



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

YETERLİ REMİSYON SAĞLANAMAYAN BİPOLAR BOZUKLUK  
HASTALARINDA FLUPENTİKSOL DEKANOATIN ETKİNLİĞİ

Dr. Erdal PİRİNÇÇİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YETERLİ REMİSYON SAĞLANAMAYAN BİPOLAR BOZUKLUK  
HASTALARINDA FLUPENTİKSOL DEKANOATIN ETKİNLİĞİ

Dr. Erdal PİRİNÇÇİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selçuk KIRLI

BURSA-2012

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Türkçe Özet	iii
İngilizce Özet	v
Giriş	1
Bipolar Bozukluk	
Tanımı ve Sınıflandırılması	1
Epidemiyolojisi	2
Klinik Özellikleri ve Gidişi	4
Tedavisi	5
Duygu Durumu Dengeleyicileri	7
Antipsikotikler	10
Gereç ve Yöntem	18
Bulgular	22
Tartışma ve Sonuç	34
Kaynaklar	50
Ekler	62
Teşekkür	77
Özgeçmiş	78

## ÖZET

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğinde düzenli olarak izlenen ve yeterli remisyon sağlanamayan Bipolar Bozukluk hastalarında flupentiksol dekanotatın tedavideki etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya psikiyatri polikliniğine başvuran, yeterli süre, uygun doz ve etkinliği bilinen çoklu ilaç tedavilerine rağmen yeterli remisyon sağlanamayan hastalar alınmıştır. Değerlendirmede Sosyo-demografik bilgi formu, YMDÖ, HAM-D, BBIÖ, İGD ölçeği ve UKU yan etki derecelendirme ölçeği kullanılmıştır. Hastaların çalışmaya giriş ve bitiş tarihlerinde kan tetkikleri yapılmıştır.

Çalışmaya alınan toplam 8 hastanın 5'i (%62,5) kadın, 3'ü (%37,5) erkekti. Yaş ortalaması  $34,75 \pm 7,47$  yıl idi. Hastalık süresi ortalama  $8,12 \pm 3,79$  yıldır. Çalışma öncesindeki son bir yılda geçirdikleri ortalama atak sayısı  $1,25 \pm 0,46$  iken çalışma sonunda  $0,16 \pm 0,40$  ( $p=0,02$ ) belirgin olarak azaldı. Bir hasta etkisizlik, bir hasta tedavi uyumsuzluğu ve bir hasta da yan etki nedeniyle çalışma dışına çıkarıldı. Hiçbir hastada depresyon dönemi görülmedi. Tedavi başlangıcında UKU, son aylarında ise İGD ve BBIÖ ölçeklerinde başlangıç dönemine göre anlamlı iyileşmeler görüldü. Hastaların kiloları tedavi süresince başlangıç dönemine göre fark göstermedi. Glikoz, sT3, üre ve AST değerlerinde başlangıç dönemine göre klinik olarak anlamsız ancak istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler görüldü. Hastaların QTc ortalamalarında başlangıç dönemine göre fark bulunmadı. Hastaların hiç birinde alerjik/dermatolojik yan etkiye rastlanmadı.

Sonuç olarak, flupentiksol dekanotatın, yeterli remisyon sağlanamayan bipolar bozukluk hastalarının tedavisinde etkili, ilaç uyumu yüksek ve yan etki profili dar iyi bir alternatif olabileceği, ancak daha geniş örneklem gruplarıyla, karşılaştırmalı, randomize çift kör çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Bipolar Bozukluk, flupentiksol dekanat, sürdürüm.

## SUMMARY

### **The Efficacy of Flupenthixol Decanoate In Bipolar Disorder Patients Who Have No Sufficient Remission With Existing Treatments**

In the current study, it was aimed to determine the efficacy of flupenthixol decanoate on bipolar disorder patients who are regularly followed up at Uludağ University Psychiatry Department and have no sufficient remission with their existing treatments. For the purpose of the study, a total of 8 outpatients (3 men, 5 women) were chosen among bipolar patients who are in remission with no comorbidity and flupenthixol decanoate was administered into a gluteal muscle fortnightly for 12 months.

Scales used for the assesment were, Socio Demographic Information Form, Young Mania Rating Scale (YMRS), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Functionality at Bipolar Disorder Scale (FBDS), General Assesment of Functionality (GAF) and Side Effect Rating Scale (UKU). Weight measurements and blood tests were performed to monitoring of metabolic side-effects at the beginning and the end of the study.

The mean age of the participants was  $34,75 \pm 7,47$  and the mean duration of illness was  $8,12 \pm 3,79$  years. The number of episodes spent over the last year prior to the study significantly decreased from  $1,25 \pm 0,46$  to  $0,16 \pm 0,40$  ( $p=0,02$ ) after 12 month treatment. Three patients were taken out of the study due to ineffectiveness (n:1), side-effect (n:1) and noncompliance to medication and inability to attend the regular 2-week interval visits due to his work. Depression was not seen in none of the patients during the study. UKU scorces decreased at the beginning and GAF and FBDS scorces increased significantly at the end of the study respectively. There was no significant change between body mass indices (BMI). Clinically insignificant but statistically significant changes were observed at the glucose, fT3, urea and AST values compared to the

baseline values. There was no significant change between QTc values of the patients for all over the study. No subject reported any allergic adverse events during the study period.

As a result, flupenthixol decanoate may be a good alternative drug, with effectiveness, high medication compliance and the narrow side-effect profile in bipolar disorder patients who have no sufficient remission and in the future, randomized, double blind, comparative studies with larger sample groups is thought to be needed.

**Key words:** Bipolar disorder, Flupenthixol decanoate, Maintenance

# GİRİŞ

## 1. Bipolar Bozukluk Tanımı ve Sınıflandırılması

Bipolar Bozukluk (BB); zaman içerisinde dalgalanmalar gösteren, duygu durumu, enerji, biliş ve davranışta dramatik değişikliklerle karakterize dinamik bir hastalıktır. Klinik tabloyu mani ya da hipomani ile dönüşümlü depresif dönemler oluşturmaktadır (1). Akademik başarıda azalma, kişiler arası iletişim güçlüğü, iş problemleri, artmış alkol ve madde kötüye kullanımı, artmış boşanma oranları, sık hastaneye yatış ve tanı almış her beş bireyden birinde görülen intihar girişimi gibi ciddi sonuçları olabilen kronik bir süreçtir (2, 3, 4). BB'lerin genel nüfus içinde görülme sıklığının uygun tanı araçlarıyla %3 e kadar çıktığı, yanlış tanı olasılığının sık olduğu ve doğru tanıya kadar 10 yıl geçebileceği bildirilmektedir (5).

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DSM IV-TR, 2000) ile birlikte BB, "Duygu Durumu Bozuklukları" başlığı altında ele alınmış ve Bipolar-I Bozukluğu, Bipolar-II Bozukluğu, Siklotimik Bozukluk ve Başka Türü Adlandırılmayan Bipolar Bozukluk olarak sınıflandırılmıştır (6). Ancak buradaki unipolar ve bipolar arasındaki kesin ayrımın, arada kalan birçok afektif durumu tanımsız kıldığına düşünülmesi ve unipolar olduğu düşünülen bazı hastaların uzun dönem izlem ile birlikte mani veya hipomani yaşadıklarının görülmesiyle, "Bipolar Spektrum" kavramı ortaya atılmıştır (7). Akiskal (8), bipolaritenin mizaçta yer alan ve kalıtımla geçen yapısal bir anormallikten kaynaklandığını savunmuş, mizaçtaki değişkenlik ne kadar aşırı olursa, bireyin bipolar bozukluk geliştirme riskinin de o kadar yüksek olduğunu belirtmiş ve Pinto ile birlikte 1999 yılında bipolar spektrum bozukluklarını, mizaç özelliklerini de katarak yeniden sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmada; Bipolar- $\frac{1}{2}$  (şizo-bipolar bozukluk), Bipolar-I  $\frac{1}{2}$  (uzamış hipomaniler + depresyon), Bipolar-II  $\frac{1}{2}$  (siklotimik mizaç + depresyon), Bipolar-III (yineleyici depresyon + tedavi ile



ilişkili hipomani), Bipolar-III ½ ( psikostimülan ve/veya alkol kullanımı ile ilişkili duygu durumu dalgalanmaları) ve Bipolar-IV (hipertimik mizaç + depresyon) gibi yeni kategorilere yer verilmiştir.

Bipolar bozukluk tanısı ve etki alanı, eski sınıflandırmanın birçok olguyu saptayamama sebebiyle tedavisiz bırakması, yeni sınıflandırmanın ise gereğinden fazla tanının yol açacağı aşırı ilaç kullanımı ve önemli bir ruh hastalığı ile toplum içinde artmış damgalanma olasılığı nedenleriyle, süregiden tartışmalar arasında genişlemeye devam etmektedir (9).

## **2. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi**

Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %0,4-1,6 (ortalama 1,2) olup, farklı ırk ve kültürlerde değişiklik göstermez (10). Bipolar spektrum olarak ele alındığında, bu oran %3-6'ya yükselmektedir (11). Bipolar-I bozukluğu, kadın ve erkeklerde eşit oranlarda görülmesine karşın, bipolar-II bozukluğu kadınlarda daha sık görülür (12).

Birçok çalışmada BB başlangıç yaşının 18 ve 44. yaşlarda olmak üzere bimodal olduğu ve 50 yaşından sonra genellikle riskin azaldığı gösterilmiştir (13, 14). Genetik faktörlerin erken başlangıçlı olgularda daha büyük rol oynadığı saptanmıştır. Bu olgularda psikotik özellikli ve karma dönemlerin, ektanılarının, alkol-madde kullanımı ve özkıyım davranışının daha fazla olduğu ve daha kötü gidiş ve sonlanım gösterdikleri tespit edilmiştir (15, 16, 17).

BB'nin dönemsel özellikleri ve gidişinde cinsiyetler arasında bazı farklılıklar vardır (18). Manik dönemler erkeklerde, depresif dönemler kadınlarda daha siktir (19). Kadınlarda, karma durumlar ve hızlı döngü daha sık görülmektedir (20, 21).

## **3. Bipolar Bozukluğun Etyolojisi**

BB'nin güçlü genetik temellerinin olduğu, evlat edinme, ikizler ve aileler ile ilgili birçok çalışma ile doğrulanmıştır. Evlat edinme

araştırmalarında biyolojik ebeveynlerdeki hastalık oranının, evlat edinenlerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (22). Ebeveynlerin her ikisinde de BB varsa çocuklarında duygudurumu bozukluğu gelişme olasılığı %50-75 arasındadır (23). Birden fazla genin etkileşimi ve bu etkiye daha az oranda çevresel faktörlerin katkısı ile birlikte karmaşık bir geçişle, yatkın bireylerde bipolar fenotipin ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Bipolar bozukluk ile 5, 11, 18 ve X kromozomları ve DRD2 G, P2RX7, Per3, CACNA1C, ANK3 ve BDNF genleri arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (24, 25, 26, 27).

Patofizyolojide norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) üzerinde durulmaktadır. Manik atak sırasında NE aktivitesinin arttığı, dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğu, manide yükseldiği ve lityum tedavisi ile beyin serotonin işlevinin arttığı gösterilmiştir (28, 29). Bunlara ek olarak, melatonin nokturnal sekresyonunun düşüklüğu, triptofana yetersiz prolaktin yanıtı, folikül stimölan hormon (FSH) bazal salınımı ve erkeklerde testosteron seviyesinin düşüklüğu ve kortizol salınımının sirkadiyan ritminde bozulma bildirilen nöroendokrin düzensizliklerdir. Çok sayıda çalışmada hızlı döngölü BB olanlarda klinik ve subklinik hipotiroidi bulunmuştur. Hızlı döngölü hastalarda tiroperoksidaz otoantikörlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (30, 31).

BB ile enfeksiyöz etkenlerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda HIV, HCV, influenza, Borna hastalığı virüsü, corona virüs ve toxoplazma serotip-1 ile birliktelik gösterilmişse de, bu birlikteliklerin hastalığın nedeninden çok manik dönemlerdeki özgüven artışına bağlı tedbirsiz davranışlar ve yaşam koşullarından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Son çalışmalarda neonatal kan örneklerinde CMV, HSV-1 ve 2 ve toxoplazma antikörleri incelenmiş ve BB riski ile bu belirteçlerin hiçbirinin ilişkili olmadığı gösterilmiştir (32). Etyoloji ve gidişte inflamatuvar süreçlerin yer alabileceğini düşöndürecek şekilde, BB dönemleri boyunca IL-1, 6, 10 ve TNF- $\alpha$  değerlerinin arttığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (33).

BB etyolojisinde nöroanatomik faktörlerin rol oynayabileceğine dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Hastaların işlevsel kraniyal MR incelemelerinde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında inferior frontal korteks ve putamende azalmış, limbik bölgeler ve bazal ganglionlarda artmış aktivasyon olduğu gözlenmiştir (34, 35). BB'li olgularda serebellar hacmin azaldığı, beyin beyaz cevher liflerinde iletim hızında ve bağlantı noktalarında defektler olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (36, 37).

#### **4. Bipolar Bozukluğun Klinik Özellikleri ve Gidişi**

Bipolar-I bozukluğu tanısı için yaşanmış olması gereken mani tablosu tipik olarak 1-2 hafta içinde gelişir (38). Düşünce akışı hızlanmıştır, konuşma yüksek seslidir ve araya girmek güçtür, benlik duygusu ve özgüven abartılı artmıştır. Öfori, neşe artışı, engellenme eşiğinde düşme, yeni ilgi alanları, riskli ve zevk veren davranışlar belirgindir. Taşkınlık, öfke ve saldırganlık hastaların büyük bölümünde görülür. Spontan dikkati ileri derecede artmış, istemli dikkati ise aşırı derecede dağılmıştır. Hastaların 3/4'ünde sanrılar bulunur. Uyku gereksiniminde azalma, psikomotor aktivitesinde ve cinsel isteğinde artış vardır (18).

Hipomanik atak sırasında hasta genellikle biraz daha yüksek sesle ve hızlı konuşur. Düşünce uçuşmaları sık görülmez. Cinsel etkinlikte bir artma olabilir. Ancak manik atakta olduğu gibi işlevsellikte belirgin bozulma olmaz. Psikomotor yavaşlama, değersizlik hissi, çökkün duygu durumu ve belirgin anhedoni gibi melankolik belirtiler, çok uyuma ve kurşun paralizisi gibi atipik belirtiler ve psikotik özelliklere BB'nin depresyon döneminde daha çok rastlanır. Karma dönem, en az bir hafta süren hem manik, hem de depresif belirtilerin birarada bulunduğu dönemdir. Hasta hızla değişen duygu durumu dalgalanmaları yaşar. Bu dönemin en önemli risklerinden biri özkıyım olasılığının artışıdır (36, 39, 40).

Bipolar-II bozukluğu; bir ya da daha çok majör depresif atağın yanı sıra, en az bir hipomanik atağın yaşandığı bir klinik tablo olarak tanımlanır. DSM-IV-TR'de, ayrı bir alt tip değil de gidiş belirleyicisi olarak kabul edilen

hızlı döngülü bipolar bozukluk ise, bir yıl içinde en az 4 duygu durumu dönemi olan ve dönemlerin birbirinden 2 ay süren düzelme, kısmi düzelme ya da zıt kutuplarla birbirinden ayrıldığı durumdur (41, 42).

BB'nin yaklaşık %60 oranı ile en sık anksiyete bozuklukları ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir (43, 44). Erişkin tip dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ektanısının da yaygın olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (45).

BB; gidiş, sonlanım ve tedaviye yanıt konusunda bireysel farklılıkların bulunduğu bir hastalıktır. Duygu durumu dönemlerinin sık oluşu, gelecekte de daha fazla dönem yaşanacağını ve daha kötü bir sonlanımı düşündürmektedir. Hastalık öncesinde işlevselliğin düşük olması, hızlı döngü ve ektanı varlığı, madde kötüye kullanımı ve psikotik belirtiler daha olumsuz gidişi öngörmektedir. Hastalık dönemlerinin erken ve başarılı tedavisinin gidişi olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (46, 47, 48, 49).

## **5. Bipolar Bozukluğun Tedavisi**

Alan çalışmalarında BB-I bozukluğu olan hastaların %40 kadarının tedavi almadığı ve doktor gözetiminde olanların da çoğunun uygunsuz tedavi aldığı bulunmuştur (46). Ne yazık ki uygunluğu konusunda fikir birliği olan, hem klasik, hem de yeni gelişen psikofarmakolojik tedavi rejimleri de, henüz BB bozukluk tedavisinde en ideal seçeneği sunmaktan uzaktır. Uzun süreli izlem çalışmaları BB-I tanılı hastaların, yılın yaklaşık % 48'ini semptomatik geçirdiklerini ortaya koymuştur (50). Akut manide duygu durumu dengeleyicilerinin (DDD) etkinliğinin sınırlı oluşu (51), birinci kuşak antipsikotikler (AP) ile ortaya çıkan ekstrapiramidal semptomlar (EPS) ve tardif diskinezi, antidepresan kullanımının manie ve hızlı döngüye dönüşümü tetikleme riski, ilaca uyum ve tolerans ile ilgili zorluklar nedeniyle BB hastalarının uzun dönem tedavisinde hala en uygun yöntem için arayışlar sürmektedir. BB tedavisi günümüzde akut dönem ve sürdürüm dönemi olarak ikiye ayrılmaktadır.

### **5. 1. Akut Dönem Tedavisi**

BB tedavisinde temel ilaçlar DDD'dir. Genel olarak mani tedavisi; DDD'lerin tek başına ya da benzodiazepinler veya antipsikotikler ile kombinasyonu ile, antipsikotiklerin tek başına ya da benzodiazepinler ile kombinasyonu ile veya elektrokonvülfiz tedavi (EKT) ile yapılabilir (15, 52). Tedavide ilaç seçimi; atağın şiddeti, psikotikliği, alt tip özellikleri, birlikte bulunan organik ve psikiyatrik bozukluklar ve önceki ataklarda iyi yanıt verdiği bilinen tedavi şekillerinin belirlenmesinden sonra yapılır (53).

Öforik mani ve hafif şiddetteki olgularda, lityum ilk seçenektir. Karma veya psikotik belirtileri bulunan manide valproat tercih edilebilir. Hızlı döngülü olgularda valproat veya lamotrijin kullanılmaktadır. Ajitasyonu olan ve hızlı etkinlik sağlanması gereken hastalarda antipsikotikler ve benzodiazepinler tedaviye eklenebilir. İlaç tedavisine dirençli olgularda ve gebelikte EKT önerilir. Dönem bittikten ve olgu hastalık öncesi yaşam örüntüsüne tamamen geri döndükten sonra, dönemin yeniden alevlenmesini önlemek için tedavinin 6 ay daha sürdürülmesi, sonrasında ek tedavilerin bırakılıp DDD'lerle izleme devam edilmesi önerilmektedir (1).

Bipolar depresyon tedavisi sırasında manik kayma, döngü hızlanması gibi risklere karşı tedbirli davranılmalıdır. Tedavide DDD'lerin bulunması, bu risklerin azaltılmasına önemli katkılar sağlamaktadır (38). Klasik bipolar depresyonda lityum yine ilk seçenektir. Yanıt alınamayan ve şiddetli durumlarda tedaviye antidepresanlar ve/veya lamotrijin eklenir. Antidepresanlara düşük dozda başlanması, etkili olan en düşük dozun mümkün olan en kısa süre kullanılması önerilir. Daha çok seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tercih edilir. Psikotik veya katatonik belirtileri bulunan, şiddetli depresif dönemlerin tedavisinde ve hamilelerde EKT uygulanır (52).

### **5.2. Sürdürüm Tedavisi**

Koruyucu tedavide olası yeni dönemlerin önlenmesi hedeflenir (53). Hastaların çoğunda koruyucu tedaviye akut dönemde etkili olan ilaçla devam edilir. Akut dönemin manik olduğu durumda duygu durumu

dengeleyicisinin dozunun azaltılması düşünülebilir. Lityum ve sodyum valproat için maninin kontrolünde gereken dozun %25 kadar azaltılmasını destekleyen veriler bulunmaktadır (54). Koruyucu tedaviye genellikle hasta ikinci duygu durumu atağını geçirdikten sonra başlanır. Ailede bipolar hastalık öyküsü varsa ya da ilk dönem çok ağır geçtiyse koruyucu tedaviye hemen başlanabilir. Lamotrijinin bipolar-II ve hızlı döngülü olgularda sürdürüm tedavisinde etkili olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (55).

## **6. Duygu Durumu Dengeleyicileri**

### **6.1. Lityum**

Lityum, BB'nin akut dönemlerinde ve koruyucu tedavide altın standart olarak kabul edilmektedir (53). Genel olarak "klasik" BB'de lityuma yanıt %80 olarak kabul edilirken daha yeni çalışmalarda lityuma yanıtızılığın %50 ve daha fazla olduğu iddia edilmektedir (56). Aynı zamanda karma dönem veya disforik manide, hızlı döngülülükte, eş tanı olarak madde bağımlılığının olduğu durumlarda lityuma yanıtın daha kötü olduğu bilinmektedir (50, 56, 57).

Lityum, akut doz aşımı ölümlerle sonuçlanabilecek ciddi yan etkilere sahip bir ilaçtır (58). Terapötik indeksinin dar (0,6-1,1 mEq/l) olması sebebiyle, lityum kullanımında zehirlenme olasılığı anlamlı düzeydedir ve bu gastrointestinal, kardiyovasküler, renal, endokrin ve çoğunlukla da nörolojik belirtilere neden olur. Tremor, bulantı, iştahsızlık, diyare, poliüri, polidipsi, nefrojenik diabetes insipidus, guatr, hipotiroidi ve kilo artışı en sık görülen yan etkilerdendir (59).

Lityumun depresif ve manik dönemler üzerindeki olumlu etkisinin düzeneği henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ancak glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3), fosfoglikomutaz, bifosfat 3'-nükleotidaz-I, inositol monofosfataz ve inositol polifosfatazın aktivitesini azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir (60). Antimanik etkisi antidepresan etkisinden daha fazladır ve antimanik etki yaklaşık 1-3 haftada ortaya çıkar.

Yüksek doz ilaç kullanımıyla ortaya çıkan yan etkiler ve antimanik etkinin uzun sürede ortaya çıkması lityumun mani tedavisinde tek başına kullanımını engellemektedir. Bu dönemde lityum benzodiyazepinler ve AP ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Lityumun antidepresan etkisi antimanik etkisinden daha geç (3-6 hafta) ortaya çıkmaktadır. Antidepresan etkinin gözlenmesi için yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir (61).

## **6.2. Valproat**

Valproatın antiepileptik ve duygu durumu dengeleyici etkilerinin düzeneği kesin olarak bilinmemektedir. Voltaj bağımlı sodyum ve T tipi kalsiyum kanallarını bloke eder. Beyinde inhibitör bir nörotransmitter olan GABA (Gama Amino Butirik Asit)'nın etkisini artırır. GABA<sub>A</sub> reseptörleri üzerindeki etkisi, GABA<sub>B</sub> reseptörleri üzerinden beyinde GABA düzeylerini arttırarak ortaya çıkar (62).

Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, kanda terapötik plazma aralığı olan 50-125 mikrogram/mililitre dozuna ulaşıldığında, valproatın akut bipolar mani tedavisinde monoterapi olarak etkililiğinin birkaç gün içinde başladığı gösterilmiştir (63, 64). Özellikle hızlı döngülü BB, karma mani, geç başlangıçlı mani ve organik hastalıkların eşlik ettiği manilerde etkilidir (65). BB depresif dönemlerdeki etkisi manik dönemlerdeki kadar yeterli değildir (66). Ancak BB-I'in depresyon döneminde kullanıldığında depresyon ve anksiyete belirtilerini azalttığı ile ilgili randomize plasebo kontrollü çalışmalar vardır (67, 68).

Valproat tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkiler gastrointestinal sistem ile ilişkili olanlardır, bunlar arasında bulantı, kusma ve ishal yer alır. Diğer sık rastlanan yan etkiler sedasyon, ataksi, dizartri ve tremordur. Ayrıca saç dökülmesi, kilo alımı, karaciğer işlev testleri değişiklikleri, polikistik over sendromu sıklığında artış, cinsel işlevler üzerine olumsuz etkiler ve trombositopeni de bildirilmiştir (69). Teratojendir. Valproat, %90 oranında proteinlere bağlanan ve karaciğer mikrozomal enzim sisteminin oksidasyonu ile yıkılarak vücuttan uzaklaştırılan bir molekül olduğundan ilaç etkileşim riski yönünden de dikkatli olunmalıdır (70).

### **6.3. Karbamazepin**

Karbamazepinin GABA taşınmasını arttırıcı, antiglutamaterjik etkilerinin olduğu düşünölmektedir (71). Birincil etki mekanizması, voltaj bağımlı sodyum kanallarının blokajıdır (72). L tipi kalsiyum kanallarının blokajı ikinci etki mekanizmasıdır (73). GABA<sub>B</sub> reseptörleri ve glutamat salınımı üzerine olan etkileri de anksiyolitik özelliğine katkıda bulunuyor olabilir ancak GABA<sub>A</sub>erjik etkisi, güçlü görünmemektedir (74).

Karbamazepinin etkisi tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra gelişir ve %50-70 oranındadır. Lityuma cevap vermeyen, hızlı döngülü, disforik manili hastalarda ve ailesinde duygu durumu bozukluğu öyküsü olmayanlarda da kullanılır (75).

Karbamazepinin başlıca yan etkileri; bulantı, kusma, kabızlık, ishal, iştahsızlık, baş dönmesi, ataksi, sedasyon, aplastik anemi, agranülositoz, hepatit, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizdir (76).

### **6.4. Lamotrijin**

Voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke edici, kalsiyum ve potasyum kanallarını düzenleyici etkisi vardır (55). Lamotrijinin psikotropik özellikleri, glutamat, aspartat gibi uyarıcı kimyasal ileticilerin salıverilmesini inhibe etmesi ve serotoninerjik iletimi düzenlemesine bağılı olabilir. 75-400 mg/gün dozunda kullanılır.

Plazma proteinlerine %55 oranında bağlanır. Glukronik konjugasyon yolu ile metabolize olur. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde klerensi azalır. Yarı ömrü ortalama 13 saattir, böbrek yoluyla atılır. Diğer ilaçların yarı ömrünü etkilemez. Valproik asitle kullanıldığında yarı ömrü uzar, karbamazepinle kullanıldığında yarı ömrü kısalır (77).

Lamotrijinin, manik belirtilerin azaltılmasında plaseboda üstün olmadığını ve lityumla benzer etki gücünde olduğunu bildiren çalışmalar vardır (78, 79, 80). Calabrese ve ark.'nın (81) yaptığı bir çalışmada, bipolar-I depresyonu olan 195 hasta yedi hafta süreyle 50 mg/gün lamotrijine, 200 mg/gün lamotrijine veya plaseboya randomize edilmiştir. İki lamotrijin grubunda, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, depresif



belirtilerde anlamlı derecede daha fazla azalma olduğu ve duygu durumunda kayma oranlarının (%3-8) üç grup içinde anlamlı derecede farklı olmadığı tespit edilmiştir.

Yan etkileri arasında baş dönmesi, bulantı, kusma, ataksi, somnolans, baş ağrısı, çift görme, bulanık görme, raş, Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekrolizis yer alır (82).

## **7. Antipsikotikler**

BB hastalarının 2/3'ünden fazlasında DDD'lerine ek ilaçlar kullanıldığı, bu ilaçların yarısından fazlasının ise AP'ler olduğu bilinmektedir (83, 84). BB tanılı hastalarda yapılan uzunlamasına izlem araştırmalarında %40-72 oranında AP ilaç ile tedavi edildikleri ve yaklaşık %100'ünde AP ilaç kullanımı öyküsünün bulunduğu belirtilmiştir (85-87). Antipsikotiklerin tek başlarına ve bir DDD ile birlikte kullanıldığında, sürdürüm tedavisindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, en az 6 aydır takip edilmekte olan BB-I tanılı ve ikinci kuşak antipsikotikleri monoterapi veya DDD'ler ile kombine şekilde kullanan 55 hastanın tedavi kayıtları geriye dönük olarak incelenmiş ve her iki grupta da belirgin klinik iyileşme görülmekle birlikte iki hasta grubu arasında sürdürüm dönemi boyunca toplam atak sayılarında belirgin fark bulunamamıştır (88).

### **7.1. Birinci kuşak antipsikotikler (BKA)**

BKA içinde klorpromazin, kontrollü klinik çalışmalarda en geniş çaplı çalışılmış olandır (89). Aslında, Prien ve ark. (90), geniş çalışmalarında, klorpromazinin manide, özellikle aşırı ajite hastalarda, lityuma göre daha etkili olduğunu bildirmiştir. Janicak ve ark. (91) tarafından, BKA'larla karşılaştırıldığında lityumun manide daha etkili olduğu bildirilmesine rağmen, otuz yılı kapsayan bir metaanaliz çalışması, akut manide genel olarak antipsikotiklerin DDD'lere üstün olduğunu, istatistiksel olarak ise en belirgin farkın tüm ilaçlar arasında haloperidole ait olduğunu ortaya koymuştur (92).

BKA'ların, BB'nin depresif dönemlerin tedavisindeki etkililiği kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir. Yine de, bu rol için, özellikle de bipolar depresyondaki psikotik belirtilerin tedavisinde, sıklıkla kullanılmışlardır (89). Ancak önceki çalışmalar, önemli sınırlamalara rağmen, BKA'ların, bipolar depresyonun tedavisi ve önlenmesinde etkisiz olduğunu ve potansiyel olarak BB'nin depresif gidişini kötüleştirebileceğini öne sürmektedir (93). Bu nedenle, BKA'lar bipolar depresyonun sağaltımında sınırlı bir role sahiptir.

## **7.2. İkinci kuşak antipsikotikler (İKA)**

### **7.2.1. Klozapin**

İkinci kuşak antipsikotiklerin BB yönetimindeki yeri genişlemeye devam etmektedir. BB'nin uzun dönem tedavisinde klozapin kullanımını araştıran çok sayıda olgu çalışması bulunmaktadır. Frye ve arkadaşları (94) bu araştırmaları gözden geçirmiş ve klozapinin depresyondan çok manik alevlenmeleri engellemede etkili olduğunu savunmuşlardır. Suppes ve arkadaşları (95), DDD veya bunların AP ile kombinasyonlarıyla tedavi edilen, tedaviye dirençli olan veya ilacı tolere edemeyen 38 hastayı ek klozapin alacak veya mevcut tedavisi ile devam edecek şekilde randomize ederek bir yıl boyunca izlemiş, klozapin eklenen grupta belirgin iyileşme olduğunu bildirmiştir.

Dopaminerjik, serotonerjik, alfa-adrenerjik, histaminerjik ve muskarinerjik reseptörler üzerine antagonistik etkisi olan klozapinin kullanımında EPS oranları düşüktür ve tardif diskineziye yol açmadığı belirtilir. Sık görülen yan etkileri ise kilo alımı, sedasyon ve metabolik parametreler üzerindeki olumsuz etkileridir. Ancak %1 agranülositoz, %2 konvülsiyon ve miyokardit gibi daha nadir bu ilacın daha sınırlı ve dikkatli kullanılmasını zorunlu kılmaktadır (96).

### **7.2.2. Risperidon**

Genel olarak risperidonun akut manide tek başına veya DDD'lerle birlikte kullanıldığında etkili olduğu kabul edilmektedir. Antimanik etki açısından BKA, lityum ve olanzapine denk olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (97).

Risperidonun yüksek dozlarda EPS belirtileri oluşturduğu bilinmektedir. Risperidon kullanmakta olan hastalarda kilo alma ve metabolik parametrelerde bozulma olasılıklarının yanında, prolaktin artışı ve şiddetli cinsel yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (98).

### **7.2.3. Ketiypin**

Ketiypin tek başına veya DDD'lerle birlikte BB'de yaygın olarak kullanılmaktadır. 800 mg/gün'e kadar olan dozlarının akut mani tedavisinde, plasebodan üstün ancak lityuma göre zayıf olduğu bildirilmiştir (99). Ketiypinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada manik belirtilerde semptomatik iyileşme ilk haftadan itibaren başlamış ve 3 haftalık takipte giderek artarak sürmüştür (100). Lityum veya valproik asitle birlikte kullanıldığında etkililiğinin arttığı, koruyucu tedavi sırasında bir DDD'ye eklendiğinde hem mani hem de depresyon yinelenmesini önlemede plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (101, 102).

BOLDER-I ve II çalışmalarında tek doz verilen 300 veya 600mg/gün dozundaki ketiypin, 542 BB-I ve II depresif dönemdeki hastada plaseboya oranla remisyon sürelerini belirgin olarak kısaltarak BB depresyon tedavisi için güçlü bir alternatif olduğunu ortaya koymuş ve bu sonucu doğrulayan araştırmaların önünü açmıştır (103-106).

Ketiypin dibenzodiazepin grubundan olup reseptör bağlanma örüntüsü klozapine benzer. Reseptörden hızlı ayrışma yeteneği nedeniyle EPS yan etkisi oranı düşüktür (107). Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler üzerine görece düşük etkisi ketiypine BB'de geniş kullanım alanı sağlamaktadır. Sık rastlanan yan etkileri ise somnolans, baş ağrısı ve ağız kuruluğudur.

### **7.2.4. Olanzapin**

Özellikle son dönemde yapılan çalışmalarda olanzapinin daha çok manik dönemlerin baskın olduğu hastalarda daha yararlı olduğu bildirilmektedir (108, 109). Tohen ve ark. (110), psikotik özellikleri olan ve olmayan manik hastalarda 5-20 mg/gün olanzapinin etkili olduğunu, bu hastaların %61'inin tam düzeldiğini belirtmişlerdir.

BB'de uzun dönemdeki koruyucu etkisiyle ilgili yapılmış randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; 48 hafta sonra olanzapin kullanan grupta depresme oranı %46,7 iken plasebo grubunda %80,1 olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Manik, karma ve depresif dönemleri önlemede de plasebodan üstün bulunmuştur (111).

Manik ve karma durumların önlenmesinde lityumdan üstün, depresif dönemlerin tedavisinde lityuma eşit bulunmuştur (112). Manik dönemleri önlemede valproik asitle benzerlik gösterdiği saptanmıştır (113). Lityuma ya da valproata olanzapin eklenmesinin seyri olumlu etkilediği ve özkıym riskini azalttığı belirtilmiştir (114-116).

Serotonin reseptörlerini (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>) güçlü, dopamin D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub>, adrenerjik  $\alpha$ -1, histamin H<sub>1</sub> ve muskarinik reseptörleri daha düşük oranda bloke eden bir thienobenzodiazepin türevidir. Karaciğerde sitokrom CYP<sub>1A2</sub> ve CYP<sub>2D6</sub> enzimleri ile metabolize olur. Sigara kullananlarda klerensi %40 artar. Yan etkileri; sedasyon, uykuya eğilim, ciddi kilo artışı, tip II diyabete eğilim, antikolinergik yan etkiler, hipotansiyon ve hiperprolaktinemidir (117).

#### **7.2.5. Aripiprazol**

Akut manide aripiprazolün etkinliğiyle ilgili randomize plasebo kontrollü çalışmalarda 15-30 mg aripiprazolün manik ve karma dönemlerin tedavisinde plasebodan daha üstün olduğu saptanmıştır (118-120). Keck ve ark. (121, 122)'nin yaptığı araştırmalarda manik alevlenmeleri önleyici etkisinin olduğu ancak depresif dönemlerden korumada plasebodan farkı bulunmadığı gösterilmiştir.

Aripiprazol tedavisi ile duygu durumları dengelenen manik veya mikst atakları olan BB-I tanılı hastalarda, duygu durumu atağının depresmesini engellemede aripiprazolün güvenliği ve etkililiğinin araştırıldığı çok merkezli 26 hafta süreli bir çalışmada, manik dönemlerin önlenmesinde plaseboya göre belirgin etkililik görülmesine rağmen (p=0.01), depresif dönemlerde fark bulunmamıştır (122). Randomize kontrollü çalışmaların incelendiği, 2303 katılımcıyı içeren bir metaanalizde; aripiprazolün BB'nin tüm fazlarına etkili olmakla birlikte, depresyondaki

etkisinin görece zayıf olduğu ve sürdürüm tedavisinde yalnızca son dönemin mani olup aripiprazole yanıt alınan hastalarda yeni manik dönemlerin önlenmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (123). DDD'lere ek tedavi olarak verilen aripiprazolün etkinliğinin araştırıldığı, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, mani veya karma dönemde iken dengelenmiş hastalara 24 hafta süre ile valproata ek olarak aripiprazol veya plasebo verilmiş ve herhangi bir duygu durumu döneminin ortaya çıkışına kadar olan sürenin aripiprazol grubunda uzun olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır (124).

Sinaps öncesi dopamin otoresptörlerine ve sinaps sonrası D2 ve 5-HT1A reseptörlerine kısmi agonist ve 5-HT2A reseptörlerine antagonist etkisi bulunan, H1, muskarinik, kolinerjik ve adrenerjik reseptörlere zayıf oranda etki eden aripiprazolün, bu farklı bağlanma özellikleri nedeniyle EPS, kilo alımı, metabolik sorunlar ve hiperprolaktinemiye yol açma olasılığı düşüktür. Etkililik ve yan etki spektrumu göz önüne alındığında aripiprazol, BB akut ve koruyucu tedavisinde tek başına veya kombine olarak kullanımda umut vaat etmektedir (125).

## **8. Depo Antipsikotikler**

Depo antipsikotikler 1960'larda kronik psikotik hastalıklarda ilaç uyumunu arttırmak için geliştirilmiştir. Genellikle 1-6 hafta aralıklarla kas-içi uygulanan, yağlı bir çözelti içerisindeki etken moleküllerin ester formlarından oluşurlar. Bu tür ilaçlar, belli miktardaki ilaçların bilinen süreler arasında hastaya verildiğini garantilediği için, tedavi sürecini kolaylaştırırlar. Uyum sorununun üstesinden gelmesinin yanı sıra, depo antipsikotiklerin diğer yararları, emilim ve karaciğerdeki ilk geçiş eliminasyonu ile ilişkili sorunlardan kaçınılabilmesidir. Ancak bu ilaç grubunun uygulanma şekli hastalar için tedavinin seçimi ve kabullenilmesinde en önemli problemdir. 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalar; depo antipsikotiklerin etkinlikte oral formlarından daha etkili olduğu ve tardif diskinezi oluşturma riskleri açısından ise fark

bulunmadığını ortaya koymuştur. 800 katılımcının yer aldığı derlemelerin metaanalizinde, çalışmaların istatistiksel anlamdaki gücüne rağmen, depo formlar oral formlara göre global klinik iyileşmede daha etkili ancak alevlenme oranlarında farksız bulunmuştur. Ancak incelenen çalışmalarda tartışılan konu, depo antipsikotiklere olan üstünlük ve eksikliklerinin en iyi şekilde ortaya konabilmesi açısından, katılımcıların oral tedaviye uyumu en iyi olan hastalar arasından seçilmiş olması ve psikotik hasta gruplarında en büyük sorun olan tedaviye uyum sorununun göz ardı edilmiş olmasıdır. Yan etkiler, oral veya depo farkı olmaksızın hastaların 2/3'ünde antikolinergik ek tedavi gerektirmiştir. Depo antipsikotiklerin birbirleri ile karşılaştırıldığı çalışmalarda genellikle anlamlı farka rastlanmamıştır (126).

Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan dokuz uzun etkili antipsikotik enjekte edilebilen formu mevcuttur. Haloperidol, flufenazin, zyklopentiksol, flupentiksol, perfenazin ve pipotiyazin olmak üzere altısı birinci kuşak, risperidon, olanzapin ve paliperidon olmak üzere üçü ise ikinci kuşak antipsikotiklerdir (127). Ülkemizde flufenazin, flupentiksol, risperidon ve zyklopentiksolün depo formları bulunmaktadır. Olanzapin pamoat ve paliperidon palmitat daha çok şizofreni hastalarında kullanılmaktadır ve bipolar bozuklukta kullanımı ile ilgili veriler çok sınırlıdır. Yakın gelecekte aripiprazol depo formunun kullanıma girmesi beklenmektedir.

BB bozukluk tedavisinde günümüzde üzerinde en çok çalışılan ve tekli veya çoklu tedavide kullanımı en yaygın olan depo antipsikotik risperidonun uzun etkili enjektabl (RLAI) formudur. Han ve ark. (128), ötimik BB hastalarında, sürdürüm tedavisinde RLAI'nın etkinlik, güvenilirlik, tolerabilite ve tedaviye uyumu araştırdıkları, bir yıllık prospektif çalışmada hastalara kullanmakta oldukları oral antipsikotikler yerine iki haftada bir kez RLAI vermişler ve çalışma boyunca klinik ölçek puanlarında belirgin değişiklik olmazken, yan etki ölçeklerinde anlamlı derecede bir azalma gözlemlenmişlerdir. On hastanın tamamladığı ve hiçbir olguda depresme görülmeyen bu çalışma sonrası, RLAI'nın BB sürdürüm tedavisinde etkili

bir alternatif olabileceğini savunmuşlardır. Benzer bir çalışmada daha önceki tedavilerine dirençli, psikotik özellikleri olan 10 BB-I ve II hastasının tedavilerine, 2 haftada bir 25-62,5 mg aralığında RLAI eklenerek 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu hastaların DDD, antidepresan, oral antipsikotik veya birinci kuşak enjekte edilebilen antipsikotikleri çoklu şekilde kullandıkları tespit edilmiştir. Hastaların daha önceki 3 yıllık dönemlerine göre, klinik ölçek puanlarının iyiye gittiği, yatış oranlarının azaldığı ve hayat kalitelerinin arttığı bildirilmiştir. Minimal EPS ve hafif kilo alımı dışında yan etkinin ortaya çıkmadığı belirtilmiş ve RLAI'nın BB sürdürüm tedavisinde, tamamlayıcı bir alternatif olarak düşünülebileceği savunulmuştur (129).

### **8.1. Flupentiksol dekanolat**

Tiyoksanten türevi bir antipsikotiktir. Depo formu, flupentiksölün düşük akışkanlıklı fındık yağı içerisindeki dekanolat esterinden oluşur. Kas içi uygulanmasından 3-7 gün sonra en yüksek plazma düzeylerine ulaşır ve yarı ömrü yaklaşık 17 gündür. D1 ve D2 reseptörlerinin yanında 5-HT2 reseptörlerine de belirgin antagonistik etkisi vardır. H1,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 ve muskarinik reseptörleri de daha zayıf şekilde olmak üzere bloke eder. Bu reseptör bağlanma özellikleri nedeniyle flupentiksölün birinci kuşak bir antipsikotik olmasına rağmen ikinci kuşak antipsikotiklere de benzediği belirtilmektedir (130).

Ahlfors ve ark. (131), BB'nin sürdürüm tedavisinde flupentiksölün etkinliğini incelemek için, hastaları birinci grup lityum veya flupentiksöl dekanolat sürdürüm tedavisi için randomize edilmiş, ikinci grup ise daha önce lityum tedavisi almış ancak etki yetersizliği, uyumsuzluk veya yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmış olgular olarak ayırmıştır. Tedaviden önceki yıl ve flupentiksöl dekanolat uygulanan yılın sonundaki relaps oranları karşılaştırılmıştır. Randomize grupta tedavi grupları küçük olmasına rağmen ne lityum (n:14) ne de flupentiksöl (n:19) tedavisinin, hastalığın ortalama atak sıklığında ve ortalama atak süresinde belirgin bir azalmaya yol açmadığı saptanmıştır. İkinci grupta ise lityum sonrası flupentiksölle tedavi edilen 93 hastada depresif dönemlerin sıklığı ve depresyonda

geçirilen zamanda artış görülmesine rağmen, manik dönemlerin sıklık ve süresinde belirgin azalma olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar artmış depresif belirtilerin, uzun süre kullanılmış olan lityumun çekilme belirtileri olabileceğini savunmuşlardır. Bu çalışmanın aksine, flupentiksolün manik belirtileri arttırdığını bildiren vaka bildirimleri de bulunmakta ve 5-HT<sub>2</sub> ve  $\alpha$ 2 adrenerjik antagonistik etkilerinin, flupentiksolün antidepresan ve dolayısı ile maniye tetikleme etkisini açıklayabileceği belirtilmektedir (132).

Flupentiksolün diğer depo preparatlarla karşılaştırıldığında, ölüm, global izlenim, depresme veya tedaviyi bırakma oranları açısından fark bulunmamaktadır (133). Doz yanıt ilişkisi tartışmalıdır. 1970'lerde yapılan çalışmalarda, 2 veya 4 haftada bir verilen 40 mg/ml flupentiksolün relapsları önlemede eşit derecede etkili olduğu belirtilirken, bir başka çalışmada 2 haftada bir 200 mg'ın altına düşüldüğünde relaps önleyici etkisinin azaldığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmalar az sayıda katılımcı ve şizofreni spektrumundaki hastalarda yapılmıştır (127).

0,5 mg ve 3 mg tablet, 20 mg/ml ve 100 mg/ml olmak üzere depo formları bulunmaktadır. Klinik yanıtı göre flupentiksol dekanat dozu 4 haftada bir 50 mg ile haftada 400 mg olarak değişen bir aralıkta düzenlenebilir (127). Oral formu düşük dozlarda, psikosomatik hastalıklar ve bağımlılık tedavilerinde, anksiyolitik ve antidepresan özellikleri nedeniyle ek ilaç olarak kullanılabilir (134, 135). Sık görülen yan etkileri arasında sedasyon, huzursuzluk, hipomani, ağız kuruluğu, kilo alımı, taşikardi, EPS belirtileri bulunmaktadır. Nadiren nöroleptik malign sendrom, epileptik nöbetler, sarılık, eozinofili ve lökopeni yapabileceği bildirilmiştir (18).

Bu çalışmada, BB sürdürüm tedavisinde flupentiksol dekanatın etkinliği, yan etki profili ve metabolik parametreler üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler, 01.09.2009-01.06.2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Duygu Durumu Polikliniği ve Genel Psikiyatri polikliniği tarafından izlenen ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre "Bipolar Bozukluk" tanılı, düzelme döneminde olan ve çalışmaya alma ölçütlerini karşılayan kişiler arasından seçildi. Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alındı (23.06.2009 / 2009-12/30).

### A. Çalışmaya Alma Kriterleri

Çalışmaya; 18-65 yaşları arasında olan, araştırmanın yönergesini anlayabilecek, ölçekleri doldururken birebir destek gerektirmeden yapabilecek ve araştırma protokolüne uyum sağlayabilecek zihinsel ve fiziksel yeterliliğe sahip, gebeliği, alkol veya madde bağımlılığı ya da fiziksel bakı ve laboratuvar testlerinde çalışmaya alınmasını engelleyecek derecede anormal bulgusu olmayan, etkin doz ve uygun süre ilaç tedavisine rağmen son beş yıl içerisinde her yıl en az bir duygu durumu dönemi geçiren (tedaviye yetersiz yanıt ölçütü) kişiler alındı. Hastaların remisyon durumu, tanı görüşmesi sırasında 17 maddeli Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)'de 8'den küçük ve 11 maddeli Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)'de 9'dan düşük almak olarak belirlendi. Bu çerçevede tüm hastaların DSM-IV-TR (Ek-7, Ek-8) tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk tanısında ve düzelme döneminde oldukları gösterilmiştir. Tüm deneklerin yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

## **B. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

İncelemeye alınmadan önce çalışma için verdiği yazılı bilgilendirilmiş oluru geri çeken ve çalışma akış şemasına göre kontrollerinde aksaklık görülen hastalar ile tedavinin hastalık belirtilerini kontrol etmekte yetersiz kaldığı veya tolere edemeyeceği ölçüde yan etki ortaya çıkan olgular çalışmadan dışlandı.

## **C. Uygulanan Ölçek ve Testler**

Çalışmaya alınan tüm hastalara, sosyo-demografik ve hastalık özelliklerine dair gerekli bilgileri sistematik olarak derleyebilmek amacı ile sosyo-demografik veri formu doldurulmuştur. Hastalara 20 mg/ml flupentiksol dekanat iki hafta aralıklarla kas içi yolla uygulanmıştır. Aylık olarak klinik değerlendirme ve kilo ölçümü yapılırken, metabolik parametrelerin değerlendirilmesi ve karşılaştırılabilmesi için çalışma başlangıç ve bitiminde elektrokardiyografi ve kan tetkikleri yapıldı. Depresif belirtilerin değerlendirilmesi 17 maddeli Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), manik belirtilerin değerlendirilmesi ise Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ile yapılmıştır. Hastanın çeşitli alanlardaki işlevsellik düzeyinin değerlendirilmesi için 11 alt ölçek ve 52 maddeden oluşan Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ) ile 0 ile 100 arası bir puanlandırma tekniği olan İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGD) uygulanmıştır (DSM-VI-TR Eksen-V). Bu formlar ve ölçekler, aynı klinisyen tarafından, denekler ile yüz yüze görüşme yoluyla aylık olarak doldurulmuştur.

### **a. Sosyodemografik Veri Formu (Ek-1)**

Bu form ile kişilerin, temel sosyo-demografik özellikleri ve hastalığı ile ilgili klinik bilgileri; bozukluk başlangıç yaşı, hastaneye ilk yatış zamanı ve toplam yatış sayısı, kaç yıldır hekim takibi altında olduğu, bipolar bozukluğun tipi, ilk ve son dönemi ve toplam geçirilen dönem sayısı, halen kullandığı tedavi ve EKT tedavisi alıp almadığı gibi bilgiler elde edilmiştir.

### **b. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ, Ek-2)**

Young ve ark. (136) tarafından manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak geliştirilmiş bir ölçektir. Türkçe sürümünün güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Karadağ ve ark. (137) tarafından yapılmıştır. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin yedisi beşli Likert tipinde, diğer dördü dokuzlu Likert tipinde sağlamaktadır. Klinisyen tarafından doldurulur. Her bir maddeden elde edildiği puanların toplanması ile ölçek toplam puanı elde edilir.

### **c. Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D, Ek-3)**

Hamilton ve ark. (138) depresyon düzeyinin saptanması için geliştirdiği bir ölçektir. Türkçe sürümünün güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Aydemir ve ark. (139) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yapılandırılmış bir görüşmesi olan 17 maddelik sürümü kullanılmıştır. Klinisyen tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Dokuz madde 0-4, sekiz madde 0-2 puan aralığında değerlendirilir.

### **d. UKU Yan Etki Derecelendirme Ölçeği ( Ek-4)**

UKU (Udvalg for Klinikse Undersegelser); psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla Lingjaerde ve ark. (140) tarafından 1987' de geliştirilmiş bir ölçektir. Psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler olmak üzere dört alt ölçek ve 52 maddeden oluşmaktadır . Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçek türüdür.

### **e. İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD, Ek-5)**

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi ölçeği DSM-IV-TR'de klinisyenin, kişinin genel işlevsellik düzeyi ile ilgili yargısını belirtmesi için kullanılır. İGD ölçeği sadece psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliğin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır, fiziki (ya da çevresel) kısıtlılıklara bağlı işlevsellikteki bozulma hesaba katılmaz. İGD ölçeği değerlendirilmesi kişinin o sıradaki genel işlevselliğinin derecelendirilmesi için kullanılmıştır. İGD Ölçeği puanı Eksen V'te belirtildiği gibi kişilere 0 ila 100 arasında bir puan verilerek elde edilmiştir (6).

#### **f. Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ, Ek-6)**

Türkiye Psikiyatri Derneği Duygudurum Bozuklukları Bilimsel Çalışma Birimi tarafından bipolar bozukluğu olan hastaların belirtili dönemde veya dönemler arası iyileşme sırasında tüm alanlarda gösterdikleri işlevsellik düzeyini belirlemek ve ölçmek üzere geliştirilmiş bir ölçektir. Güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Aydemir ve ark. (141) tarafından yapılmıştır. Duygusal işlevsellik, zihinsel işlevsellik, cinsel işlevsellik, damgalanma hissi, içe kapanıklık, ev içi ilişkiler, arkadaşlarıyla ilişkiler, toplumsal etkinliklere katılım, günlük etkinlikler ve hobiler, inisiyatif alma ve potansiyelini kullanabilme ve iş/meslek gibi 11 alt ölçek ve 52 maddeden oluşmaktadır. Bir öz bildirim ölçeği olduğu için hasta tarafından doldurulur. Değerlendirme üçlü Likert tipinde yapılmaktadır. Ölçeğin 52 maddeli biçimi toplam puanı 52 ila 156 arasında olabilmektedir. Ölçeğin veya alt ölçeklerin kesme puanları hesaplanmadığından karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılması önerilmektedir. Daha yüksek puan daha iyi işlevselliği göstermektedir.

#### **D. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızdaki tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows 13.0 İngilizce paket programı yardımıyla yapıldı (142). Kategorik nitelikte her bir değişkenin türüne göre tanımlayıcı istatistikleri ve/veya frekans dağılımı hesaplandı. Değişkenler arasında var olabilecek bir ilişkinin düzeyi ve derecesini belirlemek için korelasyon analizi yapıldı. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında varyans analizi ve nonparametrik olan Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak  $p=0,05$  olarak alındı.

## BULGULAR

### 1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya alınan toplam 8 hastanın 5'i (%62,5) kadın, 3'ü (%37,5) erkekti. Yaş ortalaması  $34,75 \pm 7,47$  yıl idi. Hastaların 2'si (%25) yükseköğretim düzeyine sahipti. Medeni durumları incelendiğinde 4'ünün (%50) evli olduğu görüldü. Çalışma durumu bakımından ise 3'ü (%37,5) aktif olarak çalışıyordu ve %87,5'nin sosyal güvencesi vardı. Çalışmaya alınan hastaların sosyo-demografik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** Çalışmaya alınan BAB tanılı hastaların sosyodemografik özellikleri

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	5	62,5
	Erkek	3	37,5
<b>Yaş (19-65)</b>	34,75 ± 7,47 (ort ± SD)		
<b>Eğitim</b>	İlkokul	2	25
	Ortaokul	2	25
	Lise	2	25
	Yükseköğretim	2	25
<b>Medeni hal</b>	Hiç evlenmemiş	3	37,5
	Evli	4	50
	Boşanmış / Dul	1	12,5
<b>Çalışma durumu</b>	İşsiz	5	62,5
	Çalışıyor	3	37,5
<b>Sosyal güvence</b>	Yok	1	12,5
	Var	7	87,5

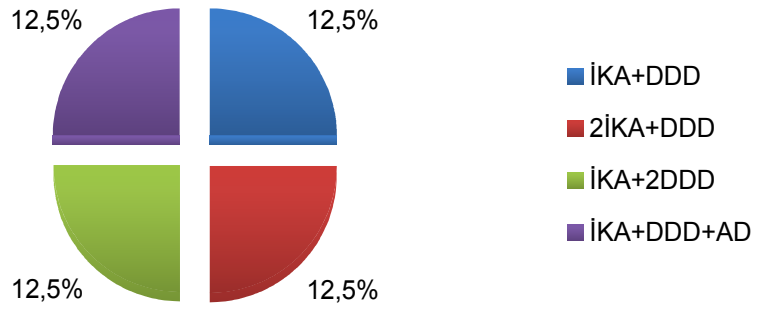
## 2. Hastalık Özellikleri

Grupta hastalık başlangıç yaşı ortalama  $26,62 \pm 6,11$  olarak bulunurken, erken başlangıçlı BB oranı (18 yaş altı) %12,5 (n:1), 30 yaş ve üstünde başlangıç oranı ise üç kadın ve bir erkek olmak üzere %50 (N:4) idi. Hastalık süresinin ortalama  $8,12 \pm 3,79$  yıl olduğu bulundu. Çalışmaya alınan hastaların geçirdikleri toplam atak sayıları ortalama  $13,5 \pm 9,72$  olarak bulunurken, manik atak sayısı ortalama  $6,37 \pm 5,78$ , depresif atak sayısı  $4,37 \pm 2,66$ , karma atak sayısı  $0,62 \pm 1,40$  ve hipomanik atak sayısı  $2,12 \pm 2,10$  idi. İlk geçirilen hastalık atağı %75 mani, %25 depresyon iken, 6 hastanın son atağı mani, 1 hastanın karma dönem ve 1 hastanın da depresyondur. Çalışma öncesindeki bir yıl boyunca ortalama atak sayıları  $1,25 \pm 0,46$  idi. Çalışma bitiminde  $0,16 \pm 0,40$  olarak azalan bir yıllık atak ortalamasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p=0,02$ )

Hastaların hiç birinde ek fiziksel hastalık, alkol-madde bağımlılığı veya tutukluluk gerektirecek adli olay öyküsü yoktu. Bir hastada bir kez özkıyım girişimi olduğu saptandı. Hastaneye yatış sayısı ortalama  $3,37 \pm 1,5$  kez olarak saptandı. Tüm olguların %12,5'i hızlı döngülüydü ve hastaların hiçbiri geçmişte EKT tedavisi görmemişti. Hastaların büyük çoğunluğunda (%75) ek tanının olmadığı, belirtilen ek tanılarının ise %25 ile anksiyete bozukluğu (yaygın anksiyete bozukluğu n:1, sosyal anksiyete bozukluğu n:1) olduğu saptandı.

Hastaların son tedavileri incelendiğinde, hiçbirinin monoterapi almadığı, ikisinin AAP+DDD, ikisinin AAP+DDD+DDD, ikisinin DDD+AAP+AAP diğer ikisinin de AAP+DDD+AD çoklu tedavilerini kullandığı görüldü. Her hasta en az bir ikinci kuşak antipsikotik ve bir duyu durumu dengeleyici ilaç almaktaydı. Antipsikotikler içerisinde  $14 \pm 9,61$  mg/gün ortalama doz ve %62,5' luk oran ile en sık kullanılanı olanzapindi. Olanzapini %37,5 oran ve  $233,33 \pm 152,75$  mg/gün ortalama doz ile ketiyapini izlemekteydi. Bir hasta diğer ilaçlarına ek olarak 2mg/gün risperidon kullanmaktaydı. Lityum (n:5)  $720 \pm 164,31$  mg/gün ve valproat

(n:4)  $937,50 \pm 125$  mg/gün ortalama dozları ile hastalarda tercih edilen duygudurum dengeleyicilerdi. Bir hasta diğer ilaçlarına ek olarak lamotrijin 200 mg/gün alıyordu. İki hastaya antipsikotik ve duygu durumu dengeleyici tedavilerine ek olarak sertralin 50 mg/gün verilmekte idi. Hastaların hepsinin tedavi öyküsünde en az bir kez tipik antipsikotik kullanımı vardı ve tamamına yakınında bu ilaç haloperidoldü. Son kullanılan ilaç tedavileri şekil 1' de gösterilmiştir.



**Şekil-1:** Son kullanılan ilaç tedavileri.

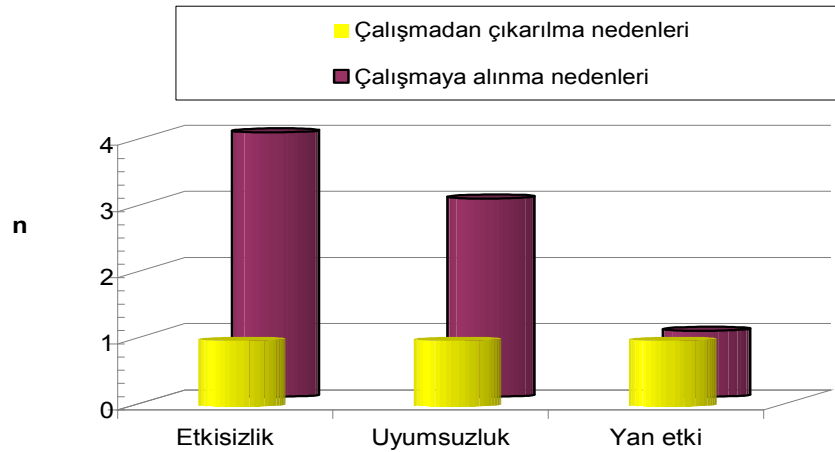
İKA; ikinci kuşak antipsikotik, DDD; duygu durumu dengeleyici, AD; antidepresan.

Hastaların daha önceki tedavilerini bırakarak flupentiksol dekanolat çalışmasına katılmasının nedenleri arasında en sık görüleni etki azlığı nedeniyle hastalık dönemlerinin yinelenmesi (%50) iken, ilaç uyumsuzluğu (%37,5) ve yan etki (%12,5) diğer nedenlerdi ve bu yan etki risperidon, ketiyapin ve valproat kombinasyonu kullanmakta iken hiperprolaktinemi ve amenore gelişen bayan hastaya aitti. Hastaların kullanmakta oldukları oral ilaçları, ilk flupentiksol dekanolat uygulanmasından sonra ortalama 7-10 gün içerisinde kesildi. İki haftada bir kez gluteal bölgeden kas içi 20 mg/ml flupentiksol yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaların tamamının başlangıçta boy ve kilo ölçümleri yapılarak VKİ'leri hesaplandı. Kan ve metabolik parametreleri açlık durumunda yapılan laboratuvar tetkikleriyle değerlendirildi. Elektrokardiyografi (EKG) çekilerek QTc süreleri hesaplandı. YMDÖ,

HAM-D, BBIÖ, UKU ve İGD ölçekleri dolduruldu. Kategorik değişkenler olan hastaların cinsiyeti, eğitim durumları, medeni durumları ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri ve bipolar tipi, ilk ve son dönem tipi, hızlı döngünün bulunup bulunmaması, geçmişte EKT görüp görmediği ve hastalığın başlangıç yaşı gibi hastalık özellikleri olgu sayıları istatistiksel analiz için yetersiz olduğu için tedavi etkinliği, işlevsellik düzeyi, yan etki oranı ve metabolik parametreler ile ayrı ayrı karşılaştırılmamıştır.

Toplam sekiz hasta ile başlanan çalışmamızda herhangi bir nedenle ilacı bırakma ve çalışma dışı kalma oranı %37,5 (n:3) olarak gerçekleşti. EPS belirtileri ve akatizi olan bir hasta biperiden (ortalama 4,84 mg/gün) ve alprazolam (1,5 mg/gün) ekleme tedavisine rağmen yanıt olmaması sebebiyle 4. ay sonunda çalışmadan ayrıldı. Bir hasta ötimik durumda ve belirgin bir yan etki bulunmaksızın, iyi hissettiği, takiplere ve enjeksiyon tedavisine devam etmek istemediğini belirtip çalışmadan ayrıldı. Mani dönemine giren ve hastaneye yatırılması gereken bir diğer hasta tedavinin 7. ayında, ilaç etkisizliği nedeniyle çalışma dışına çıkarıldı. Şekil-2’de hastaların çalışmaya alınma ve çıkarılma nedenleri grafik olarak verilmektedir.



**Şekil-2:** Olguların çalışmaya alınma ve çıkarılma nedenleri



### 3. Flupentiksol Dekanoatın Duygu Durumu Belirtileri ve İşlevsellik Düzeyi Üzerine Olan Etkileri

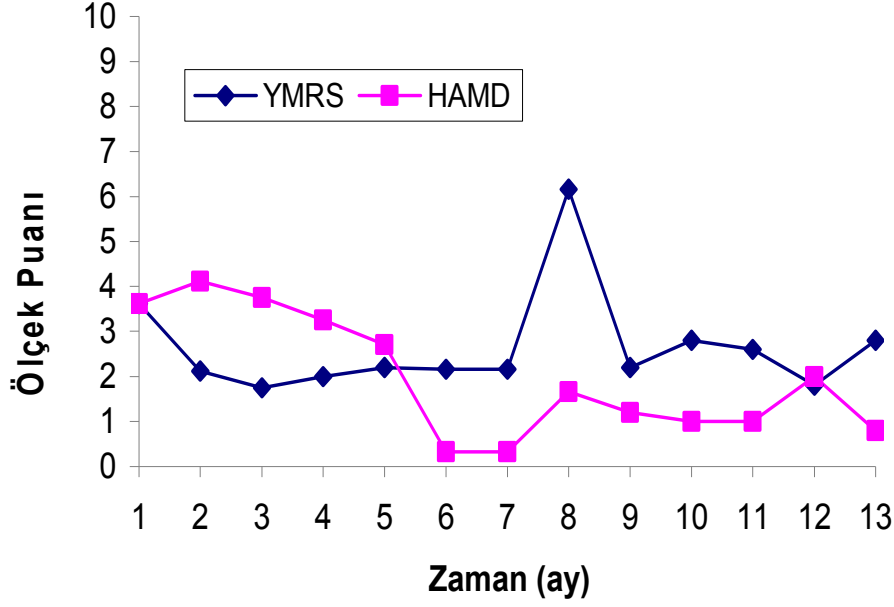
İşlevsellik düzeyi açısından İGD ve BBIÖ, duygu durumu belirtilerinin ölçülmesi için ise YMDÖ, HAM-D ölçekleri doldurulan hastaların başlangıç ortalama YMDÖ puanlarının  $3,62 \pm 3,06$  ve HAM-D puanlarının  $3,62 \pm 2,44$  olduğu saptandı. Ortalama YMDÖ puanları tedavi süresince başlangıç değerlerine göre hiçbir dönemde belirgin fark göstermedi. HAM-D ortalama skorlarında ise ( $0,33 \pm 0,81$ ), 5. ayda başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü. ( $p < 0.05$ ) Ancak bu ortalama değerler çalışma için normal kabul edilen kesme değerler (YMDÖ  $< 9$ , HAM-D  $< 8$ ) arasında kaldığından klinik olarak bir anlamı yoktu. YMDÖ ve HAM-D skorlarının tedavi süresince değişimi Şekil-3' de gösterilmiştir.

Klinisyenin işlevsellikteki değişimleri gözlemlediği İGD ölçeği puan ortalamalarında, tedavinin ikinci ayından başlayıp, 3, 4 ve 5. aylarında devam eden istatistiksel olarak anlamlı artışlar görüldü. Hastanın işlevselliğini kendisinin değerlendirdiği bir ölçek olan BBIÖ' de de 5. ayda belirgin fark görülmekle birlikte, 9.,10.,11. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu ve bu iyileşmenin kalıcılık gösterdiği saptandı. Ancak korelasyon analizinde, İGD ve BBIÖ puan ortalamaları arasında korelasyon olmadığı tespit edildi. Tedavinin işlevsellik düzeyi ve duygu durumu belirtileri ile olan ilişkisi Tablo-2' de gösterilmiştir. Olguların takipleri esnasında YMDÖ ve HAM-D skorlarının değişimi Şekil-3'te gösterilmiştir.

**Tablo-2:** Tedavinin işlevsellik düzeyi ve duygu durumu belirtileri ile olan ilişkisi.

	YM başlangıç ortalaması 3,62 ± 3,06	HAM-D başlangıç ortalaması 3,62 ± 2,44	İGD başlangıç ortalaması 75,75 ± 8,54	BiÖ başlangıç ortalaması 114,50 ± 7,57
1. ay	2,12 ± 3,27 p=0,235	4,12 ± 4,48 p=0,546	79,12 ± 11,90 p=0,228	113,87 ± 8,91 p=0,888
2. ay	1,75 ± 3,01 p=0,207	3,75 ± 3,69 p=0,865	80,62 ± 9,03 <b>p=0,042</b>	115,00 ± 8,75 p=0,398
3. ay	2,00 ± 2,67 p=0,202	3,25 ± 3,49 p=0,684	82,12 ± 9,10 <b>p=0,034</b>	114,37 ± 6,13 p=0,233
4. ay	2,28 ± 1,60 p=0,443	2,71 ± 2,62 p=0,336	84,42 ± 7,45 <b>p=0,046</b>	117,00 ± 3,41 p=0,203
5. ay	2,16 ± 2,56 p=0,317	0,33 ± 0,81 <b>p=0,042</b>	88,50 ± 4,18 <b>p=0,042</b>	120,16 ± 2,78 <b>p=0,027</b>
6. ay	6,16 ± 12,7 p=0,666	1,66 ± 2,06 p=0,279	81,00 ± 11,76 p=0,326	116,33 ± 7,16 p=0,674
7. ay	6,04 ± 10,23 p=0,497	1,66 ± 3,16 p=0,482	81,00 ± 14,89 p=0,273	116,33 ± 5,08 p=0,462
8. ay	2,20 ± 1,92 p=1,000	1,20 ± 1,78 p=0,223	87,00 ± 4,47 p=0,102	116,20 ± 6,53 p=0,345
9. ay	2,80 ± 1,78 p=0,684	1,00 ± 1,41 p=0,225	87,00 ± 2,73 p=0,102	118,60 ± 1,81 <b>p=0,043</b>
10. ay	2,60 ± 4,21 p=0,593	1,00 ± 1,41 p=0,180	85,20 ± 8,81 p=0,144	118,60 ± 1,67 <b>p=0,043</b>
11. ay	1,80 ± 1,64 p=0,680	2,00 ± 2,34 p=0,684	86,00 ± 4,18 p=0,131	118,60 ± 2,30 <b>p=0,042</b>
12. ay	2,80 ± 2,38 p=0,480	0,8 ± 1,09 p=0,066	84,00 ± 6,51 p=0,357	119,60 ± 2,70 <b>p=0,042</b>

Koyu renkle belirtilmiş olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olanlardır (p<0,05)



**Şekil-3:** YMDÖ ve HAM-D skorlarının tedavi süresince değişimi

#### 4. Flupentiksol Dekanoatın Metabolik Parametreler Üzerine Olan Etkileri ve Yan Etki Profili

Flupentiksol dekanatın olası kilo aldırıcı yan etkisini değerlendirmek üzere, çalışma başlangıcında ve tüm kontrollerde hastaların kiloları ölçülerek VKİ'leri hesaplandı. Başlangıç VKİ ortalaması  $30,27 \pm 8,93 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplanırken, çalışma sonunda VKİ ortalamalarının  $33,67 \pm 10,15$  olduğu bulundu. Çalışma süresince hiçbir kontrolde, VKİ'lerde başlangıç ortalamalarına göre anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. Hastaların EKG'leri incelendiğinde başlangıç (0,40 msn) ve bitiş (0,42) QTc süre ortalamalarında istatistiksel olarak fark bulunamadı.

Hastalardaki yan etki oranını belirlemek için kullandığımız UKU ölçeği başlangıç ortalamasının  $6,50 \pm 4,47$  olduğu bulundu. Hastaların daha önce kullanmakta olduğu ilaç kombinasyonlarına ait olan bu oran

flupentiksol tedavisinin ilk ve 2. aylarında sırasıyla  $3,12 \pm 3,09$  ve  $2,50 \pm 2,87$ 'lik ortalamalarla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı. Tedavi süresince 5. ay dışında UKU puanlarında genel olarak başlangıç ortalamalarına göre belirgin fark bulunmadı. En sık görülen yan etkiler tükürük salgısında azalma (%62,5), cinsel istek azalması (%50), başağrısı (%37,5), duygusal umursamazlık (%37,5), sedasyon (%37,5), iç huzursuzluğu (%25), artmış uyku süresi (%25) ve kabızlık (%25) olarak saptandı. Hastaların hiçbirinde kardiyovasküler veya dermatolojik yan etkiye rastlanmadı. EPS belirtileri nedeniyle biperiden başlanan 2 hasta (%25) dışında, yan etkilerin hiç biri tedavi gerektirecek düzeyde değildi ve çalışma ilerledikçe ağız kuruluğu ve cinsel istekte azalma dışında, bu yan etkilerin çoğuna tolerans gelişti. Flupentiksol dekanat tedavisinin yan etki düzeyi (UKU değerleri) ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile olan ilişkisi Tablo-3' te gösterilmiştir.

Tedavinin böbrek ve karaciğer işlevleri üzerine olan etkilerini değerlendirebilmek amacıyla hastalardan çalışma başlangıç ve bitiş aşamalarında açlık durumundaki kan örnekleri alınarak biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Üre değerleri başlangıç ortalamaları  $25,62 \pm 6,27$  mg/dL iken çalışma sonunda  $28,12 \pm 7,07$  mg/dL olarak istatistiksel olarak anlam ifade edecek düzeyde artmış olarak bulundu. Kreatinin değerleri açısından belirgin fark bulunamadı. Hastaların ALT değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası değişiklik gözlenmezken, sırasıyla  $17,87 \pm 4,32$  IU/L başlangıç ve  $25,75 \pm 14,46$  IU/L bitiş ortalamaları ile AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edildi ( $p=0,028$ ). Ancak hem üre hem de AST değerlerinde istatistiksel olarak anlam ifade eden bu artışlar, biyokimya laboratuvarınca referans kabul edilen normal sınırlar arasındaydı. Flupentiksol dekanat tedavisinin böbrek ve karaciğer işlevleriyle olan ilişkisi Tablo-4' te gösterilmiştir.

**Tablo-3:** Flupentiksol dekanolat tedavisinin yan etki düzeyi (UKU değerleri) ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile olan ilişkisi.

	UKU başlangıç ortalaması 6,50 ± 4,47	VKİ başlangıç ortalaması 30,27 ± 8,93
1. ay	3,12 ± 3,09 <b>p=0,027</b>	30,25 ± 8,89 p=1,000
2. ay	2,50 ± 2,87 <b>p=0,042</b>	30,32 ± 9,01 p=0,674
3. ay	2,87 ± 3,72 p=0,149	30,32 ± 9,00 p=0,674
4. ay	3,85 ± 7,26 p=0,340	30,42 ± 9,58 p=0,500
5. ay	0,66 ± 0,81 <b>p=0,042</b>	31,77 ± 10,04 p=0,249
6. ay	2,33 ± 2,65 p=0,092	32,00 ± 10,25 p=0,173
7. ay	2,33 ± 2,24 p=0,078	32,15 ± 9,85 p=0,196
8. ay	1,00 ± 1,41 p=0,144	33,66 ± 9,72 p=0,273
9. ay	2,40 ± 1,81 p=0,223	33,74 ± 9,71 p=0,273
10. ay	1,00 ± 1,73 p=0,144	33,54 ± 9,76 p=0,500
11. ay	1,00 ± 0,70 p=0,104	33,48 ± 9,64 p=0,500
12. ay	1,40 ± 1,94 p=0,225	33,67 ± 10,15 p=0,345

Koyu renkle belirtilmiş olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olan değerlerdir (p<0,05).

**Tablo-4:** Flupentiksol dekanolat tedavisinin böbrek ve karaciğer işlevleriyle olan ilişkisi.

	Başlangıç Ortalaması	Bitiş Ortalaması	p
Üre	25,62 ± 6,27	28,12 ± 7,07	<b>p=0,033</b>
Kreatinin	0,85 ± 0,07	0,80 ± 0,11	p=0,260
AST	17,87 ± 4,32	25,75 ± 14,46	<b>p=0,028</b>
ALT	16,12 ± 7,67	20,37 ± 6,94	p=0,173

Koyu renkte gösterilenler istatistiksel olarak anlamlı olan değerlerdir (p<0,05).

Antipsikotik ilaçların olası olumsuz sonuçlarından biri olan metabolik sendrom riskinin değerlendirilmesi için hastaların glikoz, insülin, HbA1c ve total kolesterol değerleri karşılaştırıldı. İnsülin, HbA1c ve total kolesterol değerlerinde başlangıca göre belirgin fark bulunmazken, açlık glikoz düzeyinde başlangıç ortalaması olan  $79,75 \pm 14,35$  mg/dL'den, çalışma sonunda  $91,50 \pm 10,25$  mg/dL'lik istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü. Ancak bu artış yine biyokimya laboratuvarınca referans kabul edilen normal sınırlar arasındaydı. Flupentiksol dekanooat tedavisinin glikoz ve lipid metabolizması ile olan ilişkisi Tablo-5' te gösterilmiştir.

**Tablo-5:** Flupentiksol dekanooat tedavisinin glikoz ve lipid metabolizması ile olan ilişkisi.

	Başlangıç Ortalaması	Bitiş Ortalaması	p
Glikoz	$79,75 \pm 14,35$	$91,50 \pm 10,25$	<b>p=0,012</b>
İnsülin	$9,21 \pm 4,52$	$9,89 \pm 4,87$	p=0,401
HbA1c	$5,53 \pm 0,277$	$5,41 \pm 0,33$	p=1,000
T. Kolesterol	$199,12 \pm 41,64$	$213,37 \pm 37,92$	p=0,674

Koyu renkte gösterilenler istatistiksel olarak anlamlı olan değerlerdir (p<0,05).

Antipsikotik tedavi ile ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçlardan bir diğeri olan kan hücreleri sayılarındaki değişikliklerini incelemek için çalışma başlangıç ve bitişindeki tam kan sayımları karşılaştırıldı. Hemoglobin, lökosit ve trombosit parametrelerinin hiçbirinde başlangıç ortalama değerlerine göre anlamlı fark bulunamadı. Flupentiksol dekanooat tedavisinin kan parametreleri ile olan ilişkisi Tablo-6' da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** Flupentiksol dekanooat tedavisinin kan parametreleri ile olan ilişkisi.

	Başlangıç Ortalaması	Bitiş Ortalaması	p
Hemoglobin	13,92 ± 1,06	14,12 ± 1,44	p=0,395
Lökosit	7,81 ± 1,91	6,93 ± 1,62	p=0,327
Trombosit	279,12 ± 53,30	295,75 ± 50,98	p=0,575

Duygu durumu dengeleyici ve antipsikotik ilaçların endokrin sistem üzerine olan olumsuz etkileri bilinmektedir. Özellikle lityumun tiroid işlevlerini bozucu, genel olarak antipsikotik ilaçların da prolaktin artırıcı yan etkileri bulunmaktadır. Flupentiksol dekanooatın, belli hormon düzeyleri üzerine olan etkilerini araştırmak için çalışma başlangıcı ve sonunda hastaların ortalama TSH, sT3, ACTH, kortizol, PRL ve GH ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır. TSH, ACTH, kortizol, PRL ve GH ortalama değerlerinde belirgin fark ortaya çıkmamakla birlikte sT3 değerlerinin  $2,43 \pm 0,42$  pg/mL olan başlangıç değerlerinin çalışma sonunda  $3,05 \pm 0,35$  pg/mL' ye yükseldiği saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlam ifade eden ( $p=0,012$ ) bu artış, sT3' ün klinik olarak normal kabul edilen sınırları ( $1,71-3,71$  pg/mL) içerisinde gerçekleşti. Flupentiksol dekanooat tedavisinin hipotalamus-hipofiz-adrenal bez eksenini hormonlarıyla olan ilişkisi Tablo-7' de gösterilmiştir.

**Tablo-7:** Flupentiksol dekanolat tedavisinin hipotalamus-hipofiz-adrenal bez eksenli hormonlarıyla olan ilişkisi.

	Başlangıç Ortalaması	Bitiş Ortalaması	p
TSH	2,34 ± 1,06	1,90 ± 1,67	p=0,401
sT3	2,43 ± 0,42	3,05 ± 0,35	<b>p=0,012</b>
PRL	28,27 ± 21,81	27,72 ± 19,81	p=1,000
ACTH	22,06 ± 11,90	21,41 ± 6,58	p=0,674
Kortizol	14,43 ± 6,64	14,33 ± 4,20	p=0,327
GH	0,43 ± 0,63	0,30 ± 0,61	p=0,672

Koyu renkte gösterilenler istatistiksel olarak anlamlı olan değerlerdir (p<0,05).



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada; flupentiksol dekanoat tekli tedavisinin, daha önceki tedavilerine yetersiz yanıt veren BB hastalarında, tedavi öncesindeki eşit süre ile karşılaştırıldığında, ortalama duygu durumu atağı sayısını azalttığı, EPS semptomlarının kabul edilebilir düzeyde olduğu, kardiyak, metabolik ve endokrinolojik yan etkiye yol açmadığı, kilo aldırmadığı ve işlevselliğin belli alanlarında iyileşmeye neden olduğu bulunmuştur.

BB yineleyici duygu durumu dönemleriyle seyreden, hastaların ve yakınlarının yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır. BB tedavisinde ilk tercih olarak önerilen DDD ilaçlarının etkililiği her geçen gün daha fazla sorgulanır duruma gelmiştir. Gitlin ve ark. (143)'nin yaptıkları doğal izleme çalışmasında, hastaların önemli bir kısmı yeterli dozda lityum, karbamazepin ve valproat kullanmakta iken 5 yıllık mani ya da depresyon oluşma riski %73 olarak bulunmuştur. Hastaların önemli bir kısmında eşik altı belirtilerin olduğu saptanmıştır. BB'de DDD ilaçların yeterli dozda kullanıldığı durumlarda da yineleme oranının yüksek olduğunu doğrulayan çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca hızlı döngülü BB hastalarının lityuma iyi yanıt vermediği bildirilmektedir (144).

Lityum klasik seyirli, duygu durumuyla uyumsuz psikotik belirtilerin ve ek tanıların eşlik etmediği BB hastalarında ilk tercih ve hala "altın standart" olmaya devam etmektedir (145). Kontrollü klinik çalışmalarda doğal izleme çalışmalarına göre daha düşük düzeyde koruyucu etkinlik saptanması, aralıksız lityum kullanımına rağmen bir grup hastada koruyucu etkinin zamanla azalması, tüm lityum kullanan olguların ancak üçte birinde tam koruma sağlanması lityuma olan inancı sarsmıştır. BB ilaç uyumsuzluk oranı %42'dir ve bu durum tedavi için önemli bir sorun oluşturmaktadır (146). Bu gibi etmenler nedeniyle, BB'nin uzun dönem tedavisinde farklı ilaç sınıflarının etkinlik açısından sınanması zorunluluğu ortaya çıkmıştır. Bu amaçla gerek oral gerekse de depo formları olmak üzere en sık kullanılan ilaç grubu antipsikotikler olmuştur. Bu sebeple bu

çalışmada, BB-I tanılı düzelme dönemindeki 8 kişilik hasta grubunda, ileriye dönük izleme, on iki ay boyunca iki haftada bir kez kas-ıçi uygulanan 20 mg/ml dozunda flupentiksol dekanolat tekli tedavisinin, duyu durumu dönemlerinin önlenmesindeki etkililiği ve yan etki örüntülerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, kategorik değişkenler olan hastaların cinsiyeti, eğitim durumları, medeni durumları ve çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri ve bipolar tipi, ilk ve son dönem tipi, hızlı döngünün bulunup bulunmaması, geçmişte EKT görüp görmediği ve hastalığın başlangıç yaşı gibi hastalık özellikleri olgu sayıları istatistiksel analiz için yetersiz olduğu için tedavi etkinliği, işlevsellik düzeyi, yan etki oranı ve metabolik parametreler ile ayrı ayrı karşılaştırılamamıştır.

### **1. Sosyo-demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi**

BB'de farklı çalışmalar çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerin, hastalığın gidiş ve sonlanışını etkilediğini bildirmektedir. Çalışmaya alınan toplam 8 hastanın 5'i (%62,5) kadın, 3'ü (%37,5 ) erkekti. Erkek cinsiyetin kötü gidiş öngördürücüsü olduğu kabul edilse de ileriye dönük çalışmalarda, cinsiyetin hastalık gidişine etkisiyle ilgili çelişkili veriler vardır (147). Bu farklılık yöntem sorunları ya da cinsiyetin atak sayılarına ve hastaneye yatış sayısına etkisi olmaması ile açıklanmaktadır. Bulgulardaki farklılığın bir diğer önemli nedeni de hasta ve yakınlarının, depresyon dönemlerini maniler kadar iyi hatırlayamaması nedeniyle ortaya çıkan veri kirliliği olabilmektedir (13).

Grubun yaş ortalamasının 34,75 olduğu bulundu. Hastaların %25'i yükseköğretim mezunu ve yalnızca 3'ü (%37,5) aktif olarak çalışıyordu. Literatürde BB tanılı hastaların diğer psikiyatrik hastalık gruplarına kıyasla daha üst sosyo-ekonomik düzeyde olduğu belirtilmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, grubumuzdaki görece düşük eğitim düzeyi ve sosyo-ekonomik durumun, hastaların tedaviye yanıt oranları ve dolayısıyla kötü gidiş ile sebep/sonuç ilişkisi olabileceği düşünülmüştür.

BB ve anksiyete bozukluğu arasındaki birlikteliğin oldukça yaygın olduğu ve genel topluma göre BB hastalarında daha yüksek oranda anksiyete bozukluğu bulunduğu bilinmektedir (148). BB tanısı alan hastalarda yaşam boyu anksiyete bozukluğu ek tanısı grlme sıklığının % 24 ile % 93 arasında değiştiği görülmektedir (149, 150). Bizim alışmamızda da genel yazınla uyumlu olarak hastalarda ek tanı oranının %25 ve bunların anksiyete bozukluğu (yaygın anksiyete bozukluğu n:1, sosyal anksiyete bozukluğu n:1) spektrumu hastalıkları olduğu saptandı. Geniş lekli bir çalışmada, Boylan ve ark. (151), 138 BB hastasından % 55,8'inde en az bir anksiyete bozukluğu ek tanısı bulunduğunu, % 31,8'inde ise birden fazla anksiyete bozukluğu bulunduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir klinik çalışmada ise, 70 BB-I tanısı konmuş düzelme dönemindeki hastada, yaşam boyu en az bir anksiyete bozukluğu ek tanı sıklığının % 61,4, çoğul anksiyete bozukluğu sıklığının ise % 38,6 olduğu bulunmuştur (152).

## **2. Tedavi zelliklerinin Değerlendirilmesi**

### **2.1. Duygu durumu dengeleyici ilaçlar**

Tüm tedavi kılavuzlarında tekli tedavi, verilen ilacın doz aralığının daha iyi ayarlanabilmesi, takibi, tolerabilitesi ve çoklu tedaviye oranla daha seyrek ve daha hafif yan etki potansiyeli nedeniyle tercih edilmektedir. Çoklu tedavi ise şiddetli manide veya başarısız bir ilaç tedavisinden geçişte ilk seçenek olarak önerilir. Bu durum klinik uygulamaya zıtlık oluşturmaktadır. Uzunlamasına bir değerlendirmede; hastaların %95,4'ünün AP+DDD, %3,3'ünün sadece DDD, % 1,3'ünün ise yalnızca AP tedavi kullanmış olduğunu belirlemiştir (153). Bu alışma ile uyumlu olarak, çalışmamızdaki hastaların son tedavileri incelendiğinde, hiçbirinin tekli tedavi almadığı, AAP ve DDD ilaçlarının değerlik kombinasyonlarını kullandıkları görüldü. Her hasta en az bir ikinci kuşak antipsikotik ve bir duygu durumu dengeleyici ilaç almaktaydı.

Akut mani tedavisinde lityum tekli tedavisi uygulanan hastaların %70-80'i iyi yanıt verirken karma dönem, hızlı döngülü seyir, psikotik mani, madde kötüye kullanımı ile birliktelik ve serebral patolojilerin varlığında lityuma yanıt oranı düşer. Markar ve Mander (154), iki yıllık izleme çalışmaları sonucunda lityum alan ve almayan hastaların hastaneye yatış oranları arasında fark olmadığını bildirmiştir. Büyük, açık doğal izleme çalışmalarından birinde bir yıllık gidişlerinin benzer olduğu, lityum kullanan hastalarda mani riskinin %40 olduğu, diğer çalışmada ise lityum kullananların ilk 32 haftada yeni bir hastalık dönemi geçirme oranlarının düşük olduğu, sonraki (33-96. hafta) dönemde ise aralarında belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir (155, 156). Hastalarımızda lityum %62,5 oranı ve 720 ± 164,31 mg/gün ortalama dozu ile en sık kullanılan DDD grubu ilaçtı. Hastaların daha önceki tedavilerini bırakarak flupentiksol dekanolat çalışmasına katılmasının nedenleri arasında en sık görüleni etki azlığı nedeniyle hastalık dönemlerinin yinelemesi (%50) idi. Bu bulgu da psikiyatri yazını ile uyumlu olarak hasta grubumuzda lityumun önleyici etkinliğinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Lityumun klinik etkisinin son yıllarda yapılan çalışmalarda ilk çalışmalara göre daha düşük bulunmasında, büyük olasılıkla manik-depresif hastalık tanısından BB tanısına geçişte tanı ölçütlerinin değişmesi ve daha sistematik kontrollü çalışmaların yapılmış olması rol oynamıştır (10).

Lityumun BB tedavisinde uzun dönem kullanımını sınırlayan faktör yalnızca etki azlığı değildir. Tedavi edici doz aralığının dar olması nedeniyle olası zehirlenmelerin önüne geçilmesi için serum lityum düzeyi ve böbrek işlevlerinin yakın takibinin gerekli olması, tiroid ve paratiroid işlevleri üzerine olumsuz etkileri, hafif-orta derecede kilo aldırıcı etkisi, tremor, teratojen etkisi, aritmi oluşturabilme potansiyeli ve kronik zehirlenme gibi etmenler de lityum tedavisine hekim ve hasta uyumunu zorlaştırmaktadır (157).

Valproatin özellikle hızlı döngülü BB, karma hastalık dönemleri, geç başlangıçlı mani ve organik hastalıkların eşlik ettiği manilerde

ortalama %60 oranında etkili olduğu bildirilmektedir (158). Hastalarımızda valproat kullanım oranı %50 ve ortalama dozu da 937,50 mg/gün'dü. Valproatın tek başına ya da lityumla birlikte kullanıldığında hızlı döngülü olgularda da etkili olduğu savunulmaktadır. Yazına zıt olarak, hasta grubumuzda valproatın koruyuculuk oranı tekli veya lityum ile birlikte kullanıldığında bile istatistiksel olarak anlam ifade etmese de düşüktü. Ancak bu sonucun çalışmaya tedaviye görece dirençli olguların alınmış olması ile de ilgili olabileceği düşünöldü.

Lityum gibi valproatın serum düzeyinin de takip edilmesi gerekmektedir. Ataksi, tremor ve sedasyon gibi nörolojik yan etkiler ve antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanıldığında sedasyon ve somnolans gelişebilir. Hepatotoksisite ve pankreatit nadir ancak ölümcül olabilen yan etkileridir. Valproatın karbamazepin ve lamotrijin ile etkileşim riski de göz önünde bulundurulmalıdır (159). Teratojen bir ilaç olması ve polikistik over sendromunda artış gibi yan etkileri sebebiyle genellikle, hastalık özellikleri gereği daha etkili olduğunun belirtildiği doğurganlık çağında ki kadın hastalar da kullanımını zorlaştırmaktadır. En az iki yıldır ikinci kuşak antipsikotik ile birlikte valproat kullanan 19 premenopozal hastanın sintigrafik değerlendirilmesinde hastaların %47'sinde belirgin osteopeni ve osteoporoz oluştuğu da gösterilmiştir (160). Bu bulgu, zaten ilacın nörolojik yan etkileri sebebiyle düşme riski artmış hastalar için özellikle önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Çalışmamızdaki hastalardan biri, diğer ilaçlarına ek olarak lamotrijin 200 mg/gün kullanmaktaydı. Lamotrijinin de BB manik dönemlerinden çok depresif dönemlerinin önlenmesinde etkili olduğu savunulmaktadır. Ancak bu bilginin tersine istatistiksel değeri olmamakla birlikte hastamız lamotrijin etkisi altında iken son geçirdiği atağı depresyonda ve bu sonuç bize lamotrijinin depresif dönemleri önlemede sanıldığı kadar etkin olmadığını düşündürdü. Diğer antiepileptik sınıfı DDD'lere kıyasla görece kabul edilebilir yan etki profili ve kan düzeyi takibi gerektirmemesi gibi olumlu yanları olmakla birlikte özellikle manik dönem

olmak üzere koruyucu etkisinin de zayıf olduğu düşünöldüğünden tekli tedavi olarak BB sürdürüm tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

Hastalarımızın manik atak sayısı ortalama 6,37, depresif atak sayısı ise 4,37 idi. Altı hastanın son atağı mani, bir hastanın karma dönem ve bir hastanın da depresyondur. Bu bulgular ideal bir DDD'nin, güçlü antimanik özelliğinin olması gerektiğini göstermektedir. Ancak bu gibi durumlarda klasik DDD'lerin antimanik etkisinin hem beklentiyi karşılayacak düzeyde olmaması, hem de geç başlaması, ister tekli, ister çoklu tedavi şeklinde olsun antipsikotik ilaçlardan faydalanılması gereğini doğurmaktadır.

## **2.2. Oral Antipsikotik İlaçlar**

Malhi ve ark. (161), ikinci kuşak antipsikotiklerin 10 yıldan uzun süredir BB tedavisinde artarak kullanılıyor olmalarına rağmen, hiçbirinin uzun dönem profilakside etkililiğine dair güçlü kanıt bulunmaması ve birinci kuşak antipsikotiklerin oluşturduğu EPS'den çok daha tehlikeli sonuçları olabilen metabolik yan etkilere neden olduklarının ortaya çıkması nedeniyle, ikinci kuşak antipsikotiklerin DDD olarak kabul edilemeyeceğini öne sürmüşlerdir. Goodwin ve ark. (162) da benzer şekilde ikinci kuşak antipsikotiklerin DDD olarak sınıflandırılmayacağını savunmuşlar ve FDA'nın bazı antipsikotiklere bipolar sürdürüm tedavisi için endikasyon vermesinde temel oluşturan çalışmaların örüntülerini eleştirmişlerdir. Bu çalışmalara, yakın dönemde mani geçirmiş, tedaviye yanıt vermiş ve relaps ortaya çıkmış kişilerin seçilmesi nedeniyle, BB doğal seyrinde yeni epizodların genellikle bir öncekinin zıt kutbunda olmaya meyilli olduğu genel kuramından yola çıkarak söz konusu çalışmaların "relaps önleme" düzeninde olduğu ve yinelemelerin önlenmesinde fikir vermediğini belirtmişlerdir. Çünkü bu kişilerdeki manik belirtilerin, yeni bir epizoddan çok, önceki epizodun gerilemiş olan belirtileri olduğunu ve sürdürüm tedavisinden önce yinelediğini düşünmüşlerdir. Çalışmalarda genellikle mani hastaları yer aldığından antipsikotiklerin bu tür sürdürüm çalışmalarında depresyonu, yani yeni atağı önlemede yetersiz kaldıklarını belirtmişler ve DDD tanımını, tek başına kullanıldığında yeni duygu

durumu dönemlerini önleyen ilaç olarak yaptıklarından antipsikotik ilaçların henüz bu sınıfa dahil edilemeyeceğini belirtmişlerdir.

Hastalarımızın hepsinin tedavi öyküsünde en az bir kez tipik antipsikotik kullanımı vardı ve tamamına yakını haloperidol ve/veya klorpromazin kullanmakta iken atak geçirmişti. Klasik AP ilaçların parkinsonizm, akatizi, geç diskinezi, cinsel işlev bozukluğu gibi ciddi yan etkileri, kuşkusuz sürdürüm tedavisinde uzun dönem kullanımını sınırlamaktadır. Ancak tedavisiz geçen dönemlerin hasta ve çevresi için doğuracağı olumsuzluklarla karşılaştırıldığında bu yan etkiler çok önemli sayılmasa da, zaman içerisinde BB tedavisinde EPS belirtilerinin daha az olduğu düşünülen ikinci kuşak antipsikotikler, büyük oranda klasik antipsikotiklerin yerini almıştır (53).

Grubumuzda kullanılmakta olan antipsikotiklerin tamamı ikinci kuşaktı ve 14 mg/gün ortalama doz ve %62,5' luk oran ile en sık kullanılanı olanzapindi. Olanzapini %37,5 oran ve 233,33 mg/gün ortalama doz ile ketiyapin izlemekteydi. Bir hasta diğer ilaçlarına ek olarak 2mg/gün risperidon kullanmaktaydı. Ketiyapinin 800 mg/gün'e kadar olan dozlarının akut mani tedavisinde plasebodan üstün ancak lityuma göre zayıf olduğunu, sürdürüm tedavisinde de 300 mg/gün ve üzerinde dozların kullanılması gerektiğini bildiren çalışmalar dikkate alındığında, 233 mg/gün ketiyapin ortalama dozlar, çalışmamıza katılan hastalarda ketiyapinin birincil ilaç olmaktan çok etkinin güçlendirilmesi için ek ilaç olarak kullanıldığına işaret ediyor olabilir (99).

### **2.3. Depo antipsikotik ilaçlar ve tedavi uyumu**

BB' de tedaviye uyum oranlarının %30-50 arasında olduğu belirtilmektedir. Ağır ataklar yaşayan, sık hastaneye yatan ve kişilik bozukluğu ek tanısı olmayan hastalar ilaç tedavisine daha sıcak bakarken, genç erişkinler, mani/hipomani dönemini daha iyi olarak algılayan ve yan etkilere hassas olan hastaların ilaç tedavisi fikri konusunda daha dirençli olduğu düşünülebilir. Genel yazın ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastalar arasında ilaç uyumsuzluğu oranı %37,5 olarak bulundu. Bu yüksek uyumsuzluk oranlarının ruhsal hastalıklara özgül olmadığı, aksine,

kronik endokrinolojik ve romatolojik hastalarda da uyumsuzluk oranlarının benzer değerlerde olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (163).

Tedaviye uyumu artırmak için hasta eğitimi, aile eğitimi, ruhsal toplumsal beceri eğitimi, destekleyici girişimler, toplum temelli girişimler ve bilişsel davranışçı tedavilerin yanı sıra depo antipsikotik ilaç kullanımı da günlük uygulamalarda yer almaktadır. Her ne kadar bazı hastaları ağız yolu dışındaki tedavilere ikna etmek zor olabilmekte ise de ilk kas-içi ilaç uygulamalarından sonra bu zorluk ortadan kalkmakta ve eğer ciddi ilaç yan etkileri ortaya çıkmamışsa tedaviye uyum önemli derecede sağlanmaktadır.

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların (İKA) klasik olanlara göre tedavi uyumunu artırmada ve yinelemeleri önlemede daha üstün olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır. Ancak bu sonuçlar genelde çalışma için onay veren ve tedaviye uyumu olan hastaların durumunu yansıtmaktadır, bunu çalışmaya onay vermeyen ve tedavi uyumsuzluğu da olan tüm hastalara genellemek doğru bir yaklaşım değildir. Ayrıca geniş ölçekli bir çalışmada tedaviye uyumsuzluk açısından birinci ve ikinci kuşak arasında belirgin bir fark olmadığı da bildirilmektedir. Asıl sorun ilaç tedavisine uyumu olmayan hastaların durumudur. Pratik bir yöntem olan depo ilaç uygulaması da bu uyumsuzlukla orantısız bir biçimde daha az kullanılmaktadır (164).

Depo AP kullanımının kararlı ilaç kan düzeyinin sağlanması, tedaviden kopma riskinin azaltılması ve dönemlerin yinelemelerinin önlenmesi gibi önemli yararları vardır. Birinci ya da ikinci kuşak depo ilaç kullanımı hem hasta hem de klinisyen için kolaylıklar sağlamaktadır.

Depo antipsikotiklerin tedaviye uyumu arttırdığı bilgisini bizim çalışmamız da desteklemektedir. Hastalardan sadece biri (%12,5) timik durumda iken, iyi hissetme ve tedaviye devamın gereksiz olduğunu düşünme nedeniyle kendi isteği doğrultusunda çalışma dışında kaldı. Tedaviye görece dirençli hastalardan oluşan bir gruptaki bu oran BB' deki genel uyumsuzluk oranları olan %30-50'den anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve flupentiksolün görece tolere edilebilir ve bu yönüyle uzun dönem tedavi için uygun olduğu kanısını oluşturmuştur.



BB tanısına sahip beş hasta içeren, küçük bir vaka serisinde, flufenazin veya flupentiksol depo enjeksiyonları araştırmacılar tarafından hastalığın tekrarlamasını önleyici ilaçlar olarak görölmüştür (165). Aynı şekilde Lowe ve Batchelor (166) dördü hızlı döngülü olmak üzere sekiz hastalık bir vaka örneğinde; oral antipsikotiklere göre, depo haloperidol ve lityumun birlikte kullanılmasının hızlı döngülü manik relapslarda belirgin bir azalma sağladığını rapor etmişlerdir. Esparon ve ark. (167) BB olan hastalarda flupentiksol depo enjeksiyonların profilaktik etkisine ilişkin bir yıl plasebo ve bir yıl flupentiksol çapraz geçişi olmak üzere, 2 yıl süren daha geniş bir çalışma gerçekleştirmiştir. 2 yıllık tedavi sürecinde toplam 11 hasta takip edilmiştir. Araştırma yapılmadan önceki hastane verileriyle karşılaştırıldığında, 2 yıllık araştırma dönemi sonunda hastanede geçirilen ortalama gün sayısında plasebo aldığı dönemde hastanede kalma süresinin daha az olduğu görölmüş ancak bu durum flupentiksol tedavisine bağlı gelişen EPS belirtilerine bağlanmıştır.

Littlejohn ve ark. (168) BB tanılı 18 hastanın depo AP tedavisi aldıkları ve almadıkları dönemde hastanede kaldıkları ortalama süreyi gösteren çizelgeler oluşturmuştur. Her ne kadar örnekleme sayısı az olsa da, bu hastaların ortalama 8 yıl depo AP tedavisi ile ve 6 yıl depo AP tedavisiz olmak üzere uzunca bir izlem süresinin olması, çalışmanın önemini arttırmaktadır. Sonuç olarak hastaların depo AP ilaç alıyorken hangi dönemde olduklarından bağımsız olarak (manik, depresif veya mikst) hastanede kalma sürelerinin belirgin azaldığı saptanmıştır. Cookson (169) ve White'in (170) çalışmalarında da depo AP kullanımında, depresif dönem görölme oranında bir artış olmaksızın azalmış relaps oranları gözlenmiştir. Bu bulguları destekler nitelikte, çalışmamız süresince hiçbir hastada depresif yineleme gözlenmemiştir.

### **2.3.1. Flupentiksol dekanolat: etkililik ve işlevsellik üzerine olan etkiler**

Flupentiksol yaklaşık kırk yıldır antipsikotik olarak kullanılmaktadır. İn vitro veriler dopamin D<sub>2</sub>, D<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerine afinitesini göstermiştir. Son zamanlarda etkinlik yönünden, negatif semptomları ön

planda olan şizofreni hastalarında risperidondan aşağı kalır yanı olmadığı ortaya konmuş ve flupentiksolün kısmi ikinci kuşak profile sahip olduğu düşünülmüştür (171). Çift kör bir çalışmada, 28 hastada olanzapin ve flupentiksol karşılaştırılmış, etkililikte iki ilaç arasında fark bulunmazken, olanzapin ile kilo alımı, flupentiksol ile ise EPS yan etkisi daha çok görülmüştür.

Çalışmamız öncesindeki bir yıl boyunca, olguların ortalama atak sayıları  $1,25 \pm 0,46$  idi. Çalışma bitiminde  $0,16 \pm 0,40$  olarak azalan bir yıllık atak sayısı ortalamasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p=0,02$ ) Hastaların başlangıç ortalama YMDÖ puanlarının 3,62 ve HAM-D puanlarının 3,62 olduğu saptandı. Ortalama YMDÖ puanları tedavi süresince başlangıç değerlerine göre hiçbir dönemde belirgin fark göstermedi. HAM-D ortalama skorlarında ise ( $0,33 \pm 0,81$ ), 5. ayda başlangıç düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü. ( $p < 0,05$ ) Ancak bu ortalama değerler çalışma için normal kabul edilen kesme değerler (YMDÖ  $< 9$ , HAMD  $< 8$ ) arasında kaldığından klinik olarak bir anlamı yoktu. Çalışmamızda sadece bir hasta manik atak ortaya çıkması nedeniyle çalışma dışına alındı. Diğer hastalarda flupentiksol hem depresyon hem de mani ataklarını önlemede başarılı oldu. Klasik depo antipsikotiklerin depresyon ataklarını önlemede başarısız olduğu ve/veya depresyon dönemini uzattığı şeklindeki genel bilgi ile çelişen bu sonuç bize flupentiksolün kısmen AAP gibi davrandığını, uzun dönem tedavide BB'nin her iki dönemini de önlemede tekli kullanımda bile, etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Klinisyenin işlevsellikteki değişimleri gözlemlediği İGD ölçeği puan ortalamalarında, tedavinin ikinci ayından başlayıp, 3, 4 ve 5. aylarında devam eden istatistiksel olarak anlamlı artışlar görüldü. Hastanın işlevselliğini kendisinin değerlendirdiği bir ölçek olan BBiÖ' de de 5. ayda belirgin fark görülmekle birlikte, 9.,10.,11. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu saptandı. Özellikle zihinsel işlevsellik, damgalanma hissi ve inisiyatif alma alt ölçeklerinde belirgin farklılık olduğu görüldü. Tedavi öncesi çoklu oral tedavi alan hastaların, flupentiksol

tedavisi ile birlikte, ilaç yükü ve sedasyonun ortadan kalkması ile zihinsel işlevsellikte paralel bir iyileşmenin görülmesi şaşırtıcı değildir. Brunnaer ve ark. (172), antipsikotiklerin araç sürme yetenekleri üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, flupentiksol tedavisinin psikomotor performans ve bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkisinin birinci kuşak antipsikotiklerden az, klozapine göre ise daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca oral ilaç kullanımının, her gün düzenli olarak birkaç kez ilaç almayı hatırlama zorluğu, damgalanma riski ve hastalığı ile günde birkaç kez yüzleşmek zorunda kalmak gibi kas-içi uygulamalara göre olumsuz tarafları da bulunmaktadır. İGD ve BBİÖ puan ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında korelasyon olmadığı görüldü. Bir öz bildirim ölçeği olan BBİÖ ile hekimin hastada gördüğü genel iyileşmenin derecesi olan İGD arasındaki bu ilişkisizlik, hekim ve hastanın tedaviden beklediği fayda ve iyileşme ölçütlerinin birbiriyle farklı olduğunu ve bu farkı aradan kaldırıp standartlar getirmesi beklenen ölçeklerin bu konuda yetersiz kaldığı ve yeniden gözden geçirilmeleri gerektiğini düşündürülebilir.

### **2.3.2. Flupentiksol dekanolat: kilo alımı ve metabolik yan etkiler**

Flupentiksol ile hafif orta derecede kilo alımının olduğu bildirilmektedir (61). Messe ve ark. (173), on hafta süresince izledikleri 128 şizofreni hastasında, 5mg/gün dozuna kadar kullanan hastalarda hiç kilo alımı yok iken, 20 mg/gün dozunda kullanan hastalarda hafif derecede bir kilo alımı olduğunu belirtmiştir. Ayrıca bu çalışmada genel yan etki oranını %5,5 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamız bu konuda genel yazını doğrulamamaktadır. Başlangıç VKİ ortalaması 30,27 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplanırken, çalışma sonunda VKİ ortalamalarının 33,67 olduğu bulundu. Çalışma süresince, VKİ'lerde başlangıç ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. Bu sonucun flupentiksolün daha önceki çalışmalara göre düşük dozda kullanılması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bipolar hastalarda metabolik sendrom yaygınlığının genel topluma göre yüksek olduğu ve manik semptom şiddeti ve tedaviye yanıtın öngördürücüsü olabileceği bildirilmiştir (174). Metabolik

sendrom, özellikle klozapin ve olanzapin başta olmak üzere ikinci kuşak antipsikotiklerle ilişkilendirilmektedir. Flupentiksölün metabolik sendrom oluşturma riskinin değerlendirilmesi için hastaların glukoz, insülin, HgbA1c ve total kolesterol değerleri karşılaştırıldı. İnsülin, HgbA1c ve total kolesterol değerlerinde başlangıca göre belirgin fark bulunmazken, açlık glukoz düzeyinde başlangıç ortalaması olan 79,75 mg/dL'den, çalışma sonunda 91,50 mg/dL'ye istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü. Ancak bu artış biyokimya laboratuvarınca referans kabul edilen normal sınırlar arasında olmakla birlikte takip süresinin daha da uzaması halinde özellikle glikoz değerlerinin takip edilmesi gerektiğini gösterdiğinden önemli bir bulgu olduğu düşünüldü.

### **2.3.3. Flupentiksöl dekanolat: kardiyovasküler yan etkiler**

Psikiyatrik hastalıkları olan insanların kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm oranlarının genel toplumdaki oranlardan fazla bilinmektedir. Antipsikotik ilaçların myokard infarktüsü riski ile ilişkisini araştıran bir derlemede, küçük gruplarla yapılan dört çalışmada tipik antipsikotiklerin orta-güçlü derecede ilişkili olabileceğinin bulunduğu, iç geçerliliği daha iyi olan ve daha geniş bir çalışmada ise kullanımda olan birinci veya ikinci kuşak antipsikotiklerden hiçbirinin myokard infarktüsü ile ilişkisinin olmadığını ortaya konduğu belirtilirken, eldeki bilgilerle antipsikotiklerin MI ile ilişkisi hakkında yorum yapılamayacağı sonucuna varılmıştır (175). Sağlıklı kontroller ve antipsikotik tedavi almakta olan 163 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, Chong ve ark. (176), 453 ms üzerindeki değerleri uzamış olarak kabul etmişler ve klorpromazin, flufenazin depo ve flupentiksöl depo alan hastalarda QTc sürelerinin anlamlı şekilde arttığını bulmuşlardır. Ancak yine aynı çalışmada şaşırtıcı olarak, daha önce QTc uzaması ve diğer kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle birçok ülkede kullanımdan kaldırılan tioridazin kontrol gruplarına göre QTc sürelerinde uzamaya sebep olmadığı sonucuna varılmıştır. Risperidon ve flupentiksölün karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki ilacında kalp hızını arttırmadığı ve bu yan etki açısından birbirlerinden farklı olmadıkları gösterilmiştir (177). Bu çalışmada flupentiksöl 4 haftada bir kez 40 mg dozunda uygulanmış ve

depo antipsikotiklerin bu yan etkisi üzerine, en az 4 hafta vücutta etki edebileceklerini düşünerek, özellikle dikkati çekmişlerdir. Chong ve arkadaşlarının bulgusuna ters olarak, çalışmamızdaki hastaların EKG'leri incelendiğinde başlangıç 0,40 sn ve bitiş 0,42 sn olan QTc süre ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Bu sonucun örneklem grupları arasındaki sayısal fark, ilacın doz ve uygulama şekli veya çalışma örüntüleri arasındaki farkların her biri ile açıklanabileceği düşünüldü.

#### **2.3.4. Flupentiksol dekanoat: böbrek ve karaciğer işlevleri üzerine olan etkiler**

Üre değerleri başlangıç ortalamaları 25,62 mg/dL iken çalışma sonunda 28,12 mg/dL olarak istatistiksel olarak anlam ifade edecek düzeyde artmış olarak bulundu. Kreatinin değerleri açısından belirgin fark bulunamadı. Hastaların ALT değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası değişiklik gözlenmezken, sırasıyla 17,87 IU/L başlangıç ve 25,75 IU/L bitiş ortalamaları ile AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu tespit edildi ( $p=0,028$ ). Ancak hem üre hem de AST değerlerinde istatistiksel olarak anlam ifade eden bu artışlar, biyokimya laboratuvarınca referans kabul edilen normal sınırlar arasındaydı. Bu sonuçlar flupentiksolün bir yıllık izlem süresince karaciğer ve böbrek işlevleri açısından güvenli bir ilaç olduğunu göstermekteyse de, uzun süreli sürdürüm tedavisinde üre ve AST değerlerinin takip edilmesi gerektiği sonucu çıkarılabilir.

#### **2.3.5. Flupentiksol dekanoat: hematolojik yan etkiler**

Antipsikotik tedavi ile ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçlardan bir diğeri olan kan hücre sayılarındaki değişikliklerini incelemek için çalışma başlangıç ve bitişindeki tam kan sayımları karşılaştırıldı. Flupentiksol tedavisi ile nadirende olsa eozinofili ve lökopeni oluşabileceği bildirilmiştir (28). Altı aylık bir izlem çalışmasında flupentiksol tedavisi altındaki şizofreni hastalarında %5,3 oranında lökositoz görüldüğü belirtilmiştir (177). Çalışmamızda hemoglobin, lökosit ve trombosit parametrelerinin hiçbirinde başlangıç ortalama değerlerine göre anlamlı fark bulunamadı.

Bu bulgu da, flupentiksole göre ciddi hematolojik yan etkilerle daha çok ilişkilendirilen klozapin ve karbamazepine göre tercih edilebilir bir ilaç olduğuna işaret edebilir.

### **2.3.6. Flupentiksol dekanat: endokrinolojik yan etkiler**

Seçici olmayan D2 reseptör blokajı nedeniyle amenore ve galaktore ile sonuçlanabilen hiperprolaktinemi görülebilmektedir. Schlösser ve ark. (178), amisülpirid (ortalama 400 mg/gün) ve flupentiksol oral (ortalama 10 mg/gün) kullanan 16 şizofreni hastasını 12 ay boyunca izleyerek, PRL oranlarının ilk ay flupentiksol grubunda 2 kat, amisülpirid grubunda ise 10 kat arttığını, tedavi sürecinde, her iki grupta da bu oranların düşme eğiliminde olduğunu ve takip sonunda flupentiksol grubunda hala istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik olduğunu belirtmişlerdir. Tiroid fonksiyon bozuklukları lityum gibi ilaçların yan etkisi nedeniyle bozulabileceği gibi, bozuk olan tiroid işlevlerinin de BB' de dönemlerin başlamasında ve tedaviye dirençte etkili olduğu bilinmektedir. Hastalarımızdan birinin bu çalışmaya dahil olma nedeni risperidon, ketiyapin ve valproat kombinasyonu kullanmakta iken ortaya çıkan hiperprolaktinemi ve amenoreydi. Çalışmamızda TSH, ACTH, kortizol, PRL ve GH ortalama değerlerinde belirgin fark ortaya çıkmamakla birlikte, sT3 değerlerinin 2,43 pg/mL olan başlangıç değerlerinin çalışma sonunda 3,05 pg/mL'ye yükseldiği saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlam ifade eden ( $p=0,012$ ) bu artış, sT3'ün klinik olarak normal kabul edilen sınırları (1,71-3,71 pg/mL) içerisinde gerçekleşmekle beraber daha uzun süreli takiplerde tiroid işlevlerinin periyodik olarak izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

### **2.3.7. Flupentiksol dekanat: genel yan etkiler ve EPS**

Hastalardaki yan etki oranını belirlemek için kullandığımız UKU ölçeği başlangıç ortalamasının 6,50 olduğu bulundu. Hastaların daha önce kullanmakta olduğu çoklu ilaç tedavilerine ait olan bu oran flupentiksol tedavisinin ilk ve 2. aylarında sırasıyla 3,12 ve 2,50'lik ortalamalarla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı. Tedavi süresince 5. ay dışında UKU puanlarında genel olarak başlangıç ortalamalarına göre belirgin fark

bulunmadı. En sık görülen yan etkiler tükürük salgısında azalma (%62,5), cinsel istek azalması (%50), başağrısı (%37,5), duygusal umursamazlık (%37,5), sedasyon (%37,5), iç huzursuzluğu (%25), artmış uyku süresi (%25) ve kabızlık (%25) olarak saptandı. Hastaların hiçbirinde kardiyovasküler veya dermatolojik yan etkiye rastlanmadı. Messe ve ark. (173), 20 mg/gün oral flupentiksol kullanımı sırasında 128 şizofreni hastasında antikolinerjik başlanma oranının %22,7 olduğunu bildirmiştir. Ruhrmann ve ark. (177), randomize çift-kör bir çalışmada, negatif belirtileri ön planda olan 144 şizofreni hastasında flupentiksol ve risperidonun etkinliklerini karşılaştırmışlar ve depresif belirtilerde flupentiksölün daha etkili olduğunu ve risperidona göre daha az kilo aldırıldığını bildirmiştir. Aynı çalışmada flupentiksol ile en sık görülen yan etkiler akatizi (%7,9), baş ağrısı (%6,6), uykusuzluk (%6,6) ve tremor (%5,3) olarak sıralanmıştır. Flupentiksol depo kullanım oranı %66 olan geniş ölçekli bir çalışmada, flupentiksol kullanımı sırasında ciddi yan etki görülme oranı %0,3 olarak belirtilmiştir (183). EPS belirtileri nedeniyle biperiden başlanan 2 hasta (%25) dışında, yan etkilerin hiç biri tedavi gerektirecek düzeyde değildi ve çalışma ilerledikçe ağız kuruluğu ve cinsel istekte azalma dışında, bu yan etkilerin çoğuna tolerans gelişti. Bir hasta biperidene yanıt vermeyen EPS ve akatizi gelişmesi üzerine 4. ayın sonunda çalışma dışına çıkarıldı.

### **2.3.8. Flupentiksol dekanooat: tedavi maliyeti**

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların maliyetinin araştırıldığı bir çalışmada, ilaç, muayene, tetkik, yatış ve yan etkilerle mücadelede yapılan ödemeler göz önüne alındığında, bir BB hastasının genel topluma olan aylık maliyetinin olanzapin için ortalama 802, ketiyapin için 663 ve risperidon için 691 Amerikan doları olduğu ve aralarında belirgin fark bulunmadığı saptanmıştır. Akut mani dönemindeki 147 hastada Valproat ve olanzapin maliyetlerinin karşılaştırıldığı çift-kör bir çalışmada da yine ilaçlar arasında hasta başına toplam sağlık harcamasında fark bulunmamakla birlikte, ilaç için hastanın ödediği miktar olanzapinde fazla iken valproat grubunun daha çok acil servis başvurusunda bulunduğu ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (180).

Bizim çalışmamızda ilaç tedavisinin tüm yönleriyle aylık toplam maliyeti hesaplanamasa da, hastanın ilacın kendisi için uzun dönemde ödeyeceği miktarın İKA'larla kıyaslanamayacak kadar düşük olduğunu bilinmektedir. Bu yönüyle çalışmamızda etkili, tedaviye uyum oranı yüksek ve tolere edilebilir yan etki profili olduğunu bulduğumuz flupentiksölün, oldukça maliyet-etkin ve uzun süreli kullanımda özellikle hasta ve yakınları için ulaşılması kolay bir tedavi aracı olduğunu belirtmenin yanlış olmayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, yarı ikinci kuşak olarak değerlendirilebilecek, uzun süredir şizofreni başta olmak üzere birçok ruhsal hastalık tedavisinde kullanılmış ve etkinliği kanıtlanmış, ucuz, kullanımı kolay, yan etki profili kabul edilebilir düzeyde olan flupentiksöl dekanoyatın, BB sürdürüm tedavisinde, maliyeti yüksek ve metabolik parametreler üzerindeki olumsuz etkileri ile ilgili her geçen gün yeni veriler ortaya çıkan ikinci kuşak antipsikotikler yanında ihmal edilmemesi gereken bir alternatif olabileceğini düşündük.

Her ne kadar olgu sayısı azlığı, kontrol grubunun olmaması ve istatistiksel gücünün düşük olması gibi zayıflıkları da olsa çalışmamız, günlük uygulamalarda sık karşılaşılan bir durum olan ilaç uyumsuzluğu ve/veya etkisizliğine ışık tutuyor olması, konu ile ilgili benzer çalışma sayısının çok az olması, takip süresinin görece uzun olması, grubun ek fiziksel hastalığı nedeniyle kronik ilaç kullanımı olmayan hastalardan oluşturulması ile ilaç etkileşimi ve yan etkiler üzerinde oluşabilecek karışıklıklardan uzak kalması ve sonuçlarının klinik uygulamada yol gösterici özellikte olması nedeniyle değerini korumaktadır. Bu bağlamda bir ön araştırma niteliğinde olup, flupentiksöl dekanoyatın bipolar bozukluğun her iki döneminin de önlenmesinde etkili olabileceğine dair ipuçları içeren çalışmamız, daha geniş bir örneklem ile, karşılaştırmalı, randomize çift-kör çalışmalara ihtiyaç olduğu gereğini ortaya koymaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Oral T (editör). İki uçlu bozukluk. İstanbul: CSA Medikal Yayın Ajansı; 2002. 441-503.
2. Işık E (editör). Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul: Görsel Sanatlar Basımevi; 2003: 467-540.
3. Mac Q, Glenda M, Young L, Trevor, Joffe, Russell T. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;103:163-70.
4. Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA et al. Long- term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:110-9.
5. Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression: Review. *Psichiatri Serv* 2001;52:51-5.
6. Köroğlu E (çeviri editörü). Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı, DSM-IV-TR. 4. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001.
7. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50:143-51.
8. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:517-34.
9. Strakowski SM, David E, Fleck DE, Mario Maj M. Broadening the diagnosis of bipolar disorder: benefits vs. risks. *World Psychiatry* 2011;10:181-6.
10. Akiskal HS, Bourgeois ML, Jordan P et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59:5-30.
11. Karamustafalıoğlu N, Alpay N, Tomruk B. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004;5:28-36.
12. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:421-5.
13. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, et al. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000;61:393-6.
14. 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.
15. Abay E (çeviri editörü). Kaplan&Sadoc's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005: 164-77.
16. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disorders* 2005;7:111-8.
17. Akiskal HS, Downs J, Jordan P, et al. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. Mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:996-1003.
18. Oral T (çeviri editörü). Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı, 1. baskı. İstanbul: Sigma Basımevi; 2007.

19. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand* 1985;317:1-34.
20. McElroy SL, Keck PE, Pope HGJ, et al. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992;149:1633-44.
21. Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, et al. The manic- depressive mixed state: Familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240:234-9.
22. Rice J, Reich T, Nancy CA, Endicott J, Eerdewegh MV. The familial transmission of Bipolar Illness, *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:441-7.
23. Blackwood DH, Visscher PM, Muir WJ. Genetic Studies of Bipolar affective disorder in large families. *Br J Psychiatry*, 2001; 41: 6-134.
24. Sournay D, Mussat I, Mendlewicz J. Genetics of BPD. *J Affect Disord* 2000;18:278-86.
25. Squassina A, Manchia M, Costa M, Chillotti C, Ardu R, Del Zompo M, G. Severino G. Age at onset in bipolar disorder: Investigation of the role of TaqIA polymorphism of DRD2 gene in a Sardinian sample. *European Psychiatry* 2011;26:141-3.
26. Backlund L, Nikamo P, Sudic Hukic D, Romer EK, Traskman-Bendz L, Landen M, Edman G, Schalling M, Frisen L, Osby U. Cognitive manic symptoms associated with the P2RX7 gene in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13:500-8.
27. Roussos P, Giakoumaki SG, Georgakopoulos A, Robakis NK, Bitsios P. The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. *Bipolar Disord* 2011;13:250-9.
28. Delgado PL, Moreno FA. Duygudurum Bozukluklarının Nörokimyası. Oral ET (çeviri editörü). *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*. 1. baskı. İstanbul: Sigma Publishing, 2007;6:101-6.
29. Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, Sharinak K, Hornykeiwicz O. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994;35:121-7.
30. Ceylan ME, Oral ET (editörler). *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum bozuklukları*. 4. Cilt. 1. baskı. İstanbul: CSA Medikal Yayın; 2001: 1-71.
31. Sonino N, Zielenzy M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2647-52.
32. Tsai SY, Chung KH, Wu JY, et al. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2012;136:110-6.
33. Kunz M, Cereser KM, Goi PD, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010;7:11-8.

34. Chen CH, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13:1–15.
35. Kupferschmidt DA, K. Zakzanis KK. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Research* 2011;193:71–9.
36. Goldberg JF, Gamo JL, Leon AC, et al. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 1998;155:1753-5.
37. Pacchiarotti I, Mazzarini L, Kotzalidis GD, Valenti M, Nivoli MA, Sani G, Torrent C, Murru A, Sanchez J, Patrizi BM, Girardi P, Vieta E, Colom F. Mania and depression. Mixed, not stirred. *Journal of Affective Disorders* 2011;133:105–13.
38. Güleç C, Köroğlu E (editörler). *Psikiyatri Temel Kitabı*, 2. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.
39. Jamison KR. Suicide and bipolar disorders. *Ann NY Acad Sci* 1986;487:301-15.
40. Tsai SY, Kuo Cj, Chen CC, Lee HC. Risk factors for completed suicide in BPB. *J Clin Psychiatry* 2002;63:469-76.
41. Kilzich N, Akiskal HS. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience, *Psychiatry Clin North Am* 1999;22:585-607.
42. Öztürk MO (editör). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 8. baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 291-342.
43. Pini S, Dell’Osso L, Mastrocinque C, et al. Axis I comorbidity in bipolar disorder with psychotic features. *Br J Psychiatry* 1989;175:467-71.
44. Yerevanian B. Anxiety disorders comorbidity in mood disorder subgroups. *J Affect Disord* 2001;67:167-73.
45. Tamam L, Tuglu C, Karatas G, et al. Adult attention-deficit hyperactivity disorder in patients with bipolar I disorder in remission: preliminary study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:480-5.
46. Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A, Wittchen HU, Duygudurum Bozukluklarının Epidemiyolojisi. Oral ET (çeviri editörü). *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*. 1. baskı. İstanbul: Sigma Publishing, 2007; 33-54.
47. Dell’Osso L, Akiskal HS, Freer P, et al. Psychotic and non-psychotic bipolar mixed states: comparisons with manic and schizo-affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;243:75- 81.
48. Solomon D, Leon A, Endicott J, Coryell W, Keller M. Pasternak M. Unipolar mania over the course of a 20 year follow- up study. *Am J Psychiatry* 2003;160:2049-51.
49. Goodwin FK, Ghaemi SN. The course of bipolar disorder and the nature of agitated depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:2077-9.
50. Yazıcı O, Kora K, Üçok A, et al. Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord* 1999;55:133-42.

51. Swann AC, Secunda SK, Katz MM, et al. Lithium treatment of mania: clinical characteristics, specificity of symptom change, and outcome. *Psychiatr Res* 1986;118:127-41.
52. Mohammadbeigi H, Alizadegan S, Barekatin M. Electroconvulsive therapy in single manic episodes: a case series. *Afr J Psychiatry* 2011;14:56-9.
53. Eroğlu MZ, Özpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2010;2:206–36.
54. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. A randomized, placebo- controlled 12 month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
55. Jefferson JW. Lamotrigine in psychiatry: pharmacology and therapeutics. *CNS Spectr* 2005;10:224-32.
56. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:510-2.
57. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:229-33.
58. Ataoğlu A. Lityuma bağlı nörotoksisite. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2006;2:52-9.
59. Schou M. Lithium treatment at 52. *J Affect Disord* 2001;67:21-32.
60. Qu Z, Sun D, Young W. Lithium promotes neural precursor cell proliferation: evidence for the involvement of the non-canonical GSK-3b-NF-AT signaling. *Cell & Bioscience* 2011;1:18.
61. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: A 5 year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998;155:30-5.
62. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53:53-67.
63. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-8.
64. BowdenCL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vrsus lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271:918.
65. Emrich HM, Wolf R. Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:691-701.
66. Calabrese JR, Woyshville ML, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:280-3.
67. Davies LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo controlled study. *J Affect Disord* 2005;85:259-66.
68. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar

- depression: a preliminary double-blind, randomized placebo controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1840-4.
69. Bialer M, Yagen B. Valproic acid: second generation. *Neurotherapeutics* 2007;4(1):130-7.
  70. Charles L, Bowden CL. The role of ziprasidone in adjunctive use with lithium or valproate in maintenance treatment of bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011;7:87-92.
  71. Singh V, Muzina DJ, Calabrese JR. Anticonvulsants in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28:301-23.
  72. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:263-72.
  73. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:405-17.
  74. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53:53-67.
  75. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980;137:782-90.
  76. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:478-84.
  77. Eşkazan E, Onat F. Epilepsinin medikal tedavisi. In: Bora İ, Yeni S, Gürses C (editörler). *Epilepsi*. 1. baskı, İstanbul, Nobel Matbaacılık. 2008; 595-607.
  78. Anand A, gren Da, Berman Rm: Lamotrigine treatment of lithium failure in outpatient mania: a double-blind, placebo-controlled trial. Paper presented at the Third International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, PA, June 14, 1999.
  79. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin mono therapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607-14.
  80. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:5-10.
  81. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
  82. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. Controlled trials in bipolar I depression: Focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:109-12.
  83. Sernyak MJ, Woods SW. Chronic neuroleptic use in manic-depressive illness. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:375-81.
  84. Sernyak, MJ, Godleski LS, Griffin RA, Mazure CM, Woods SW. Chronic neuroleptic exposure in bipolar outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:193-5.

85. Sachs GS. Use of clonazepam for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;5:31-4.
86. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Balistreri TM, Kizer DI, West SA. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:147-51.
87. Verdoux H, Gonzales B, Takei N, Bourgeois M. A survey of prescribing practice of antipsychotic treatment for manic-depressive outpatients. *J Affect Disord* 1996;38:81-7.
88. Savas HA, Yumru M, Kaya MC, Selek S. Atypical antipsychotics as "mood stabilizers": a retrospective chart review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;31:1064-7.
89. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:74-81.
90. Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ: Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania: report of the veterans administration and national institute of mental health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26:146-53.
91. Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma R et al. A comparison of thiothixene with chlorpromazine in the treatment of mania. *Clin Psychopharmacol* 1988;8:33-7.
92. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spineli ML, Goodwin MG, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta analysis. *Lancet* 2011;378:1306-15.
93. McElroy SL, Keck PE, Strakowski SM. Mania, psychosis and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57:14-26.
94. Frye M A, Ketter T A, Altschuler L L, Denicoff K D, Dunn R T, Kimbrell T A, Cora-Locatelli G, Post R M. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998;48:91-104.
95. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush A J. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1164-9.
96. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B. Update on the Clinical Efficacy and Side-Effects of Clozapine. *Schizophr Bull* 1991;17:247-61.
97. Ghaemi S, Hsu D, Rosenquist K, Katzow J, Goodwin R. Long-term observational comparison of risperidone and olanzapine in bipolar disorder. *Annals of Clinical Psychiatry* 2004;16:69-73.
98. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone - Clinical Safety and Efficacy in Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:213-8.
99. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized double blind placebo controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:111-21.

100. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero M. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:599-606.
101. Suppes T, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Lazarus A. Maintenance treatment in bipolar I disorder with quetiapine concomitant with lithium or divalproex: a placebo controlled randomized multicenter trial. *Bipolar Disord* 2008;10:1- 29.
102. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2008;109:251-63.
103. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351–60.
104. Vieta E, Calabrese J, Goikolea J, et al. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2007;9:413–25.
105. Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:29–37.
106. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebocontrolled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600–9.
107. Steele D, Dowben JS, Vance DE, Keltner NL. Antipsychotics and the “Fast-Off” theory. *Perspectives in Psychiatric Care* 2011;47:160–2.
108. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93:13-17.
109. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: Diagnostic implications. *J Affect Disord* 2008;107:45-51
110. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-9.
111. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Dekte HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:247-56.
112. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12 month randomized, double blind controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1281-90.

113. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: A 47 week study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1263-71.
114. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62-9.
115. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18 month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-45.
116. Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed episode patients in a placebo controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1246-52.
117. McElroy SL, Keck PE. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry* 2002;63:3-11.
118. Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A et al. A placebo controlled double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:1651-58.
119. Keck PE, Orsulak P, Cutler A, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus R et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized placebo and lithium controlled study. *J Affect Disord* 2009;112:36-49.
120. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2008;107:145-54.
121. Keck PE, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1480-91.
122. Keck Jr. PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM et al. A randomized double blind placebo controlled 26 week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:626-37.
123. Fountoulakis NK, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2011;133:361–70.
124. Woo YS, Bahk WM, Chung MY, et al. Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind maintenance trial. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*, 2011; Published online in Wiley Online in [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com). DOI:10.1002/hup.1240.



125. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Yasgur BS, Soczynska JK, Miranda A, Konarski JZ. Maintenance treatment in bipolar disorder: a focus on aripiprazol. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007;7:919-25.
126. Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *British Journal Of Psychiatry* 2001;179:290-9.
127. Taylor D. Long-acting injections: a review psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic. *The British Journal of Psychiatry* 2009;195:13–9.
128. Han C, Lee MS, Pae CU, Ko YH, Patkar AA, Jung IK. Usefulness of long-acting injectable risperidone during 12-month maintenance therapy of bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;31:1219–23.
129. Malempati RN, David J, Bond DJ, and Lakshmi N, Yatham LN. Depot risperidone in the outpatient management of bipolar disorder: a 2-year study of 10 patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:88–94.
130. Reimold M, Solbach C, Noda S, et al. Occupancy of dopamine D1, D2 and serotonin2A receptors in schizophrenic patients treated with flupentixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology* 2007;190:241–9.
131. Ahlfors UG, Baastrup PC, Dencker SJ, et al. Flupentixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64:226-37.
132. Becker D, Grinberg Y, Weizman A, Mester R. Association between flupentixol treatment and emergence of manic symptoms. *Eur Psychiatry* 2002;17:349–52.
133. David A, Adams CE, Quraishi SN. Depot flupentixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1999;2: Art.No:CD001470.
134. Hashash JG, Abdul-Baki H, Azar C, Elhadj II, El Zahabi L, Chaar HF, Sharara AI. Clinical trial: a randomized controlled cross-over study of flupentixol + melitracen in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*;27:1148–55.
135. Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM. Flupentixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism* 2001;36:329-34.
136. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
137. Karadağ F, Oral ET, Yalçın AF, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13:107-14.
138. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosur Psychiatry* 1960;23:56-62.
139. Aydemir Ö, Deveci A, İçelli İ. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği yapılandırılmış mevsimsel duygudurum bozukluğu

- versiyonunun güvenilirlik ve geçerliği. Türkiye'de Psikiyatri 2006;8:18-21.
140. Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations. The UKU Side Effect Rating Scale, English Version, Hillerod, Denmark, 1986.
  141. Aydemir Ö, Eren İ, Savaş H, Kalkan Oğuzhanoglu N, Koçal N, Devrimci Özgüven H, Akkaya C, Devrim Başterzi A, Karlıdağ R, Yenilmez Ç, Özerdem A, Kora K, Tamam L, Gülseren S, Oral ET, Vahip S. Bipolar bozuklukta işlevsellik ölçeğinin geliştirilmesi, güvenilirlik ve geçerliliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2007;18:344-52.
  142. SPSS Inc. SPSS for Windows. Version 13.0, Chicago Inc., 2003.
  143. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller T, et al. Relapse and impairment in bipolar disorder. American Journal of Psychiatry 1995;152:1635-40.
  144. Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. Psychol Med 1999;29:47-61.
  145. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. Br J Psychiatry 2001;41:184-90.
  146. Parikh SV, Kusumakar V, Haslam DR, et al. Psychosocial interventions as an adjunct to pharmacotherapy in bipolar disorder. Can J Psychiatry 1997;2:74-8.
  147. Saka MC, Özer S, Uluşahin A. Bipolar bozukluk bir yıllık izlem çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 2001;12:283-92.
  148. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, et al. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a mult-site public sector sample with bipolar disorder. J Affect Disord 2005;85:301-15.
  149. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, et al. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. J Clin Psychiatry 2003;64:331-35.
  150. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. Psychol Med 1997;27:1079-89.
  151. Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, et al. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2004;65:1106-13.
  152. Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC, et al. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. J Child Adolesc Psychopharmacol 2002;12:101-11.
  153. Deniz G. Bipolar Bozuklukta Antipsikotik Kullanım Sıklığı ve Sürelerinin Değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2011.
  154. Markar HR, Mander AJ. Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. Br J Psychiatry 1989;155:993-00.

155. Maj M. The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence. *Bipolar Disord* 2003;5:180-8.
156. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:665-71.
157. Eker ÖD, Eker MÇ. Lityumun metabolik yan etkileri. *Current Approaches In Psychiatry* 2010;2:2651.
158. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:431-43.
159. Okay İT, Kısa C, DİLBAZ N. Psikiyatrik bozukluklarda valproat kullanımı. *Klinik Psikiyatri* 2002;5:33-41.
160. Yang J, Joe SH, Lee MS, Ko YH, Jung IK, Kim SH. Effects of long-term combination treatment with valproate and atypical antipsychotics on bone mineral density and bone metabolism in premenopausal patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatry Investig* 2011;8:256-61.
161. Malhi GS, Chengappa KNR, Gershon S, Ghaemi SN. Atypical mood stabilizers: a new role for neuroleptics? *Bipolar Disord* 2011;13:583–86.
162. Goodwin FK, Whitham EA, Nasir SG. Maintenance treatment study designs in bipolar disorder: do they demonstrate that atypical neuroleptics (antipsychotics) are mood stabilizers?. *CNS Drugs* 2011;25:819-27.
163. Sajatovic M, Levin J, Casiano EF et al. Illness experience and reasons for nonadherence among individuals with bipolar disorder who are poorly adherent with medication. *Compr Psychiatry* 2011;52:280–7.
164. Bond DJ, Pratoomsri W, Yatham LN. Depot antipsychotic medications in bipolar disorder: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:3–16.
165. Naylor G, Scott C. Depot antipsychotics for affective disorders. *Br J Psych* 1980;136:105.
166. Lowe M, Batchelor D. Depot neuroleptics and manic depressive psychosis. *International Journal of Clinical Psychopharmacology* 1986;1:53–62.
167. Esparon J, Kolloori J, Naylor GJ, et al. Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1986;148:723-5.
168. Littlejohn R, Leslie F, Cookson J. Depot antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Psych* 1994;165:827–9.
169. Cookson J C, Sachs G S. Lithium: clinical use in mania and prophylaxis of affective disorders. In Buckley P F, Waddington J L. *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. Butterworth Heineman, Oxford, 2000; 155–78.
170. White E, Cheung P, Silverstone T. Depot antipsychotics in bipolar affective disorder. *Internat Clin Psychopharmacol* 1993;8:119–22.

171. Gattaz WF, Diehl A, Geuppert MS, Hubrich P, Schmitt A, Linde I, Maras A, Dittmann RW. Olanzapine versus flupenthixol in the treatment of inpatients with schizophrenia: a randomized double-blind trial. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:279-85.
172. Brunnaer A, Laux G, Geiger E, et al. The impact of antipsychotics on psychomotor performance with regards to car driving skills. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:155-60.
173. Messe T, Glaser T, Landen H, et al. Long-term treatment with flupenthixol: results of a post-marketing surveillance study. *Journal Of Psychopharmacology* 2009;23:805-13.
174. Kemp DE, Ziprasidone with adjunctive mood stabilizer in the maintenance treatment of bipolar I disorder: Long-term changes in weight and metabolic profiles, *Eur. Neuropsychopharmacol* 2011; doi:10.1016/j.euroneuro.2011.06.005
175. Brauer R, Douglas I, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review: *Br J Clin Pharmacol* 72;6:871–8.
176. Chong AS, Lum AM, Goh HY, et al. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003;18:647–9.
177. Ruhrmann S, Kissling W, Lesch OM, et al. Efficacy of flupenthixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Progress In Neuropsychopharmacology And Biological Psychiatry* 2007;31:1012-22.
178. Schlosser R, Grunder G, Anghelescu I, et al. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpirid on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiology* 2002;46:33-40.
179. Kuhn KU, Quedrow BB, Landen H, et al. Quality of life and therapeutic result in outpatients with schizophrenia under flupenthixol treatment. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004;72:397-403.
180. Zhu B, Tunis SL, Zhao Z, et al. Service utilization and costs of olanzapine versus divalproex treatment for acute mania; results from a randomized 47 week clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2005;21:555-64.

## EKLER

### EK-1: Sosyodemografik Veri Formu

Adı ve Soyadı:

Dosya numarası:

Cinsiyet: Erkek  Kadın

Yaş (Yıl):

Eğitim Düzeyi: Okur yazar değil  Okur yazar  İlkokul mezunu   
Ortaokul mezunu  Lise mezunu  Yüksek okul mezunu

Medeni Durumu: Hiç evlenmemiş  Evli  Eşi ölmüş  Boşanmış

İşi: Çalışıyor, maaş alıyor  Maaş almadan çalışıyor  İşi yok, çalışabilir   
İşi yok, çalışamaz  Emekli  Diğer: .....

Sosyal Güvencesi:

Hastalık Başlangıç Yaşı:

Hastalık Başladıktan Ne Kadar Süre Sonra Doktora Başvurmuş:

Kaç Yıldır Hekim Takibi Altında:

İlk Hastaneye Yatışı Hastalık Başlangıcından Kaç Yıl Sonra Gerçekleşmiş:

Kaç Kez Hastaneye Yatırılmış:

BAB Tipi: Bipolar Tip I  Bipolar Tip II

Toplam Epizod Sayısı: Manik: Depresif: Mixt: Hipomanik:

İlk Epizod: Manik  Depresif  Mixt  Hipomanik

Son Epizod: Manik  Depresif  Mixt  Hipomanik

Hızlı Döngü: Var  Yok  Belirsiz

Şu An Kullandığı Tedavi:

Tedavi Hikayesi: Tipik Antipsikotik   
Atipik Antipsikotik   
Hem Tipik, Hem Atipik Antipsikotik   
Benzodiazepin/ Hipnotik   
Antidepresan   
Lityum   
Antikonvulzan

EKT Hikayesi Var mı?: Yok  Var  (Seans.....)

## EK-2: Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirilmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir.

### YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

#### 1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

#### 2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılmayan hiperaktivite

#### 3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik aleni cinsel eylem

#### 4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

#### 5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

#### 6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

#### 7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

#### 8) Düşünce içeriği

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

**9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış**

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağıırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

**10) Dış görünüm**

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

**11) İçgörü**

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

## EK-3: Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

### HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME KILAVUZU

**GÖZDEN GEÇİRME:** Geçen (hangi gün ise onu belirterek) beri, son bir hafta ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum. O zamandan bu yana kendinizi nasıl hissediyordunuz?

- H1 **(Kendinizi iyi hissettiğiniz zamana göre) geçtiğimiz hafta içinde ruh haliniz nasıldı?**
- Kendinizi mutsuz ya da çökkün hissediyor muydunuz?
- Üzgün? Ümitsiz? Çaresiz? Değersiz?
- Geçtiğimiz haftada, hangi sıklıkta (hastanın ifadesiyle eşdeğer) hissettiniz? Her gün? Gün boyu?
- Hiç ağlıyor muydunuz?
- DEPRESİF RUH HALİ** (keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
4. **YALNIZCA ÜSTÜ ÖRTÜLÜ OLARAK:** sözel ya da sözel olmayan iletişimde kendiliğinden izleniyor.
- Eğer 1-4 üzerinde puan almışsa, sorun: Ne zamandır böyle hissediyorsunuz?**
- H2 **Eğer ayaktan hasta ise: Bu hafta (evde ya da ev dışında) çalışabildiniz mi?**
- Eğer hayır ise: Neden çalışamadınız?
- Eğer çalışmaktaysa: (İyi hissettiğiniz zamandaki gibi) her zaman yapabildiğiniz miktarda iş yapabiliyor muydunuz?
- (İş dışında) geçtiğimiz hafta içinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz?**
- (Belirttiği şeyleri) yapmaktan zevk alıyor muydunuz, yoksa yapmak için kendinizi zorluyor muydunuz?
- Eskiden yapıp şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı? EĞER EVET İSE: Neden?
- Olmasını beklediğiniz herhangi bir şey var mı?
- ÇALIŞMA VE AKTİVİTELER**
0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak yetersizlik duyguları ya da düşünceleri
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da kayıtsız, kararsız ya da mütereddit olmasından anlaşılıyor (işine ya da aktivitelerine kendini vermesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerine harcadığı süre ya da üretkenlik azalmış. Hastanede yatarken klinik işlerinin dışında her gün 3 saatten daha az zaman harcıyor.
4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermiyor ya da servis işlerini bile yardımsız yapamıyor.
- H3 **Normal durumunuza göre, geçtiğimiz hafta cinsel isteğiniz nasıldı?** (Yalnızca cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, aynı zamanda cinselliğe olan ilginizi de soruyorum – ne ölçüde aklınıza geliyordu.)
- Cinselliğe olan ilginizde herhangi bir değişiklik oldu mu? (çökkün olmadığınız döneme göre)?
- Cinsellik aklınıza sıkça takılan bir konu mudur? Eğer hayır ise: İyi hissettiğiniz zamana göre, bu sizin için farklı bir durum mu? (Biraz daha mı az, yoksa çok daha mı az?)
- GENİTAL SEMPTOMLAR** (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
0. Yok / Anlaşılmadı
1. Hafif
2. Şiddetli



- H4 **Geçtiğimiz hafta içinde iştahınız nasıldı?**  
(Normal iştahınızla kıyasladığınız zaman?)
- Yemek için kendinizi zorluyor muydunuz?
- Çevrenizdeki insanlar yemeniz için sizi zorluyorlar mıydı? (Öğün atlıyor muydunuz?)
- Mide ya da barsak rahatsızlığınız oluyor muydu? (Bunlar için herhangi bir şey almak zorunda kaldınız mı?)
- H5 **Çökkün ya da moralsiz hissettiğinizden beri, hiç kilo verdiniz mi?**
- EĞER EVET İSE: Son bir hafta içinde hiç kilo verdiniz mi? (Çökkün hissettiğiniz için miydi?) Ne kadar verdiniz?
- Emin değilseniz: Giysilerinizin artık bol geldiğini düşünüyor musunuz?
- H6 **Geçtiğimiz haftadaki uykunuz ile ilgili bazı sorular sormak istiyorum.**
- İlk yattığınızda uykuya dalmada güçlük çekiyor muydunuz?** (Yatağa hemen yattıktan sonra uykuya dalmak ne kadar sürüyordu?)
- Bu hafta kaç gece uykuya dalmada güçlük çektiniz?
- H7 **Geçtiğimiz hafta boyunca, gece yarısı uykudan uyanıyor muydunuz?** EĞER EVET İSE: Yataktan kalkıyor muydunuz? Kalkınca ne yapıyordunuz? (Yalnızca tuvalete mi gidiyordunuz?)
- Yeniden yattığınızda hemen uykuya dalabiliyor muydunuz? Bazı geceler uykunuzun rahatsız ya da huzursuz olduğunu hissettiniz mi?
- H8 **Geçtiğimiz hafta sabahları en geç saat kaçta uyanıyordunuz?** (Uyanma saati:.....)
- Eğer erken ise: Çalar saat ile mi, yoksa kendiliğinden mi uyanıyordunuz? Normalde saat kaçta uyanırsınız (yani kendinizi iyi hissettiğiniz zaman?)
- SOMATİK SEMPTOMLAR**  
**GASTROİNTESTİNAL:**
0. Yok.
  1. İştahsız, ancak ısrar olmaksızın yiyor.
  2. Başka biri zorlamasa yemek yemiyor. Gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
- ZAYIFLAMA (A ya da B'yi doldurunuz)**
- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok.
  1. Varolan hastalığına bağlı olası zayıflama.
  2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı
  3. Değerlendirilemedi
- B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
  1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama
  2. Haftada 1 kg'dan daha fazla zayıflama
  3. Değerlendirilemedi
- Not: Eğer olanaklıysa, 3 puan vermekten kaçının.**
- UYKUYA DALAMAMA**
0. Uykuya dalmada zorluk çekmiyor.
  1. Bazen gece yattığında uyuyamadığından yakınıyor-yarım saatten fazla sürelidir.
  2. Her gece uykuya dalma güçlüğünden yakınıyor.
- GECE SIK UYANMA**
0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor.
  2. Gece yarısı uyanıyor- yataktan kalkma (tualet gereksinimi hariç).
- SABAH ERKEN UYANMA**
0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
  2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

H9

**Geçtiğimiz hafta, gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?**

EĞER ENERJİ EKSİKLİĞİ VARSA: Kendinizi yorgun hissediyor muydunuz? (Zamanın ne kadarında? Ne denli kötü bir durumdu?)

Bu hafta herhangi bir ağrı ya da sızınız var mıydı? (Ya bel ağrısı, baş ağrısı ya da kas ağrıları?)

Kol ve bacaklarınızda, belinizde ya da başınızda ağırlık hissediyor muydunuz?

**SOMATİK SEMPTOMLAR GENEL:**

0. Yok.
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet

H10

Geçtiğimiz hafta bazı şeyleri yanlış yaptığınızı ya da başka insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?

EĞER EVET İSE: Düşünceleriniz neydi?

Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey konusunda suçluluk hissediyor musunuz? Ya çok uzun zaman önce olmuş şeyler konusunda?

(BU DEPRESYONU) bir biçimde kendi başınıza kendinizin getirdiğinizi düşünüyor musunuz?

Hastalanmanızın size cezalandırma olduğunu hissediyor musunuz?

**SUÇLULUK DUYGULARI**

0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Geçmişteki hatalarından ya da günahlarından dolayı suçluluk düşünceleri ya da düşünce uğraşları.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırma değil. Suçluluk sanrıları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel varlıklar görüyor.

H11

**Geçtiğimiz hafta hayatın yaşamaya değer olmadığına dair düşünceleriniz oldu mu? EĞER EVET İSE: Peki ya keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler? Kendinize zarar verme ya da öldürme düşünceleri oldu mu?**

EĞER EVET İSE: Neler düşündünüz? Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?

**İNTİHAR**

0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş.

H12

**Geçtiğimiz hafta kendinizi özellikle gergin ya da sinirli hissediyor muydunuz?**

EĞER EVET İSE: Peki bu, çökkün ya da üzgün olmadığınız zamankinden daha mı fazla?

Alışık olmadık biçimde kavgacı ya da sabırsız mıydınız?

Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandığınız oldu mu? EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi?

**RUHSAL ANKSİYETE**

0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve iritabilite.
2. Küçük şeylere üzülmüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

H13 **Geçtiğimiz hafta, bazen ruhsal endişeyle birlikte görülen okuyacağım bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? Ben size listeyi yavaş okuyacağım - eğer belirtilerden biri varsa, lütfen kesip belirtin. (VAROLAN BELİRTİLERİ SAĞ TARAFTA DAİRE İÇİNE ALIN.)**  
**ağız kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme, çarpıntı, başağrısı, soluk soluğa kalma, yüksek sesle iç çekme, sık idrara çıkma, terleme**

Bunlar yalnızca kendinizi çökkün ya da mutsuz hissetmekteyken mi ortaya çıkıyordu?  
EĞER EVET İSE: Geçtiğimiz hafta bunlar sizi ne ölçüde rahatsız etti? (Ne ölçüde rahatsızlık yarattı? Bunlar zamanın ne kadarında ya da ne sıklıkta vardı?)

Herhangi bir bedensel hastalığınız var mı ya da bu belirtilere yol açabilecek herhangi bir ilaç alıyor musunuz?  
(EĞER EVET İSE: Bedensel hastalığı ya da ilacı kaydedin, ama her durumda belirtileri puanlayın:  
.....  
...)

H14 **Geçtiğimiz hafta, düşünceleriniz ne ölçüde beden sağlığınıza ya da bedeninizin nasıl çalıştığına odaklanıyordu (normal düşüncelerinizle kıyaslayınca)?**  
(Hasta olmaktan ya da hastalanmaktan çok evhamlanıyor muydunuz? Gerçekten bununla meşgul oluyor muydunuz?)

Geçtiğimiz hafta, bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok yakınır mıydınız?

Gerçekten kendinizin yapabileceği şeyler konusunda başkalarından yardım ister misiniz?  
EĞER EVET İSE: Örneğin ne gibi? Ne sıklıkta oldu?

H15 **Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.**

H16 **Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.**

**EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE: Konuşmanızın ya da bedensel**

### **SOMATİK ANKSİYETE**

(anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:  
Gastrointestinal - Ağız kuruluğu, hazımsızlık, gaz, ishal, mide krampı, geğirme  
Kardiyovasküler - Çarpıntı, baş ağrısı  
Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme  
Sık idrara çıkma  
Terleme)

0. Yok.
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Aşırı şiddetli

### **HİPOKONDRIYAZİS**

0. Yok.
1. Kuruntulu (sağlığı konusunda)
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyak sanrılar

### **İÇGÖRÜ**

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde ya da depresyonda değil.
1. Hastalığını biliyor ama bunu kötü yiyeceklere, aşırı çalışmaya, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2. Hasta olduğunu hiç kabul etmiyor.

**RETARDASYON** (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon

**hareketlerinizin ağırlaştığını hissediyor musunuz?** Hiç sizde bu durumu fark edip belirten oldu mu?

H17 **Görüşme sırasındaki gözleminize dayanarak puanlayın.**

**EĞER TELEFON GÖRÜŞMESİ İSE:**  
**Konuştuğumuz gibi, kıpır kıpır hareket halinde ya da oturduğunuz yerde oturamaz durumda mısınız?** Örneğin ellerinizle oynamak, saçınızı çekiştirmek ya da ayağınızı vurmak gibi şeyler yapıyor musunuz? Huzursuz olduğunuzu başkaları da fark ediyor mu?

- hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
  3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
  4. Tam stuporda.

#### **AJİTASYON**

0. Yok.
1. Kıpır kıpır olma
2. Elleriyle oynama, saçını çekiştirme vb.
3. Hareket etme, sakin biçimde oturamama
4. Elini ovuşturma, tırnak yeme, saçını yolma, dudaklarını ısırma.

## EK-4: Yan Etki Derecelendirme Ölçeği (UKU)

LÜTFEN OKUNACAK ŞEKİLDE DOLDURUNUZ SİYAH TÜKENMEZ KALEM KULLANINIZ TÜM SORULARI YANITLAYINIZ												
Hastanın Cinsiyeti: E K		Değerlendirme Tarihi: Gün Ay Yıl				Saat: Sa Dk						
HER MADDE İÇİN İLGİLİ KUTUYU İŞARETLEYİNİZ (DERECE VE NEDENSEL İLİŞKİ)												
Yan Etki Kategorisi		Semptom		DY *	Son üç gündeki şiddet					Nedensel ilişki **		
				9	0	1	2	3	M.D.	Müm	Muh	
Psşik	1.1	Konsantrasyon Zorlukları										
	1.2	Asteni / Bitkinlik / Daha Kolay Yorulma										
	1.3	Uykululuk / Sedasyon										
	1.4	Hafıza Sorunları										
	1.5	Depresyon										
	1.6	Gerilim / İç Huzursuzluğu										
	1.7	Artmış Uyku Süresi										
	1.8	Azalmış Uyku Süresi										
	1.9	Artmış Rüya Aktivitesi										
	1.10	Duygusal Umursamazlık										
Nörolojik	2.1	Distoni										
	2.2	Rijidite										
	2.3	Hipokinezi / Akinezi										
	2.4	Hiperkinazi										
	2.5	Tremor										
	2.6	Akatizi										
	2.7	Epileptik Nöbetler										
	2.8	Parestazi										
Otonomik	3.1	Görme Netliği Problemleri										
	3.2	Tükürük Salgılamada Artış										
	3.3	Tükürük Salgılamada Azalma										
	3.4	Bulantı / Kusma										
	3.5	İshal										
	3.6	Kabızlık										
	3.7	İdrar Yapmada Problemler										
	3.8	Poliüri / Polidipsi										
	3.9	Ortostatik Başdönmesi										
	3.10	Palpitasyon / Taşikardi										
	3.11	Terleme Eğiliminde Artış										

\* DY: değerlendirme yapılamadı, \*\* MD: mümkün değil, Müm: Mümkün, Muh: Muhtemel

Yan Etki Kategorisi	Semptom	DY *					Nedensel İlişki **		
		9	0	1	2	3	M.D.	Müm	Muh
Diğer	4.1	Döküntü							
	4.1a	Morbiliform							
	4.1b	Peteşi							
	4.1c	Ürtiker							
	4.1d	Psöriyatik							
	4.1e	Sınıflanamıyor							
	4.2	Kaşıntı							
	4.3	Fotosensitivite							
	4.4	Artmış Pigmentasyon							
	4.5	Kilo alma							
	4.6	Kilo kaybı							
	4.7	Menoraji							
	4.8	Amenore							
	4.9	Galaktore							
	4.10	Jinekomasti							
	4.11	Cinsel İstek Artışı							
	4.12	Cinsel İstek Azalması							
	4.13	Eretil Disfonksiyon							
	4.14	Ejekülasyon Disfonksiyonu							
4.15	Orgazm Disfonksiyonu								
4.16	Vajen Kuruması								
4.17	Başağrsı								
4.17a	Tansiyon başağrsı								
4.17b	Migren								
4.17c	Diğer şekiller								
4.18	Fiziksel Bağımlılık								
4.19	Psşik Bağımlılık								

\* DY: değerlendirme yapılamadı, \*\* M.D.: mümkün değil, Müm: Mümkün, Muh: Muhtemel

Var olan yan etkilerin hastanın günlük performansına etkisinin genel değerlendirmesi:		Değerlendiren	
		Hasta	Doktor
0	Yan etki yok		
1	Hastanın performansını etkilemeyen hafif yan etkiler		
2	Hastanın performansını orta derecede etkileyen yan etkiler		
3	Hastanın performansını önemli ölçüde etkileyen yan etkiler		

Yapılan:

0	Müdahale yok	
1	Hastanın daha sık değerlendirilmesi, doz azaltması yok ve/veya yan etkiler için sürekli olmayan ilaç tedavisi	
2	Doz ayarlaması ve/veya yan etkiler için sürekli ilaç tedavisi	
3	İlacın kesilmesi veya başka ilaca geçilmesi	

Tarih:	Gün	Ay	Yıl

İmza: \_\_\_\_\_

## EK-5: Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği (BBIÖ)

Hasta Adı soyadı:

Tarih:

### BİPOLAR BOZUKLUK İŞLEVSELLİK ÖLÇEĞİ

#### DUYGUSAL İŞLEVSELLİK

		Evet	Kismen	Hayır
1	Çevrenizde gelişen olaylara yönelik uygun duygusal tepkiler gösterebiliyor musunuz? (ağlanacak şeylere ağlıyor, gülüneceklere gülebiliyor musunuz?)			
2	Çevrenizdekiler duygularınızın küntleştğini söylüyorlar mı?			
3	Arkadaş ortamında duygusal katılımınız size göre yeterli düzeyde oluyor mu?			

#### ZİHİNSEL İŞLEVSELLİK

		Evet	Kismen	Hayır
4	Kitap yada gazete okurken, anlamakta güçlük çekiyor musunuz?			
5	Alışverişte basit hesapları zihninizden yapabiliyor musunuz?			
6	Sizden istenenleri kafanızda toparlayıp yerine getirmekte güçlük çekiyor musunuz?			
7	Sohbet ortamında, çevrenizde konuşulanlara yeterince kendinizi verebiliyor musunuz?			

#### CİNSEL İŞLEVSELLİK

		Evet	Kismen	Hayır
8	Cinselliğe eskisi kadar ilgi duyuyor musunuz?			
9	Cinsel ilişkinin başlangıcında nefsinizin uyanmasında eskiye göre güçlük çekiyor musunuz?			
10	Cinsel ilişki sırasında eskisi kadar zevk alıyor musunuz?			
11	Cinsel ilişkinin sonunda eskisi kadar tatmin oluyor musunuz?			

#### DAMGALANMA HİSSİ

		Evet	Kismen	Hayır
12	Hastalığınız nedeniyle kendinizi yetersiz ya da eksik gibi hissediyor musunuz?			
13	Çevrenizdeki diğer kişiler, sizin hastalığınızı biliyor olsalar, bu durum nedeniyle sizi aşağılar ya da eksikmiş gibi görürler mi?			
14	Başkaları hastalığınızı bilseler, bu durum evlenme konusunda sizin daha fazla zorluk yaşamınıza neden olabilir mi?			
15	Başkalarının hastalığınızı bilmeleri sizin bir işe alınmanızı daha fazla zorlaştırır mı?			

## İÇE KAPANIKLIK

		Çok az	Orta	Yeterince fazla
16	Günlük faaliyetlerinizi ne ölçüde başkalarıyla geçiriyorsunuz?			
17	Topluluk içinde ne kadar sohbete katılıyorsunuz?			
18	Misafir geldiğinde, onların yanında ne kadar bulunuyorsunuz?			

## EV İÇİ İLİŞKİLER

		Çok az	Orta	Yeterince fazla
19	Aile üyelerinin yanında ne kadar zaman geçiriyorsunuz?			
20	Ev içi sohbete ne ölçüde katılıyorsunuz?			
21	Ev içi işlere ne kadar yardım ediyorsunuz?			
22	Evde günlük ihtiyaçlara ne kadar katkıda bulunuyorsunuz?			
23	Evde ne kadar kendinizle ilgili konuşuyor, duygularınızı ifade ediyorsunuz?			
24	Evdeki genel sorunlarla ne ölçüde ilgileniyorsunuz?			

## ARKADAŞLARIYLA İLİŞKİLER

		Çok az	Orta	Yeterince fazla
25	Arkadaşlarınızla ne kadar zaman geçiriyorsunuz?			
26	Arkadaşlarınızla ne derecede iyi geçiniyorsunuz?			
27	Arkadaşlarınızın sorunlarıyla ne kadar ilgileniyorsunuz?			
28	Arkadaşlarınızla birlikte olmaktan ne derecede memnun oluyorsunuz?			
29	Akrabalarınızla ne derecede ilişkilerinizi sürdürüyorsunuz?			

## TOPLUMSAL ETKİNLİKLERE KATILIM

		Nadiren	Bazen	Sıklıkla
30	Arkadaşlarla gezmeye gider misiniz?			
31	Arkadaşlarla parka gider misiniz?			
32	Arkadaşlarla kahveye gider misiniz?			
33	Arkadaşlarla maç seyretmeye gider misiniz?			
34	Arkadaşlarla kafeye/pastaneye gider misiniz?			
35	Arkadaşlarla sinemaya/tiyatroya gider misiniz?			
36	Arkadaşlarınız ne sıklıkta size ziyarete gelir?			
37	Ne sıklıkta dernek/kulüp faaliyetlerine katılırsınız?			

## GÜNLÜK ETKİNLİKLER ve HOBİLER

	Aşağıdaki etkinliklere ne ölçüde katılıyorsunuz?	Nadiren	Bazen	Sıklıkla
38	Alışverişe çıkma			
39	Evın faturalarını yatırma			
40	Müzik aleti çalma			



41	Çiçek yada bitki yetiştirme			
42	El işleriyle uğraşma			
43	Spor yapma			
44	Tamir işleriyle uğraşma			
45	Benzer etkinlikler için kurslara katılma (resim, boyama, daktilo vb)			

### İNİSİYATİF ALMA ve POTANSİYELİNİ KULLANABİLME

	Aşağıdaki etkinlikleri ne ölçüde yerine getiriyorsunuz?	Nadiren	Bazen	Sıklıkla
46	Kendisi için alışverişe çıkma			
47	İşsizse, iş başvurusunda bulunma			
48	Banka işlerini görme			

### İŞ

		Evet	Kısmen	Hayır
49	Çalıştığınız işte emeğinizin karşılığını alıyor musunuz?			
50	Çalıştığınız işte sorumluluk alabiliyor musunuz?			
51	Çalıştığınız işte aktif/üretken görevde misiniz?			
52	Sık sık iş değiştirmek ve iş aramak durumunda kalıyor musunuz? (6 aydan kısa süreli iş deneyimleri)			

Not: Eğer işsizse, son çalıştığı dönem için sorgulayın.

## EK-6: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD)

### İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD) Ölçeği

Mental sağlık-hastalık'ın varsayımsal sürekliliği üzerinde psikolojik, toplumsal ve mesleki işlevselliği göz önünde bulundurunuz. Fiziksel (ya da çevresel) kısıtlamalara bağlı işlevsellik bozulmalarını bu kapsam içinde değerlendirmeyiniz.

Kod	(Not: Uygun düştüğünde ara kodları da kullanınız, örn. 45, 68, 72.)
100	<b>Çok çeşitli etkinlik alanlarında üst düzeyde işlevsellik, yaşam sorunları hiçbir zaman denetim dışı kalmıyor gibi görünmektedir, birçok olumlu niteliği olduğu için başkalarınca aranan biridir. Herhangi bir semptomu yoktur.</b>
91	
90	<b>Hiç belirti olmaması ya da çok az belirti olması (örn. sınavdan önce hafif bir anksiyete duyma), tüm alanlarda işlevselliğin iyi olması, çok çeşitli etkinliklerle ilgilenme ve bunlara katılma, toplumsal yönden etkindir, genellikle yaşamı doyumludur, günlük sorunlar ya da kaygılardan öte sorun ya da kaygıların olmaması (örn. aile bireyleriyle ara sıra olan tartışmalar).</b>
81	
80	<b>Semptomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklendir tepkilerdir (örn. aile tartışmasından sonra düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme); toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur (örn. geçici olarak okulda geri kalma).</b>
71	
70	<b>Birtakım hafif semptomlar (örn. depresif duygudurum ve hafif insomnia) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte birtakım zorlukların olması (örn. ara sıra okuldan kaçmalar ya da ev içinde hırsızlık yapma), ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişilerarası ilişkileri vardır.</b>
61	
60	<b>Orta derecede semptomlar (örn. donuk duygulanım ve çevresel konuşma, ara sıra gelen panik atakları) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte orta derecede bir zorluğu vardır (örn. az sayıda arkadaşı vardır, çalışma arkadaşları ile çatışmaları vardır).</b>
51	
50	<b>Ağır semptomlar (örn. intihar düşünceleri, ağır obsesyonel törensel davranışlar, sık sık mağazalardan mal çalma) YA DA toplumsal, mesleki ya da okuldaki işlevsellikte ciddi bir bozukluk vardır (örn. hiç arkadaşı yoktur, işini koruyamaz).</b>
41	
40	<b>Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır (örn. konuşması kimi zaman mantıkdışı, çapraşık ya da konuşulan konuyla ilgisizdir) YA DA iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır (örn. depresif bir kişi arkadaşlarından kaçır, ailesini ihmal eder ve çalışamaz; çocuk yaşta olan bir kişi kendinden daha küçükleri döver, evde hep karşıgelir ve okulda başarısızdır).</b>
31	
30	<b>Davranışları hezeyanlar ve hallüsinasyonlardan oldukça etkilenir YA DA iletişim ya da yargıda ciddi bir bozukluk vardır (örn. bazen enkoherandır, ileri derecede uygunsuz bir biçimde davranır, intihar düşünceleriyle uğraşır durur) YA DA hemen tüm alanlarda işlevsel değildir (örn. bütün gün yataktan çıkmaz; işi, evi ya da arkadaşları yoktur).</b>
21	
20	<b>Kendisini ya da başkalarını yaralayacak olma tehlikesi zaman zaman vardır (örn. açıkça ölüm beklentisi olmadan intihar girişimleri; sıklıkla şiddete başvurur; manik eksitasyon) YA DA ara sıra kişisel bakımın en temel gereklerini bile yerine getiremez (örn. dışkı sürer) YA DA iletişimde ileri derecede bir bozukluk vardır (örn. ileri derecede enkoherandır ya da mutizmedir)</b>
11	
10	<b>Kendisini ya da başkalarını ağır bir biçimde yaralayacak olma tehlikesi sürekli vardır (örn. yineleyen şiddet gösterileri) YA DA kişisel bakımın en temel gereklerini sürekli olarak yerine getiremez YA DA açıkça ölüm beklentisi içinde ciddi intihar eylemi.</b>
1	
0	<b>Bilgi yetersiz.</b>

### **EK-7: DSM-IV-R'ye göre Bipolar-I Bozukluk Tanı Ölçütleri**

- A.** En az bir manik ya da karma bir dönem vardır.
- B.** Depresif dönem geçirilmiştir ya da ilerde ortaya çıkacağı varsayılmaktadır.
- C.** Duygudurum dönemleri şizoaffectif bozukluğa uymamaktadır.
- D.** Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.
- E.** Belirtiler bir maddenin ya da genel tıbbi bir hastalığın doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

### **EK-8: DSM-IV-TR'ye göre Bipolar-II bozukluk Tanı ölçütleri**

- A.** En az bir major depresif dönemin ya da geçirilmiş major depresif dönem öyküsünün varlığı
- B.** En az bir hipomanik dönemin ya da geçirilmiş hipomanik dönem öyküsünün varlığı
- C.** Manik ya da karma bir dönemin geçirilmemiş olması
- D.** A ve B ölçütlerindeki duygudurum belirtileri şizoaffectif bozukluğa uymaz.
- E.** Belirtiler sosyal, iş ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olur.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Selçuk Kırılı, Doç. Dr. Aslı Sarandl, Doç. Dr. Yusuf Sivrioğlu, Doç. Dr. Cengiz Akkaya ve Doç. Dr. S. Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresince eğitimime katkısı bulunan ğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma, tezimin verilerini titizlikle değerlendiren Biyoistatistik Anabilim Dalı yesi Araç. Gör. Őengül Cangr'e, Psikiyatri kliniğinin tüm hemşireleri ve personeline,

Desteklerini her zaman hissettiğim, tüm eğitim ve öğrenim hayatım süresince büyük fedakrlıklara katlanmak zorunda kalan annem, babam ve kardeşlerime,

Bana hayat enerjisi veren oğluma, desteği, sevgisi ve anlayışı için sevgili eşime saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

## **ÖZGEÇMİŞ**

26.09.1979 Yenişehir doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Yenişehir, lise öğrenimimi Bursa' da tamamladıktan sonra 1998 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2005 yılında mezun oldum. Haziran 2006'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.