

Antidepresan Tedavi ile Hipomanik/Manik Kayma Gösteren Bipolar Bozukluk Hastalarında Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Gökhan Sarısoy¹,
Ozan Pazvantoğlu¹

¹Yard. Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,
Samsun - Türkiye

ÖZET

Antidepresan tedavi ile hipomanik/manik kayma gösteren bipolar bozukluk hastalarında sosyodemografik ve klinik özellikler

Amaç: Bu çalışmanın amacı, antidepresan ilaçlarla tedavi sırasında hipomanik/manik kayma gözlenen bipolar bozukluk hastalarının sosyodemografik, ailesel, çocukluk çağı ve bazı klinik özelliklerinin saptanmasıdır.

Yöntem: DSM-IV-TR'ye göre bipolar bozukluk tanısı konan 161 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma, geriye dönük dosya tarama çalışmasıdır. Poliklinik ya da servis takipleri sırasında, antidepresan tedaviye bağlı olarak manik ya da hipomanik kayma gözlenen (n=41, %25.4) ve gözlenmeyen (n=120, %74.6) hastaların sosyodemografik, ailesel, çocukluk çağı ve bazı klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Hasta bilgileri, bipolar polikliniğimizde kullanılmakta olan Türkiye Psikiyatri Derneği Duygudurum Bozuklukları Çalışma Birimi'nin hasta kayıt formlarından elde edilmiştir.

Bulgular: Kayma olan grupta hastalığın ilk dönemi daha sıklıkla depresif dönem olarak belirlendi. Kayma olan grupta çocukluk çağı özelliklerinden sezaryen doğum ve enürezis nokturna daha sıklıkla görüldü. Diğer özellikler açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Klinisyenler ilk dönemi depresif dönem olan hastalarda hipomanik/manik kayma açısından dikkatli olmalıdırlar. Diğer iki bulgumuz olan sezaryen doğum ve enürezis nokturna, etiyolojije ışık tutabilecek yeni çalışmaların planlanması için ipuçları taşıması açısından önemli olabilir.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, antidepresan tedavi, kayma



ABSTRACT

Sociodemographic and clinical features of antidepressant-induced hypomanic and manic switches in patients with bipolar disorder

Objective: The aim of this study was to identify sociodemographic, familial, childhood and various clinical characteristics of bipolar disorder patients in whom hypomanic/manic switches had been observed during treatment with antidepressant drugs.

Methods: One hundred sixty-one patients diagnosed with bipolar disorder on the basis of DSM-IV-TR were included. The study was a retrospective chart review. The sociodemographic, familial, childhood and various clinical characteristics of patients with manic or hypomanic switches (n=41, 25.4%) observed in association with antidepressant treatment during polyclinic or ward monitoring, or patients without switches (n=120, 74.6%) were compared. Patient data were obtained from Psychiatric Association of Turkey Mood Disorders Branch patient record forms.

Results: The first disease episode in the switch group was more commonly a depressive one. Cesarean birth and enuresis nocturna were more common childhood characteristics in the switch group. No difference was determined between the groups in terms of other characteristics.

Conclusion: Physicians should be careful in terms of hypomanic/manic switch in patients whose first episode is a depressive one. Our other two findings, cesarian birth and enuresis nocturna, may be significant in terms of suggesting clues for the planning of new studies illuminating the etiology.

Key words: Bipolar disorder, antidepressant treatment, switch

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Yard. Doç. Dr. Gökhan Sarısoy,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı 55200 Samsun - Türkiye

Telefon / Phone: +90-362-312-1919/3777

Faks / Fax: +90-362-457-6041

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

Geliş tarihi / Date of receipt:
31 Mayıs 2012 / May 31, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:
30 Haziran 2012 / June 30, 2012

GİRİŞ

Bipolar bozukluğun depresif dönemlerinin tedavisi sırasında ortaya çıkan kayma olgusu sıklıkla ihmal edilen bir konudur (1). Özgül bir tanı kategorisinde yer almaz. Akiskal ve arkadaşları (2) bu tabloyu bipolar bozukluk tip III olarak değerlendirmektedir. Kayma, hastalığın doğal bir süreci olabileceği gibi, ilaçlara bağlı da olabilir. Dolayısıyla, kendiliğinden ve tedaviye bağlı olmak üzere iki tip kaymadan bahsedilir. Her iki tip kayma olgusuna ait tanı kriterleri hakkında görüş birliği yoktur (3,4). Altshuler ve arkadaşlarına (5) göre ilaca bağlı kayma, antidepresan tedavinin başlamasından itibaren ilk 8 hafta içinde ortaya çıkmalı ve hastalık görünümünde daha önceden gözlenmemiş bir değişiklik olmalıdır. Henry ve Demotes-Mainard (6), ek olarak, depresif ve kayma dönemleri arasında ötimik bir dönemin olmaması, ilacın kesilmesinden sonra düzelme görülmesi ve hızlı döngülü hastaların dışlanması gerektiğini bildirmektedirler. Farklı klinik özelliklere bağlı farklı kayma tipleri olabileceği ve kayma olgusunun bazı biyolojik faktörlerle ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (7,8). Bipolar bozuklukta antidepresan tedaviyle hastaların %15-49'unda kayma görülür (3,9-14). Tüm antidepresanlar kaymaya neden olabilir (5,15-20). Duygudurum düzenleyici kullanmak koruyucudur (3,12,13,16,21,22).

Bir çok çalışmada kayma olgusu ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır (13,15,21,23,24). Sadece bir çalışmada kadınlarda daha fazla kayma görüldüğü bildirilmiştir (25). Yaş açısından bulgular çelişkilidir (13,15,21,24). Kayma olan hastalarda saptanan bulgular; erken hastalık başlangıç yaşı, kısa hastalık süresi, ilk dönemin depresif dönem olması, sık hastane yatışı, kayma öyküsü, karma dönem, ajitasyon, psikomotor retardasyon, atipik özellikler, siklotimik ya da hipertimik mizaç, serotonin gen polimorfizmi ve TSH düşüklüğüdür (7,9,11-13,16,21,23-26,29,31-33). Hızlı döngü, bipolar tipi, eş madde kullanım bozukluğu, kayma öncesi manik ve depresif dönem sayısı ile ilgili bulgular çelişkilidir (9,11-13,15,21,23,24,32,34,36).

Bu çalışmada, antidepresan tedavi ile hipomanik/manik kayma gösteren bipolar bozukluk hastalarının sosyodemografik, ailesel, çocukluk çağı ve klinik

özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız, bu konu ile ilgili olarak çocukluk çağı özelliklerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2006 - Ocak 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimine başvuran tüm bipolar hastaların dahil edildiği bir dosya tarama çalışmasıdır. Bipolar bozukluk tanısı, DSM-IV tanı kriterlerine göre konmuştur. Üç yıllık süreç içinde, depresif dönem için kullanılan antidepresan tedavi sırasında en az bir kez hipomanik ya da manik kayma gösteren hastalar ile bu süreç boyunca depresif dönemleri sırasında antidepresan tedavi ile hipomanik ya da manik kayma göstermeyen hastaların sosyodemografik ve klinik verileri karşılaştırılmıştır. Literatürde antidepresan tedavi ile ortaya çıkan manik ya da hipomanik kayma için kriterler üzerinde (özellikle süre açısından) görüş birliği yoktur. Çeşitli çalışmalarda, antidepresan tedavi başladıktan sonraki ilk 6, 8, 12 hafta içinde ortaya çıkan, depresyondan mani ya da hipomaniye direkt geçiş gösteren, kaymadan önce depresif dönemi remisyona girmemiş olan ve daha önceden kendiliğinden kayma gözlenmeyen hastalar değerlendirmeye alınmıştır (2,5,6,23,24). Çalışmamızda, süre olarak, Altshuler ve arkadaşlarının (5) önerileri doğrultusunda, ilk 8 hafta içinde depresif dönemden direkt olarak hipomanik ya da manik döneme geçen hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca çalışmamızda, Henry ve Demotes-Mainard'ın (6) depresif dönem ve kayma dönemi arasında ötimik bir dönemin olmaması ölçütü dikkate alınmıştır. Daha önceden kendiliğinden kayma gözlenen hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tüm hastalarımız antidepresan tedaviye bağlı kayma ortaya çıkmadan önce bipolar bozukluk tip I ya da II tanısı almıştır. Toplam 161 bipolar hastanın 41'inde (%25.4) kayma saptanırken, kalan 120'sinde (%74.6) kayma saptanmamıştır. Duygudurum bozuklukları birimimizde, Türkiye Psikiyatri Derneği'nin Duygudurum Bozuklukları Çalışma Birimi'nin duygudurum bozuklukları hasta kayıt, ilk dönem değerlendirme, koruyucu sağaltım öncesi ve sonrası dönem özellikleri takip tedavi ve zaman akış çizelgesi formları kullanılmaktadır (37).

Hastaların sosyodemografik ve klinik verileri bu formlar aracılığıyla elde edilmiştir. Cinsiyet, yaş, öğrenim yılı, çalışma durumu, çocuk sayısı, sosyoekonomik seviye, yerleşim yeri gibi sosyodemografik veriler; kardeş sayısı, birlikte yaşadığı kişiler, birinci ve ikinci derede akrabalar da psikiyatrik hastalık varlığı, sosyal destek gibi aile özellikleri; doğum ve doğum sonrası özellikleri, çocukluk çağı psikiyatrik bozukluk öyküsü, çocukluk çağı akademik ve sosyal işlevsellik, çocukluk çağı kötüye kullanımı gibi çocukluk çağı özellikleri; hastalık başlangıç yaşı, ilk hastalık dönemi, bipolar bozukluk tipi, ilk dönem öncesi yaşam olayı, ilk dönem şiddeti, ilk dönem postpartum özellik, ortalama dönem sayısı (toplam, manik, hipomanik, karma, depresif), mevsimsel özellik, hızlı döngü, hastane yatışı ve özkıyım girişimi gibi klinik özellikler belirlenmiş ve iki grup arasında karşılaştırma yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Beklenen değerlerin 5'ten küçük olması durumunda Fisher ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde

edilen verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Simironov testi uygulanarak değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk sağlandığı için ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Sayımla elde edilen veriler yüzde olarak, ölçümle elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Grup karşılaştırmalarında, kayma olan grubun lehine anlamlılık saptanan ilk dönemin çökkünlük dönemi olması, sezaryen doğum ve enürezis nokturna gibi değişkenler bağımsız değişken olarak kabul edilip, lojistik regresyon analizine alındı. Tüm analizlerde anlamlılık sınırı 0.95 ($p < 0.05$) kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda, hastaların 41'inde (%25.4) kayma saptanmıştır. Kaymaya neden olan antidepresanların isim, sayı ve kaymaya neden oldukları zamanki dozları şöyledir: Sertralin (n=10, üçü 50 mg, dördü 100 mg, üçü 200 mg dozda), fluoksetin (n=9, sekizi 20 mg, biri 30 mg dozda), venlafaksin (n=6, dördü 75 mg, biri 150 mg dozda), klomipramin (n=3, üçü de 75 mg dozda),

Tablo 1: Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kayma (-) (n=120)		Kayma (+) (n=41)		İstatistik değer	
	n	%	n	%	χ^2/t	p
Cinsiyet						
Kadın	79	65.8	32	78.0	1.60	AD
Erkek	41	34.2	9	22.0		
Yaş ort\pmSS	38.43 \pm 13.31		38.32 \pm 14.47		0.04	AD
Toplam öğrenim yılı\pmSS	10.01 \pm 4.28		10.93 \pm 4.18		-1.19	AD
Çalışabilirlik						
Çalışıyor/öğrenci	49	40.8	14	34.1	1.35	AD
İşsiz	17	14.2	6	14.6		
Çalışmıyor	5	4.2	2	4.2		
Emekli	13	10.8	7	17.1		
Ev kadını	36	30.0	12	30.0		
Medeni durum						
Evli	60	50.0	23	56.1	0.24	AD
Evli değil	60	50.0	18	43.9		
Çocuk sayısı	1.37 \pm 1.67		1.44 \pm 1.47		0.25	AD
Sosyo-ekonomik durum						
Alt	11	9.2	1	2.4	2.02	AD
Orta	104	86.7	38	92.7		
Üst	5	4.2	2	4.9		
Yerleşim yeri						
Kent	80	66.7	34	82.9	4.23	AD
Kasaba	23	19.3	5	12.2		
Köy	17	14.2	2	4.9		

χ^2 : Ki kare testi, t: Student t testi, AD: Anlamlı değil

Tablo 2: Grupların aile özelliklerinin karşılaştırılması

	Kayma (-) (n=120)		Kayma (+) (n=41)		İstatistik değer	p
	n	%	n	%		
Kardeş sayısı	3.11±1.99		3.44±2.02		-0.92	AD
Birlikte yaşadığı kişiler						
Ana-baba	33	27.5	9	22.0		
Eş-çocuk	53	44.2	23	56.1		
Ana-baba-eş-çocuk	20	16.7	3	7.3	4.42	AD
Kardeş	6	5.0	3	7.3		
Partner	2	1.7	0	0.0		
Tek	6	5.0	3	7.3		
Birinci derecede akrabada psikiyatrik bozukluk						
Yok	72	60.0	20	48.8	1.15	AD
Var	48	40.0	21	51.2		
Birinci derece akrabalarda psikiyatrik tanı dağılımı						
Bipolar	30	25.0	8	19.5	0.25	AD
Unipolar	6	5.0	4	9.8	0.51	AD
Şizofreni	4	3.3	4	9.8	1.48	AD
Diğer	8	6.7	5	12.2	0.62	AD
İkinci derecede akrabada psikiyatrik bozukluk						
Yok	93	77.5	29	70.7	0.44	AD
Var	27	22.5	12	29.3		
İkinci derece akrabalarda psikiyatrik tanı dağılımı						
Bipolar	11	9.2	3	7.3	<0.001	AD
Unipolar	7	5.8	3	7.3	<0.001	AD
Şizofreni	6	5.0	3	7.3	0.03	AD
Diğer	3	2.5	3	7.3	0.86	AD
Sosyal destek						
Var	108	90.0	32	78.0		
Yok	4	3.3	5	12.2	5.19	AD
Yetersiz	8	6.7	4	9.8		

χ^2 : Ki kare testi, t: Student t testi, AD: Anlamli değil

fluvoksamin (n=3, ikisi 50, biri 100 mg dozda), paroksetin (n=2, ikisi de 20 mg dozda), sitalopram (n=2, biri 20, biri 30 mg dozda), mirtazapin (n=2, biri 15, biri 30 mg dozda), essitalopram (n=2, biri 10, biri 20 mg dozda), mianserin (n=1, 30 mg dozda), imipramin (n=1, 25 mg dozda). İki hasta dışında, hastalar kayma olduğu zamanda duygurum düzenleyici kullanmaktaydılar (Valproik asit, [n=16], lityum [n=16], lamotrijin [n=4], karbamazepin [n=1], valproik asit+lityum kombinasyonu, [n=2]). Antidepresan başlandıktan sonra kaymanın ortaya çıkış süresi 2.56±1.57 hafta (min: 0.5, maks: 6) olarak saptandı.

Gruplar arasında cinsiyet, yaş, öğrenim yılı, çalışma durumu, çocuk sayısı, sosyoekonomik seviye, yerleşim yeri gibi sosyodemografik özellikler açısından fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1). Benzer şekilde, kardeş sayısı, birlikte

yaşadığı kişiler, birinci ve ikinci derecede akrabalarda psikiyatrik hastalık varlığı ve sosyal destek gibi aile özellikleri açısından da gruplar arasında fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2). Kayma olan grupta, çocukluk çağı özelliklerinden sezaryen doğum (p=0.027) ve enürezis nokturna (p=0.034) daha fazlaydı. Diğer çocukluk çağı özelliklerinden doğum sonrası özellikleri (morarma, sarılık, febril nöbet), çocukluk çağı psikiyatrik bozukluk öyküsü [Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), ayrılık anksiyetesi], çocukluk çağı akademik ve sosyal işlevsellik, çocukluk çağı kötüye kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktu (p>0.05) (Tablo 3). Kayma olan grupta daha sıklıkla ilk dönem depresif dönemdi (p<0.001). Bipolar bozukluk tipi, ilk dönem öncesi yaşam olayı, ilk dönem şiddeti, ilk dönem postpartum özellik, ortalama dönem sayısı (toplam, manik,

Tablo 3: Grupların çocukluk çağı özelliklerinin karşılaştırılması

	Kayma (-) (n=120)		Kayma (+) (n=41)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Doğum						
Sezaryen	4	3.3	6	14.6	*	0.018
Doğum sonrası						
Morarma	16	13.3	2	4.9	1.43	AD
Sarılık	15	12.5	8	19.5	0.72	AD
Febril nöbet	14	11.7	2	4.9	0.91	AD
Çocukluk çağı psikiyatrik bozukluk						
DEHB	6	5.0	0	0.0	0.96	AD
Enürezis nokturna	6	5.0	7	17.1	*	0.022
Ayrıntı anksiyetesi	7	5.8	2	4.9	<0.01	AD
Çocukluk çağı akademik işlevsellik						
Zayıf	9	7.5	4	9.8		
Orta	57	47.5	24	58.5		
İyi	42	35.0	10	24.4	2.23	AD
Çok iyi	12	10.0	3	7.3		
Çocukluk çağı sosyal işlevsellik						
Zayıf	6	5.0	3	7.3		
Orta	52	43.3	21	51.2		
İyi	47	39.2	12	29.3	1.53	AD
Çok iyi	15	12.5	5	12.2		
Çocuklukta kötüye kullanım						
Cinsel	16	13.3	3	7.3	0.56	AD
Fiziksel	36	70.0	15	36.6	0.35	AD
Duygusal	39	32.5	18	43.9	1.27	AD

χ^2 : Ki kare test, AD: Anlamlı değil, *Beklenen değerler 5'in altında olduğunda Fischer'in ki-kare testi kullanılmıştır, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

hipomanik, karma, depresif), mevsimsel özellik, hızlı döngü, hastane yatışı ve özkıyım girişimi gibi diğer klinik özellikler açısından gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4). Lojistik regresyon analizi sonucunda kayma riskini ilk dönemin depresif dönem olması 4.9 kat, enürezis nokturna öyküsü 5.4 kat ve sezaryen doğum 8.1 kat artırmaktaydı ($p>0.05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Çalışmamızda kayma olan ve olmayan gruplar arasında tüm sosyodemografik değişkenler (yaş, cinsiyet, medeni durum, sosyoekonomik seviye, çocuk sayısı, toplam öğrenim yılı, yerleşim yeri, çalışma durumu) açısından fark saptanmamıştır. Literatürde kayma olan grubun daha genç (24), veya daha yaşlı (21) olduğunu savunan birer çalışmanın yanı sıra, yaş açısından fark bulmayan iki çalışma vardır (13,15). Bizim çalışmamız fark bulmayan çalışmaları desteklemektedir. Literatürde kadın

cinsiyetinin kayma olan grupta daha fazla olduğunu savunan bir çalışma (25) dışında, çoğu çalışmada bizim çalışmamızla da uyumlu olarak, cinsiyet açısından fark saptanmamıştır (13,15,21,23,24). Yine bizim çalışmamızla uyumlu olarak, Saatçioğlu ve arkadaşları (23), medeni durum, eğitim seviyesi ve sosyoekonomik seviye açısından fark saptamamışlardır. Literatüre ek olarak, çalışmamızda gruplar arasında çocuk sayısı ve yerleşim yeri açısından da fark saptanmamıştır. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, antidepresan ilaçlara bağlı kayma olan ve olmayan bipolar hastaların sosyodemografik özelliklerinin birbirinden farklı olmadığı ileri sürülebilir.

Çalışmamızda gruplar arasında kardeş sayısı, birlikte yaşanan aile üyeleri, birinci ve ikinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık ve sosyal destek açısından fark saptanmamıştır. Bir çalışma (7), kayma olan grupta birinci derece akrabalarda daha fazla bipolar bozukluk aile öyküsü olduğunu, diğer bir çalışma (24) ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak, bipolar aile öyküsü açısından

Tablo 4: Grupların bipolar bozukluk ile ilgili bazı klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kayma (-) (n=120)		Kayma (+) (n=41)		İstatistik değer	p
	n	%	n	%		
Hastalık başlangıç yaşı	3.11±1.99		3.44±2.02		-0.92	AD
İlk dönem						
Yükselme (mani+karma+hipomani)	87	72.5	17	41.5	11.55	<0.001
Çökkünlük (depresyon)	33	27.5	24	58.5		
Bipolar tipi						
I	105	87.5	15	12.5	<0.01	AD
II	36	87.8	5	12.2		
İlk dönemde yaşam olayı						
Var	98	81.7	22	18.3	0.38	AD
Yok	31	75.6	10	24.4		
İlk dönem şiddeti						
Hafif	8	6.7	2	4.9	1.41	AD
Orta	46	38.3	20	48.8		
Şiddetli	66	55.0	19	46.3		
İlk dönem postpartum özellik (n=111)						
Var	2	2.5	1	3.2	<0.01	AD
Yok	78	97.5	30	96.8		
İlk dönem psikotik özellik						
Var	66	55.0	54	45.0	0.61	AD
Yok	19	46.3	22	53.7		
Kayma öncesi						
Ortalama dönem sayısı (toplam)	5.56±5.24		6.39±6.48		-0.83	AD
Manik dönem sayısı	2.32±2.49		2.66±3.64		-0.67	AD
Depresif dönem sayısı	2.87±5.98		3.39±5.81		-0.48	AD
Hipomanik dönem sayısı	0.83±2.24		0.49±1.24		0.94	AD
Karma dönem sayısı	0.02±0.16		0.06±0.25		1.00	AD
Mevsimsel özellik						
Var	37	30.8	11	26.8	0.08	AD
Yok	83	69.2	30	73.2		
Hızlı döngü						
Var	3	2.5	2	4.9	0.06	AD
Yok	117	97.5	39	95.1		
Hastane yatışı	1.10±2.15		1.22±1.72		-0.32	A.D
Öz bakım girişi						
Var	30	25.0	11	26.8	<0.01	AD
Yok	90	75.0	30	73.2		

χ^2 : Ki kare test, AD: Anlamlı değil

Tablo 5: Bipolar bozuklukta hipomanik/manik kaymayı yordayan değişkenlerin belirlenmesi (lojistik regresyon analizi sonuçları)

	B	SE	Wald	df	p	Exp (B)
İlk dönemin çökkünlük dönemi olması	1.61	0.47	14.88	1	<0.001	5.00
Enürezis noktuma	1.66	0.65	6.49	1	0.011	5.42
Sezaryen doğum	2.10	0.74	8.20	1	0.004	8.19

fark olmadığını savunmaktadır. Nasrallah ve arkadaşları (26), kayma olan hastaların birinci derece akrabalarında daha fazla psikiyatrik hastalık, Saatçioğlu ve arkadaşları (23) ise, daha fazla majör depresif bozukluk görüldüğünü

bildirmektedirler. Bizim çalışmamızın bulguları, bu iki çalışmanın bulguları ile çelişmektedir. Bizim çalışmamızda, birinci derece akrabalarda genel olarak psikiyatrik bozukluk sıklığı, özel olarak ise bipolar, ünipolar ve

şizofrenik bozukluk sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Bu konuyu aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde antidepresan ilaçlara bağlı kayma olan bipolar bozukluk hastalarında çocukluk çağı özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, kayma olan grupta sezaryen doğum ve enürezis nokturna daha fazla saptanmıştır. Lojistik regresyon analizi sonucunda, sezaryen doğum riskinin 8.1 kat, enürezis nokturna riskinin 5.4 kat arttığı bulunmuştur. Ancak bu sonuçların, çalışmamızdaki hasta sayısının düşük olması nedeniyle, etki gücü hesaplanmış daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gereklidir. Morarma, sarılık, febril nöbet gibi doğum sonrası özellikler, diğer çocukluk çağı hastalıklarından olan DEHB ve ayrılık anksiyetesi, akademik ve sosyal işlevsellik, cinsel, fiziksel ve duygusal kötüye kullanım açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Enürezis nokturna, genellikle genetik yatkınlığı olan çocuklarda görülen (bazen erişkinlik döneminde de sürebilen) gelişimsel bir bozukluktur. Lei ve arkadaşları (38) bu hastalıkta prefrontal korteks devrelerinde, Bosson ve arkadaşları (39) retinal-hipotalamik-kortikal yolakta matürasyon gecikmesi ya da yokluğu olabileceğini iddia etmektedirler. Hallioğlu ve arkadaşları (40), EEG’de sol dominant temporal ve bilateral frontal lobda alfa aktivitesinde azalma, sağ temporal bölgede delta aktivitesinde artma ortaya çıktığını ve bu bulguların ilgili beyin bölgelerinde serebral matürasyon eksikliğini gösterdiğini bildirmektedirler. Freitag ve arkadaşları (41), pozitif aile öyküsü olan enüretik çocukların merkezi sinir sisteminde daha fazla matürasyon gecikmesi olduğunu bildirmektedirler. Sezaryen doğumun beyin matürasyonu ve nörogelişim üzerine olumsuz etkisi olup olmadığı açık değildir. Ancak beyin matürasyonu, sezaryen dönemi olan 37-40. haftalar arasında da devam eder. Bu dönemde, özellikle nöronlar arası bağlantılarda ve uzanımlarda artma ve dendritik farklılaşma ve miyelinizasyon devam eder (42). Enürezis nokturna ve sezaryen doğum sonucu oluşması muhtemel beyin matürasyonu gecikmesinin erişkin dönemde de devam edip etmediği açık değildir. Literatürde bu konuyla ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Salvatore ve arkadaşları (8) katekolamin seviyelerinde anomalilerin, reseptör sonrası

duyarlılıktaki artışın, nörotropik ve nöroplastik faktörlerin üst ayarlanmalarının, HPA eksen ve döngüsel ritim anomalilerinin, uyku baskılanmasının kayma olgusu ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedirler. Beyin matürasyonundaki gecikmeye bağlı hücresel düzeydeki olası anomalilerin bahsedilen sistemler üzerine etkisi olup olmadığı ve kayma olgusu ile olası ilişkisi gelecekteki çalışmalar açısından ilgi çekici olabilir.

Çalışmamızda, kayma olan grupta ilk dönemin daha sıklıkla depresif dönem olduğu saptanmıştır. Lojistik regresyon analizi sonucu ilk dönemin depresif dönem olması kayma riskini 4.9 kat artırmaktadır. Bu bulgumuz literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (21,27,28). Literatürde kayma olan grupta hastalığın daha erken yaşta başladığı bildirilmektedir (9,12,16,26). Çalışmamızda, kayma olan grubun yaş ortalaması daha yüksek olmasına rağmen, bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Literatürde hızlı döngü (21,23,24,32) bipolar tipi (9,11,13,21,24,32,34), kayma öncesi manik dönem (11-13,15,21,24) ve depresif dönem sayısı (15,23) ile ilgili bulgular çelişkilidir. Çalışmamızda hızlı döngü, bipolar tipi, kayma öncesi manik ve depresif dönem sayısı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu konularla ilgili daha büyük gruplarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda, gruplar arasında mevsimsel özellik ve özkiyım girişimi açısından fark saptanmamıştır. Bu bulgular literatür ile uyumludur (21,23). Truman ve arkadaşları (24), kayma olan grupta daha fazla hastane yatışı olduğunu bildirmektedirler. Biz ise hastane yatışı açısından gruplar arasında fark saptamadık. Literatüre ek olarak, çalışmamızda ilk dönem öncesi yaşam olayı, ilk dönem şiddeti, ilk dönemde postpartum özellik ve ilk dönemde psikotik özellik açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Yukarıdaki sonuçlar topluca gözden geçirildiğinde, kayma saptanan bipolar hastalarda en tutarlı iki klinik bulgunun, erken hastalık başlangıç yaşı ve ilk dönemin depresif dönem olması göze çarpmaktadır.

Sonuç olarak, klinisyenler ilk dönemi depresif dönem olan hastalarda hipomanik/manik kayma açısından dikkatli olmalıdırlar. Diğer iki bulgumuz (sezaryen doğum ve enürezis nokturna), etiyojolojiye ışık tutabilecek yeni çalışmaların planlanması için ipuçları taşıması açısından önemli olabilir.

Çalışmamızın birçok kısıtlılığı bulunmaktadır. Toplum merkezli bir çalışma değildir; üçüncü basamak sağlık merkezine başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. İleriye dönük veri toplama tarzında bir çalışma

olmaması, kayıt tarama biçiminde güvenilirliği görece düşük bir yöntemin kullanılmış olması, anlamlı veri elde etmek açasından denek sayısının güç analizine göre belirlenmemiş olması diğer önemli kısıtlılıklarıdır.

KAYNAKLAR

- Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144:1403-1411.
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59 (Suppl.1):5-30.
- Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:337-346.
- Visser HM, Van Der Mast RC. Bipolar disorder, antidepressants and induction of hypomania or mania. A systematic review. *World J Biol Psychiatry* 2005; 3:115-124.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1130-1138.
- Henry C, Demotes-Mainard J. Avoiding drug-induced switching in patient with bipolar depression. *Drug Saf* 2003; 26:337-351.
- Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 2003; 5:407-420.
- Salvadore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA Jr. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1488-1501.
- Goldberg JF, Whiteside JE. The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:791-795.
- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161:163-165.
- Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE Jr, Frye MA, Kupka R, McElroy SL, Grunze H, Kitchen CM, Post R. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006; 163:313-315.
- Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:374-379.
- Henry C, Sorbara F, Lacoste J, Gindre C, Leboyer M. Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:249-255.
- Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Robb J, Begin H, Young LT. Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105:427-430.
- Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Moller HJ. Antidepressant-associated maniform states in acute treatment of patients with bipolar-I disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248:296-300.
- Tondo L, Vasquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121:404-414.
- Akiskal HS. External validating criteria for psychiatric diagnosis: their application in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1980; 41:6-15.
- Nolen WA, Bloemkolk D. Treatment of bipolar depression, a review of the literature and a suggestion for an algorithm. *Neuropsychobiology* 2000; 42 (Suppl.1):11-17.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen CM, Mintz J. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189:124-131.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164:549-550.
- Serretti A, Artioli P, Zanardi R, Rossini D. Clinical features of antidepressant associated manic and hypomanic switches in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:751-757.
- Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Möller HJ. Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63:79-83.
- Saatcioglu O, Erim R, Tomruk N, Oral T, Alpay N. Antidepressant-associated mania or hypomania: a comparison with personality and bipolarity features of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2011; 134:85-90.

24. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB, Thase ME, Sachs GS. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1472-1479.
25. Keck PE Jr, Corya SA, Altshuler LL, Ketter TA, McElroy SL, Case M, Briggs SD, Tohen M. Analyses of treatment-emergent mania with olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:611-616.
26. Nasrallah HA, Lyskowsky J, Schroeder D. TCA-induced mania: differences between switchers and nonswitchers. *Biol Psychiatry* 1982; 17:271-274.
27. Ghaemi SN. New treatments for bipolar disorder: the role of atypical neuroleptic agents. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl.14):33-42.
28. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, Musetti L. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000; 41:13-18.
29. Bottlender R, Sato T, Kleindienst N, Strauss A, Moller HJ. Mixed depressive features predict manifold switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004; 78:149-152.
30. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM, Suppes T. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2009; 166:164-172.
31. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The prognostic significance of "switching" in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1711-1717.
32. Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:539-544.
33. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Moller HJ. Are low basal serum levels of the thyroid stimulating hormone (b-TSH) a risk factor for switches into states of expansive syndromes? *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:75-77.
34. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148:910-916.
35. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1589-1601.
36. Manwani SG, Pardo TB, Albanese MJ, Zablotzky B, Goodwin FK, Ghaemi SN. Substance use disorder and other predictors of antidepressant-induced mania: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1341-1345.
37. Özerdem A, Yazıcı O, Tunca Z, Oral ET, Vahip S, Kurt E, Tırpan K. Establishment of Computerized Registry Program for Bipolar Illness in Turkey: SKİP-TÜRK. *J Affective Disord* 2004; 78 (Suppl.1):86.
38. Lei D, Ma J, Du X, Shen G, Tian M, Li G. Altered brain activation during response inhibition in children with primary nocturnal enuresis: a fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2011; 33:2913-2919.
39. Bosson S, Holland PC, Barrow S. A visual motor psychological test as a predictor to treatment in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 2002; 87:188-191.
40. Hallioğlu O, Ozge A, Comelekoglu U, Topaloglu AK, Kanik A, Duzovali O, Yilgor E. Evaluation of cerebral maturation by visual and quantitative analysis of resting electroencephalography in children with primary nocturnal enuresis. *J Child Neurol* 2001; 16:714-718.
41. Freitag CM, Röhling D, Seifen S, Pukrop R, von Gontard A. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:278-284.
42. Kapellou O. Effect of caesarean section on brain maturation. *Acta Paediatr* 2011; 100:1416-1422.