

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1540900897

Received/Geliş 30.09.2018
 Accepted/Kabul 30.10.2018
 JNBS, 2019, 6(1):1-5

Oğuz Tan: <https://orcid.org/0000-0002-8056-6244>

ANTİDEPRESAN TEDAVİ SIRASINDA ORTAYA ÇIKAN MANİ VAKALARININ BİRİNCİ DERECEDEN AKRABALARINDA BİPOLAR BOZUKLUK SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF BIPOLAR DISORDER PREVALENCE IN THE FIRST DEGREE RELATIVES OF CASES WITH MANIC SWITCH DURING AN ANTIDEPRESSANT TREATMENT

Oğuz Tan*

Özet

Antidepresan kullanırken maniye giren hastaların bipolar bozukluğa yatkınlık taşıyan kişiler oldukları savunulmakta, “bipolar III” olarak adlandırılan bir duygudurumu bozukluğu kategorisinin varlığından söz edilmektedir. Tanı sınıflama sistemlerine girmemiş bu kategorinin klinik geçerliliğinin kanıtlanması, duygudurumu bozukluklarına tanı ve tedavi yaklaşımını etkileyebilir. Bu hipotezi sınamak amacıyla ünipolar depresyon nedeniyle antidepresan kullanırken maniye giren 24 vakanın 138 birinci dereceden akrabasında ve bipolar I bozukluğu olduğu belgelenmiş 24 kontrol deneğinin 135 birinci dereceden akrabasında bipolar I bozukluğu görülme sıklığı karşılaştırıldı. Vaka ve kontrol grupları arasında ailevi yüklülük açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Antidepresan kullanırken maniye giren unipolar depresyon hastalarının ailelerinde bipolar bozukluk sıklığının kontrollerden anlamlı farklılık göstermemesi, bu kişilerde bipolariteye genetik yatkınlık bulunduğunu desteklemektedir. Bulgularımız “yumuşak bipolarite” ve “bipolar III” kavramlarını doğrulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk; depresyon; mani; antidepresan; kayma

Abstract

It is argued that those patients who switch to mania under antidepressant therapy are prone to bipolar disorder and that there is a category of mood disorders called as “bipolar III”. If clinical relevance of this category that is not included in official nosologies is testified, the diagnostic and therapeutic approach to mood disorders may change. To test this hypothesis, we screened for bipolar I disorder among 138 first-degree relatives of 24 patients who had switched to mania under antidepressant therapy because of unipolar depression, and then compared this figure with that among 135 first-degree relatives of 24 patients having documented bipolar I disorder. Regarding the frequency of bipolar I disorder within the family, we found no significant difference between the case and the control groups. The fact that the family history regarding bipolar I disorder among those who switched to mania under antidepressant therapy did not differ significantly from that among the control subjects suggest a genetic susceptibility to bipolarity among the cases. Our findings verify the concepts of “soft bipolarity” and “bipolar III”.

Keywords: bipolar disorder; depression; mania; antidepressants; switch

*Feneryolu Health and Research Center, Uskudar University, İstanbul, Turkey

*Corresponding author: Uskudar University Feneryolu Health and Research Center E-mail: oguz.tan@uskudar.edu.tr

1. Giriş

Duygudurum bozukluklarının, yaklaşık 2500 yıldan beri insanoğlunun yakalandığı en sık hastalıklardan biri olduğu ileri sürülmektedir (Ruiz, 2000). Duygudurumu bozukluklarının insidansı, yani bir yılda ortaya çıkan yeni vaka oranı %0.01-%0.02 civarındadır (Eaton ve ark., 1989). Bunun %10-20'si mani, kalan büyük bölümü ise depresyondur. Antidepresan kullanan hastalarda maniye "kayma" (switch) sıkça bildirilmiştir (Howland, 1996). Bu vakaların bir kısmı daha önce manik veya hipomanik epizot geçirdiği bilinen hastalardır. Antidepresanların bipolar bozukluğu olan kişilerde mani riskini arttırdığı, siklus hızlanmasına yol açtığı lehindeki bulgular - tartışmalar bir ölçüde sürmekle birlikte- literatürde ağırlık kazanmıştır (Horowitz ve ark., 1993).

Daha önceden bilinen bipolar bozukluğu olmayan kişilerde de antidepresan kullanımı esnasında maniye kayma görülebilmektedir (Rudolph ve ark., 1996). Antidepresan kullanımı ile tetiklenen manik epizot uzun yıllardır araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Akiskal, geçmişte mani veya hipomani epizodu geçirmediği halde bipolar sınıfa dahil edilebilecek bir grup hasta tanımlamaktadır. Bunlar "fenotip" itibarıyla unipolar, ancak "yapısal" olarak bipolardırlar. Unipolar depresyon tanısı alanlardan ailelerinde bipolar bozukluk yüklülüğü olanlarda antidepresanla maniye kaymanın görece kolay olduğu belirtilmektedir. Bu hastalar bipolar III bozukluğu başlığı altında toplanmaktadır (Akiskal ve ark., 1999). Ancak şu problemin cevabı ise hâlâ açıklığa kavuşturulabilmiş değildir: Antidepresan kullanırken maniye kayanlarda, antidepresan kullanmalarına yol açan klinik tablo, acaba bir bipolar bozukluğun ilk epizodu mudur?

Bipolar bozukluğu olan probandların birinci dereceden akrabalarında yapılan çalışmalar, hastalığın ailevi özelliği olduğunu göstermektedir. Gershon ve arkadaşlarının çalışmasında (1982), bipolar bozukluğu olan kişilerin toplam 598 birinci dereceden akrabası taranmış; bunların %8'inde bipolar bozukluk, %14.9'unda unipolar depresif bozukluk tespit edilmiştir. Sadovnick ve arkadaşlarına ait çalışmada (1994), toplam 1102 birinci dereceden akrabasının %3.5'inde bipolar bozukluk, %5.7'sinde ünipolar depresif bozukluk tanımlanmıştır.

Amacımız, antidepresanların, sadece bipolar duygudurumu bozukluğuna yatkınlığı olan kişilerde mi maniye kaymaya yol açtığı sorusuna cevap aramaktır. Bu yüzden, majör depresif bozukluk nedeniyle antidepresan kullanırken manik epizot izlenen hastaların birinci dereceden akrabalarında bipolar bozukluk taraması yapılmıştır.

2. Yöntem ve Araçlar

Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Nisan 1999 ile Mart 2001 arasında majör depresif epizot nedeniyle antidepresan tedavi altındayken hayatında ilk olarak manik epizot geçirdiği tespit edilen 24 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda tanısı konmuş majör depresif epizodun, hayatlarında geçirdikleri ilk depresif epizot olması gerekiyordu. Daha önce de depresif epizot geçirmiş olmalarını çalışma tasarımı açısından uygunsuz bulmadık. Önemli olan

antidepresan kullanırken geçirdikleri manik epizodun hayatlarındaki ilk manik epizot olmasıydı. Bunun için daha önce manik, karma özellikli veya hipomanik epizot geçirip geçirmedikleri hastanın kendisinden ve bir yakınından alınan öykü ile ve tıbbi kayıtlardan detaylıca incelendi. Psikotik özellikli depresyon öyküsü ve alkol- madde kullanım bozukluğu olanlar araştırmaya dâhil edilmedi. Bu hastalarla ve en az bir yakınıyla yapılan görüşme ile toplam 24 hastanın 138 birinci dereceden akrabasında bipolar I bozukluğu olup olmadığı soruşturuldu. Aile taraması yapılırken hastaya ve en az bir birinci dereceden akrabasına, ailede manik epizot kriterlerini hayatında en az bir kere karşılayan ve bu nedenle hastanede yataklı tedavi gören kişi olup olmadığını araştıran sorular soruldu. Bu yöntemin sakıncalarını gidermek için, soygeçmişte bipolar II bozukluğu ve siklotimik bozukluk soruşturması yapılmadı. Tanı koymak için DSM-IV kriterleri sorgulandı.

Kontrol grubu olarak aynı kurumda Şubat 2001 ile Mart 2001 arasında psikiyatri polikliniğine başvuran bipolar I bozukluğu tanılı 24 ardışık hasta çalışmaya alındı. Çalışmamız ailede hastalık taraması yapmak için dizayn edildiğinden, bu hastaların bipolar bozukluğu yeni ortaya çıkmış kişiler olup olmamasına dikkat edilmedi. Bu yüzden yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirme amacı da gütmedik. Bu kontrol deneklerinin toplam 135 birinci dereceden akrabasında bipolar I bozukluğu olup olmadığı, vakalarda kullanılan yöntemle araştırıldı.

Vaka ve kontrol grubu arasında değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Fisher'in kesin olasılık testini uyguladık. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri kullanıldı. Grup içi bağıntı incelemelerinde lojistik regresyon analizine başvuruldu.

3. Bulgular

Tablo 1'de vakalar ve kontroller yaş, cinsiyet ve ailede bipolar bozukluk hikâyesi açısından karşılaştırılmaktadır. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu. Vakalar ve kontroller arasında ailede bipolar bozukluk hikâyesi açısından da anlamlı farklılık bulunmadı. Vaka grubunda aile hikâyesi pozitif olan altı kişiden dördünün ailesinde bir, iki kişinin ailesinde iki kişide bipolar I bozukluğu bulunuyordu (toplam sekiz akraba). Ailevi yüklülüğü olan üç kontrolün ikisinin ailesinde bir, birinin ailesinde iki kişide bipolar bozukluk vardı (toplam dört akraba). Ailede bipolar I bozukluğu hikâyesi olan akraba sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışma gruplarında cinsiyet dağılımı incelendiğinde 24 vakadan 13'ünün erkek (%54.2) 11'inin kadın (%45.8), 24 kontrol deneğinden 14'ünün erkek (%58.3) 10'unun kadın (%41.7) olduğu saptandı. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.77$). Yaş ortalaması vaka grubunda 31.75 (aralık 16-55), kontrol grubunda 35.0 (aralık 17-59) idi. Vakaların birinci dereceden akrabalarının yaş ortalaması 45.61 (aralık 16-80), kontrollerin birinci dereceden akrabalarında yaş ortalaması 50.04 (aralık 16-84) idi. Vaka grubundaki 24 kişiden altısının (%25) birinci dereceden akrabalarında bipolar I bozukluğu hikâyesi vardı. Kontrol grubundaki 24 kişiden üçünün (%12.5) birinci dereceden akrabalarında bipolar I bozukluk hikâyesi alındı. İki grup arasında ailede

bipolar bozukluk hikayesi açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.26$).

Ailede bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akraba sayısına göre değerlendirme yapıldığında, vaka grubunda ailesinde hikayesi pozitif altı kişiden dördünün bipolar I bozukluğu olan birer tane akrabası vardı. Yine vaka grubundan iki kişinin ailesinde ikiye akrabada bipolar I bozukluğu bulunuyordu. Kontrollerden ailevi yüklülüğü olan üç kişiden ikisinin ailesinde bipolar I bozukluğu tanılı birer kişi, bir kişinin ailesinde ise bipolar I bozukluğu tanılı iki kişi vardı. Ailede bipolar I bozukluğu hikayesi olan akraba sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.54$).

Tablo 1. Vakalar ve kontrollerin yaş, cinsiyet ve ailede BPB (bipolar bozukluk) hikâyesi açısından karşılaştırılması.

	Vakalar (n=24)	Kontroller (n=24)	İstatistik	
Yaş ortalaması (aralık)	31.75 (16-55)	35.0 (17-59)	Hesaplanmadı ^a	
Cinsiyet	Kadın	11 (%45.8)	10 (%41.7)	$p=0.77$
	Erkek	13 (%54.2)	14 (%58.3)	
Ailesinde BPB ¹ olanlar	6 (%25)	3 (%12.5)	$p=0.26$	
Aile hikâyesi pozitif olanlarda BPL'li ¹ akraba sayısı	8/6	4/3	$p=0.54$	
Yaşa göre aile hikâyesi pozitif olanlar	<25	4/11 (%36.3)	1/5 (%20)	Vakalar: $r=-0.31^b$ Kontroller: $r=-0.12^b$
	25-40	2/7 (%32.6)	2/11 (%18.2)	
	>40	0/6 (%0)	0/8 (%0)	
Cinsiyete göre aile hikâyesi pozitif olanlar	Kadın	4/11 (%15.4)	1/10 (%10)	Vakalar: $r=-0.24^c$ Kontroller: $r=-0.06^c$
	Erkek	2/13 (%36.4)	2/14 (%14.3)	

¹BPB=bipolar bozukluk. ^a Çalışma tasarımı vakalarla kontrolleri yaş açısından eşleştirmeyi gerektirmediğinden, bu analiz yapılmadı. ^b Spearman korelasyonu. ^c Lojistik regresyon.

Vaka grubunda 25 yaşın altındaki 11 kişiden dördünde (%36.3), 25-40 yaş arasındaki yedi kişiden ikisinde (%32.6) aile hikâyesi pozitif (Tablo 1). Kırk yaşın üstündeki altı kişiden hiçbirinde aile hikâyesi pozitif değildi. Kontrol grubunda yaşı 25'in altında olan beş kişiden birinin (%20.0), yaşı 25-40 arasında olan 11 kişiden ikisinin (%18.2) ailesinde bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akrabaları vardı. Kontrol grubunda 40 yaşın üstündeki sekiz hastanın hiçbirinde aile hikâyesi pozitif değildi. Özellikle antidepresan kullanırken manik epizot geçiren grupta erken yaşta ailevi yüklülük daha belirgindi; ancak 24'er kişilik örnekleme, Spearman korelasyon katsayısına göre ne vakalarda ($r = -0.31$) ne de kontrollerde ($r = -0.12$) yaşla ailevi yüklülük arasında güçlü bir bağlantı saptanamadı.

Yaşla ailevi yüklülük arasındaki ilişki incelendiğinde vaka grubunda ailesinde bipolar I bozukluğu bulunan altı kişiden biri 16, biri 20, biri 22, biri 23, ikisi 33 yaşındaydı. Yirmi beş yaşın altındaki 11 kişiden dördünde (%36.3), 25-40 yaş arasındaki yedi kişiden ikisinde (%32.6) aile hikayesi pozitif. Kırk yaşın üstündeki altı kişiden hiçbirinde aile hikayesi pozitif değildi. Kontrol grubunda yaşı 25'in altında olan beş kişiden birinin (%20.0), yaşı

25-40 arasında olan 11 kişiden ikisinin (%18.2) ailesinde bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akrabaları vardı. Kontrol grubunda 40 yaşın üstündeki sekiz hastanın hiçbirinde aile hikayesi pozitif değildi. Özellikle antidepresan kullanırken manik epizot geçiren grupta erken yaşta ailevi yüklülük daha belirgindi. Aynı grupta 40 yaşın üzerindeki kişilerin hiçbirinin ailesinde bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akraba bulunmaması dikkat çekiyordu. Ancak 24 kişilik örnekleme, Spearman korelasyon katsayısına göre ne vakalarda ($r = -0.31$) ne de kontrollerde ($r = -0.12$) yaşla ailevi yüklülük arasında güçlü bir bağlantı saptanamadı.

Cinsiyetle ailevi yüklülük arasındaki ilişki incelendiğinde ise vaka grubunda 13 erkekten ikisinde (%15.4), 11 kadından dördünde (%36.4) aile hikâyesi pozitif (Tablo 1). Kontrol grubunda 14 erkekten ikisinin (%14.3), 10 kadından birinin (%10.0) ailesinde bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akrabaları vardı (Tablo 1). Vaka grubunda da kontrol grubunda da cinsiyetle ailevi yüklülük arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 2. Vakaların maniye girdikleri sırada kullandıkları antidepresanlar.

Antidepresan	n
Venlafaksin	6
Fluoksetin	5
Mirtazapin	4
Fluvoksamin	3
Paroksetin	3
Sertralin	2
Amitriptilin	2
Sitalopram	1
İmipramin	1
Venlafaksin+mirtazapin	1
Venlafaksin+sertralin+mirtazapin	1

Tablo 2'de vakaların manik epizoda girdikleri sırada kullandıkları antidepresanlar görülmektedir. Yirmi iki hasta tek çeşit, iki hasta kombine antidepresan kullanıyordu. Bir hasta daha önce depresyon sebebiyle fluoksetin kullanmış, ancak mani gelişmemişti. Hâlbuki ikinci defa fluoksetin kullanırken maniye girmişti. Sitalopram kullandığı dönemde kayma yaşamayan bir hastada ise sertralin tedavisi uygulanırken manik epizot ortaya çıkmıştı. Sertraline maniye girmeyen bir hasta da amitriptilinle maniye girmişti. Çalışmamızda hangi antidepresanın maniyle daha çok ilişkisi olduğunu belirlemek gibi bir amaç gütmemiştik. Nitekim çalışmamızın tasarımı da mani ve antidepresan ilaç ilişkisi konusunda herhangi bir çıkarımda bulunmayı mümkün kılmamaktadır.

Vakalar manik epizoda girdikleri sırada kullanılmakta olan antidepresanlardan altısı venlafaksin, beşi fluoksetin, dördü mirtazapin, üçü fluvoksamin, üçü paroksetin, , ikisi

sertralin, ikisi anitriptilin, biri sitalopram, biri imipramindi. Bir hasta kombine olarak venlafaksin, mirtazapin ve sertralini hep birlikte; bir hasta da venlafaksin ve mirtazapini kombine kullanıyordu. Otuz üç yaşında kadın bir hasta daha önce depresyon sebebiyle fluoksetin kullanmış, ancak mani gelişmemişti. Hâlbuki ikinci defa fluoksetin kullanırken maniye girmişti. Sitalopram kullandığı dönemde kayma yaşamayan bir hastada ise sertralin tedavisi uygulanırken manik epizot ortaya çıkmıştı. Sertralinle maniye girmeyen bir hasta da amitriptilinle maniye girmişti. Çalışmamızda hangi antidepresanın maniyle daha çok ilişkisi olduğunu belirlemek gibi bir amaç gütmemiştik. Nitekim çalışmamızın tasarımı da mani ve antidepresan ilaç ilişkisi konusunda herhangi bir çıkarımda bulunmayı mümkün kılmamaktadır.

4. Tartışma

Çalışmamızın en önemli bulgusu, vaka grubuyla kontrol grubu arasında ailevi yüklülük açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasıdır ($p > 0.05$). Yani antidepresan kullanılmakta olan maniye girenlerin ailelerinde bipolar I bozukluğunun sıklığı, belgelenmiş bipolar I bozukluğu olan probandların ailelerindeki benzerdi. Antidepresan kullanımı sırasında manik epizot geçiren 24 kişiden altısının, 24 kontrol deneğinin üçünün aile hikayesi pozitif. Hatta vaka grubunda ailevi yüklülük daha fazla görünüyordu. Ancak bu fazlalık istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Çalışmada incelediğimiz vakaların geçirmiş oldukları majör depresif epizot, unipolar depresyon değil bipolar duygudurumu bozukluğunun ilk epizodu olabilir. Unipolar-bipolar ayrımının tedavi ve prognoz açısından büyük önemi vardır. Depresif başlangıçlı bipolar bozuklukların hızlı döngülü olma eğilimlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Perugi ve ark., 2000) Bu vakalarda sıklıkla antidepresan kullanılmasının, bipolar duygudurum bozukluğunun seyriyle ilişkili olarak sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.

Ghaemi ve arkadaşları (2000) ruh sağlığı uzmanı tarafından ilk olarak manik/hiponik tabloda görülen hastaların %37'sine daha önce unipolar depresyon tanısı konduğunu bulmuşlardır. Polikliniklerinde bir yıl içinde karşılaştıkları, duygudurum bozukluklarından birisinin tanısını almış 85 hastanın kartlarını incelemişler, hastalardan sistematik görüşmeyle hikaye almışlardır. Vardıkları sonuç, bipolar bozukluğun ilk prezante olduğunda gözden kaçma ihtimalinin %37 olduğudur. Bu şüphesiz büyük bir rakamdır. Antidepresanların sık kullanıldığı bu grupta seyirdeki kötüleşmeden antidepresan ilaçların sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ghaemi ve arkadaşlarının çalışmasının handikapı, kontrol grubu içermemesidir.

Mac Queen ve arkadaşları (2000) bipolar bozuklukta epizot sayısı ile iyilik durumu ve işlevsellik arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, geçirilmiş depresyon sayısının daha güçlü bir prognoz belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgu, depresif epizotla başlayan bipolar bozuklukların daha çok depresif epizotlarla gittiği bulgusuyla birleştirilince, tartıştığımız konunun önemi daha da iyi anlaşılmaktadır. Çünkü depresif başlangıçlı bipolar duygudurumu bozukluğunda sıkça kullanılan antidepresanlar, seyri

kötüleştirmesinde rol oynuyor olabilir.

Bipolar bozukluğun tanısı kolay olmayan bir hastalık olduğu görülmektedir. Ancak tam atıldığı veya bipolaritenin kendisini sakladığı durumlarda gereksiz antidepresan kullanımının seyri kötüleştirir, tartıştığımız konunun ilgiyi hak ettiğini göstermektedir. Majör depresif bozukluk tanısı konularak antidepresan başlanan hastalarda, daha önce geçirilmiş hipomanik epizotların atıldığı ortaya atılmıştır (Manning ve ark., 1999). Depresyona yaklaşımda hastalığın seyri, mizacın ve aile hikâyesinin mutlaka dikkate alınması önerilmektedir.

Çalışmamızda dikkat çeken başka bir bulgu da, antidepresan kullanırken maniye girmiş grupta kadın ve erkek sayısının birbirine yakın olmasıydı. Bipolar bozukluğun kadın ve erkekte hemen hemen eşit sıklıkta görüldüğü bilinmektedir. Ancak majör depresif bozukluk kadınlarda 1.5-2 kat daha sıktır. Bu yüzden, antidepresan kullanma eğilimleri daha fazla olan kadınların vaka grubumuz içinde daha büyük bir oran oluşturmaları beklenebilirdi. Halbuki bu beklenti gerçekleşmemiştir. Bunun bir sebebi, erkeklerin ilaç yan etkisine daha hassas olmaları olabilir. Erkekler kadınlara kıyasla daha sık maniye kayabilir olabilirler. Nitekim bipolar bozukluğun erkeklerde, kadınlarla karşılaştırıldığında daha çok maniye seyrettiği belirtilmektedir (Ruiz, 2000).

Ailesinde afektif bozukluk hikayesi olan kişilerde bipolar bozukluk başlama yaşının anlamlı derecede daha küçük olduğu bulunmuştur (Johnson ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda, 40 yaşın üzerindeki hastaların hiçbirinde aile hikayesi pozitif değildi. Halbuki 25 yaşından küçük 11 vakanın dördünde (%36.3), 25-40 yaş arasındaki yedi vakanın ikisinde (%32.6) aile hikayesi pozitif. Örneklem hacmimizin yeterli büyüklüğe ulaşmaması nedeniyle bu oranlar istatistiksel anlamlılık sınırının altında kalmıştır. Ama literatürde yer alan veriler bulgularımızı desteklemektedir. Yapısal yatkinliği olan hastalarda başlangıç yaşı daha erkendir.

Schürhoff ve arkadaşları da (2000) 210 bipolar hastada yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı (18 yaşından önce başlayan) formu geç başlangıçlı (40 yaşından sonra başlayan) formu karşılaştırmışlar; erken başlangıçlı bipolar bozuklukta birinci dereceden akrabalarda bipolar bozukluk sıklığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada da geç başlangıçlı bipolar bozukluğun ailevi yatkinliği olmayan kişilerde görülme ihtimalinin, erken başlangıçlı formu karşılaştırıldığında, daha yüksek olduğu görülmüştür. Schürhoff ve arkadaşlarının çalışmasının başlığı şudur: "Erken ve geç başlangıçlı bipolar bozukluklar: Manik-depresif hastalığın iki farklı formu mu?" Gerçekten de, bizim çalışmamız da dahil çeşitli çalışmalarda genç hastalarda ailevi yüklülük ön plandadır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı örneklem hacminin düşük olmasıdır. Daha fazla sayıda ve kontrolün inceleneceği çalışmalar konuyu daha fazla aydınlatacaktır. Başka bir kısıtlılık bütün akrabalarla yüz yüze görüşme yapılamamış olmasıdır. Ancak erişkin hastalarda yapılan aile çalışmalarında bu sık rastlanan bir problemdir. Biz sadece mani sebebiyle hastaneye yatmış akrabaları bipolar I bozukluk tanılı kabul ederek söz konusu kısıtlılığı hafifletmeye çalıştık.

5. Sonuç

Antidepresan tedavi sırasında manik kayma izlenen hastaların birinci dereceden akrabalarında bipolar I bozukluğu sıklığını araştırdığımız çalışmamızın en önemli bulgularından biri, vaka grubunda ailevi yüklülüğün kontrol grubundaki kadar belirgin olmasıydı. Bu durum, hastaların geçirdikleri depresyonun "unipolar" olma ihtimalini azaltmakta, depresif başlangıçlı bipolar bozukluğun ilk epizodu olma olasılığını güçlendirmektedir. Bulgularımız henüz sınıflama sistemlerine girmemiş "bipolar III" kategorisinin varlığını da desteklemektedir.

Kaynaklar:

- Akiskal, Hagop S., and Olavo Pinto. "The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV." *Psychiatric Clinics of North America* 22.3 (1999): 517-534.
- Eaton, W. W., Kramer, M., Anthony, J. C., Dryman, A., Shapiro, S., & Locke, B. Z. (1989). The incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: data from the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79(2), 163-178.
- Gershon, E. S., Hamovit, J., Guroff, J. J., Dibble, E., Leckman, J. F., Sceery, W., ... & Bunney, W. E. (1982). A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Archives of General Psychiatry*, 39(10), 1157-1167.
- Ghaemi, S. N., Boiman, E. E., & Goodwin, F. K. (2000). Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*, 61(10).
- Howland RH: Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 16: 425-427, 1996.
- Hurowitz, G. I., & Liebowitz, M. R. (1993). Antidepressant-induced rapid cycling: six case reports. *Journal of clinical psychopharmacology*.
- Johnson, L., Andersson-Lundman, G., Åberg-Wistedt, A., & Mathé, A. A. (2000). Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors. *Journal of Affective Disorders*, 59(2), 139-148.
- MacQueen, G. M., Young, L. T., Robb, J. C., Marriott, M., Cooke, R. G., & Joffe, R. T. (2000). Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(5), 374-381.
- Manning, J. S., Haykal, R. F., & Akiskal, H. S. (1999). The role of bipolarity in depression in the family practice setting. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), 689-703.
- Perugi G., Micheli C., Akiskal H.S., Madam D., Socci C., Quilici C. (2000) Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 41: 13-18.
- Rudolph, R. L., & Derivan, A. T. (1996). The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *Journal of clinical psychopharmacology*, 16(3), 54S-59S.
- Ruiz, P. (2000). *Comprehensive textbook of psychiatry* (Vol. 1, pp. 938-950). B. J. Sadock, & V. A. Sadock (Eds.). Philadelphia: lippincott Williams & wilkins.
- Sadovnick, A. D., Remick, R. A., Lam, R., Zis, A. P., Yee, I. M. L., Huggins, M. J., & Baird, P. A. (1994). Mood disorder service genetic database: Morbidity risks for mood disorders in 3,942 first-degree relatives of 671 index cases with single depression, recurrent depression, bipolar I, or bipolar II. *American journal of medical genetics*, 54(2), 132-140.
- Schürhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., Mouren-Simeoni, M. C., Bouvard, M., Allilaire, J. F., & Leboyer, M. (2000). Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness?. *Journal of affective disorders*, 58(3), 215-221.