (EKT) ya da ilaç tedavileriyle bu hastalarda hem mevsimsel özelliğın, hem de bazı dönemlere yığılmış özkıyım oranlarının azaldığı düşünölmektedir (20).

BB sıklıkla diğeri Eksen I ve Eksen II bozukluklarla birliktelik göstermekte ve hastaların yaklaşık %25-50'si yaşamlarında bir kez intihar girişiminde bulunmakta ve %15'i de intihar girişimi sonucunda ölmektedir (28).

Özellikle kuzey yarım küre için geçerli olabilecek; Ekvatora yaklaştıkça mani oranlarının, uzaklaştıkça depresyon oranlarının arttığı görüşü mevcuttur. Doğudan batıya gittiğimizde hafifçe artma eğiliminde olan hastalık oranları ise ilgili çalışmalardaki sosyokültürel ve metodolojik farklarla açıklanmaktadır (20).

Hastalık öncesi kişilik yapısının hastalık üzerindeki etkisi net olmamakla birlikte, depresyonun yüksek düzeydeki nörotisizm ve negatif emosyonalite ile hipomani ve manilerin ise yüksek düzeyde pozitif emosyonalite ile ilişkili olduğu ileri sürölmüştür (30).

Etiyolojisi

Bipolar bozukluğun etiyojisinde birçok farklı etkenin, farklı ve öngörölmeleri zor ağırlıkta rol oynadığı düşünölmektedir. Bu etkenler biyolojik ve çevresel etkenler olarak iki farklı başlık altında incelenebilir:

1. Biyolojik Etkenler

a. Genetik

Yüz yılı aşkın süredir bu hastalığın bazı ailelerde çok daha sık görüldüğü ve çok önemli bir kalımsal yönü olduğu bilinmektedir (31). Bu önem konuyla ilgili yapılan hemen bütün çalışmalarda farklı oranlarla da olsa teyit edilmiştir. Yazında BB kalıtımıyla ilgili çok sayıda aile, ikiz, evlat edinme ile kromozomal bölge ve aday gen çalışması mevcuttur. Kalımsal açıdan özellikle moleküler genetikte son yıllarda yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları oldukça umut vericidir. Genetik etkenlerin BB gelişiminde yaklaşık %60-80 oranında ağırlığı olabileceği bildirilmiştir (32).Günümüzde birinci derece akrabalarında hastalık olan kişilerde BB

görülme riski %3-8 arasında bulunmuştur ki bu da aile öyküsünün hastalık riskini tek başına 4-8 kat arttırabilen bağımsız bir değişken olduğunu göstermektedir (20). Ebeveynin her ikisinin de hasta olması durumunda ise hastalık riski %50-75'e kadar çıkmaktadır (26). Evlat edinme çalışmalarında, BB tanılı çocukların biyolojik ebeveynlerinde, evlat edinen ebeveyne oranla BB'un 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (30). Bir çalışmada birinci derecede akrabalarında BB olan bireylerde hastalığın görülme riskinin 10 kat, major depresyon gelişme riskinin de 3 kat arttığı saptanmıştır (34). BB tip 1 ile ilgili yapılan ikiz çalışmalarında monozigot kardeşler arası gen konkordansının hastalık için tek yumurta ikizlerinde yaklaşık %40, çift yumurta ikizlerinde ise yaklaşık %5 olduğu bulunmuştur (35). Unipolar depresyon dahil edildiğinde monozigotlarda oran %67 ile %90, dizigotlarda ise %19 ile %23'e çıkmaktadır. Monozigot ikizlerde konkordans oranının %100 olmaması psiko-sosyal etiyolojik etkenlerin de önemli olduğunu göstermektedir. İkiz kardeşlerden hem hasta hem hasta olmayanın takip edildiği bir çalışmada bu ikizlerin çocuklarında BB gelişme riski eşit bulunmuştur (36). Uluşahin'in (2004) bildirdiğine göre; maniyle ilgili ilk genetik bağlantı çalışması 1969 yılında yapılmıştır (37). Yaklaşık 25 yıl önce X kromozomu ve Amishlerdeki 11. kromozom üzerinde yeniden başlayan ve büyük heyecan uyandıran bağlantı çalışmaları daha sonra 5, 18 gibi kromozomlarda devam etmiş, özellikle 18p'deki bir bölmenin hastalık kliniğinden önemli oranda sorumlu olabileceğini vurgulayan çalışmalar olmuştur (37). Yine yazında Monoamin oksidaz A (MAO-A), 5HTT(5-hydroxytryptophan), Katekol-O-metiltransferaz (COMT), Gamma-aminobütirik asit (GABA) alt reseptör tipleri, corticotropin-releasing hormone (CRH),

adenozin A1, serotonin reseptör alt tipleri ile ilgili yapılan ilişkilendirme çalışmaları mevcuttur (38). Ancak her ne kadar umut vadeden birçok çalışma olsa da tekrarlayan çalışmalarda tutarlı sonuçlara ulaşılmamıştır. 2013 yılında yapılmış oldukça geniş bir genom ilişkilendirme-bağlantı çalışması herhangi bir gen ya da gen bölgesinin hastalığın gelişiminde tek başına ya da yüksek ağırlıklı bir rol oynamadığını ortaya çıkarmıştır (39).

Şu anda bu konudaki hakim görüş, genetik geçişin çok sayıda genle polimorfik sağlandığı ve bunun çevresel faktörlerden belli bir düzeyde etkilenecek şekilde gerçekleştiği şeklindedir. Çelişkili sonuçlara rağmen yine de bu alanda çalışmalara devam edilecektir.

b. Biyokimyasal Etkenler

Yapılan çok sayıda araştırmaya rağmen BB patofizyolojisiyle ilgili çok az şey bilinmektedir. Şimdiye kadar biyokimyasal nedenlerin araştırılmasında özellikle monoaminerjik sistem, bunların içinde de serotonin, noradrenalin ve daha az oranda da dopamin üzerine odaklanılmıştır. Özellikle mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve "Noradrenerjik-kolinerjik" sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir (40). Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır (5,6). Serotoninin uyku- uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı, gibi işlevlerde önemli ölçüde düzenleyici görevi vardır. Serotonin, adrenalin ve dopamin ile birlikte amaçlı devinim işlevlerinde, saldırgan davranışların kısıtlanmasında etkin yer alır (5). Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır (41). Depresyonun monoaminlerdeki azalma, maninin ise

monoaminlerdeki artmayla ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (5). Etiyolojide rol oynadığı düşünölen diğer başlıca nörotransmitterler ise, asetilkolin, GABA ve glutamattır (41). Asetilkolinin sinaptik salınımının depresyon, bunun azalmasının ise mani ile ilgili olduğu bildirilmiştir (42). GABA gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vasopresin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünölmektedir (43).

c. Beyin Görüntöleme:

Beyin görüntöleme ile elde edilen bulgular etiyolojik anlam taşıyamayabileceği gibi, araştırmalar sonucunda çelişkili bulguların varlığı bu sonuçların genellenebilir olmasını da engellemektedir. Başlıca beyin görüntöleme bulguları arasında; lateral ventriköllerde genişleme, derin beyaz cevher ve subkortikal gri cevher alanlarında hiperintensite artışı, ventroparyetal frontal korteks hücre yoğunluğunda azalma, amigdala hacminde artma ya da azalma, hipokampüs hacminde azalma, bazal ganglionlarda hiperintens lezyonlarda artışı ya da glial hücre azalması sayılabilir (44).

d. Nöroendokrin Sistem:

Tiroid fonksiyon testlerinde bozulma (hipertiroidi, hipotiroidi gibi) ve hiperkortizolemi (Cushing hastalığı gibi) gibi endokrin anomaliler ve pek çok nörolojik hastalık (Multipl Skleroz (MS), inme, temporal lob epilepsisi, beyin tümörleri, demans gibi) ile kafa travmaları bipolar bozukluk benzeri klinik tablolara yol açabilirler (45).

2. Çevresel Etkenler

Çevresel etkenlerin hastalığın ortaya çıkışı ve gidişini etkilediği bir gerçektir. Hastalığa eğilimi arttıran genetik etkenlerin olmadığı durumlarda bile, bazı yaşam alışkanlıkları, alkol madde kullanımı, dışarıdan alınan bazı ilaçlar ve psikososyal etkenler hastalığın gelişmesinde ya da kötüleşmesinde önemli rol oynayabilir. Her ne kadar hastalığın ileri yıllarında psikososyal etkenlerin varlığı nöbetlerin başlangıcıyla çok fazla ilişkilendirilmemişse de özellikle ilk nöbetler için, manik ya da depresif, psikososyal gelişmelerin, stresli yaşam olaylarının önemli bir tetikleyici etken olduğu düşünölmektedir. Ancak, daha önce geçirilmiş duygudurum dönemi sayısı ve ailesel genetik yük artıka bu ilişki zayıflamaktadır (20). Kadınlarda özellikle perinatal dönem hastalık başlangıcı için büyük risk taşımaktadır. Mevsimsel olarak güneş ışığına maruziyetinin arttığı dönemler manik ya da eşik altı belirtilerin ortaya çıkışıyla bağlantılıdır (46).

Bipolar Bozuklukta Tanı ve Klinik Görünüm

BB işlevsellikte bozulmaya yol açan, özkıyım riskini oldukça arttıran, beraberinde ciddi eř tanı ve komplikasyonlar getirebilen kronik bir hastalıktır. Bu bağlamda hastalığın tanısını mümkün olduğunca çabuk ve doğru koymak hayati önem taşır. Yapılan araştırmalarda BB hastaların %69'unun ilk poliklinik başvurusunda yanlış tanı aldığı (47), başka bir araştırmada ise, bu hastaların mevcut tanılarını alana kadar yaklaşık ortalama 10 yıl geçtiği belirtilmiştir (48). Hastaların yaklaşık yarısının ilk 5 yıl içinde tedavi arayışına girmediği düşünöldüğünde tanıda gecikmenin yaratabileceği sorunların büyüklüğü daha iyi anlaşılabilir (46,47).

Ruhsal bozuklukların tanı ve sınıflandırılmasında kullanılan iki sistem; Amerika Psikiyatri Birliği

Tablo 1. Majör Depresif Dönem için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdakilerden en az beşinin en az iki hafta süre ile bulunması; a. Depresif mizaç b. Anhedoni, ilgi-istek azalması c. İştah azalması ya da artması d. Uyku azalması ya da artması e. Psikomotor retardasyon ya da ajitasyon f. Enerji azalması, yorgunluk g. Suçluluk, değersizlik hissi h. Konsantrasyon güçlüğü i. İntihar eğilimi
B. Karma epizod dışlanmalıdır.
C. İşlevsellik bozulmuş olmalıdır.
D. Belirtiler bir madde kullanımına ya da genel tıbbi duruma bağlı olmamalıdır.
E. Belirtiler bir yas durumu ile daha iyi açıklanamamalıdır.

Tablo 2. Manik Dönem için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. En az bir hafta süren duygudurum değişikliği (taşkınlık, iritabilite, yükselme)
B. Aşağıdakilerde en az üçünün (duygudurum iritabl ise dördü) bulunması; – Büyüklük hissi, benlik saygısında artma – Uyku gereksiniminde azalma – Logore (çok konuşma, gevezelik) – Fikir uçuşması, düşüncelerin yarışması – Distraktibilite – Amaca yönelik etkinlik artışı – Zevk veren etkinliklere aşırı ilgi, katılım, risk alma
C. Karma epizod dışlanmalıdır.
D. İşlevsellik bozulmuş olmalıdır.
E. Belirtiler bir madde kullanımına ya da genel tıbbi duruma bağlı olmamalıdır.

Tablo 3. Karma Dönem için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. En az bir hafta süreyle manik ve depresif dönem tanı ölçütleri karşılanmıştır
B. İşlevsellik bozulmuş olmalıdır.
C. Belirtiler bir madde kullanımına ya da genel tıbbi duruma bağlı olmamalıdır

Tablo 4. Hipomanik Dönem için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. En az dört gün süren duygudurum değişikliği (taşkınlık, iritabilite, yükselme)
B. Aşağıdakilerde en az üçünün (duygudurum iritabl ise dördü) bulunması; – Büyüklük hissi, benlik saygısında artma – Uyku gereksiniminde azalma – Logore (çok konuşma, gevezelik) – Fikir uçuşması, düşüncelerin yarışması – Distraktibilite – Amaca yönelik etkinlik artışı – Zevk veren etkinliklere aşırı ilgi, katılım, risk alma
C. İşlevsellikte hastanın karakteriyle uyuşmayan bir değişiklik söz konusudur. İşlevsellikte belirgin bozulma, hospitalizasyon gereği ve psikotik belirti yoktur.
D. Duygudurum ve işlev değişiklikleri başkalarınca da gözlenebilir düzeydedir.
E. Belirtiler bir madde kullanımına ya da genel tıbbi duruma bağlı olmamalıdır.

*DSM IV tanı ölçütleri el kitabı. Çev. Ertuğrul Köroğlu (2007) alınmıştır.

(APA) tarafından geliştirilen DSM ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından geliştirilen ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)'dir. DSM-IV-TR ve ICD-10 arasındaki belki de en önemli fark ICD'de BB tip 1 ve tip 2 ayrımının olmamasıdır. DSM-IV'e göre BB tip 1 tanısı için tek bir manik dönem yeterli olmaktadır (49). BB tip 2 için ise en az birer tane hipomanik ve depresif dönem geçirilmiş olması gerekmektedir. Dönem için tanı ölçütleri Tablo 1, 2, 3 ve 4'te verilmiştir.

2013 yılında yayımlanan DSM-5'te DSM-IV-TR'den farklı olarak BB, "Bipolar ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında ele alınmış, karma epizod kaldırılmış, karma özellik manik ya da depresif epizodlarda bir belirteç olarak kullanılarak yerini "karma özellikli mani/hipomani ya da depresif epizod"a bırakmıştır (13).

Bipolar Bozukluğun Doğası ve Seyri

Daha önce değinildiği gibi BB gidişatı öngörülmesi neredeyse imkansız bir hastalıktır. Ancak tek bir hastalıklı birey için geleceğe dönük öngörülerde bulunmak ne kadar güç olsa da, çoklu örneklemlilerde çalışmalarda gözlenen paternler ve klinik önemi olan istatistiksel değışkenler mevcuttur. Örneğin BB tanısı alan hastaların yaklaşık % 90'ında yinelemeler ve depresyonlar görülmektedir. Bu da bize, hastalarının gelecekleri için meraklı ve endişeli hasta yakınlarına, kabaca da olsa, %90 ihtimalle hastalığının tekrarlayabileceği görüşünden söz etme olanağı verir (50). Yine bu örneklemlilerde geniş çalışmalardan birinden çıkan diğer bir istatistik, bir yılda ortalama 0,6 dönem görüldüğüdür (51). Klinik gidişeye yönelik ipucu sağlayabileceği

düşünülen yaş, başlangıç yaşı, hastalık öncesi işlevsellik, cinsiyet gibi değışkenlerin anlamlı bir etkilerinin olmadığı, bununla birlikte geçmiş dönemlerin sıklığı, şiddeti, tedaviye yanıtı gibi değışkenlerin etkili olduğu düşünülmektedir (52). Psikotik belirtiler, komorbid kişilik bozukluğu ve madde kötüye kullanımının varlığı kötü prognoz göstergelerinden sayılmaktadır. Karma dönem ve psikotik özellikler de kötü prognoza işaret edebilir. Hastalığın ilk olarak genelde depresyon şeklinde ortaya çıktığı (%50-%85) düşünülmektedir. İlk atak erken başlangıçlı ve manik şekildeyse ailesel yüküklük düşünülebilir. Bir dönemden sonra bir yıl içinde yineleme ihtimalinin %50'ye, dört yıl içinde %70'e, beş yıl içinde %90'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (53). Depresif dönemler sinsi ve genelde ön belirtilerle başlarken mani ani olarak başlar. Depresif dönemlerin ortalama 3-5 ay, manik dönemlerin ortalama 2 ay ve karma dönemlerin ortalama 5-12 ay arasında yatıştığını bildiren yayınlar vardır (54-56).

Dönemsel döngüler zaman geçtikçe kısaldığı düşünülmektedir. Bir çalışmada dönemden sonra kalıntı belirtileri olan hastaların ilk altı ay içinde yineleme yaşadıkları vurgulanmıştır (57). Hastalık başlarken ilk hastalık dönemlerinde çevresel faktörler ve tetikleyicilerin varlığından söz edilirken (erken dönemde görülen manilerin %47'si önemli bir yaşam olayından sonra meydana gelmektedir), daha sonrasında hastalık dönemleri bu tetikleyicilerden bağımsız ortaya çıkabilmektedir (53). Doğum sonrası depresyon geçiren hastaların BB açısından ilerleyen dönemlerde dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir. Çünkü doğum sonrası depresyon tanılı olguların daha sonraki yıllarda BB tanısı ile izlendikleri bildirilmiştir (54).

DSM'ye göre klinik gidiş belirleyicileri son dönemi ve yineleyen dönemlerin seyrini tanımlayan belirteçler olmak üzere iki başlık altında toplanmıştır. Son dönemi tarif eden belirteçler; belirtilerin şiddeti, kronisite, katatonik, melankolik ya da atipik özelliklerin varlığı, postpartum başlangıçlı olma gibi özellikler iken, yineleyen dönemlerin seyrini tanımlayan belirteçler; uzunlamasına takiplerde tam ve kısmi düzelme olması ya da düzelme olmaması, mevsimsel ya da hızlı döngülü özellik göstermesidir. Kabaca, manik ya da depresif dönemler ve ötimik dönemler şeklinde seyreden hastalığın tedavi yaklaşımı, hastanın içinde bulunduğu hastalık dneimine göre değişecektir. Örneğin bu hastalar için manik dönem ya da depresif dönem terimleri kullanıldığında kastedilen belirtilerin başlaması ile belirtilerin tam düzelmesi noktasına kadar geçen dönemdir. Bu dönemde uygulanan tedaviye de akut sağaltım denir. Akut dönemler ortalama 6-12 hafta sürmektedir. Hastalığın bütünü ise son dönemde yaygın olarak kabul gören bir bakış açısıyla ömür boyu devam etmektedir. van der Voort ve ark. (2015) yaptığı bir çalışmaya göre hastaların yalnızca %24' tam iyileşme gösterebilmektedir (55).

Bipolar Bozukluğun Sağaltımı

Temel ilkeler

BB yaygınlığı ve yarattığı işlevsel yıkımın büyüklüğü açısından tedavisi konusunda üstünde önemle durulması gereken bir ruhsal bozukluktur. BB tanısı olan hastaların yaklaşık %10 ile 20'si özkıyım girişimi sonucunda ölmektedir (56). Tedavi için kullanılan ilaçların yan etkilerinden kaynaklanan organ sistemlerindeki hasarların dolaylı olarak yol açabileceği tıbbi sorunlar ve hatta ölümler

hesaba katıldığında bu önem daha iyi anlaşılabilir. Bu bağlamda doğru planlanmış ve entegrasyonu sağlanmış akut sağaltım, sürdürüm sağaltımı ve koruyucu sağaltım programları hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bir saha alışması BB olan hastaların yaklaşık %40'ının hiç tedavi almadığını göstermiştir (20). Erken tanı koymak ve tedaviye de eř zamanlı başlamak, tedavi yanıtına göre ilaç seçimi konusunda esnek olmak klinisyen için zorunluluktur. BB sağaltımında ilk adım akut döneme aittir. Akut mani sağaltımının amaçları; riskli davranışların denetim altına alınması, hastanın ve çevrenin güvenliğinin sağlanması, belirtilerin yatıştırılması ve yeni hastalık dönemlerinin nlenmesine yönelik koruyucu sağaltıma hazırlık yapılmasıdır. Akut mani sağaltımında temel ilaçlar lityum başta olmak üzere duygu durum dengeleyicilerdir. Akut dönemde, benzodiazepinler ve antipsikotikler de sağaltıma belli bir süre eklenebilir. İlaç seçiminde hastanın forik ya da karma manisinin olması dikkate alınmalıdır. Hızlı döngülü, karma mani ve psikotik manide valproat tercih edilmektedir (1,27). Özellikle hızlı kontrolün gerektiği şiddetli ajitasyonu olan hastalarda antipsikotikler ve benzodiyazepinler sağaltıma eklenebilir. Dirençli durumlarda ve gebelikte EKT nerilir. Manik tablo düzelince antipsikotikler kesilip, duygudurum dengeleyicilerle devam edilir. Bipolar depresif dönem sağaltımının amacı ise, özkıyım riskini gözetererek hastayı, olabilecek en etkili ve hızlı biçimde depresyondan çıkarmaktır (47,58). Depresyonun iyileşmesini hedeflerken, manik kayma, döngü hızlanması gibi süreçlere karşı da kaygı duyulmalı ve önlemler en üst düzeyde tutulmalıdır. Duygudurum dengeleyicilerin

sağaltımda yer alması, özellikle manik kayma ve döngü hızlanmasına karşı çok önemlidir. Klasik olgularda ilk seçenek lityumdur. Yanıt alınamayan ve şiddetli durumlarda sağaltıma antidepresanlar ve / veya lamotrijin eklenir. Antidepresanların düşük dozda başlanması, etkili olan en düşük dozun kullanılması ve antidepresan sağaltımın uzun sürdürülmemesi önerilmektedir. Daha çok selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tercih edilir. Ağır, katatonik ya da psikotik özellikli depresyonda ve gebelerde EKT uygulanır (58). Bipolar bozuklukta akut dönem sağaltımından sonra idame sağaltıma geçilir. İdame sağaltımın amacı, depresif kayma, depreşme ve yinelemeleri önlemektir. Aile öyküsü gibi risk faktörlerini barındıran hastalarda ilk duygudurum dönemi sonrası doğrudan koruyucu tedaviye başlamak, diğer dönemin gelmesini beklemekten daha kabul gören ve üzerinde neredeyse tam görüş birliği sağlanan bir yaklaşımdır. Ancak her ne kadar yukarıda ifade edildiği gibi koruyucu tedaviyi de içinde bulunduran doğru tedavi yaklaşımı hayat kurtarıcı olabilsede, hasta ve hasta yakınları için uyum sağlaması kolay bir süreç değildir. Koruyucu tedavide kullanılan duygu durum dengeleyiciler bazı zamanlar hastanın hayatında olumsuz algıladığı değişikliklere yol açan ve ilaca uyumu bozan yan etkiler yaratabilmektedir (1). Pratik uygulamada koruyucu tedavi seçiminde zaman zaman mecbur kaldığımız çoklu ilaç kullanımı ve günlük doz aralıklarının sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, hasta açısından ilaç uyumu çok önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu yüzden koruyucu tedavi için

hasta ve yakınlarına verilecek psikoeğitim tedavisi uyumunu arttırması açısından önemlidir.

Tablo 5. BB sağaltımında temel ilkeler

1. Hastalığın kesin tanısını koyup tedaviye temel hazırlama
2. Epizodun klinik görünümüne göre hastanede yatırarak ya da ayaktan yoğun biçimde tedavi etme gibi seçenekler konusunda karar verme
3. Genel güvenliği ya da özkıyım risklerini değerlendirme, gerekirse 3. kişi ya da kurumlardan bilgi alıp öyküyü derinleştirme
4. Hastayla terapötik ilişkiyi sağlama ve sürdürme
5. Hasta ve ailesini eğitme
6. Hem akut dönemin sağaltımının hem de koruyucu dönemin sağaltımın üzerine, birini diğerinden daha önemli görmeden, odaklanma
7. Hem geriye dönük hem ileriye dönük hastalık çizelgesi çıkarma
8. İşlevsellikteki bozulmayı değerlendirme ve düzeltme

* Goodwin ve Jamison (2007) alınmıştır.

(59). Bipolar bozukluğun koruyucu tedavisine uyumsuzluk için %64'e varan oranlardan söz edilmektedir (47). Özellikle bizim toplumumuzda duygudurum dönemleri bir hastalıktan ziyade, kişinin tek başına başa çıkabileceği ya da tek başına başa çıkması gereken bir durum olarak algılandığından, mevcut durumu hasta ve yakınlarına açıklamak ve koruyucu tedavinin gerekliliğini anlatmak bir zorunluluktur. BB sağaltımında temel ilkeler Tablo 5'de özetlenmiştir.

SONUÇ

Günümüzde psikiyatrik sorunların varlığı dikkat çekecek ölçüde artmıştır. Bu hem bireysel hem de toplumsal boyutta, önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Tıbbi yardım için başvuran hastaların dörtte üçünde müdahaleyi gerektirecek düzeyde psikiyatrik sorun bulunmaktadır. Psikiyatrik bozukluklar içinde

en sık görülenlerinden biri bipolar bozukluk tedavi edilmediğinde önemli yeti yitimine neden olan ruhsal bozukluklarının başında gelmektedir. Yıllarca önce ilk kez ülkemiz coğrafyasında tanımlanan bipolar bozukluğu erken tanımak, akut dönem ve sürdürüm tedavisi konusunda tüm sağlık çalışanlarının duyarlı olmasının önemi açıktır. Bu sayede hastaların tedavi uyumu, yaşam kalitesi, sosyal işlevi artacaktır.

REFERANSLAR

- Eroğlu Zengin M, Özpoiraz N. Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2010; 2(2):206-36.
- Fagiolini A , Coluccia A, Maina G, Forgione RN, Goracci A, Cuomo A. Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. 2015;29(9):725-40.
- Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N. *Bipolar Disorders*. West Sussex, UK, Wiley, 2002.
- Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001; 67 (1-3): 3-19.
- Kaplan H, Saddock B. *Bipolar Disorders*. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th Ed, 2000; 1284- 1289.
- Akiskal HS. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: A review. In *Bipolar Disorders*. WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry (Eds M Maj, HS Akiskal, JJ López-Ibor, N Sartorius): 1- 50. Chichester, Wiley, 2002.
- Borch-Jacobsen M. Which came first, the condition or the drug?. *London. Review of Books*, 2010; 32 (19): 31-33.
- Pichot P. Circular insanity, 150 years on. *Bulletin de l'Academie nationale de medicine* 2004; 188 (2): 275-284.
- Sedler MJ. Falret's discovery: The origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. *Am J Psychiatry* 1983; 140 (9): 1127-1133.
- Oral T. İki uçlu bozukluk. İstanbul: WPA serisi, CSA Medikal Yayın Ajansı, 2002;441-503.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive İllness*. New York: Oxford University, 1990.
- Goodwin FK, Jamison KR.(Introduction) *Manic-Depressive İllness*. *Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. 2nd Edition. Goodwin FK & Jamison KR. Oxford University Press, 2007.
- APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5 ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
- Gureje O, Lasebikan VO, Kola L, Makanjuola VA. Lifetime and 12-month prevalence of mental disorders in the Nigerian Survey of Mental Health and well-being. *Br J Psychiatry* 2006; 188:465-71.
- Cederlöf M-, Larsson H-, Lichtenstein P, Almqvist C, Serlachius E, Ludvigsson JF. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry* 2016; 4;16(1):207.
- Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: Re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003; 73 (1-2): 123-131.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. "Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication". *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(5): 543-552.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):241-51.
- Begeley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB. The lifetime cost of bipolar disorder in the United States: an estimate based on incidence and course of illness. *Pharmacoeconomics* 2001; 19:483-495.
- Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara: Medico Graphics Matbaası, 2007.
- Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1997; 34:117-120
- Sadock BJ, Sadock VA. *Sadock & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8.baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007.
- Lee YH. Psychiatric epidemiology in Korea. Part1:Gender and age differences in Seoul. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 242- 246.
- Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, Sagduyu K, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord* 2005; 7:465-470.

25. Hendrick V, Altschuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 393-396.
26. Stringaris A, Youngstrom E. Unpacking the differences in US/UK rates of clinical diagnoses of early-onset bipolar disorder. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):609-11.
27. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(Suppl):1-35.
28. Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A, Wittchen HU. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. T Oral (Çev. Ed.), Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı, İstanbul: Sigma Publishing, 2007,p.33-54.
29. Bellivier F, Golmard J, Rietschel M. Age at onset in Bipolar I Affective Disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psych* 2003; 160: 999-1001.
30. Sayın A, Aslan S. Duygudurum bozuklukları ile huy, karakter ve kişilik ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derg*. 2005; 16:276-83.
31. Post RM, Kupka R, Keck PE Jr, McElroy SL, Altschuler LL, Frye MA, Rowe M, et al. Further Evidence of a Cohort Effect in Bipolar Disorder: More Early Onsets and Family History of Psychiatric Illness in More Recent Epochs. *J Clin Psychiatry* 2016; doi: 10.4088/JCP.15m1012
32. Patel NC, DelBello MP, Keck PE, Strakowski SM. Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar Disord* 2006; 8: 91-4.
33. Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, Freer P, Cassano GB, Akiskal HS. The manic- depressive mixed state: Familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 234- 39.
34. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar disorder. *Soc Psychiatry Epid* 1995; 30:279-92
35. Rice J, Reich T, Nancy C A, Endicott J, Eerdewegh MV. The familial transmission of Bipolar Illness. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 441-47.
36. Köroğlu E. Duygudurum Bozuklukları: Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1996;1: 429-448.
37. Uluşahin A. Bipolar bozukluğun genetiği. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 2004; 12;(ek 2) 31-8.
38. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 2009; 164: 331-43.
39. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet* 2013; 7: 33-42.
40. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ: Cauter tryptophan depletion in bipolar disorders. *Acta neuropsychiatrica* 2000; 12(3): 69-72.
41. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul:Görsel Sanatlar Basımevi, 2003: 467-540.
42. van Enkhuizen J, Milienne-Petiot M, Geyer MA, Young JW. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(18):3455-67.
43. Brady RO Jr, McCarthy JM, Prescott AP, Jensen JE, Cooper AJ, Cohen BM, Renshaw PF, Ongür D. Brain gamma-aminobutyric acid (GABA) abnormalities in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013;15(4):434-9.
44. Grunze A, Meisenzahl E, Grunze H. Neuroimaging of bipolar disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013 ;81 (Suppl 1):17-21.
45. Mahmood T, Silverstone T. Neuroendocrine challenge with a 5-HT(1D) receptor agonist differentiates between two subtypes of bipolar disorder according to polarity of onset. *J Psychopharmacol*. 2005;19(1):109-10.
46. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6):593-602.
47. Montgomery SA, Cassano G. Management of bipolar disorder. Martin Dunitz Ltd. Londra, 1996.
48. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(5 Pt 1):483-95.
49. DSM IV tanı ölçütleri el kitabı. Çev. Ertuğrul Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara,179-182, 1994.
50. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol* 2016; Jun 6.
51. Van Meter AR, Burke C, Youngstrom EA, Faedda GL, Correll CU. The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(7):543-55.
52. Shakibaei F, Alikhani M, Mahaki B, Sichani NK, Tabatabaei HD. The evaluation of mood condition among depressed adolescent students in Isfahan after 6 years. *Adv Biomed Res* 2016; 30;5:94.
53. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppamaki S, Paunio T, Isometsa E. Early age onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* 2007; 9: 698-705.
54. Mandelli L, Souery D, Bartova L, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, et al. Bipolar II disorder as a risk factor for postpartum depression. *J Affect Disord* 2016; 204:54-8.

55. van der Voort TY, Seldenrijk A, van Meijel B, Goossens PJ, Beekman AT, Penninx BW, Kupka RW. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76(6):e809-14.
56. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, Turecki G, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:785-802.
57. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, Salanti G, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1(5):351-9.
58. Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder - A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017; 14;213:138-150.
59. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017 Feb 16. pii: bjp.bp.116.195321.