

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları
Hastanesi
9. Psikiyatri Birimi
Başhekim: Medaim Yanık
Şef: Doç. Dr. Hüsnü Erkmen

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK ve PANİK
BOZUKLUğU OLAN HASTALARDA BİPOLAR
BOZUKLUK KOMORBİDİTESİ VE AFEKTİF
TEMPERAMENT ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şakire Erek

İSTANBUL 2006

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	3
GİRİŞ VE AMAÇ	4-7
GENEL BİLGİLER	8-39
- OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK	8-17
- PANİK BOZUKLUĞU	18-25
- BİPOLAR BOZUKLUK	25-30
- AFEKTİF TEMPERAMENT	30-34
- KOMORBİDİTE	34-39
GEREÇ VE YÖNTEM	40-44
BULGULAR	45-60
TARTIŞMA	61-73
ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI	74
SONUÇLAR	75-76
ÖZET	77-78
İNGİLİZCE ÖZET	79-80
KAYNAKLAR	81-93

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım klinik şefim Doç.Dr.Hüsnü Erkmen'e,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük katkıları olan tez danışmanım Uzm.Dr.Abdülkadir Tabo' ya,

Rotasyonlarım ve eğitimimde katkıları bulunan Başhekim Doç.Dr.Medaim Yanık, Doç.Dr.Oğuz K.Karamustafalıoğlu, Doç.Dr.Sevim Aybaş, Doç.Dr.Duran Çakmak, Dr. Niyazi Uygur, Prof.Dr.Ümran Tüzün, Doç.Dr.Yüksel Altuntaş' a

Eğitimimde emeği geçen şef muavinlerimize,

Tez sırasında bana destek olan kliniğimiz uzmanları Dr.Murat Erkıran ve Dr.Oya Güçlü'ye,

Beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, I.Nevroz birimi hemşire ve yardımcı personeline,

Tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Ersin' e Sabırlarından dolayı oğlum Ozan ve kızım Çağla' ya,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarımın teşekkür ederim.

Dr.Şakire Erek

GİRİŞ VE AMAÇ

Anksiyete, taşikardi, tansiyon değişiklikleri, takipne, tremor gibi artmış fiziksel bulgularla belirlidir ve bunlara, endişe, korku, obsesyon gibi bilişsel belirtiler eşlik eder. Anksiyete bozuklukları belirtileri benzer olabilmesine karşın, normal korkulardan farklıdır. Anksiyete bozukluklarındaki korku, hem belirgin dış tehdit olmaması ile, hem de tehdit anında verilen cevabın aşırı olması ile belirlidir. DSM IV (Mental bozuklukların tanısal ve sayısal el kitabı IV. Baskı)'e göre anksiyete bozuklukları: Panik bozukluk (agorafobi ile birlikte olan veya olmayan), özgül fobi, sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif – kompulsif bozukluk, akut stres bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu, tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu, madde bozukluğunun yol açtığı anksiyete bozukluğu olarak tanımlanmıştır (1). Anksiyete bozuklukları, en yaygın psikiyatrik hastalıklardandır ve her dönemde nüfusun % 15' inden fazlasını etkilemektedir. Anksiyete bozukluklarının diğer psikiyatrik hastalıklar ile birlikteliği yüksektir (2).

Komorbidite, belli bir zaman periyodu içinde, bir kişide, birden fazla hastalığın birlikte bulunması anlamına gelir. Psikiyatrik araştırmalarda standardize kriterlerin ilerlemesi, farklı tanısal kategorilerin tarif edilmesi ve yapılandırılmış testlerin tanımlanması, komorbiditelerin doğası, etkileri ve yaygınlığı üzerine pek çok çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Komorbiditenin doğru değerlendirilmesi, tanı, prognoz ve tedavi açısından önem taşır (3).

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve panik bozukluk (PB) hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek oranda afektif bozukluklar prevalansı bildirmektedir, Ancak,

metodolojik sınırlamalar ve örneklerin seçimindeki sorunlar nedeniyle, çeşitli anksiyete bozuklukları arasında klinik olarak anlamlı farklılıklar olup olmadığı ve afektif bozukluklar ile olan birlikteliğin herhangi bir özelliğinin olup olmadığı tam olarak açık değildir. Önceki çalışmalar, anksiyete bozukluklarının komorbiditesi için, geniş ölçüde, major depresyon ve anksiyete bozukluklarına odaklanmıştır. Bipolar bozukluk komorbiditesi ise etraflıca incelenmemiş olup, son yıllarda daha çok ilgi çekmeye başlamıştır (3).

Anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda bipolar bozukluk komorbiditesinin ihmal edilmesinin nedenleri olarak, bipolar II bozukluğun yanlışlıkla ünipolar veya kişilik bozukluğu olarak değerlendirilmesi ve yeterli yapılandırılmış görüşmelerin bulunmaması gösterilmektedir (4,5). Anksiyete bozukluğu ile bipolar bozukluk birlikteliği hakkındaki bilgi yetersizliği, bu hastaların tedavi seçimine de olumsuz etki yaratmaktadır. Anksiyete bozuklukları genellikle antidepresanlarla tedavi edilmekte, bu da hipomaniyi tetikleyebilmektedir. Diğer taraftan klasik nöroleptikler gibi antimanik ajanlar, anksiyöz, fobik ve obsessif – kompulsif semptomatolojiyi tetikleyebilmekte veya interepisodik - residüel kronisiteye yol açabilmektedir (6,7).

Yapılan çalışmalarda OKB ve PB bulunan hastalarda ömürboyu bipolar bozukluk komorbiditesi % 5 ile 35,1 arasında değişmektedir (3,8). OKB' ye bipolar veya unipolar bozukluğun eşlik ettiği durumlarda OKB' nin kliniği ve seyrinin değişiklikler gösterdiği bildirilmektedir. Perugi ve ark.' nın çalışmasında, bipolar bozukluk komorbiditesi olan OKB hastaları, daha dereceli bir başlangıç ve daha episodik bir seyir göstermişlerdir. Major depresyonun OKB ile birlikte bulunduğu hastalarda, major depresyonun ikincil

öneme sahip olduğu, gidişi ve tedavi seçimini OKB' nin belirlediği belirtilmiştir. Tersine, OKB ile bipolar bozukluk birlikteliğinde, tanı, tedavi ve hastalık seyri konularında bipolar bozukluğun öncelik oluşturduğu öne sürülmüştür (9). Genç erişkinlerle yapılan bir çalışmada, panik bozuklukla komorbid bipolar bozukluk hastalarının psikotik semptomlarının, intihar düşünce ve girişimlerinin daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (10).

DSM IV bipolar bozukluğu, bipolar I, bipolar II, siklotimik bozukluk ve BTA bipolar bozukluk olarak sınıflandırmıştır. Günümüzde bipolar bozukluk yelpazesinin bir ucunda afektif mizacın yer aldığı düşünülmektedir (11). Afektif mizaç, bir duygudurum hastalık dönemi ölçütlerini karşılamamaktadır, ama tanısız geçerliliği vardır. Akiskal' a göre, mizaç özellikleri, bipolaritenin gelişimsel yanyolları olarak değerlendirilmiştir. Bipolar bozukluğun farklı görünülerinin, bir ucunun bireysel temperament farklılığından başlayarak, hipomani ve maniye kadar uzanan geniş bir yelpaze içerisinde değerlendirilebileceğini öne süren Akiskal, bu durumu, spektrum varsayımı ile açıklamaya çalışmıştır. Antidepresan ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen manik / hipomanik kaymaların da yine bipolar spektrum kavramı içerisinde değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür (12). Temperamental özelliklerin, anksiyete bozukluklarının, bipolar komorbiditesinde belirleyici rol oynayabileceği üzerinde durulmakta ve bu konunun daha ileri çalışmalar ile değerlendirilmesinin uygun olacağı vurgulanmaktadır (3).

Bu çalışmanın amacı, anksiyete bozuklukları ile bipolar bozukluk grubu arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu amaçla anksiyete bozuklukları arasında klinik ortamlarda sıklıkla görülen OKB ve PB hastaları seçilerek, bu iki anksiyete bozukluğu

grubunun demografik ve klinik özelliklerle, bipolar komorbidite sıklığı ve ilişkisinin araştırılması planlandı. Bipolar bozukluk komorbiditesi bulunan hastaların bipolar bozukluk komorbiditesi bulunmayan hastalara göre ne gibi farklılıklar gösterdiğini araştırıldı. Ayrıca bipolaritenin gelişimsel yanyolları olarak değerlendirilen temperament (mizaç) özelliklerinin bu hastalarda ne gibi farklılıklar gösterdiği ve bipolar bozukluk gelişimi için predispozisyon yaratıp yaratmadığı incelendi.

GENEL BİLGİLER

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK (OKB)

Obsesif kompulsif bozukluk, yaşam boyu devam eden, fonksiyon kayıplarına yol açabilen ve tedaviye ileri derecede direnç gösterebilen bir hastalıktır. Zaman içinde semptomların şiddetinde dalgalanmalar olabilir. Hastaların yaklaşık % 10' unda ise, OKB' un kötü gidişli ve gerileyici bir seyri vardır. (13)

Obsesyonlar yineleyici istem dışı zihne giren ve anksiyete yaratan düşünce duygu, impuls veya imgelerdir (14, 15). Kompulsiyonlar ise yineleyici, bir amacı varmış gibi görünen, kişinin yapmak zorunda hissettiği motor veya mental eylemlerdir (2, 15). OKB daha önceleri kronik, nadir görülen, prognozu kötü bir bozukluk olarak düşünülürdü. Ancak yapılan son çalışmalarla genel popülasyonda düşünüldüğünden daha yaygın olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu durum OKB' ye olan ilgiyi artırmış, etyolojisi, tedavi yöntemleri ve diğer psikiyatrik bozukluklarla olan ilişkisi araştırılmıştır (13).

Tarihçe:

Obsesyon ve kompulsiyonlar ilk kez, 1837' de Esquirol tarafından melankoli belirtisi olarak tanımlanmıştır. Obsesyon terimi ilk kez 1866' da Morel tarafından kullanılmasına rağmen 4000 yıl kadar önce Mezopotamya' da görüldüğüne dair bilgiler bulunmaktadır. (14,16). Kutsal kitaplarda İÖ 11. yüzyılın ikinci yarısında İsrail' in ilk kralı Saul' ün sık sık şeytandan gelen zararlı düşüncelere yakalandığı, damadı David' in arp çalmasıyla yatıştığından bahsedilmektedir. Bir din adamı tarafından yazılmış olan Malleus Maleficarum (Şeytanın Çekici) adlı kitapta orta çağda bir papazın herhangi bir kilisenin önünden geçerken ve dua ederken şeytanın etkisi ile sürekli dilini çıkardığından,

kendini rahibi dinlemeye verdikçe şeytanın daha da fazla etkilediğinden söz etmektedir. Kraft-Ebing 1867’ de fobileri, impulslar, kompulsif endişeleri, tikleri ve hatta cinsel sapıklıkları içeren “kompulsif idealar” kavramını geliştirmiş ve bunlara depresif bozukluğun sebep olduğuna inanmıştır. OKB’ nin ilk modern formülasyonunu yapan Westpal fobik semptomları ve anankastik bozukluğu birbirinden ayırarak kompulsif fikirleri kişinin bilincine giren, inançlarına ters düşünceler olarak tanımlamıştır (17). 20. yüzyılın başında Pierre Janet fobi, obsesyon ve kompulsiyonları “psikastenî” başlığı altında toplamıştır. Freud ise psikoanalitik açıdan fobilerle OKB’ nin ayrı bozukluklar olduğunu, obsesif durumun “bastırılmış cinsel suçluluk anılarına” karşı ortaya çıkan psikolojik savunmalar olarak açıklamıştır (16).

Epidemiyoloji:

OKB’ nin yaygınlığı ile ilgili eski çalışmalar, klinik verilere dayanmakta ve bozukluğun oldukça seyrek olduğunu göstermekteydi. Freud 1907 tarihli “obsesif davranışlar ve dini uygulamalar” adlı makalesinde pek çok kişinin rahatsızlığını uzun yıllar sakladığından, sosyal aktivitelerini yerine getirirken gizli bir şekilde bu davranışlarına saatlerini ayırdıklarından ve doktorların tüm bunlardan haberdar olmadığından bahsetmiştir (18). 1950’ li yılların sonu ile 1960’ lı yılların başında yapılan retrospektif çalışmalarda psikiyatrik hasta grubunda OKB’ nin çok nadir olduğu (% 0,88 – 4) saptanmıştır (18). 1980’ li yıllara kadar OKB’ nin nadir görülen bir bozukluk olduğu düşünülmekte idi. Ancak ABD’ deki ulusal alan tarama çalışmalarında yaşam boyu yaygınlığı % 1,94 – 3,29; 6 aylık yaygınlığı % 1 – 2 olarak bulunmuştur (13, 19,20). Bu oranlar daha önceki çalışmalara göre 25 – 60 kat daha yüksektir (16,19). Bu durumda OKB, psikiyatrik bozukluklar içinde fobiler, madde kullanımı ve major depresyondan

sonra dördüncü en sık görülen bozukluk olup, genel popülasyonda PB ile şizofreniden 2 kat daha yaygındır. Psikiyatri kliniklerine başvuran tüm hastaların yaklaşık % 10' unu oluşturmaktadır. Dünyada en azında 50 milyon kişide bu bozukluğun olması ciddi bir problemdir (13, 18, 21). Türk toplumunda İzmir' de Eğrilmez ve ark. tarafından 7026 ayaktan psikiyatrik hasta ile yapılan bir çalışmada OKB yaygınlığı, % 2,63 olarak bulunmuştur (22).

Başlangıç Yaşı, Cinsiyet ve Başlangıç Şekli:

Bozukluk ortalama olarak 25 yaş dolaylarında başlar. Başlama yaşı erkeklerde biraz daha erken (19 yaş); kadınlarda biraz daha geçtir (22 yaş). Hastalığın % 65' inde bozukluk 25 yaşından önce, ancak % 15 kadarında 35 yaşından sonra başlamaktadır. Bozukluğun yerleşmesinden önce işlevselliği belirgin derecede bozmayan ve önemli rahatsızlık yaratmayan obsesif kompulsif semptomların bulunduğu çoğu hasta tarafından bildirilmektedir. Bu tür minor semptomların ortalama yaşı 13 yaş dolaylarındadır ve yine erkeklerde daha erken yaşlardadır (23). Hastalığın başlama yaşı ile psikiyatrik başvuru arasında $7,6 \pm 9,3$ yıl geçmektedir (13).

Daha önceki çalışmalarda kadınlarda daha sık olduğu belirtilmesine rağmen daha sonraki çalışmalarda böyle bir farklılık saptanmamıştır (17). OKB' nin başlangıcı akut veya sinsi olabilir. Hamilelik, çocuk doğurma, cinsel taciz veya bir yakının kaybı gibi, OKB' nin başlamasından 1 yıl önceki olaylar tetikleyici olabilir. Fakat pek çok çalışmada olguların % 40' ında hiçbir tetikleyici durum saptanmamıştır (16, 24).

Tanısal Özellikler:

OKB, rahatsızlık yaratan obsesyonların ya da kompulsiyonların bulunması olarak tanımlanır. Obsesyonlar yineleyici, ısrarlı, istenmeden gelen ve en azından başlangıçta

kişinin anlamsız bulduğu düşünce, dürtü ya da düşlemlerdir. Kompulsiyonlar tekrarlayıcı ve maksatlı davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir. Bir obsesyona cevaben gerçekleştirilir; rahatsızlığı engellemek ya da korkulan olayın gerçekleşmesini engellemek amacı ile stereotipik bir şekilde ya da belirli kurallara göre yapılır. Başlangıçta aşırı veya anlamsız olarak kabul edilir. Obsesyonlar ve kompulsiyonların kendileri zevk verici değildir ve hastalar genellikle obsesyonlarını görmezlikten gelmeye, bastırmaya ya da etkisizleştirmeye çalışırlar. Klinikte hemen hemen her zaman obsesyon ve kompulsiyonların her ikisi birden bulunur. Bir bozukluk tanısı koymak için semptomlar belirgin sıkıntı yaratmalı, günde en azından bir saatin boşa harcanmasına sebep olmalı ve işlevselliği bozmalıdır. DSM IV' teki değişiklikler OKB' yi diğer bozukluklardan daha açıkça ayırır. Semptomlarını aşırı veya anlamsız bulmayan hastalar için, "içgörüsü az" belirleyicisini tanımlar (2). İçgörüyeye ilişkin ölçüt çocuklar için geçerli değildir. Çünkü çocuklar durumlarının anlamsızlığını kavrayacak içgörüyeye sahip değildirler veya durumun anlamsızlığını tartışmak için fazlasıyla utanıyor olabilirler (25).

OKB' nin en sık görülen formu yıkama kompulsiyonlarının eşlik ettiği bulaşma obsesyonlarıdır. Bu hastaların yaklaşık % 55' ini etkiler. İkinci en sık görülen formu sıklıkla kontrol etme kompulsiyonlarının eşlik ettiği, patolojik kuşkulardır. Tekrar tekrar kontrol etmelerine rağmen emin olamadıkları için, kendi dikkatsizlikleri sebebi ile, başka insanların da zarar göreceği şeklinde suçluluk duyguları olur. Üçüncü en sık görülen form, özellikle saldırgan veya cinsel içerikli tekarlayan düşüncelerdir. Dördüncü en sık form ise simetri veya düzen ihtiyacıdır ve hastalarda primer obsesyonel yavaşlama olur. Hastaların en azından % 75' inde obsesyon ve kompulsiyonlar birlikte bulunur. Rasmussen ve Tsuang, yaptıkları bir çalışmada hastaların % 83' ünde yıkama, % 80' inde

kontrol etme, % 21' inde sayma kompulsiyonları, ayrıca % 42' sinde birden fazla kompulsiyon, % 59' unda birden fazla obsesyon saptanmıştır. Hastaların sadece % 4,5' inde obsesyonlar tek başınadır, % 2 – 6' sında ise kompulsiyonlar tek başına görülür (13, 16, 26). Ayrıca seöptomlar zaman içinde değışkenlik gösterebilir, mesela kontrol etme kompulsiyonları aşırı el yıkama ile yer değıştirebilir (16). Klinik olgularda hastalığın epizodik gidişini nadirdir (% 2). Ancak tedavi arayışında olmayan kişiler arasında daha sık olabilir (2).

Obsesif Kompulsif Bozukluk için DSM IV Tanı Ölçütleri (1):

A. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır:

Obsesyonlar aşağıdakilerden 1, 2, 3 ve 4 ile tanımlanır.

1. Bu bozukluk sırasında kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak yaşanan belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da düşlemler.
2. Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.
3. Kişi bu düşünceleri, dürtüleri ve düşlemlerine önem vermemeye ya da bunları baskılamaya ya da başka bir düşünce ya da eylemle bunları etkisizleştirmeye çalışır.
4. Kişi obsesyonel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür.

Kompulsiyonlar aşağıdakilerden 1 ve 2 ile tanımlanır:

1. Kişinin obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örneğin el

yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örneğin dua etme, sayı sayma, birtakım sözcükleri sessiz biçimde söyleyip durma.

2. Davranışlar ya da zihinsel eylemler sıkıntıdan kurtulmaya ya da varolan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir. Ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

B. Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompülsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder. (Bu çocuklar için geçerli değildir.)

C. Obsesyon ya da kompülsiyonlar belirli bir sıkıntıya neden olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar. (Günde bir saatten daha uzun zaman alırlar.) Ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki ya da eğitimle ilgili işlevselliğini veya olağan toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini önemli ölçüde bozar.

D. Başka bir eksen 1 bozukluğu varsa obsesyon ya da kompülsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir. (Örneğin bir yeme bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; Trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durmak; vücut dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; hipokondriazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma; bir parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma; ya da major depresif bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geviş getirircesine düşünme.

E. Bu bozukluk bir maddenin (örneğin kötüye kullanılan bir ilaç ya da tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Varsa belirtiniz:

İçgörüsü az olan: O sıradaki epizodda çoğu zaman kişi, obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul etmiyorsa.

Etyoloji:

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, OKB' nin etyolojisinin tek bir kuramla açıklanamayacağını göstermektedir. Pavlov ve Maserman gibi yazarlar, obsesyonel nevrozun hatalı koşullanmaya bağlı olarak ortaya çıktığını, Freud ve onu izleyen psikoanalitik kuramcılar bilinç dışındaki dürtülerin baskısı ile ruhsal ve cinsel gelişimin anal sadistlik dönemine gerilemenin obsesyon sorununu doğurduğunu ifade ederken, davranışçı görüş de öğrenme ilkeleri üzerine yerleştirilmiştir (14). Son yıllardaki çalışmalarda ise daha çok biyolojik teoriler üzerinde durulmaktadır. OKB' nin nörobiyolojisi serotonerjik sistemdeki anormalliklerin tutarlı ve güçlü bir şekilde gösterilmesi ile belirgindir. Serotonin geri alım inhibitörlerinin OKB tedavisinde etkinliğinin ortaya çıkarılması ile serotonin seviyesi, metabolizması ve reseptör tipleri ile ilgili çalışmalar artmış ve OKB' de serotonin fonksiyonlarının düzenlenmesi ile ilgili bozukluklar olduğu hipotezi yoğunluk kazanmıştır. Ancak sadece serotoninini sorumlu tutmak halen imkansızdır (27, 28, 29). OKB' de non-adrenerjik sistem disfonksiyonu hakkında kısıtlı miktarda kanıt mevcuttur. Oral klonidin ile OKB semptomlarında iyileşme bildiren çalışmalar vardır (30).

Deney hayvanlarında dopamin veya dopamin agonistlerinin stereotipler ve kompulsiyon benzeri davranışlar ortaya çıkarması, patofizyolojisinde, dopaminin rol aldığı düşünülen Tourette sendromunda obsesif kompulsif semptomların sık olarak bulunması, hem Tourette sendromunda hem de OKB' de bazal ganglionlar ve orbitofrontal kortekste nöroatomik bozuklukların benzer olduğunun gösterilmesi, ayrıca, dopamin katabolizmasında yeralan sülfotransferazın OKB' li hastaların trombositlerinde yüksek bulunması, OKB' de dopaminergic geçişin arttığını ve OKB' nin etyolojisinde dopaminin de rol oynadığını düşündürebilir (31).

Hipotalamo-pituiter hormonlarda bazal ve uyarılmış cevaplarda çeşitli anormallikler bulunmuştur. Ayrıca oksitosin ile yapılan bir çalışmada BOS' taki oksitosin konsantrasyonundaki artış OKB' nin o andaki şiddeti ile paralel bulunmuştur. OKB hastalarının BOS' larında somatostatin konsantrasyonu daha yüksektir. BOS kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda çoğunlukla negatif bulunsada bir çalışmada erkek OKB hastalarının PB ya da yaygın anksiyete bozukluğu hastaları ve normal kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Laktat, karbondioksit, yohimbin ve kafein gibi ajanların OKB' li hastalarda nadiren panik ve artmış anksiyete yaratması, OKB' nin diğer anksiyete bozuklukları ile aynı gruba sokulmasının sorgulanmasına sebep olmuştur. Pek çok bakımdan OKB Tourette bozukluğu gibi obsesif – kompulsif spektrum bozuklukları ile daha fazla ortak özelliğe sahiptir. Bu spektrum pek çok anksiyete bozukluğu araştırmasının odağı olan amigdala fugal yollardan çok kortikostreatal yollar ile ilgili görülmektedir. Nörogörüntüleme çalışmaları, OKB' da orbitofrontal korteks, kaudat ve talamustaki değişimlere dikkati çekmektedir.

OKB' nin kalıtabilirliği konusundaki bilgiler yetersizdir. Modern aile çalışmalarının çoğu, pozitif sonuçlar vermesine rağmen bu bozukluğa genetik bir katkının varlığı iyi belgelenememiştir. Büyük sistematik ikiz çalışmaları bulunmamaktadır. Tek yumurta ikizlerinde % 65' e yakın bir eş hastalanma oranı bildirilirken, çift yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı % 15' dir. Tourette hastalığı olanlarda ve bunların birinci derece akrabalarında daha yüksek oranda OKB dikkati çekmektedir (% 35 – 50).

Klinik gidiş ve prognoz:

Goodwin ve ark. 13 izleme çalışmasını değerlendirerek, OKB' de 3 tip klinik gidiş olduğunu ileri sürmüşlerdir: 1. Remisyonsuz seyir (sosyal kötüleşme ile birlikte veya değildir, ancak hastaların en azından % 10 – 15' inde kötüleşme olur. 2. Tam remisyonun olduğu epizodik veya dalgalı seyir. 3. Kısmi remisyonun olduğu seyir.

OKB' de iyi prognostik faktörler:

1. Çocuklukta semptom olmaması ve premorbid kişilik özelliklerinin iyi olması.
2. Semptomların başlamasından tedaviye kadar geçen sürenin kısa olması
3. Presipite edici yaşam olayının bulunması
4. Semptomların hafif şiddette olması

Kötü prognostik faktörler:

1. Erken başlangıç
2. Erkek olmak
3. Hospitalizasyon ihtiyacı
4. Hezeyan ve halüsinasyonların varlığı
5. Ailede OKB öyküsünün olması (13, 16, 26).

PANİK BOZUKLUĞU

Tanım ve Tarihçe:

DSM IV, panik atak; çarpıntı, titreme, nefes darlığı, terleme, üşüme duyguları gibi en az 4 somatik veya kognitif semptomun eşlik ettiği ayrı bir yoğun korku veya rahatsızlık dönemi olarak tanımlanmıştır. Panik bozukluk 1 gün içinde birçok ataktan, bir sene içinde sadece birkaç atağa kadar değişebilen, spontan ve beklenmedik panik atakların oluşumu ile karakterizedir (33).

Panik bozukluğunda oluşan akut anksiyete ve diğer sendrom özellikleri yüzyılı aşkın süredir bilinen bir tablodur. Da Costa 1871 yılında Amerikan iç savaşı sırasında askerlerde eforla bağlantısı olduğunu düşündüğü çarpıntı, göğüs ağrısı ve nefes darlığı ile giden ve “irritable heart” adını verdiği panik atağı benzeri bir tablo tanımlamıştır (34). Ancak panik bozukluğunun ayrı bir bozukluk olarak tanı sınıflamalarına girmesi yaklaşık bir yüzyıl sonra 1980 yılında DSM-III tanı ölçütleriyle olmuştur. DSM IV tanı ölçütlerine kadar panik bozukluğu tanı kriterleri çeşitli değişiklikler göstermiştir. DSM III (1980)’ de, panik bozukluğu tanısı için 3 haftada en az 3 panik atak varlığı şartı istenirken (35), DSM IIIR (1987)’ de bu şart ya dört haftada en az 4 panik atağın bulunması veya, bir ya da birkaç panik atağını izleyen ve en az bir ay süren bir beklenti anksiyetesinin gerekliliği şeklinde değiştirilmiştir (36). DSM III’ te panik atağı listesinde 12 adet semptom bulunurken, bulantı ve gastrointestinal rahatsızlığın eklenmesiyle DSM III R’ de semptom sayısı 13’ e çıkarılmıştır. Bu sayı DSM IV’ de de aynı kalmıştır. DSM III’ te panik atağın temel özelliğinin, yoğun korku ve endişenin yaşandığı dönemler olduğu belirtilirken, bu temel özellik, DSM III R ve DSM IV’ de yoğun korku veya rahatsızlık olarak değiştirilmiştir (1, 35, 36). PB tanısı koyabilmek için, DSM III’ teki 3 haftalık bir

süre içinde en az 3 atak geçirme şeklindeki kriter DSM IV' te yer almamaktadır. Buna karşılık bir tek nöbet geçirilse bile, muhtemel bir atak beklentisi kriteri yeterli bulunmuştur.

DSM IV (1994)' te panik atağı ayrı bir sendrom olarak ele almış, panik atağın bir bozukluk olmadığı ve PB dışında birçok bozuklukta da görülebileceği özellikle belirtilmiştir (1).

DSM IV Panik Bozukluğu Tanı Kriterleri :

A- Aşağıdakilerden hem 1 hem de 2 vardır:

1. Yenileyen beklenmedik panik atakları
2. Ataklardan en az birinin bir ay süreyle ya da daha uzun bir süre aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası izler:

- Başka atakların da olacağına dair sürekli bir kaygı.

- Atağın yol açabilecekleri ya da sonuçları ile (örneğin kontrolü kaybetme, kalp krizi geçirme, çıldırma) ilgili olarak üzüntü duyma.

- Ataklarla ilgili olarak belirgin bir davranış değişikliği gösterme.

B- Agorafobinin olması veya olmaması

C- Bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun, (örneğin hipertiroidizmin) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

D- Panik atakları, sosyal fobi, özgül fobi, obsesif – kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu gibi, başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Agorafobinin olmaması, agorafobi olmadan panik bozukluğu; agorafobinin olması, agorafobi ile birlikte panik bozukluğu tanımlarını alır.

Panik ataklar birçok mental bozuklukta (depresif bozukluklar gibi) ve tıbbi durumlarda (madde yoksunluğu veya intoksikasyonu, feokromositoma, hipertitoidi, vb.) oluşabilmektedir. Bir panik atağın olması panik bozukluk tanısını gerektirmemektedir (33).

Zaman zaman panik atak geçiren ancak herhangi bir yardım gereksinimi duymayan kişilerin varlığı nedeniyle DSM-IV tanı ölçütlerinde panik atağı geçirmenin yanı sıra atağı izleyen nöbet geçirme kaygısı, nöbetler ve panik atağın sonuçlarından kaygı duyma gerekliliği, panik bozukluğun fenomenolojik tanımına eklenmiştir. Agorafobinin DSM-III tanı ölçütlerinde panik bozukluğu ile bir arada tartışılmasının çeşitli zorluklara neden olduğu ileri sürülmüştür. Agorafobinin diğer anksiyete bozukluklarıyla ya da panik ataklar olmaksızın tek başına görülebilmesi nedeniyle agorafobinin ICD-10 tanı çizelgesinde olduğu gibi ayrı sınıflanması gerektiği ileri sürülmüştür. Klein ve arkadaşları 1981 yılında agorafobinin yineleyen beklenmedik panik ataklara karşı sekonder geliştiğini ileri sürmüşlerdir (37). Avrupalı yazarların görüşü panik atakların, yalnızca panik bozukluğunun değil birçok bozukluğun değişebilen bir özelliği olduğudur. Agorafobik hastaların bir çoğu beklenmedik panik atak geçirdiklerini bildirirler, ancak %10'luk bir kısım panik atak bildirmez (38). Yeterli olmamak koşuluyla eldeki kanıtlar iki bozukluğun beraber sınıflanmasından yanadır (39). Agorafobinin ayrı bir tablo olmayıp, panik bozukluğunun daha ciddi bir çeşidi olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (40).

Epidemiolojik Catchment Area (ECA) çalışmasında panik bozukluğu olan hastaların %91'inin, agorafobili hastaların % 84'ünün ek komorbid bozuklukları olduğu görülmüştür (41). Komorbid tanılar genellikle depresyon ve diğer anksiyete bozukluklarıdır. Madde kullanımı ile ilgili eş tanı göreceli olarak nadirdir (42). Fobi ve major depresyonla yüksek eş tanı oranları bildirilmiştir.

Epidemiyoloji:

ABD' de yapılan ECA (Epidemiological Catchment Area) çalışmasında DSM III tanı kriterine göre PB' un yaşam boyu prevalansı % 1,7 (43), NCS (National Comorbidity Survey) çalışmasında ise DSM III R tanı kriterlerinde göre, PB' un yaşam boyu prevalansı % 3,5 bulunmuştur (44). Avrupada yapılan bazı çalışmalarda PB' un yaşam boyu prevalansı % 2,4; 6 aylık prevalansı ise % 1,1 ile % 3,1 arasında tespit edilmiştir (45). Ülkemizde ise Avcılarda 413 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada PB prevalansı % 1,2 olarak bulunmuştur (46).

PB hemen her yaşta başlayabilmekle beraber en fazla 20' li yaşların başlarında ve 30' lu yaşların ortalarında başlar. Kadınlarda erkeklere göre 2- 3 kata daha fazla görülür. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı azalır. 65 yaş üzerinde görülmesi çok nadirdir (47).

Etyoloji:

Anksiyete bozukluklarının etyolojisinde, anormal gen ekspresyonu, stres, travmatik yaşam olayları ve ayrılık anksiyetesinin yerinin olduğu ileri sürülmüştür.

Aile/genetik ile ilgili faktörler : Panik bozukluğu genetik geçişin en iyi gösterildiği anksiyete bozukluğudur. Etiyolojik araştırmalar panik bozukluğu olan kişilerin birinci ve ikinci derece akrabalarında 4-10 kat daha sık panik bozukluğunun bulunduğunu saptamışlardır. Panik bozukluğunda multifaktöryel, genetik heterojenite

gösteren, inkomplet penetrasyonlu tek loküslü otozomal dominant geçiş olduğu düşünülmektedir. Ancak bu geçiş panik bozukluğuna özgün değildir, diğer anksiyete bozukluklarında da aynı genetik geçiş söz konusudur. Tek yumurta ikizlerinde 4/13, çift yumurta ikizlerinde 0/16 konkordans saptanmıştır.

Kayıp, ayrılık anksiyetesi ve travmatik yaşam olayları : Panik bozukluğunun etyolojisine yönelik çalışmalarda, erken rastlanan ayrılık anksiyetesi, yaşanan gerçek kayıp ve ayrılıkların etiolojide yeri olabileceği ileri sürülmüştür. Tweed ve arkadaşları 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada 10 yaşın altında annesini kaybeden ya da ailesinden ayrılan kişilerde panik bozukluğu riskinin arttığını göstermişlerdir. Erken dönem ayrılık anksiyetesi ya da yaşanmış gerçek ayrılığın panik bozukluğun gidişi üzerine de etkisi olduğu gösterilmiştir. Tweed ve ark. 1989, Manfro ve ark. 1996 ve Noyes ve ark. 1990 yılında yayınladıkları çalışmalarında ölüm ya da başka nedenlerle bir anne, baba kaybının kötü gidişle önemli ölçüde bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (48,49,50).

Kayıp ya da stresin panik bozukluğunun başlamasıyla ilişkisi vardır (51). Düşük sosyoekonomik düzeyin, daha fazla stresli olaya maruz kalma için yatkınlık yarattığı bildirilmiştir (52,53).

Biyolojik faktörler : Panik bozukluğunun etyolojisini ortaya koymak amacıyla, aralarında adrenerjik, benzodiazepin, serotoninergik ve opiyat nörotransmitter sistemleri, kafein, laktat ve CO₂'e anksiyojenik cevap modelleri ve beyin görüntüleme yöntemleriyle "Locus cereleus" tutulumu araştırmasının bulunduğu biyolojik sistemler incelenmiştir.

Beyin görüntüleme incelemelerinde panik bozukluğu hastalarında strese karşı anormal serebral vasküler yanıt olduğu ve normal kontrol olgularına göre hipokapnik solunuma aşırı vazokonstriktör yanıt oluştuğu gösterilmiştir.

Sodyum laktat infüzyonunun 2/3 hastada panik atakları indüklediğinin 1967 yılında gösterilmesini takiben, noradrenerjik stimulan Yohimbin'in, CO₂, solunum stimulanı Doxapram ve kolesistokininin de panik atakları uyardığı gösterilmiştir (54, 55).

Noradrenerjik sistem : Panik bozukluğu etyolojisinde noradrenerjik sistemin rolünün olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında en fazla noradrenerjik nöron içeren beyin bölgesi olan Locus ceruleus'un uyarılması belirgin anksiyeteye yol açar. Bu bölgenin çıkarılması ise korkutucu durumlarla karşılaşıldığında korku yanıtını azaltır. Ek olarak hayvanlarda Locus ceruleus ateşleme yanıtını arttıran ilaçlar insanlarda anksiyeteyi artırırken, Locus ceruleus ateşleme eşliğini yükselten ilaçlar anksiyolitik etki göstermektedir.

Presinaptik alfa-2 agonisti Klonidin'in anksiyeteyi bastırıcı etkisi ve yine aynı reseptörün antagonisti olan ve Locus ceruleus'u tutuşturduğu düşünülen Yohimbin'in paniğe benzer şekilde anksiyete çıkarması, kan basıncı ve plazma norepinefrin metaboliti olan MHPG seviyesini panik bozukluğu olan hastalarda, sağlıklı bireylere kıyasla yükseltmesi de bu sistemin olaya katıldığına kanıtlardır.

Gaba sistemi : Yüksek potensli benzodiazepinler Alprazolam ve Klonezapam'ın panik bozukluğunda etkili olması bu sistemin hastalıkta rolü olduğunu düşündürmektedir. Orta beyin-pons sisteminde bulunan GABA-erjik nöronlarca düzenlenen sakkadik göz hareketlerinin panik bozukluğu olan hastalarda azalmış

duyarlılık göstermesi de GABA-erjik sistemin işe karıştığının diğer bir kanıtıdır. Panik atakları uyardığı bilinen CO₂, GABA sistemi tonusu üzerine de etkilidir.

Benzodiazepin antagonisti Flumenazil bazı panik bozukluğu olan hastalarda panik atak ve anksiyeteyi uyarabilir.

Serotonin sistemi : Serotonin nöronları Raphe nucleusundan köken alırlar ve Raphe nukleusu tehlike durumu yanıtını düzenler. Serotoninerjik ilaçların anksiyeteyi tedavi ettiğinin gösterilmesi bu sistemin patogeneizde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Serotonin hem agonisti hem de antagonisti olarak karışık etki gösteren M-Chloro-Phenil-Piperazine (MCP) panik bozukluğu olan hastalarda anksiyete yanıtı ortaya çıkarabilir. Ayrıca SSRI'ların tedavide başarılı olabilmesi, serotoninin panik bozukluğu patogenezinde daha karmaşık ve birden çok basamakta etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer faktörler : Nöropeptitler panik bozukluğu oluşum mekanizmasında giderek daha fazla dikkati üzerlerine toplamaktadırlar. Kolesistokinin (CCK) sağlıklı bireylerde olduğu gibi panik bozukluğu olan hastalarda da anksiyojeniktir. Nöropeptit-Y hayvanlarda anksiyolitik olmakla birlikte insanlarda etkisi henüz çalışılmamıştır.

Opiyat ve adrenerjik sistem arası etkileşimler Yohimbin ve bir opiyat antagonisti olan Naloxan kullanılarak çalışılmıştır. Her iki ajanın kombinasyonu anksiyete semptomlarını ve plazma kortizol seviyesini arttırmada sinerjik etki göstermiştir. Bu da Locus ceruleus, amigdala, serebral korteks ve hipotalamusta opiat-noradrenerjik etkileşimlerin olduğunu düşündürmektedir.

Kafein panik bozukluğu olan hastalarda kontrol grubu bireylere göre daha fazla karışık anksiyete semptomlarını uyarmaktadır. Bu nedenle panik bozukluğu olan hastalar

genellikle kafein kullanımından sakınırlar. Kafeinin olası anksiyete uyarıcı etkisi, asetilkolin, norepinefrin ve Locus ceruleus ve diğer nöronlarda ateşleme fenomeni üzerinde düzenleyici rol oynayan santral adenozin reseptörleri üzerinde olan etkisine bağlıdır.

Davranış teorileri: Davranış teorileri anksiyetenin aile örneklerinden yada klasik şartlanma yoluyla öğrenilmiş bir davranış olduğunu ileri sürer. Panik bozukluğu ve agorafobiye klasik koşullanma modeli yaklaşımında; nötral bir eylem olan araba kullanımı ile daha önce aynı durumda yaşanan bir panik atak gibi fobik bir uyarının eşleşmesi, fobik uyarı olmaksızın nötral uyarımdan kaçınmayla sonuçlanır. Panik bozukluğunun diğer bir açıklamasına göre; panik bozukluğu olan hastaların düşünceleri, bedensel semptomları ve bu semptomların katastrofik yorumları arasında bağlantı vardır (56).

Psikoanalitik teoriler : Psikoanalitik teoriler panik atakların, anksiyete doğuran uyarılara karşı kullanılan savunma düzeneklerinin başarısızlıkla sonuçlanması sonucunda oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. İlimli bir sinyal anksiyete, algılanan fiziksel semptomlarla birlikte üstesinden gelinemeyen bir panik atağa dönüşür. Agorafobide ise analitik teori çocuklukta bir aile üyesinin kaybı ve ayrılık anksiyetesinin varlığının etkilerine dikkat çeker. Halka açık bir alanda yalnız kalmak çocuklukta yaşanan terk edilme anksiyetesini yeniden yaşatır. Kullanılan savunma düzenekleri başlıca bastırma, yer değiştirme, kaçınma ve sembolizasyondur. Travmatik ayrılık sinir sisteminin gelişimini etkileyerek strese daha duyarlı hale getiriyor olabilir. Birçok hasta panik atağın hiçbir duygusal yük olmadan aniden durup dururken olduğunu ifade etse de

derinlemesine yapılan bir analitik görüşmede panik atağı tetikleyen açık psikolojik faktörler saptanabilir.

Stresli yaşam olaylarının nörofizyolojik değişiklikler oluşturduğu hipotezi bir dizi ikiz çalışmasından destek bulmuştur. Araştırma bulguları panik bozukluğunun 17 yaş öncesinde aileden ayrılma ve aileden birinin ölümünü yaşamayla kuvvetli bir ilişkinin bulunduğunu göstermiştir. Yaşamın erken dönemlerinde anneden ayrılma, babadan ayrılmaya göre daha fazla panik bozukluğu gelişmesiyle sonuçlanmaktadır. Panik ataklar stresli yaşam olaylarının bilinçdışı etkilerini içermektedir ve panik atakların patogenezi psikolojik reaksiyonların tetiklediği nörofizyolojik faktörlerle ilişkilidir.

BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk, (iki uçlu bozukluk ya da daha önceki ismi ile, psikoz manyak depresif) belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif manik ya da her ikisini de kapsayan karma epizodlarla giden ve bu epizodlar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline dönebildiği, kronik seyirli ve epizodlarla seyreden bir duygulanım bozukluğunu tanımlar. Bipolar bozukluğun genel popülasyonda yaşam boyu prevalansı, çeşitli çalışmalarda % 0,5 – 1,5 arasında değişmektedir. Önemli tedavi gerektiren bipolar bozukluk, olguların büyük bir kısmında hem kişiye, hem ailesine sosyal ve mesleki yükler getirir (57, 58, 59, 60).

Bipolar bozukluğun DSM IV TR sınıflandırması (2000):

1. Bipolar I ve bipolar II bozukluk
2. Siklotimik bozukluk
3. Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk

DSM IV' e göre bipolar bozukluk özgül bir belirti ölçütleri dizisi ile tanımlanır. Bipolar bozukluk tip I, en az bir manik ya da karışık atağın varlığını ya da öyküsünü gerektirir. Tipik olarak manik atağı olan hasta, major depresif atak da geçirirken, bipolar I bozukluk tanısı, bir manik atak geçirmiş ve geçmişte major depresif atak geçirmemiş hastalarda konulabilir. Bipolar II bozukluk, bipolar I bozukluktan manik atak bulunmayan hipomani varlığı ile ayrılır. Hipomani atakları kısa süreli olmaları (en az 1 hafta yerine 4 gün) ve daha az şiddetteki bozukluğa (sosyal ya da mesleki işlevlerde belirgin bozulmaya, psikiyatrik nedenlerle hastaneye yatışa, ya da psikotik özelliklere yol açmayacak kadar az etkili) neden olmaları ile maniden ayrılır. DSM IV major depresyon ölçütlerini karşılamayan depresif ataklar ve hipomani ile görülen iki uçlu bir bozukluk yelpazesine ait siklotimiye de içerir.

Bipolar bozukluğun etyolojisi kesin olarak gösterilmemiştir. Aile çalışmaları, bağlantı (kromozm 4p üzerinde dopamin reseptörü D5 geni ile alfa 2 reseptör geni arasında bağlantı olduğu) çalışmaları (61), kromozom çalışmaları (x kromozomu üzerinde yerleşmiş faktör 9) (62), serotonin taşıyıcısı ile ilgili çalışmalar, triptofan hidroksilaz gen çalışmaları ve antipasyon fenomeni (63) ile genetik etkenler ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Bipolar hastalarla yapılan aile çalışmaları hastalığın genetik temelleri olduğunu göstermektedir. Bipolar 1 bozukluğu olan kişilerin 1. derecede akrabalarında bipolar bozukluk riski % 4.5, uipolar bozukluk oranı ise daha yüksek olarak %14.8 dir (64). Ayrıca nörotrasmıter çalışmaları (noradrenerjik, .serotinerjik, dopaminerjik, GABA sistemleri ile); iyon sistemleri (sodyum, kalsiyum) ile ilgili çalışmalarda bipolar bozuklukla ilgili etyolojik çalışmalar yer almaktadır (63). Epidemiyolojik çalışmalar ve ikiz çalışmaları bipolar bozukluğun kalıtsal bir hastalık

olduğunu kuvvetle destekler. Bipolar bozukluğu olan hastaların birinci derecede akrabalarında mood bozukluğu, psikiyatrik hastalığı olmayan kontrol gruplarının yakınlarına göre belirgin şekilde daha fazladır.

Bipolar I bozukluk erişkin popülasyonun %0.8'ini etkiler. Kültürel ve etnik grup arasında fark yoktur. Bipolar I bozukluk her iki cinste de eşittir. Bipolar II bozukluk ise klasik bilgi olarak kadınlarda daha fazladır ve toplumun % 0,5' ini etkilemektedir. Ancak bugün için toplanan bilgiler, bipolar II bozukluğun, bipolar I' den daha yaygın olduğunu göstermektedir. Bu hastalar tipik olarak major depresyon şikayeti ile başvururlar ve araştırma sonunda hipomanik dönem öyküleri ortaya çıkar. Kesin tanı hastanın belleğine ve hekimlerin hipomanik dönemlerin varlığını titizlikle sorgulayıp sorgulamadığına ve daha da önemlisi, bu tarz soruları yanıtlayacak hasta yakınlarının olup olmadığına bağlıdır. Bundan ötürü, bipolar II bozukluk oranları yakın geçmişe kadar gerçeği yansıtmamakta idi. Simpson ve ark., bipolar II' nin bipolar bozukluğun en yaygın fenotipi olabileceğini öne sürmüşlerdir (65).

ECA çalışmasında bipolar bozukluk için, ortalama başlangıç yaşı 21 olarak saptanmıştır. Başlangıç yaşını araştıran diğer çalışmalara bakıldığında, başlangıç yaşının 5 yıllık periyodlara bölüdüğü görülmektedir. İlk semptomlar 15 – 19 yaş arası başlar, onu 20 – 24 yaş arası izler. İlk başlangıç yaşı ile tedavi veya hastaneye yatma yaşı arasında 5 – 10 yıllık bir süre vardır. 15 yaş altındaki mani hakkında daha az çalışma mevcuttur. Bu grupta bipolar bozukluğun tanısı, atipik özellikleri ve çocuklarda hiperaktif bozukluk birlikteliği yüzünden zor olmaktadır. Bu nedenle bipolar bozukluğun gerçek başlangıç yaşı halen belirsizdir. Maninin 60 yaşından sonra ortaya çıkması çok az bir ihtimaldir ve ailesel öykü ile ilgilidir. 60 yaşından sonra ortaya çıkan maniye büyük

oranda stroke veya diğ er santral sinir sistemi hastalıkları gibi genel tıbbi durumlar neden olur (66).

Bipolar bozukluğ u olan hastaların % 28' inde epizodlar mevsimsel özellikler gösterir. Erkeklerde manik epizodlar daha sık, kadınlarda ise depresif epizodlar daha sıktır. İlk başlangıç epizodu erkeklerde daha çok manik, kadınlarda ise daha çok depresyondur. Kadınlar daha fazla karma epizod yaşamaktadır (63).

Spektrum Kavramı:

Spektrum sözcük anlamıyla renkler yelpazesi anlamına gelir. Bir özelliğ in çevresinde küçük bazı farklılıklarla yan yana yer alan benzer özellikleri tanımlamak için kullanılır. Bir hastalık spektrumundan söz ettiğ imizde kastedilende, aslında farklı klinik antiteler olan bazı hastalıkların birbirleriyle benzerlikleri yada yakınlıklarıdır. Böyle bir yakınlığı kanıtlamak, iki tanı grubunun birbirleriyle benzerliğ ini ortaya koymak, aynı aileden olduklarını kanıtlamak için geçerli yollar olarak;

- a) Klinik tablonun benzerliğ i
- b) İki hastalığ ın sıklıkla beraber gözükmesi
- c) Genetik benzerliklerin saptanabilmesi
- d) Aynı tedaviye yanıt verebilmesi

ile açıklanmaya çalışılmaktadır.(67)

Ünipolar - bipolar ayrımı arada kalan pek çok affektif durumu tanımsız bırakmıştır.(68). Yakın zamanda bazı araştırmacılar, iki uçlu bozukluk ölçütlerini çeşitli yollarla genişletmeyi önermişlerdir. Örneğ in farklı belirtiler görülmesine rağmen, tanının çocukluk durumlarını kapsayacak şekilde genişletilmesini (69) süre ölçütünün eşik

değerin altındaki durumları da içerecek kadar esnetilmesini (5, 70) ve daha genel olarak iki uçlu bozukluk yelpazesinde daha geniş bir alanın kapsamasını önermişlerdir(4).

Akiskal genel olarak toplumun % 4-5' inin geniş bipolar spektruma dahil olduğunun, bu spektrumda da depresif fenomenolojinin baskın olduğunu, bipolar özelliklerin daha sessiz kaldığını belirtir. Bu sayılar, iki uçlu bozukluğun toplumdaki bilinen genel insidansı (% 1 – 1.6) ile karşıtlık gösterir. Akiskal, bipolar spektrumu içerisinde, mani, hipomanilerle giden yineleyici depresyonlar (süresine bakılmaksızın), farmakoloji ile ortaya çıkmış hipomani, hipertimik ve siklotimik mizaçla ilgili depresyonlar, ailelerinde bipolar öyküsü olan yineleyici depresyonlar ya da lityuma yanıt veren döngüsel depresyonlar, aynı zamanda sınırdaki kişilik bozukluğu olan olguların önemli oranının ve alkol kötüye kullanımı olan birçok olgunun da bipolar spektrumunda olması gerektiğini tartışmaktadır.

Bipolar bozukluk spektrumu adı verilen bu spektrumun bir ucunda, psikotik özellikli mani yer alırken, diğer bir ucunda afektif hipertimik mizaç yer almaktadır. Sonuçta tek uçlu iki uçlu ayrımı gibi spektrumda anlamaya yönelik bir klinik sınıflamadır.

Akiskal' in bipolar bozukluk alt tiplerini sınıflandırması:

1. Bipolar I bozukluk: En az bir manik epizodun varlığı gereklidir.
2. Bipolar II bozukluk: Tekrarlayıcı spontan hipomanik ve depresif epizodlar vardır.
Bipolar II' nin de tekrarlayıcı, kısa, hipomani, siklotimi ve depresyon atakları gibi çeşitli varyantları vardır.
3. Silik bipolarite: Hipertimik mizaç ve ailede bipolar öyküsü vardır.

4. Bipolar III: Antidepresan ilaçlarla hipomanik nöbet izlenen depresif hastalardır. Bu ilaçları kullanan hastaların, yaklaşık % 10' u böyle epizodlarla karşılaşmaktadır (71).
5. Disforik mani: Mani belirtilerine en az iki depresif belirti eşlik eder.
6. Spontan hipomani: 1 – 3 gün süren ve 4 günden kısa olan hipomanik ataklardır.
7. Ünipolar depresyon: Hipomani, siklotimi, hipertimik bozukluk ya da bipolar aile öyküsü olmayan depresif hastalardır.

Bu alt başlıklar arasında en çok üzerinde durulan ve en duyarlı olduğu iddia edilen (duyarlık % 32; özgülük % 100) başlık, bipolar III, yani antidepresan ilaç kullanımı ile ortaya çıkan farmakolojik mani / hipomanidir (72). Akiskal, prospektif klinik izlem sırasında, antidepresan ilaçlara bağlı mani / hipomani bulunan hastaların hemen hemen tümünün, aylar veya yıllar içerisinde spontan mani veya hipomani haline ilerleme gösterdiklerini ortaya çıkarmıştır (72). Diğer çalışmalar da antidepresana bağlı mani / hipomani gösteren hastaların bipolar spektrum içerisinde değerlendirilmesini tavsiye etmişlerdir (73, 74). Dolayısı ile, antidepresan bağlı mani veya hipomani bulunması, bipolar bozukluk şüphesini yansıtmaktadır. Antidepresan kullanımı ile ilişkili hipomani, yalnızca major depresyonlarla sınırlı değildir. Distimik hastaların üçte birinde (65), sosyal fobi, OKB ve PB olan hastaların % 10 – 30 kadarında ortaya çıkmaktadır (3, 75). Bu da olguların çok azında soft bipolaritenin panik ataklar, sosyal anksiyete ya da takıntılarla kendini gösterebileceğini düşündürmektedir. Antidepresan tedavi ile, hipomanik döneme girmeleri, bu hastalardaki bipolaritenin ilk kanıtı sayılabilir (65).

AFEKTİF TEMPERAMENT

Mizaç, halk arasında kullanılan biçimi ile huy “tempereman” ifade eder. Temperament Latince karışım anlamına gelen temperare sözcüğünden ingilizceye

geçmiştir. Tanım olarak yapısal, genetik, biyolojik temele dayanan tavır ve davranışları ifade eder. Karakter ise eski Yunanca’ da da nakşedilmiş anlamına gelen “characteria” sözcüğünden türemiş olup, insanın yetiştiği aile çevresinden kaynaklanan öğrenilmiş tavır ve davranışlara karşılık gelmektedir. Kişilik de Latince maske demek olan “persona” dan türemiş, “personality” sözcüğünün Türkçe karşılığıdır. Davranışsal, psikolojik özelliklerin doğuştan gelen belirleyicileri ile sonradan kazanılanların ortaklaşa oluşturduğu yapı olarak tanımlanmaktadır (76). Birçok yazar kişiliğin mizaç, karakter ve zekadan oluştuğuna katılmaktadır. Mizaçın biyolojik, karakterin sosyal ve kültürel katkılarından bahsedilirken, zekanın hem yapısal, hem de sosyal özellikleri ile kişiliğin her fonksiyonunda değişiklik yaptığı vurgulanmaktadır (77). Yani bir arada yetiştirilen çocukların paylaştığı çevresel faktörler, kişiliğin birkaç yönüne etki etse de temel mizaç üzerine etki çok az ya da yoktur.

Kraepelin (1921) ilk olarak duygudurum bozuklukları ile en çok ilişkilendirilen dört temel mizacı tanımlamıştır. Öyle ki iki uçlu duygudurum bozukluğu vakaları, hastalık sonrası normale değil, mevcut, temel mizaç özelliklerine dönerler (78).

Bipolaritenin gelişimsel yanyolları olarak da temsil edilen mizaç özelliklerinden:

1. Depresif; genel popülasyonda % 3 – 6
2. Hipertimik; % 4 – 8
3. Siklotimik; % 4 – 6
4. İrritabl; % 2 oranında gözlenir.

- Depresif Mizaç:

- Karamsar, kötümser, eğlenemeyen

- Sessiz, pasif, kararsız
- Aşırı eleştirel, şikayetlenen, şüpheli
- Kara kara düşünen, endişeye kapılan
- Dürüst, titiz, sorumluluk sahibi
- Özeleştiride, kendini kınama ve suçlamada aşırıya kaçan
- Kendini küçümseyen, yetersizlik düşünceleri olan
- Hipertimik Mizaç:
 - Coşkulu, aşırı iyimser, neşeli
 - Saf, kendisi ile öğünen, kendinden emin, grandiyöz
 - Tasarılarla dolu, tutumsuz, arsız, edepsiz
 - Aşırı konuşkan, sıcakkanlı, insancıl, dışadönük
 - Başkalarının işine karışan, pervasız, ihtiyatsız, işgüzar
 - Ketlenmeyen, uyaran arıyan
- Siklotimik Mizaç: Birfazdan ötekine kayan iki grup olarak tanımlanır;
 - Aşırı uykulu / aşırı uyanık
 - İçedönük / engellenemeyen insan arayışında olan
 - Tembel / aşırı huzursuz hareketli
 - Az konuşan / aşırı konuşan
 - Gözüyaşlı / şakacı, sözcük oyunları yapan
 - Bitkin, halsiz / canlı öforik
 - Donuk / zevke düşkün
 - Zihinsel yavaşlığı gözlenen / keskin yaratıcı düşünen
 - Kendine güveni az olan / aşırı güvenen

- Kötümser / iyimser
- İrritabl Mizaç:
 - Dargın, küskün, huysuz, öfke patlamalarına yatkın
 - Yoğun duygusallık yaşayan
 - Disforik, huzursuz
 - Sırnaşık
 - Mizahtan yoksun şakalar yapan
 - Aşırı eleştirel, aşırı yakınan
 - Olumsuz yönlere odaklanan
 - Derin düşünme eğiliminde olan

Mizaç ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki çeşitli şekillerde ele alınabilir: 1. Kraepelin' in varsayımına benzer şekilde kimi duygulanım mizaç özellikleri, duygudurum bozukluklarının alt sendromal ya da alt duygulanım belirtilerini tanımlar. 2. Duygudurum hastalık dönemi belirtilerinin görünümünü renklendirir. 3. Duygulanım mizacı, duygudurum hastalık dönemine yol açmaz, ama dönemin şiddetine etki eder. 4. Duygudurum bozukluğunun varlığı, kişilik ya da mizacı değiştirir (79, 80, 81, 82).

Bipolar II' nin depresif bir mizaç yapısından çok, siklotimik veya hipertimik temelleri üzerinde durulur. Ancak, bipolaritenin önemli bir özelliği, mizacın tam tersi epizodun gelişmesidir (siklotimi / hipertimi varlığında depresif epizod). Bu bipolar II depresyonlardaki karma özellikleri açıklar niteliktedir (83).

İrritabl mizaç özellikleri gösteren bazı kız ergenlerin aşırı emosyonel dengesizlikler gösterdiği ve bugün için sınır kişilik bozukluğu olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir.

Ayrıca Akiskal tarafından “duyarlı / anksiyöz” mizaç özelliklerinin de olduğu ve bunların da histeroid disforik ve atipik depresif bozukluklarla devamlılık içinde olduğu belirtilmiştir (83). Çoğunlukla kadınlarda gözlenen yoğun duygusal tepkisellik, değişkenlik ve atipik özelliklerle giden depresyon alt grubudur (84).

KOMORBİDİTE

Komorbidite, belli bir zaman periyodu içinde, bir kişide, birden fazla hastalığın birlikte bulunması anlamına gelir. Psikiyatrik araştırmalarda standardize kriterlerin ilerlemesi, farklı tanısal kategorilerin tarif edilmesi ve yapılandırılmış testlerin tanımlanması, komorbiditelerin doğası, etkileri ve yaygınlığı üzerine pek çok çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Gerek klinik içi ve gerekse toplum içi örnekler üzerinde yapılan araştırmalar psikiyatrik bozukluklarda komorbiditenin çok yaygın olduğunu bildirmektedir.(85) Komorbidite oranları Epidemiyolojik Alan Çalışmasında % 54 iken, ABD Ulusal Komorbidite Çalışmasında (NCS) % 56 ve Hollanda Ruh Sağlığı ve İnsidans Çalışmasında % 45 olarak belirlenmiş,komorbidite prevalansının tek bir bozukluğa ait prevalanstan daha sık olduğu bildirilmiştir.(86) Bu araştırmalardaki komorbidite oranları tek tek bozukluklar karşılaştırılarak incelendiğinde, tüm psikiyatrik hastalıkların yaşam boyu yaygınlıkları ile eş hastalanma oranları arasında pozitif bir bağlantı olduğu görülmektedir.Ayrıca şu genel sonuçlar çıkmaktadır. a) Bir bozukluk grubu içindeki bozukluklarda eş tanı oranları başka bir bozuklukla aralarındaki eş tanı oranlarından daha yüksektir. Örneğin duygulanım bozukluklarında komorbidite oranları anksiyete bozukluklarıyla aralarındaki komorbidite oranlarından daha yüksektir. b) Duygulanım bozuklukları ve anksiyete bozuklukları aralarında en yüksek eşanlı durum bulunan bozukluklardır. c) Klinik örneklerde duygulanım bozuklukları ve anksiyete

bozuklukları ile madde kötüye kullanımı arasında yüksek eş tanı oranları bildirilmiş olmasına rağmen alan araştırmalarında bu oran daha düşük çıkmıştır.

Hem sağaltım araştırmalarında hemde alan araştırmalarından anlaşıldığına göre , komormid durumlar saf tanıli durumlara göre daha süreğen bir gidiş göstermektedir. Örneğin NCS’de komormid durumlar ile bozukluğun şiddetini gösteren daha yüksek yardım arama davranışı daha yüksek ilaç kullanımı ve süregenleşme ilişkili bulunmuştur.

Komorbidite fenomenine yaklaşımda primer, sekonder ayrımının kullanılması önemlidir. Bu ayırım başlangıçta Washington Üniversitesi grubu tarafından, kronoloji göz önüne alınarak yapılmıştır. Primer, sekonder ayrımının 3 kullanım biçimi vardır (87):

1. Kronolojiye bağlı olan kriterdir. Bu kullanımda primer durumlar zamansal olarak ilk ortaya çıkan durumlardır.
2. Genel medikal sınıflandırma sisteminde, primer, sekonder ayrımı sebeple ilişkilidir. Sekonder durumlar genellikle bir sebebe bağlı olarak ortaya çıkarlar. Bu durum tanı ve tedavinin planlanmasında önem kazanır. DSM III-R, bu temelde bir primer, sekonder ayrımını göz önüne alır. Örneğiğn organik bir neden klinik sendromla ilişkili ise, DSM III-R’ de organik anksiyete bozukluğu, organik mizaç bozukluğu gibi tanılar konulur.
3. Baskın olan klinik özelliğe göre bir ayırımdır. Bu ayırımda klinisyenin hangi klinik durumun daha önde olduğuna ilişkin kanaati öne çıkar. Bu yaklaşım bilhassa tedavi için önemlidir. Araştırmalarda ise daha az kabul görür.

Yakın dönem çalışmaları iki tip komorbitide kavramından söz etmektedir:

1. Homotipik komorbitide:Aynı tanısal grup içinde ,iki farklı bozukluğun eş zamanlı olarak bir arada bulunmasıdır.(örn.esrar ve alkol kullanımı)

2. Heterotipik komorbidite :Farklı tanısal gruplar içinde iki farklı tanı grubuna ait bozukluğun eş zamanlı olarak bir arada bulunmasıdır (şizofreni ve madde kullanım bozukluğu gibi) (88).

17. yüzyıldan bu yana tıpta her hastada tek bir tanının bulunabileceği inancı egemendi. Psikiyatrik tanımlar “herhangi bir tanının hiyerarşide daha yüksek konumdaki bütün bozuklukların belirtilerini dışladığı, daha düşük konumdaki bütün bozuklukların belirtilerini kapsadığı” bir hiyerarşiye göre sıralanırlar (88)

DSM IV’ün eksen 1 de çoklu tanımlara izin vermesi,psikiyatrik eş tanımlık üzerine bir çok çalışmanın yolunu açmıştır.Ne varki DSM IV hiyerarşik olarak daha aşağı sıradaki bir bozukluğun daha yukarıdaki bir bozukluk tarafından daha iyi açıklanamaz koşulunu getirmiş ancak bunun nasıl belirleneceğine ilişkin bir yol göstermemiştir.

Anksiyete bozuklukları ile bipolar bozukluk arasındaki komorbidite:

Artan sayıda epidemiyolojik çalışma, bipolar bozukluğun anksiyete bozukluğu ile, genel popülasyonda görülen oranın çok üstünde bir birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur (5, 8, 89, 90). Örneğin ECA (Epidemiologic Catchment Area) çalışmasında, bipolar 1 ve 2 hastaların bulunduğu bir grupta hastaların % 21’ i ömürboyu PB, % 21’ i ömürboyu OKB’ e sahip idi. Genel popülasyonda ise bu oran % 0,8 ile % 2,6 olarak bulunmuştur (91). National Comorbidity Survey’ de ömürboyu bipolar 1 bozukluğu kriterlerini karşılayan kişilerin % 92,9’ u aynı zamanda ömürboyu anksiyete kriterlerini de karşılamıştır. Bu oran genel popülasyon sorgulamasında % 24,9 olarak bulunmuştur (44, 92). Macaristan’ da son zamanlarda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, bipolar bozukluğunun, GAB, PB ve özgül fobi için artmış bir risk oluşturduğu saptanmıştır (90). İsviçre’ de DSM IV’ e göre hipomani ve kısa süreli hipomani için yapılan bir

epidemiyolojik çalışmada, hipomaninin bütün subgrupları ile DSM IV anksiyete bozuklukları (özellikle de PB ve SF) ile önemli bir birliktelik olduğu tespit edilmiştir (5). Tarihsel olarak ünipolar depresyon ile anksiyete bozukluğu ilişkisi, bipolar bozukluk ile anksiyete bozukluğu ilişkisine oranla çok daha fazla dikkat çekmiştir (93,94). Ancak bazı çalışmalar, bu komorbiditenin, bipolar bozuklukta, ünipolar depresyona oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir (89).

Afektif bozukluklar ile diğer çeşitli anksiyete bozuklukları arasındaki birliktelik, çeşitli klinik, ailesel ve epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Avrupa ve ABD' de 5 merkezde yapılan, toplam 23160 hastayı içeren, çokmerkezli bir çalışmada, afektif bozuklukları (özellikle major depresyon) ile anksiyete bozuklukları arasında yüksek oranda bir birliktelik bulunduğu tespit edilmiştir (% 14,9). Bu birliktelik özellikle panik bozukluk (PB) (% 30) ve sosyal fobi (SF) (% 18,2) için daha fazla geçerlidir.

Bipolar bozukluk ile anksiyete bozukluğu arasındaki birliktelik en az 3 model ile açıklanabilir. Birincisinde bipolar ve anksiyete bozuklukları patofizyolojik olarak farklı antitelerdir. Aynı hastada birlikte bulunmaları şans ile ilgilidir, çünkü her ikisi de en yaygın psikiyatrik hastalıklardandır. İkinci modelde bu iki hastalık patofizyolojik olarak farklı antiteler olmasına karşın, birbirleri ile ilişkili bozukluklardır. Üçüncü modelde bu iki bozukluğun birlikte olması, ikisinin de afektif disregülasyonun aynı temel patofizyolojisini paylaştıkları içindir. Bu yüzden de altta yatan benzer anomalinin manifestasyonları olarak değerlendirilebilirler (89).

Birinci model, yüksek derecede komorbid anksiyete bozukluğu olan bipolar hastaların lityum tedavisine daha az yanıt vermeleri durumu ile kısmen desteklenebilir (94, 95). Benzodiazepinler de bu hastalarda uzun dönem mood stabilize edici ajan olarak

başarılı değildirler. Bu durumun da birinci teoriyi kısmen destekleyebileceği söylenebilir (96). Bununla birlikte epidemiyolojik çalışmalar, bu teoriyi desteklememektedir. Çünkü, bu iki hastalığın birliktelik oranı, şans ile olabilecek düzeyin çok üstündedir (5, 8, 44, 89, 90). Ayrıca genetik çalışmalarla da bu iki hastalık arasında bir link olabileceği (PB ile BB arasında) iddia edilmiştir (97).

İkinci model, yukarıdaki bahsedilen epidemiyolojik ve genetik çalışmalar ile desteklenmektedir. Bu iki hastalığın yüksek noradrenerjik ve dopaminerjik aktivite gibi biyolojik mekanizmaları da bu teoriyi desteklemektedir.

Üçüncü modeli destekleyen çalışma ise, genel anksiyetenin, diğer anksiyete bozuklukları gibi, mikst durumlarda ve disforik manide yaygın olarak bulunmuş olmasıdır (8). Bu model, yüksek anksiyete dereceli maninin lityum tedavisine olan zayıf cevabını da açıklayabilir (98). Bu model ayrıca, antidepresan kullanımı ile mani veya hipomaninin ortaya çıkışını da açıklayabilir (3, 75). Gerçekten de bazı otoriteler, antidepresanlar ile hipomani cevabı veren anksiyete bozukluklarının da, siklotimik veya anksiyöz temperament veya interpersonal sensitivity gibi bazı belirli temperament özellikleri ile beraber, bipolar spektrum içinde değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmektedirler (3, 75, 79).

Şu anda bu üç modelden hangisinin doğru olduğunu söylemek imkansız görünmektedir. Belki her 3 modelin de farklı hastalarda doğru olabileceği, bu konunun ancak ileri genetik çalışmalar ile daha iyi aydınlanabileceği düşünülmektedir.

Önceki çalışmalar, anksiyete bozukluklarının komorbiditesi için, geniş ölçüde, major depresyon ve anksiyete bozukluklarına odaklanmıştır. Bipolar komorbidite ise etraflıca incelenmemiş olup, son yıllarda daha çok ilgi çekmeye başlamıştır. Klinik

çalışmalar, hasta seçimine bağlı olarak (önde gelen tanı, poliklinik hastaları, yatan hastalar, psikiyatri kliniği veya genel hastane hastaları vs gibi), farklılıklar gösteren komorbidite oranları bildirmektedir. Bu farklılık, metodolojiden de etkilenmektedir (incelenen klinik durumların sayısı, tanısal enstrumanlar, izlem periyodu vs. gibi).

Anksiyete bozukluklu hastalarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda bipolar bozukluk komorbiditesinin ihmal edilmesinin nedenleri olarak, bipolar II bozukluğun yanlışlıkla ünipolar veya personalite bozukluğu olarak değerlendirilmesi ve yeterli yapılandırılmış görüşmelerin bulunmaması gösterilmektedir (4, 5).

Anksiyete bozukluğu ile bipolar bozukluk birlikteliği hakkındaki bilgi yetersizliği, bu hastaların tedavi seçimine de olumsuz etki yaratmaktadır. Anksiyete bozuklukları genellikle antidepresanlarla tedavi edilmekte, bu da hipomaniyi tetikleyebilmektedir. Diğer taraftan klasik nöroleptikler gibi antimanik ajanlar, anksiyöz, fobik ve obsesif – kompulsif semptomatolojiyi tetikleyebilmekte veya interepisodik - residüel kronisiteye yol açabilmektedir (6, 7).

Sonuç olarak, komorbiditenin doğru değerlendirilmesi, tanı, prognoz ve tedavi açısından önem taşır. PB ve OKB hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek oranda afektif bozukluklar prevalansı bildirmektedir, Ancak, metodolojik sınırlamalar ve örneklerin seçimindeki sorunlar nedeniyle, çeşitli anksiyete bozuklukları arasında klinik olarak anlamlı farklılıklar olup olmadığı ve afektif bozukluklar ile olan birlikteliğin herhangi bir özelliğinin olup olmadığı tam olarak açık değildir. Bu nedenle, anksiyete bozukluklarında bipolar bağlantının, daha ileri araştırmalar yapılmasını gerektirdiği öne sürülmektedir (3).

GEREÇ VE YÖNTEM:

Mayıs – Aralık 2005 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi ayaktan tedavi ünitesine primer şikayet olarak OKB veya PB yakınmaları ile başvuran, ayaktan ve yatarak tedavi görmekte olan, DSM IV kriterlerine göre, OKB veya PB tanısı almış hastalar arasından, gelişigüzel örnekleme yöntemi ile 44 OKB ve 42 PB hastası olarak toplam 86 hasta çalışmaya alındı. Görüşmelerin tümünü araştırmacı yaptı. Hastalar çalışmaya alınmadan önce, çalışma hakkında bilgilendirildi ve rızası alındı.

İçerme Kriterleri:

1. 18 – 64 yaş arası
2. DSM IV tanı kriterlerine göre, panik bozukluk veya obsesif – kompulsif bozukluk tanısı almış olmak.
3. Bilgilendirme sonucunda çalışmaya katılmayı kabul etmek.

Dışlama Kriterleri:

1. Geçerli tanı temelinde hasta gruplarının ayrımını kesinleştirmek amacı ile, son 6 ay içinde basit fobi ve genel anksiyete bozukluğu hariç, diğer anksiyete bozuklukları komorbiditesi gösteren hastalar.
2. Anlamlı iletişim kuramayacak düzeyde zeka geriliği olanlar.
3. Testleri yapabilecek düzeyde eğitimi olmayanlar.
4. Demans ve delirium vakaları.
5. Organik nedenlere bağlı OKB ve PB vakaları
6. Ömür boyu şizofreni veya benzeri psikotik bozukluğu bulunan hastalar.
7. Kontrol edilemeyen veya ciddi medikal durumlar.

Yöntem: Çalışmaya alınan hastalara SCID-I görüşme kılavuzundaki sosyodemografik veri formu esas alınarak, OKB ve PB' un klinik özellikleri ve gidişi açısından etkileyebileceği düşünülen faktörleri eklemek suretiyle araştırmacı tarafından geliştirilmiş sosyodemografik veri formu doldurularak hasta görüşmesine başlandı. Hastaların izlem ve yatış dosyaları gözden geçirildi. DSM-IV uyumlu SCID-I Psikiyatrik görüşme formu kullanılarak OKB ve PB tanısı doğrulandı ve bipolar bozukluk komorbiditesi belirlendi. Depresyon ve anksiyete değerlendirilmesi için Hamilton depresyon ölçeği, Beck anksiyete ölçeği uygulandı. Yale – Brown obsesif, kompulsif bozukluk ölçeği (Y-BOCS) ile semptomların şiddeti ve içerikleri değerlendirildi. Panik Agorafobi ölçeği ile panik bozukluğun, panik ataklarının, beklenti anksiyetesinin, agorafobi ve kaçınma davranışının, panik bozukluğun şiddeti belirlendi. Baskın afektif mizaçı değerlendirmek için, TEMPS – A mizaç ölçeği uygulandı.

OKB ve PB hastalarından oluşan iki grup, sosyodemografik, klinik özellikleri, temperament özellikleri, bipolar komorbidite sıklığı ve ilişkisi yönünden karşılaştırıldı. Daha sonra, bipolar bozukluk komorbiditesi bulunan hastalar, bipolar bozukluk komorbiditesi bulunmayan hastalar ile yine benzer parametreler kullanılarak karşılaştırıldı. Bu sayede bipolar bozukluk komorbiditesine sahip olan anksiyete bozukluğu hastalarının, diğerlerine göre farklılıkları ve benzerlikleri incelendi. Aynı değerlendirme, DSM IV' e göre bipolar bozukluk tanımına giren hastaların yanı sıra, bipolar III (antidepresan kullanımı ile manik kayma) tespit edilen hastaların da bipolar spektrumuna dahil edilmesi ile tekrar yapıldı ve bulgular analiz edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Gereçler:

SCID-I Klinik Versiyon:

1997 yılında DSM III-R tanı ölçütlerine uyarlanan testin DSM IV tanı ölçütlerine göre yeniden gözden geçirilmesi ile Amerikan Psikiyatri Birliğince oluşturulmuştur. Bir sosyodemografik veri kılavuzu ile başlar ve mizaç bozuklukları, psikotik bozukluklar, alkol madde ile ilgili bozukluklar, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluklar, yeme bozuklukları ve uyum bozuklukları olmak üzere yedi tanı grubunu kapsar. Ciddi psikiyatrik bozukluklar için güvenilirliği yüksektir. Klinik çalışmalarda tanıyı doğrulamak için standart görüşme olarak kullanılmaktadır. Türkçe uyarlama ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (99).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Skalası (HAMD)

Hastalardaki depresyon şiddetini ölçmek için kullanılan bir skaladır. Tanı koydurucu değildir, depresyon seyrini izlemede kullanılır. Williams tarafından geliştirilmiştir. Çeşitli item sayısı olmakla birlikte sık olan kullanımı 17 itemlik olanıdır. Somatik yakınmaları değerlendirmeye daha eğilimlidir. Her item için 0-4 arası puanlar verilir. En yüksek puanı 53 tür. Ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır. (100).

Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ) :

Bandelow tarafından geliştirilmiştir. Klinik gözlemci ve hasta öz bildirim formları vardır. Agorafobili yada Agorafobi olmaksızın panik bozukluğu olan hastalara uygulanır. Beş alt birimi vardır.

a-Panik atağı özellikleri : 3 derecelendirme yapılan +1 derecelendirilmeyen soru

b-Agorafobi ve kaçınma davranışı: 3 soru

c-Beklenti anksiyetesi : 2 soru

d-Yeti yitimi : 3 soru

e-Sağlık konusunda endişe : 2 soru

Her alt bölüm bileşen puanını, tüm bileşenlerin toplamı ise toplam şiddet puanını belirler. Türkçe uyarlaması Tural ve arkadaşlarınca yapılmıştır (101).

Beck Anksiyete Ölçeği

1988 yılında Beck ve arkadaşları tarafından bilişsel kurama göre “a priori” geliştirilmiştir. Kişideki anksiyetenin derecelendirilmesi için kullanılan self rating bir skaladır. Ergenlere ve erişkinlere uygulanan Likert tipi bir ölçektir. Toplam 21 somatik ve kognitif anksiyete yakınması içerir ve 0-3 puan arasında derecelendirilir. Maksimum puan 63’tür. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Ulusoy ve arkadaşlarınca yapılmıştır (102).

Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği (Y-BOCS):

1986 yılında Goodman ve ark. tarafından geliştirilen Y-BOCS, OKB’ nin ayrıntılı bir semptom taramasını sağlayan 74 soruluk semptom kontrol listesi ve semptom tipi, sayısı veya içeriğini dikkate almaksızın, bozukluğun şiddetini ölçen iki bölümden oluşur. Çalışmada ölçeğin Uluğ ve Savaşır tarafından Türkçe’ye çevrilmiş, Karamustafalıoğlu ve ark. tarafından 1993 yılında geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (103). Y-BOCS’ un puanlandırılmasında obsesyon ve kompülsiyonlar 5’er madde ile ve her bir madde 4 puan üzerinden olmak üzere ayrı ayrı puanlandırılmakta, obsesyon ve kompülsiyon alt toplam puanları ve sonunda en fazla 40 puan üzerinden toplam bir puan elde edilmektedir. Ölçekten elde edilen puanlar ise şu şekilde kendi içinde sınıflandırılmaktadır: 0-7 subklinik; 8-15 hafif; 16-23 orta; 24-31 şiddetli. İçgörü, kaçınma, kararsızlık, patolojik sorumluluk, yavaşlama, patolojik kuşku, 1-4 arasında puanlanmakta, ancak toplam puana katılmamaktadır.

TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego Autoquestionnaire) Mizaç Ölçeği:

Baskın duygulanım mizacını değerlendirmek için, Akiskal ve ark. tarafından 1997’ de düzenlenmiştir. Orijinal ölçekler erkekler için 109, kadınlar için 110 maddedir. Türkçeye uyarlanmış şekli depresif, hipertimik, irritabl ve anksiyöz mizaçları belirlemek için 99 maddeden oluşur (104). Türkçe çevirinin test – tekrar test güvenilirliği 0,73 ile 0,93 ve Cronbach-alpha koeffisienti 0,75 ile 0,84 arasındadır (104). Kişi tüm yaşamını düşünerek maddelere evet veya hayır diye yanıt verir. Evet yanıtları 1 puan, hayır yanıtları 0 puan ile değerlendirilir. Ankette depresif mizaç 19 madde; siklotimik 20 madde; hipertimik 20 madde; irritabl 17 madde ve anksiyöz 23 madde ile sorgulanmaktadır. Baskın mizacı değerlendirmek için kesim noktaları sırası ile 13; 18; 20; 13 ve 18 puandır.

İstatistiksel Analiz:

İstatistik hesaplamaları için, SPSS Windows versiyon 11,5 kullanıldı. Niceliksel veriler ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Normal dağılım gösterip, sürekli değişkenlerde student t testi (yaş, anksiyete bozukluğu başlama yaşı, doktora başvurma yaşı); Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ve ordinal yapıları değişkenlerde Mann Whitney U testi (Hamilton depresyon, Beck anksiyete, Yale Brown, Panik agorafobi ölçeği puanları ve duygulanım mizaç puanları) Kategorik değişkenlerde (var – yok) x2 (chi-square) ve Fisher’s exact probability testi kullanıldı. Anlamlı görülen değişkenlerde tahmini relatif risk (Odd’ s Ratio) değerleri verildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ ve iki yönlü olarak kabul edildi.

BULGULAR:**A. OKB ve PB hastalarının klinik ve sosyodemografik özellikleri:**

OKB tanısı almış hastaların (n=44), 31' i bayan, 13' ü erkek idi. Yaşları 20 ile 60 arasında (ortalama $35,7 \pm 10,7$) değişmekte idi. PB tanısı bulunan hastaların ise (n=42), 29' u bayan, 13' ü erkek idi. Yaşları 24 ile 63 arasında (ortalama $40,5 \pm 9,9$) değişmekteydi. OKB hastaları, PB grubuna göre daha genç hastalardan oluşuyordu ($p=0,037$) ve daha fazla oranda ana-baba-kardeş ortamında yaşıyorlardı ($p=0,02$). Medeni durumları açısından, OKB hastaları daha fazla sayıda bekar hastalardan oluşmakta idi, ancak bu oran anlamlıya yakın olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,08$). Hastaların diğer sosyodemografik özellikleri benzerdi (Tablo 1).

Tablo 1: OKB ve PB hastalarının sosyodemografik özellikleri

	OKB (n)	%	PB (n)	%	x2	df	p
Cinsiyet							
Erkek	13	29,5	13	31	0,02	1	AD
Kadın	31	70,5	29	69			
Eğitim durumu							
Okuryazar	2	4,5	0	0			
İlköğretim	22	50,0	25	59,5	2,96	3	AD
Lise	13	29,5	13	31			
Yükseköğrenim	7	15,9	4	9,5			
Meslek							
Çalışmıyor	6	13,6	1	2,4			
Ev hanımı	21	47,7	25	53,5			
İşçi	3	6,8	1	2,4			
Memur	5	11,4	5	11,9	11,16	7	AD
Esnaf	1	2,3	3	7,1			
Serbest Meslek	2	4,5	5	11,9			
Emekli	2	4,5	2	4,8			
Öğrenci	4	9,1	0	0			
Medeni durum							
Bekar	14	31,8	5	11,9			
Evli	28	63,6	35	83,3	4,99	2	AD(0,082)
Dul	2	4,5	2	4,8			
Birlikte yaşadığı kişiler							
Yalnız	0	0	1	2,4			
Eş/çocuk	28	63,6	36	85,7	7,72	2	0,02
Ana/Baba/kardeş	16	36,4	5	11,9			

(AD: Anlamli değil)

OKB' li hasta grubunda anksiyete bozukluğunun başlangıç şekli daha subakut, başlangıç yaşı ve doktora başvurma yaşı ise, PB' lu hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha erken yaşta idi (Tablo 2 – 3). OKB' li hastalarda anksiyete bozukluğu başlama yaşı ile doktora başvurma yaşı arasında geçen süre PB' lu hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzundu. OKB hasta grubunda bu süre median 2 yıl (0 – 26 yıl); PB hasta grubunda ise median 0 yıl (0 – 9 yıl) idi ($z=2,65$; $p=0,008$). Gruplar arasında semptomların mevsimsel ilişkisi açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 2).

Tablo 2: Anksiyete bozukluğu başlangıç şekli ve semptomların mevsimsel ilişkisi.

	OKB	%	PB	%	χ^2	df	p
Başlangıç şekli							
Akut	9	20,5	37	88,1	39,51	1	0,0001
Subakut	35	79,5	5	11,9			
Mevsimsel ilişki							
Var	16	36,4	12	28,6	0,59	1	AD
Yok	28	63,6	30	71,4			

Tablo 3: Anksiyete bozukluğu başlama ve doktora başvurma yaşı.

	OKB	PB	t	p
Başlama yaşı (ortalama \pm SD)	22,7 \pm 8,8	30,4 \pm 10,2	3,7	0,0001
Doktora başvurma yaşı	27 \pm 9,4	31,7 \pm 9,8	2,3	0,025

(SD: Standart sapma)

Hasta grupları arasında ailede psikiyatrik öykü değerlendirildiğinde, OKB' li hastaların aile öyküsünde depresyon ve bipolar bozukluk görülme oranının istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek oranda olduğu tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4: OKB ve PB hastalarında aile öyküsü

		OKB (n)	%	PB (n)	%	x²	df	p
Depresyon	var	25	56,8	15	35,7			
	yok	19	23,5	27	22,5	3,84	1	0,04
İntihar	var	12	27,3	8	19			
	yok	32	72,7	34	81	0,81	1	AD
Anksiyete bozukluğu	var	24	54,5	19	45,2			
	yok	20	45,5	23	54,8	0,74	1	AD
Bipolar bozukluk	var	16	36,4	4	9,5			
	yok	28	63,6	38	90,5	8,67	1	0,003

OKB grubunda hastane yatış sayısı, istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha fazla idi. Gruplar arasında intihar girişimi açısından ise anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların hastane yatış sayıları ve intihar girişimleri

	OKB (n)	%	PB (n)	%	x²	df	p
Hastane yatış sayısı							
yok	17	38,6	31	73,8			
1 – 3	25	56,8	9	21,4	11,57	2	0,007
4 – 6	2	4,5	2	4,8			
İntihar girişimi							
yok	30	68,1	35	83,3	2,67	1	0,10
var	14	31,8	7	16,6			AD

Hastaların mevcut tedavileri tablo 6' da verilmiştir. Tek başına antidepresan kullanımı, PB hastalarında daha fazla iken, OKB' li hastalarda, özellikle antidepresan, antipsikotik ve anksiyolitik kombinasyonları daha yüksek oranda idi. OKB' li hasta grubunda çoklu tedavi alan hastaların oranı istatistiksel açıdan anlamlı oranda fazlaydı.

Tablo 6: Hastaların mevcut tedavileri.

	OKB (n)	%	PB (n)	%	x²	dp	p
Mevcut tedavi							
AD	6	13,6	27	64,3			
AP	0	0	1	2,4			
DDD	1	2,3	0	0			
AD ve AP	15	34,1	0	0			
AD ve AL	1	2,3	12	28,6			
AD, AP ve AL	12	27,3	0	0			
AD, AP ve DDD	4	9,1	0	0			
AD, AP, AL ve DDD	5	11,4	2	4,8			
Tekli tedavi	7	15,9	28	66,7			
Çoklu tedavi	37	84,1	14	33,3	22,93	1	0,001

(AD: Antidepresan, AP: Antipsikotik, AL: Anksiyolitik, DDD: Duygudurum

düzenleyici)

OKB grubunda hastaların depresyon şiddeti, PB hastalarına göre daha yüksek görünmekle birlikte, istatistiksel açıdan gruplar arasında farklı bulunmadı. Anksiyete şiddetinin ortanca değeri ise PB hastalarında daha yüksek olmasına rağmen, yine istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların Hamilton depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeğine göre değerlendirilmeleri

	OKB	PB	z	p
Hamilton depresyon ölçeği	5,50 (0 – 28)	4,0 (0 – 20)	1,64	AD
Median (min – max)				
Beck anksiyete ölçeği	16,0 (0 – 57)	19,5 (1 – 45)	1,56	AD
Median (min – max)				

PB hastalarının Panik agorafobi ölçeğine göre puanları 1 ile 38 arasında (median: 16,5) değişmekte idi. PB hastalarının 36' sında (% 85,7) agorafobi mevcuttu.

Y BOCS ölçeğine göre OKB hastalarının puanları 3 ile 40 arasında (median 25) değişmekte idi. OKB hastalarının obsesif – kompulsif semptomların dağılımı tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8: OKB hastalarında obsesif – kompulsif semptomların dağılımı.

	OKB (n=44)	%
Obsesyonlar (n)		
Kirlenme	36	81,8
Saldırganlık	24	54,5
Cinsel	14	31,8
Dini	25	54,3
Simetri	14	31,8
Biriktirme/ saklama	1	2,2
Somatik	5	11,3
Diğer	10	22,7
Kompülsiyonlar (n)		
Yok	1	2,2
Kontrol etme	34	77
Temizleme	33	75
Tekrarlayıcı/ törensel davranışlar	15	34
Sayma	13	29,5
Biriktirme, saklama	1	2,2
Diğer	18	40,9

OKB ve PB hastaları değerlendirildiğinde, OKB hastalarının % 52' sinde, PB hastalarının ise % 40' ında baskın bir veya birden fazla mizaç bulunduğu tespit edildi. Depresif mizaç, OKB hasta grubunda anlamlı ölçüde daha yüksek oranda görüldü (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların TEMPS-A' ya göre baskın mizaçlarının değerlendirilmesi

Mizaç	OKB (n)	%	PB (n)	%	Toplam	%	x2	df	p
Depresif	15	34,1	5	11,9	20	23,3	5,9	1	0,021
Siklotimik	4	9,1	2	4,8	6	7,0	0,6	1	AD
Hipertimik	0	0	0	0	0	0			
İrritabl	1	2,3	1	2,4	2	2,3			AD
Anksiyöz	10	22,7	13	31	23	26,7	0,7	1	AD
Depresif ve anksiyöz	5	11,4	4	9,5	9	10,5			AD
Depresif ve siklotimik	2	4,6	0	0	2	2,3			AD
Herhangi bir baskın mizaç varlığı	23	52,3	17	40,5	40	46,5	1,20	1	AD

Hastalar TEMPS-A mizaç puanları açısından karşılaştırıldığında, hipertimik mizaç puanlarının PB grubunda istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptandı. Depresif mizaç puanları ise, OKB grubunda daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların TEMPS-A' ya göre median mizaç puanları.

Mizaç puanları	OKB median (min – max)	PB median (min – max)	z	p
Depresif	11,5 (3 – 18)	8 (2 – 16)	2,56	AD (0,10)
Siklotimik	12 (1 – 18)	10,5 (3 – 18)	0,80	AD
Hipertimik	6 (0 – 17)	9,5 (1 – 16)	3,15	0,002
İrritabl	6 (0 – 15)	7 (0 -14)	0,35	AD
Anksiyöz	13 (1 – 23)	13,5 (1 – 22)	0,53	AD

Klinik global izlenim ölçeğine göre, OKB grubundaki hastaların, PB grubundakilere kıyasla, klinik global izlenim puanlarının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların klinik global izlenim ölçeğine göre değerlendirilmesi

	OKB (n)	%	PB (n)	%	x ²	df	p
1 Normal	2	4,7	8	19	12,87	6	0,045
2 Hastalık sınırında	5	11,6	10	23,8			
3 Hafif düzeyde hasta	7	16,3	4	9,5			
4 Orta düzeyde hasta	12	27,9	14	33,3			
5 Belirgin düzeyde hasta	9	20,9	5	11,9			
6 Ağır hasta	7	16,3	1	2,4			
7 Çok ağır hasta	1	2,3	0	0			

Yaşam boyu ünipolar depresyon görülmesi oranı OKB ve PB hastaları arasında benzerdi (Tablo 12). Ancak, ortalama depresif epizod sayıları dikkate alındığında OKB hastalarında median 2 (1 – 10) ve PB hastalarında ise median 1 (1 – 6) epizod olduğu tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı idi ($z=2,48$; $p=0,01$).

Tablo 12: Yaşam boyu ünipolar depresyon görülme oranları

Yaşam boyu ünipolar depresyon	OKB (n)	%	PB (n)	%	Toplam	%	x ²	df	p
var	25	56,8	24	57,1	49	56,9	0,03	1	AD
yok	19	43,2	18	42,9	24	27,9			

B. OKB ve PB hastalarında bipolar bozukluk komorbiditesi:

Tüm grupta DSM IV' e göre bipolar bozukluk komorbiditesi % 15,1 olarak tespit edildi. DSM IV' e göre bipolar bozukluk komorbiditesi OKB hastalarında, PB hastalarına oranla daha yüksek oranda idi. Bu farklılık, istatistiksel açıdan anlamlıya yakın olarak değerlendirildi (p=0,07). Odd's ratio (OR)= 3,61 (% 95 CI: 0,91 – 14,17)

Tablo 13: OKB ve PB hastalarında DSM IV' e göre bipolar bozukluk komorbiditesi

	OKB (n=44)	%	PB (n=42)	%	Toplam	%	x2	df	p
Yok	34	72,7	39	92,8	63	84,8			
Bipolar I	1	2,3	0	0	1	1,1			
Bipolar II	7	15,9	3	7,1	10	11,6	4,89	3	AD
BTA bipolar	2	4,5	0	0	2	2,3			
Toplam bipolar	10	22,7	3	7,1	13	15,1			0,07*

*(Fisher exact test)

Antidepresan ilaç kullanımı ile ortaya çıkan manik / hipomanik kayma bulguları gösteren hastalar da (bipolar III; n=10), bipolar grubu içinde değerlendirildiğinde tüm grupta toplam 23 bipolar hastası (% 26,7) mevcuttu. OKB hasta grubunda bipolar hastaları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla sayıda idi (p=0,05); (OR= 2,67 (% 95 CI: 1,00 – 7,13)) Olguların dağılımı Tablo 14' de verilmiştir.

Tablo 14: Tüm grupta bipolar bozukluk spektrumu komorbiditesi

	OKB (n)	%	PB (n)	%	Toplam	%	x2	df	p
Yok	27	61,3	36	85,7	63	73,2			
DSM IV bipolar bozukluk	10	22,7	3	7,1	13	15,1			
Antidepresan ile manik kayma	7	15,9	3	7,1	10	11,6			
Toplam	17	38,4	6	14,2	23	26,7			0,05*

(*Fisher exact test)

C. DSM IV' e göre OKB ve PB hastalarında bipolar bozukluk komorbiditesi olan ve olmayan hastaların özellikleri:

PB hastalarında DSM IV' e göre bipolar bozukluk komorbiditesi gösteren hastaların sayısı düşük olduğu için (n=3) istatistiksel değerlendirme yapılamadı, ancak oranlar verildi. Bu nedenle bu bölümde daha ziyade bipolar komorbiditeli OKB hastaları üzerinde duruldu.

Bipolar bozukluk komorbiditesi bulunan OKB hastalarının ortalama yaşları, bipolar bozukluk komorbiditesi olmayan (non-bipolar) hastaların yaş ortalamalarından daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,35). Anksiyete bozukluğu başlama yaşları da gruplar arasında benzerdi (Tablo 15).

Tablo 15: Bipolar bozukluk komorbiditesi olan ve olmayan hastaların ortalama yaşları ve anksiyete bozukluğu başlama yaşları

	OKB		p	PB		p
	(n=10)	(n=34)		(n=3)	(n=39)	
	Bipolar	Non-bipolar		Bipolar	Non-bipolar	
Yaş (Ortalama±SD)	32,9 ± 8,9	36,5 ± 11,1	AD	35,3 ± 6,6	40,9± 10,1	-
Anksiyete boz. Başlama yaşı (Ortalama±SD)	22,4 ± 7,7	22,8 ± 9,2	AD	35,3 ± 6,6	30,5 ± 10,5	-

Bipolar bozukluk komorbiditesi bulunan OKB hastaları arasında erkek cinsiyet istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde ön planda idi (Tablo 16). Bipolar komorbiditesi için anlam taşıyabileceği düşünülen diğer sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

Tablo 16: Bipolar bozukluk komorbiditesi olan ve olmayan hastaların sosyodemografik özellikleri

	OKB			PB		
	Bipolar	Non-bipolar	p	Bipolar	Non-bipolar	p
Cinsiyet						
Erkek	6 (60)	7 (20,5)	0,04	1 (33,3)	12 (30,7)	-
Kadın	4 (40)	27 (79,5)		2 (66,6)	29 (69,3)	
Medeni hali						
Evli	5 (50)	23 (67,6)	AD	2 (66,6)	35 (85,4)	-
Bekar	4 (40)	10 (29,4)		1 (33,3)	4 (9,7)	
Dul / Boşanmış	1 (10)	1 (2,9)			2 (4,8)	

Bipolar bozukluk komorbiditesi bulunan OKB hastalarının klinik özellikleri incelendiğinde, bu hastaların semptomlarının, non-bipolar hastalara göre, daha fazla oranda mevsimsel (epizodik) seyir izlediği görüldü. Depresif epizod sayıları bipolar komorbiditeli hastalarda anlamlı ölçüde fazla idi. Diğer klinik veriler arasında istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 17).

Tablo 17: Bipolar bozukluk komorbiditesi olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

	OKB			PB		
	Bipolar	Non-bipolar	p	Bipolar	Non-bipolar	p
Başlangıç şekli						
Akut	2 (20)	7 (20,5)	AD	3 (100)	36 (87,8)	-
Subakut	8 (80)	27 (79,5)		0 (0)	5 (12,2)	
Mevsimsel gidiş						
Var	7 (70)	9 (26,5)	0,02	1 (33,3)	11 (26,8)	-
Yok	3 (30)	25 (73,5)		2 (66,6)	30 (73,2)	
İntihar girişimi						
Var	2 (20)	12 (35,3)	AD	0 (0)	7 (17)	-
Yok	8 (80)	22 (64,7)		3 (100)	34 (82,9)	
Hastaneye yatış						
Var	4 (40)	24 (70,6)	AD	2 (66,6)	9 (21,9)	-
yok	6 (60)	10 (29,4)		1 (33,3)	32 (78)	
Mevcut tedavi						

Tekli	1 (10)	6 (17,6)	AD	1 (33,3)	27 (65,8)	-
çoklu	9 (90)	28 (82,3)		2 (66,6)	14 (34,1)	
Depresif epizod sayısı (ort ± SD)	4,4 ± 2,5	1,96 ± 1,5	<0,01	4,3 ± 1,5	1,2 ± 0,7	-

Bipolar komorbiditeli OKB hastalarında oransal olarak ailede bipolar öykü ve depresyon öyküsü fazla olmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı görülmedi(Tablo 18).

Tablo 18: Bipolar olan ve olmayan hastaların aile psikiyatrik öyküleri

	OKB		p	PB		p
	Bipolar	Non-bipolar		Bipolar	Non-bipolar	
Ailede bipolar öykü						
Var	5 (50)	11 (32,3)	AD	0 (0)	4 (9,7)	-
Yok	5 (50)	23 (67,7)		3 (100)	37 (90,3)	
Ailede depresyon						
Var	7 (70)	18 (52,9)	AD	1 (33,3)	14 (34,1)	-
Yok	3 (30)	14 (47,1)		2 (66,6)	27 (65,8)	
Ailede intihar						
Var	2 (20)	10 (29,4)	AD	0 (0)	8 (19,5)	-
yok	8 (80)	24 (70,6)		3 (100)	33 (80,5)	

Bipolar komorbiditeli OKB hastalarında Hamilton depresyon ölçeği ve Y-BOCS ölçeği puanları değerlendirildiğinde, bu hastaların istatistiksel açıdan anlamlı derecede depresyon şiddetlerinin daha düşük olduğu ve OKB semptomlarının daha hafif olduğu tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19: OKB hastalarında DSM IV' e göre bipolar bozukluk komorbiditesi olan ve olmayan hastaların depresyon, anksiyete ve hastalık şiddetinin karşılaştırılması

	Bipolar	Median	Non bipolar	Median	z	p
Hamilton	3,4 ± 2,1	3	9,4 ± 7,4	7,50	2,61	0,008
Beck	13,9± 8,5	14,50	19,1± 13,6	16,00	0,95	AD
Y BOCS	15,9± 10,3	15,00	25,5± 9,31	26,50	2,59	0,01

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, bipolar komorbiditeli OKB hastalarında kirlenme ve dini obsesyonların ön planda olduğu tespit edildi. Kompülsiyonlardan ise, kontrol etme ve temizleme daha fazla orandaydı (Tablo 20).

Tablo 20: Bipolar olan ve olmayan OKB hastalarının Y-BOCS' a göre değerlendirilmesi ve obsesif – kompülsif semptomların dağılımı.

	Bipolar olan (n= 10)	%	Bipolar olmayan (n=34)	%	x²	df	p
Obsesyonlar (n)							
Kirlenme	9	90	27	79,4	0,58	1	AD
Dini	8	80	17	50	2,84	1	AD
Saldırganlık	5	50	19	55,9	0,11	1	AD
Cinsel	5	50	9	26,5	1,97	1	AD
Simetri	4	40	10	29,4	0,39	1	AD
Biriktirme/ saklama	0	0	1	2,2	0,30	1	AD
Somatik	0	0	5	14,7	1,65	1	AD
Diğer	2	20	8	23,5	0,05	1	AD
Kompülsiyonlar (n)							
Yok	0	0	1	2,9			AD
Kontrol etme	9	90	25	73,5	0,17	1	AD
Temizleme	8	80	25	73,5	1,19	1	AD
Tekrarlayıcı/ törensel davranışlar	3	30	12	35,3	0,09	1	AD
Sayma	3	30	10	29,4	0,001	1	AD
Biriktirme, saklama	0	0	1	2,2	0,3	1	AD
Diğer	3	30	15	44,1	0,67	1	AD

TEMPS-A baskın mizaç değerlendirmesinde, bipolar komorbiditeli OKB hastalarının sadece 3' ünde (% 30), baskın bir mizaç tespit edildi. Siklotimik mizaç göreceli olarak

bipolar komorbiditeli hastalarda daha ön plandaydı. Non-bipolar hastalarda ise, depresif mizaç ve depresif - anksiyöz mizaç yüksek oranda idi (Tablo 21).

Tablo 21: OKB hastalarında DSM IV' e göre bipolar bozukluk komorbiditesi olan ve olmayan hastaların baskın mizaç özellikleri

	Bipolar	%	Non-bipolar	%
TEMPS-A				
Anksiyöz	1	10	3	8,8
Depresif	0		8	23,5
Siklotimik	2	20	1	2,9
Hipertimik	0		0	
İrritabl	0		1	2,9
Depresif ve anksiyöz	0		5	14,7
Depresif ve siklotimik	0		2	5,8

TEMPS-A mizaç puanları değerlendirildiğinde ise, benzer şekilde, non-bipolar OKB hastalarının depresif puanlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. İlginç olarak istatistiksel açıdan anlamlı görünmemekle birlikte, yine non-bipolar hastalarında iritabl mizaç puanları da yüksekti (Tablo 22).

Tablo 22: OKB hastalarında DSM IV' e göre bipolar bozukluk komorbiditesi olan ve olmayan hastaların mizaç puanları

Mizaç puanları	Bipolar	Median	Non bipolar	Median	z	p
Depresif	8 ± 3,16	7	11,8 ± 4,5	8	2,37	0,01
Siklotimik	11 ± 6,1	12	11,7 ± 10	13	0,09	AD
Hipertimik	7,7 ± 5,5	6,50	5,9 ± 3,7	12	0,89	AD
İrritabl	4,5 ± 2,7	4	7,2 ± 4,2	6,50	1,83	0,06
Anksiyöz	9,7 ± 7,7	8	13,1 ± 6,1	13,00	1,13	AD

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda anksiyete bozukluklarında bipolar bozukluk ilişkisini araştırırken klinik ortamlarda sık karşılaşılan iki anksiyete bozukluğu olan OKB ve PB hastalarını çalışmaya aldık. Bu iki hasta grubunu sosyodemografik ve klinik özellikleri açısından değerlendirdiğimizde, literatürde bu iki hastalığa özgü olarak tarif edilen özelliklere paralel bulgular saptadık.

OKB'lu hasta grubunda ortalama yaş ($35,7 \pm 10,7$), PB hasta grubuna göre ($40,5 \pm 9,9$) daha düşüktü ($p=0,037$). OKB grubunda bekar olan ve ana-baba-kardeş ortamında yaşayan hastaların sayısı daha fazlaydı. Bu durum OKB' lu hastalarda erken başlangıç ve kronik seyir bulunmasının doğal bir sonucu olarak karşı cinsle ilişkiyi etkilediği için bekar olma oranını artırmış olabilir. OKB grubunda PB' a oranla hastalığın başlama yaşı ($22,7 \pm 8,8 \neq 30,4 \pm 10,2$; $p < 0,0001$) ve doktora başvurma yaşı ($27 \pm 9,4 \neq 31,7 \pm 9,8$; $p=0,025$) daha düşüktü.. Buna karşılık PB hasta grubunda hastalığın başlangıç şekli daha ziyade akut idi ve hastalığın başlangıcı ile doktora başvurma yaşı arasında geçen süre OKB' li hasta grubuna göre daha kısaydı [median 0 yıl (0 – 9) \neq 2 yıl (0 – 26); $p=0,008$].

Literatüre baktığımızda, OKB' nin PB' na göre daha erken yaşta başladığını görüyoruz. Rasmussen, OKB' de hastalık ortalama başlangıç yaşını 19,8 olarak bulmuştur (13). PB anksiyete bozuklukları içinde en geç başlayandır. Ortalama başlangıç yaşı 29,1 olarak bildirilmiştir (105). Buradaki bulgular bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir. Rasmussen, OKB hastalarının semptomlarının başlamasından doğru tanı konuluncaya kadar geçen süreyi 7,6 yıl, Zitterl ise 3 – 8 olarak bildirmiştir (13, 17). Genel olarak OKB' li hastalarda, PB' lu hastalara göre, hastalık başlangıcı ile doktora

başvurma yaşı arasında geçen süre daha uzundur. Bunun nedenleri olarak, hastaların hastalıklarını gizleme eğilimi taşımaları, ancak işlevselliklerinde belirgin bozulma yaşadıklarında psikiyatrik yardım arayışına girmeleri önemli bir etken olarak görülebilir. Bizim çalışmamızda da, PB' lu hastaların hastalık başlangıçları anlamlı ölçüde daha akut olmuştur. Bu özelliğin de PB hastalarının semptomlarının başlangıcı ile doktora başvurma yaşı arasında geçen sürenin daha erken olmasına katkısı olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda OKB' li hastaların aile sorgulamalarında PB hastalarına göre daha fazla oranda bipolar bozukluk ve depresyon öyküsü mevcuttu (sırasıyla: % 36,4 \neq % 9,5, $p=0,003$ ve %56,8 \neq %35,7, $p=0,04$). Bizim bu bulgularımız her ne kadar yapılandırılmış aile görüşmelerine dayanmasa da, bulunan sonuçlar, OKB ile duygu durum bozuklukları arasında bir ilişki olduğu yönündeki literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir. Literatürde bu konudaki çalışmalar kısıtlı olup, Bellodi ve ark. (1990), 92 OKB olgusunun % 19,5' inin birinci derece akrabasında, Lensi ve ark. (1996), 283 OKB hastasının % 35,4' ünün birinci derece akrabasında majör bir duygudurum bozukluğu tespit etmişlerdir (106, 107). OKB' li hastaların yanı sıra akrabalarında da duygudurum bozukluğu oranının yüksek olması, OKB ile duygudurum bozuklukları arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Yapılandırılmış daha geniş aile çalışmaları, bu ilişkiye ışık tutabilir.

OKB' lu grubun, PB'lu hasta grubuna göre, çoklu tedavi alma oranı ve hastaneye yatış sayıları da istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksekti. Çalışmamızda tespit edilmiş olan bu durum, OKB' un yaşam boyu devam eden, fonksiyon kayıplarına yol açabilen ve tedaviye ileri derecede direnç gösterebilen bir hastalık olduğu görüşünü destekler niteliktedir (26).

Literatürde anksiyete bozukluklarında en sık rastlanan komorbid bozukluğun depresyon olduğu görülmektedir. ECA çalışmasında panik bozukluğu olan hastalarda olmayanlara göre 10 kat daha fazla depresyon bulunduğu saptanmıştır (108). Panik bozukluğu olan hastalar %30-70 oranında hastalığın seyri sırasında major depresyon geçirmektedirler (109). Komorbid tanı olarak depresyonun bulunması panik bozukluğun şiddetini artırır. Hastalar daha fazla panik atak geçirirler, anksiyeteleri daha yoğundur ve daha fazla fobik kaçınma gösterirler (50, 110). Goodwin ve arkadaşlarının (2001) çalışmalarında ortalama %20 oranında komorbid depresyon ve yine aynı oranda alkol bağımlılığı ve kötüye kullanımı bildirilmiştir. (111). PB' luğuna komorbid depresyonun varlığı hastalığın şiddetini artırdığı ve klinik gidişi olumsuz yönde etkilediği için klinisyenin daha dikkatli olması gerekmektedir.

Major depresyon, OKB' deki en yaygın komplikasyon olarak değerlendirilir ve oranı, % 13 ile 75 arasında değişmektedir (13). Komorbid major depresyonun mevcudiyetinin, OKB' nin şiddeti ve kronisitesi ile ilişkili olduğu ve olasılıkla da tedaviye düşük yanıt bulunduğu söylenmektedir. OKB depresyon komorbiditesinin varlığı hastanın yaşam kalitesini ve bilişsel davranışçı terapiye uyumu bozan bir durum olarak gösterilmektedir (112, 113). Perugi ve ark.' nın 1999' daki çalışmasında PB, OKB ve SF tanısı almış toplam 269 hasta, depresyon ve bipolar bozukluk komorbiditesi yönünden incelenmiştir. Major depresyon en yaygın komorbid hastalık olarak ortaya çıkmıştır. Bu komorbidite SF ve OKB grubunda, PB hastalarına oranla daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla % 52,1, % 38 ve % 29,4) (3). Anksiyete bozukluklarında depresyon komorbiditesine ilişkin çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. 1997 Perugi çalışması 345 OKB' lu hastada bu oranı %34,8 olarak vermiştir (9).

Bizim çalışmamızda OKB ve PB hasta grubunda komorbid yaşam boyu depresyon oranları benzerdi (sırasıyla % 56,8 ve % 57,1). Ancak yaşam boyu depresyon komorbiditesi bulunan hastalar arasında, OKB' lu hastaların, PB hastalarına oranla daha yüksek sayıda depresif epizod geçirdikleri gözlemlendi [sırasıyla median: 2 (1 – 10) ≠ 1 (1 – 6); $p < 0,01$]. Bu bulgu OKB' lu hasta grubunda hastalığın kronisitesi ve hastaneye yatış sıklığının göstergesi olarak kabul edilebilir.

Crino, anksiyete bozukluklarının depresyon komorbiditesi açısından farklılık göstermediğini bildirmiştir (114) . Bu durum bizim çalışmamızda da benzerdir. PB, depresyon birlikteliğine ilişkin olarak % 30-80 gibi geniş bir oran bildirilmektedir. Katon, PB' da depresyon komorbiditesini yaşam boyu % 40-50 olarak saptamıştır (115). Bizim çalışmamızda depresyon komorbiditesi her iki anksiyete grubunda da nisbeten yüksek görünmektedir. Bunun sebebi olarak, bizim hastanemizin en son basamak olması, dolayısıyla daha dirençli vakaların değerlendirmeye alınmış olabileceği söylenebilir.

Bizim çalışma konumuza esas teşkil eden, anksiyete bozukluklarındaki bipolar bozukluk komorbiditesi literatürde ancak son yıllarda ve az sayıda çalışmada dikkat çeker hale gelmiştir.

OKB ile bipolar bozukluk arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar kısıtlı olup, OKB' de bipolar komorbiditesine ilişkin sonuçlar, % 2,7 – 33,3 arasında değişmektedir (9, 13, 16, 87, 107, 113). Genel olarak, OKB ile bipolar bozukluk arasındaki komorbidite, çoğunlukla sistematik araştırmaların temelinde olmayıp, OKB' li hastalarda SSRI' lara bağlı olarak gelişen manik veya hipomanik atakları bildiren vaka takdimleri temelindedir. Kruger ve ark. 149 hastayı içeren serilerinde benzer ünipolar (% 35,2) ve bipolar (% 35,1) komorbidite oranları tespit etmişlerdir (3).

Tabo (1997), çalışmasında 30 OKB hastasında yaşam boyu bipolar bozukluk komorbiditesini % 33,3 (% 3,3 bipolar I, % 30 bipolar II) olarak tespit etmiştir. OKB' de bipolar bozukluğa ilişkin henüz kesin veriler olmamakla birlikte, iki bozukluk arasında bir ilişkinin varlığının da dikkat çektiğini, bipolar bozukluk saptanan 10 OKB' li hastanın 5' inde (% 16,5), hipomanik atak öncesinde ve esnasında antidepresan kullanımının olduğunu söylemiştir. Ayrıca hastaların hiçbirinin görüşmenin başında yapılan kısa psikiyatrik değerlendirmede bipolar bozukluğa ait öykü vermediklerini bunun da klinikte genel psikiyatrik değerlendirmenin yanında yapılandırılmış görüşmelerin uygulanması ile hastada geçirilmiş bir manik / hipomanik atak olup olmadığının daha doğru bir şekilde saptanabileceğini ortaya koyduğunu, böylelikle hem OKB ile bipolar bozukluk arasındaki ilişkinin daha iyi bir şekilde değerlendirilebileceğini hem de böyle bir komorbiditeye sahip bir hasta saptandığında, antidepresan tedaviye mizaç stabilizatörü eklenerek maniye kaymanın önlenebileceğini belirtmiştir (87).

Perugi ve ark.' nın çalışmasında hastalarda toplam % 1,5 oranında bipolar I ve % 13 oranında bipolar II bozukluk komorbiditesi saptanmıştır. Bipolar II komorbiditesi OKB' li hastalarda PB' a kıyasla daha yüksek oranda ortaya çıkmıştır. Bu durum özellikle OKB' li erkeklerde daha belirgin olarak gözlenmiştir (9). Bizim çalışmamızdaki bulgularımız da Perugi ve ark.' nın sonuçlarına benzerdir. Çalışmamızda OKB' li hastalarda, PB grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek oranda bipolar bozukluk komorbiditesi mevcuttu (sırasıyla % 22,7 \neq % 7,1). Aynı zamanda bipolar OKB' li hastalar arasında erkek cinsiyet baskındı. Dolayısıyla OKB' li erkek hastaların bipolar komorbiditesi ile ilişkisinin daha kuvvetli olduğu öne sürülebilir.

Araştırmacılar, PB komorbiditesi için genellikle PB ile major depresyon arasındaki birlikteliğe odaklanmıştır. PB ile bipolar bozukluklar arasındaki ilişki ise henüz etraflıca incelenmemiştir. Bununla birlikte, % 67' si agorafobili olan 140 PB' lu hastada, hipomanik veya manik epizod geçirme hikayesi % 13,5 oranında bildirilmiştir. Bunların % 2,1' ini mani; % 5' ini hipomani ve % 6,4' ünü ise siklotimi oluşturmaktadır. (116). Perugi ve arkadaşları 1999 da 119 poliklinik hastasında %5.8 oranında bipolar bozukluk rapor etmiştir (3).

. ECA çalışmasında bipolar bozukluğun (özellikle bipolar II) depresyona kıyasla 1,7 kat daha fazla oranda OKB' ye eşlik ettiği tespit edilmiştir (89). NCS (National Comorbidity Survey) çalışmasında da Kessler ve ark. da yine bipolar bozukluğun (OR = 9,0), major depresif bozukluğa göre (OR=3,4) daha kuvvetli bir şekilde OKB' ye eşlik ettiğini ortaya koymuştur (44).

Perugi' nin çalışmasında, 345 OKB' li hastada ömürboyu bipolar bozukluk komorbiditesi % 16 , majör depresyon komorbiditesi ise % 34,8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, OKB' ye bipolar veya unipolar komorbiditenin eşlik ettiği durumlarda OKB' nin kliniği ve seyrinin değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. Bipolar bozukluklu OKB hastaları, daha dereceli bir başlangıç ve daha episodik bir seyir göstermişlerdir. Bu hastalarda major depresyon epizodları, seksüel ve dinsel obsesyonlar daha fazla olmuş, buna karşılık, kontrol ritüelleri daha az olarak gözlenmiştir. Bu hastalarda hastalık gidişini ve tedavi seçimini OKB belirlerken, tersine, OKB ile bipolar birlikteliğinde, tanı, tedavi ve gidiş konularında bipolar bozukluğun öncelik arz ettiği bildirilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda OKB semptomatolojisi açısından, bipolar bozukluk komorbiditesi gösteren ve göstermeyen hastalar arasında istatistiksel farklılık oluşturan

bir semptom saptanmamış olmasına rağmen, oransal olarak, bipolar komorbiditeli grupta, kirlenme (% 90 ≠ % 79,4), dini (% 80 ≠ % 50) ve cinsel (% 50 ≠ % 26,5) obsesyonların daha fazla görüldüğü, kompülsiyonlar arasında ise, kontrol etme (% 90 ≠ % 73,5)'nin oransal olarak ön plana çıktığını söyleyebiliriz. Bu bulgular, literatür ışığında değerlendirildiğinde yukarıdaki sözü edilen semptomatolojiye sahip OKB' li hastalarda bipolar komorbiditesi olasılığı açısından dikkatli olunması önerilebilir. Bipolar komorbiditesi olan ve olmayan OKB hastaları Y-BOCS puanı ve Hamilton depresyon puanı açısından değerlendirildiğinde, non-bipolar OKB hastalarında istatistiksel anlamlılığa ulaşan oranda depresyon ve OKB şiddet puanlarının daha yüksek olduğu görüldü.

Perugi ve ark.' ı 2002 yılında OKB ve bipolar bozukluk komorbiditesine ilişkin olarak, antidepresan tedavinin hastaları mani ya da hipomaniye kayma olasılığını artırdığına dikkat çekerek, klomipraminle tedavi edilen hastalarda kayma insidansının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (117). OKB ve bipolar bozukluk komorbidite sıklığının yalnızca antidepresan tedaviye bağlı bir kayma olmadığı, özellikle ailede bipolar bozukluk öyküsü olan, OKB hastalarının daha sık bipolar bozukluk komorbiditesi gösterdiğini bildirmişlerdir (113). Öte yandan klinik çalışmalar da bipolar II bozukluğun OKB' da önemli rol oynadığını öne sürmektedirler (9, 117, 118). Bizim çalışmamızda da bipolar bozukluk komorbiditeli hastaların aile öykülerinde bipolar bozukluk ve depresyon görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olsa da, bu literatür bilgilerinin de değerlendirilmesi neticesinde ailesel yüklülüğün bipolar komorbiditesinde önemli rol oynadığı sonucuna varılabilir. Ancak daha kesin sonuçlar için, genetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Örneğin Mac Kinnon ve ark. PB komorbiditeli

bipolar hastalarında yaptıkları çalışmada kromozom 18q bağlantısı delili tespit etmişlerdir (97).

Klinik .çalışmalardaki bipolar komorbidite oranları metodolojik farklılıklardan da etkilenmektedir. Daha önceki çalışmalar bipolar bozukluk tanısı için antidepresanlara bağlı hipomanik–manik kaymaları da içine alan DSM-III-R’a göre çalışmalarını oluşturmuşlar, ancak DSM IV antidepresanlara bağlı kaymaları bipolar bozukluk içine dahil etmemiştir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda anksiyete bozukluğuna komorbid bipolar için sub grupları dahil ederek daha yüksek oranlar bulmuşlar. Örneğin Fransa’ da 612 OKB hastasını içeren çokmerkezli bir çalışmada, hipomani değerlendirmesi için “self-rated checklist of hypomania” (HCL 20) kullanılmış ve 20 item’ den ≥ 10 puan alanlar hipomani olarak değerlendirilmiştir. Bu şekilde OKB grubunda % 30 oranında hipomani saptanmıştır. Bu değerlendirme yönteminin, DSM IV’ e göre tanı koymaktan çok, daha geniş bipolar altgruplarını yakalamaya yönelik olduğu bildirilmiştir. Bunun da ötesinde siklotimiye özgü bir “checlist” kullanıldığında (cyclothetic temperament questionnaire; Akiskal ve ark. 2003) bu oranın % 53’ e çıktığı kaydedilmiştir (119).

Son zamanlarda çoğu yazarlar, antidepresan kullanımı ile manik / hipomanik kayma gösteren hastaların da bipolar bozukluk gelişimi açısından dikkatli incelenmesi gerektiğini söylemektedirler. Akiskal, bipolar spektrum kavramı çerçevesinde bu hastaları bipolar III olarak tanımlamış ve bu gruptan, bipolar spektrum içerisinde en sensitif grup (duyarlılık % 32; özgüllük % 100) olarak bahsetmiştir (65). Akiskal, prospektif klinik izlem sırasında, antidepresan ilaçlara bağlı mani / hipomani bulunan hastaların hemen hemen tümünün, aylar veya yıllar içerisinde spontan mani veya hipomani haline ilerleme gösterdiklerini ortaya çıkarmıştır (68). Diğer çalışmalar da

antidepresana bağlı mani / hipomani gösteren hastaların bipolar spektrum içerisinde değerlendirilmesini tavsiye etmişlerdir (73, 74). Dolayısı ile, antidepresan bağlı mani veya hipomani bulunması, bipolar bozukluk şüphesini yansıtmaktadır. Antidepresan kullanımı ile ilişkili hipomani, yalnızca major depresyonlarla sınırlı değildir. Distimik hastaların üçte birinde (65), sosyal fobi, OKB ve PB olan hastaların % 10 – 30 kadarında ortaya çıkmaktadır. Bu da olguların çok azında soft bipolaritenin panik ataklar, sosyal anksiyete ya da takıntılarla kendini gösterebileceğini düşündürmektedir. Antidepresan tedavi ile, hipomanik döneme girmeleri, bu hastalardaki bipolaritenin ilk kanıtı sayılabileceği ne sürülmüştür. (65).

Biz de çalışmamızda bu bulguları göz önüne aldık ve hasta grubumuzda bipolar bozukluk komorbiditesini araştırırken, bipolar komorbiditesini hem DSM -IV' e göre, hem de bu gruptaki hastalara antidepresan ilaçlarla manik kayma gösteren hastaları da ekleyerek ayrı ayrı değerlendirdik. Antidepresan ilaç kullanımı ile hipomanik kayma öyküsü veren toplam 10 hastamızı da bipolar bozukluk komorbidite grubuna dahil ederek tekrar değerlendirdiğimizde toplam bipolar komorbiditesinin % 26,7 olduğunu, bu oranın gruplar arasında dağılımının ise, OKB grubu için % 38,4' e; PB grubu için ise % 14,2' ye çıktığını tespit ettik. Bipolar komorbiditesi, yine OKB grubunda istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p=0,05$). Bulgularımız, bu iki farklı bakış açısı ile yapılan incelememizde bulguların geniş ölçüde paralellik gösterdiğini ve bu iki grubu birlikte değerlendirmenin bazı parametrelerde (mevsimsel seyir, ailede bipolar ve depresyon öyküsü gibi) istatistiksel olarak yapılan analizin gücünü artırdığını ortaya koydu. Ancak alışmamız DSM IV göz önüne alınarak yapıldığı için, sadece DSM IV verilerini kullanmayı tercih ettik. Bununla birlikte, literatürle paralel olarak antidepresanla kayma

gösteren hastaların özelliklerinin, DSM IV bipolar komorbiditeli hastaların özelliklerine daha yakın olduğunu ve bu hastaları bipolar grup içinde değerlendirmenin çok yanlış olmayacağını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda bipolar komorbiditeli OKB hastalarında, non-bipolar olanlara kıyasla, geçirilmiş depresif epizod sayıları anlamlı derecede daha fazla idi ($4,4 \pm 2,5 \neq 1,9 \pm 1,5$; $p < 0,01$). Perugi ve ark. da çalışmalarında (1997), bipolar komorbid OKB'lerin, komorbid olmayanlara göre, OKB semptomlarının daha epizodik bir gidiş gösterdiğini, ve depresif epizodların daha sık olduğunu bildirmişlerdir.

Bipolar II bozukluk tanısı, salt sağaltım açısından değil, hastalığın prognozundan ötürü de önem taşımaktadır (120). Bu gruptaki hastalarda intihar oranlarının yüksek oluşu görüşü literatürde desteklenmiştir (121). Biz çalışmamızda intihar oranı açısından yükseklik tespit etmedik. Major depresyonla gelen hastalara doğru tanı koyabilmek kamu sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan izlem çalışmalarında major depresyonla başvuran hastalar arasında % 27 – 65 oranında bipolar II ve varyantları olduğu tespit edilmiştir (65). Bu bulgular ışığında belki de anksiyete bozukluklarında en sık olarak belirtilen komorbid major depresyonların önemli bir kısmının, detaylı değerlendirildiği takdirde, bipolar bozukluk çerçevesine dahil olabileceği öne sürülebilir. Antidepresan ilaçlarla hipomanik kayma gösteren hastalarda sadece antidepresan tedavi verilmesi, bu hastalarda döngüyü hızlandırma ve bozukluğu kronikleştirmeye sebebiyet verebilir (65).

Akiskal' a göre (1992), mizaç özellikleri, bipolaritenin gelişimsel yanyolları olarak değerlendirilmiştir. Bipolar bozukluğun farklı görünümünün, bir ucunun bireysel temperament farklılığından başlayarak, hipomani ve maniye kadar uzanan geniş bir

yelpaze içerisinde değerlendirilebileceğini öne süren Akiskal, bu durumu, spektrum varsayımı ile açıklamaya çalışmıştır. Temperament üzerine yapılan çalışmalar genellikle afektif bozukluğu bulunan hasta gruplarını hedef almıştır. Akdeniz ve ark. 68 yineleyici tip depresyon, 50 tek dönemli depresyon ve 84 ötimik bipolar bozukluk hastası üzerinde afektif temperament tiplerinin sıklığını araştırmışlardır. Yineleyen depresyon hastalarında herhangi bir duygulanım mizacı daha sık, depresif hastaların depresif mizaç sıklığı ve puanları daha yüksek olarak bulunmuştur. Siklotimik mizaç hasta gruplarında kontrollere göre daha sık gözlenmiş, hipertimik mizaç ise sadece bipolar bozukluk hastalarında gözlemlenmiştir (% 9,5). Bu bulguların psikiyatride uzun yıllardır kabul edilen depresyon ve maniye ait özgül mizaç özellikleri olduğu varsayımını destekler nitelikte olduğunu söylemişlerdir. Maninin birincil olarak hipertimik mizaç, depresyon ise depresif mizaç ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (122). Akiskal ise siklotimik mizacın bipolar bozukluk ile en bağlantılı mizaç tipi olduğunu söylemiştir (81). (122). Bizim çalışmamızda da baskın mizaç tespit edilen 3 bipolar komorbid OKB hastasından 2' sinde siklotimik mizaç vardı. Ancak bizim çalışmamız benzer bağlantıyı iddia edebilecek sayıya sahip değildir.

Perugi' nin çalışmasında, temperamental özelliklerin, anksiyete bozukluklarının, bipolar komorbiditesinde belirleyici rol oynayabileceği üzerinde durulmakta ve bu konunun daha ileri çalışmalarda değerlendirilmesinin uygun olacağı vurgulanmaktadır (3). Ayrıca Henry ve ark.' nın temperament karakter ile bipolar ve anksiyete bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada, komorbid olanlarda depresif temperament ile güçlü bir bağ olduğu, antikonvülzan tedaviye saf bipolar olanların % 85; anksiyete bozukluğu ile komorbid olanların % 54 oranında yanıt alındığını bildirmişlerdir (78).

Savino' nun 140 PB hastası üzerinde yaptığı çalışmasında, yüksek oranda hipertimik temperament de saptanmıştır (kadınlarda, % 29,7 ; erkeklerde % 47,9). Yazarlar, hipertimik temperament gösteren hastalarında bipolar bozukluk komorbiditesi içinde değerlendirilebileceğini öne sürmüşlerdir (116).

Geçmişte siklotimik mizacı olan kişilerde antidepresan ile hipomaninin ortaya çıkma olasılığının arttığı öne sürülmüştür (4). Henri ve ark. ise (78) manik kayma için risk etkenlerini araştıran bir başka çalışmada hipertimik mizacın en yüksek riski taşıdığını belirtmişlerdir. Bu bulgular kaymanın sadece ilaca bağlı ortaya çıkmadığını, aynı zamanda yapısal bir yönü olduğunu mizacın da eşlik ettiği hastaların bu açıdan yüksek risk grubu oluşturdukları düşünülebilir (123).

Çalışmalarda temperament ölçümü için farklı metodolojik yöntemler kullanılmakla birlikte, Hastaların mizaç değerlendirmesi için, Akdeniz ve Kesebir gibi, biz de çalışmamızda TEMPS-A ölçeğini temel aldık. Çalışmamızın mizaç değerlendirmesinde OKB' li hastalarda PB' lu hastalara kıyasla depresif mizacın daha yüksek oranda görüldüğü saptandı (% 34,1 \neq % 11,9; p=0,002). Mizaç puanlarının değerlendirilmesi sonucunda da OKB grubunda depresif mizaç puanlarının daha yüksek olduğu, buna karşılık PB grubunda hipertimik puanların daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgu, Savino' nun çalışmasını destekler nitelikte idi. İlginç olarak, DSM-IV' e göre bipolar komorbiditesi bulunan hastalarda depresif mizaca rastlanmadı. Depresif mizaç puanlara bakıldığında da non-bipolar hastalarında puanların anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgular Akdeniz ve ark.' nın çalışması ile paralellik göstermiştir. Bu durumu non-bipolar grubunda ünipolar depresyonun görülme oranının yüksekliği ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, bipolar bozukluk komorbiditesinin, özellikle OKB hastaları arasında yüksek oranda olabileceğini ve bu hastaların diğerlerine göre nispeten daha genç, çoğunluğunda semptomların mevsimsel seyir gösterdiğini ve depresif epizod sayısının daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca, bu hastaların aile öykülerinde de bipolar bozukluk ve depresyon oranlarının daha yüksek olduğunu, bu nedenle de bu özellikleri taşıyan hastaların, bipolar bozukluk komorbiditesi gösterebileceğinin akla getirilmesi ile bu tip hastalarda antidepresanlardan önce, duygudurum düzenleyicilerin verilmesi gibi daha uygun tedavi düzenlenmesi, hastalığın rekürrensini, kronisitesinin önlenmesi ve hafif bipolar özellikler taşıyan hastalarda da hipomanik kaymanın önlenileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamız anksiyete bozuklukları içinden sadece OKB ve PB' u içermektedir. Anksiyete bozukluklarında bipolar bozukluk komorbiditesine yönelik, daha sağlıklı sonuçlara ulaşabilmek için, diğer anksiyete gruplarının da (sosyal fobi, post travmatik stress bozukluğu) yer aldığı daha geniş sayıda hasta grupları ile birlikte, aile çalışmaları, epidemiyolojik çalışmamalar ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI

- Çalışmamızın alan çalışması olmaması, hastanemizin en son basamak hastane olması ve göreceli olarak tedaviye daha dirençli hastalara hitap etmesi sonuçları etkilemiş olabilir.
- Aile öyküleri sadece hastalardan alınan bilgilere dayandığı ve tanı koyucu görüşmelerle doğrulanmadığı için, bu sonuçların metodolojik olarak sağlıklı olmadığı açıktır.
- Anksiyete bozukluğu grubundan sadece OKB ve PB hastaları çalışmaya alındığı için, bu sonuçların, diğer anksiyete bozukluklarını da kapsayacak şekilde genelleme yapılması doğru olmayabilir.
- Hastanın ömürboyu komorbid durumlarının sorgulanması diğer tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi, hastanın eski hikayesini hatırlaması temelinde şüpheli durumlara yol açabilir.
- Çalışmamızda kullandığımız, TEMPS-A mizaç ölçeği, anketi dolduran kişilerin tüm yaşamlarını göz önüne almaları hatırlatıldığı halde, hastalık öncesi kişilik özelliklerini değerlendirmede zorluklar yaşanabilir.

SONUÇLAR

- OKB' nin PB' a oranla daha genç yaşlarda başladığı, daha göreceli başlangıç gösterdiği, ancak daha ağır ve daha epizodik seyrettiği görülmüştür.
- OKB grubundaki hastaların ailelerinde depresyon ve bipolar bozukluk insidansı daha yüksek bulunmuştur, bu da OKB' nin kalıtsal özellik taşıyabileceği tezini desteklemektedir.
- OKB' de depresif mizaç daha sıklıkla görülmüş, depresif mizaç puanları daha yüksek bulunmuştur, PB' da ise hipertimik mizaç puanları daha yüksek tespit edilmiştir.
- OKB ve PB hastalarında yüksek oranda bipolar bozukluk komorbiditesi mevcuttur. Bu komorbidite, OKB grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksektir.
- Bipolar komorbidite gösteren hastaların çoğu bipolar II' ye aittir.
- Antidepresan ile manik kayma gösteren hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri, DSM IV' e göre bipolar bozukluk komorbiditesi gösteren hastalar ile paralellik göstermektedir. Bu durum, bu hastaların da bipolar komorbidite gösteren hastalar grubuna dahil edilebileceği savını desteklemektedir.
- Bipolar bozukluk komorbiditesinin erkek OKB hastalarında daha sık olduğu görüldü.
- Bipolar komorbiditeli hastaların semptomlarının mevsimsel ilişkisinin olduğu, ailelerinde bipolar bozukluk ve depresyonun daha yüksek oranda olduğu saptandı.
- Bipolar komorbiditesi olan ve olmayan OKB hastaları Y-BOCS puanı ve Hamilton depresyon puanı açısından değerlendirildiğinde, non-bipolar OKB hastalarında istatistiksel anlamlılığa ulaşan oranda depresyon ve OKB şiddet puanlarının daha yüksek olduğu görüldü.

- Bipolar komorbiditeli hastalar arasında depresif mizaça rastlanmadı.
- Bipolar bozukluk komorbiditesi ile uyumlu olabilecek baskın bir mizaç tespit edilememiş olmakla birlikte bipolar komorbiditeli OKB hastalarında siklotimik mizaça göreceli olarak fazla rastlanmıştır.

ÖZET

Giriş: Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve panik bozukluk (PB) hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek oranda afektif bozukluklar prevalansı bildirmektedir, ancak, bipolar bozukluk komorbiditesi etraflıca incelenmemiş olup, son yıllarda daha çok ilgi çekmeye başlamıştır. Ayrıca bipolaritenin gelişimsel yanyolları olarak değerlendirilen temperament (mizaç) özelliklerinin bu hastalarda ne gibi farklılıklar gösterdiği ve bipolar bozukluk gelişimi için predispozisyon yaratıp yaratmadığı da tartışmalı bir konudur.

Metod: Afektif temperament özelliklerini de içine alacak şekilde bipolar bozukluk komorbiditesini, bunun klinik ve sosyodemografik özelliklerini araştırmak amacı ile 44 OKB ve 42 PB hastası olmak üzere toplam 86 hasta çalışmaya alındı. Hastalara sosyodemografik form yanında, SCID 1 incelemesi, Hamilton depresyon ölçeği, Beck anksiyete ölçeği, Yale Brown OKB ölçeği, Panik agorafobi ölçeği ve TEMPS-A mizaç değerlendirme ölçeği uygulandı.

Bulgular: OKB ve PB hastalarında çoğunluğu bipolar II olmak üzere yüksek oranda bipolar bozukluk komorbiditesi mevcuttu (% 15,1). Bu komorbidite, OKB grubunda, PB' a oranla daha yüksekti (% 22,7 \neq % 7,1; p=0,07). Bipolar komorbidite gösteren hastaların çoğu bipolar II' ye aitti (% 11,6). Antidepresan ile manik kayma gösteren hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin, DSM IV' e göre bipolar bozukluk komorbiditesi gösteren hastalar ile paralellik gösterdiği görüldü. Bu iki grup birlikte ele alındığında tüm grupta bipolar komorbiditesi % 26,7 olarak saptandı (OKB: %38,4 ; PB: %14,2; p=0,05)

Bipolar bozukluk komorbiditesi bulunan hastaların nispeten daha genç oldukları, çoğunluğunun erkek olduğu, bipolar komorbiditeli hastaların semptomlarının mevsimsel ilişkisinin olduğu, ailelerinde bipolar bozukluk ve depresyonun daha görece daha yüksek olduğu saptandı. Bipolar komorbiditeli hastalarda depresif epizod sayıları daha yüksekti. Bipolar komorbiditeli hastalar arasında depresif mizaça rastlanmadı. Bipolar komorbiditeli OKB hastalarında siklotimik mizaç görece daha baskın idi.

Sonuç: OKB ve PB hastalarında önemli ölçüde bipolar bozukluk komorbiditesi mevcuttur. Bu hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin ortaya çıkarılması, klinikte gözden kaçabilen ancak tespit edildiği takdirde hastanın tedavisinin ve dolayısıyla klinik gidişinin düzeltilebileceği, bu komorbiditenin kolay tanınmasına yardımcı olabilir.

SUMMARY

Introduction: The studies on obsessive compulsive disorder (OCD) and panic disorder (PD) have reported high prevalence rates of mood disorders, but, comorbidity of bipolar disorder that has gained increasing popularity recently, has not been well studied. Besides, it is a matter of debate, if there is relationship of temperamental variables which are thought to be developmental subways of bipolarity, in patients with comorbid anxiety disorders.

Method: The aim of the study is to investigate the clinical and sociodemographic features of the patients with OCD and PD in terms of the comorbidity of bipolar disorder including affective temperamental variables. Forty-four and 42 patients with the diagnosis of OCD and PD respectively, were included to the study. Patients were assessed by interview with patients (SCID 1), applying sociodemographic form, Hamilton depression scale, Beck anxiety scale, Yale Brown OCD scale, Panic agoraphobia scale and TEMPS-A affective temperament questionnaire.

Results: The results showed significantly higher rates of bipolar comorbidity (especially bipolar II; % 11,6) in patients with OCD and PD (total % 15,1). Compared with PD, the results for OCD was more significant (% 22,7 \neq % 7,1; $p=0,07$). Patients with antidepressant-induced mania/hypomania had similar clinical and sociodemographic characteristics to the patients with comorbid bipolar disorder according to DSM IV criteria. The rate of comorbid bipolarity increased to 26,7 % when both groups take into account (OCD: 38,4 %; PD: 14,2 %; $p=0,05$).

Patients with comorbid bipolar disorder were predominantly male and younger than non-bipolar patients. Episodic course were prominent in patients with bipolar comorbidity and their family history showed higher prevalence of bipolar disorder and depression than non-bipolar patients. The mean number of lifetime depressive episode was also higher in bipolar comorbid patients. Depressive temperament was not detected among bipolar comorbid patients. Cyclothymic temperament was more predominant among bipolar OCD patients.

Conclusion: We conclude that there is significant rate of bipolar comorbidity in patients with OCD and PD. To know their clinical and sociodemographic features might help to diagnose this comorbidity which could be overlooked in clinical practice. This may be important for the treatment of this patients and to improve their clinical course.

KAYNAKLAR:

1. Mental Bozukluklar tanısal ve sayısal el kitabı, dördüncü baskı, DSM IV. Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994' ten, çeviri editörü Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1998
2. Yetkin S, Aslan S, Akdemir A, Örsel S. Anksiyete bozuklukları. In: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan ve Sadock Klinik Psikiyatri. İkinci baskı. Çeviri Editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Güneş Kitabevi, Ankara 2005.
3. Perugi G, Akiskal HS, Ramacciotti S, Nassini S, Toni C, et al. Depressive comorbidity of panic, social phobic and obsessive – compulsive disorders re-examined: is there a bipolar II connection? J Psychiatric Res 1999; 33 : 53 – 61
4. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM IV. J Clin Psychopharm 1996; 16 (Suppl 3): 117 – 22.
5. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. J Affect Disord 1998; 50: 143 – 51
6. Van Putten T, Marder SR. Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 1987; 48 (Suppl sept.) 13 – 9
7. Argyle N. Panic attacks in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1990; 157: 430 – 53
8. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology and treatment issues. J Affect Disord 2002; 68 : 1 – 23
9. Perugi G, Akiskal HG, Pfanner C, et al. The clinical impact of bipolar affective comorbidity on obsessive – compulsive disorder. J Affect Disord 1997 ; 46 : 15 – 23

10. Birmaher B, Kennah A, Brent D, Ehmann M, Bridge J, Axelson D. Is bipolar disorder specifically associated with panic disorder in youths?. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 414 – 9
11. Kelsoe JR. Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003; 73: 183 – 197
12. Akiskal HS, Akiskal K. Cyclothimic, hypertimic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. In: A.Tasman (Ed) *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*. American Psychiatric Pres, Washington D.C. pp. 271 – 92
13. Rasmussen SA, Tsuang TM. Clinical characteristics and family history in DSM III obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 317 – 22
14. Akgün N. Obsesyonel nevroz. 1. baskı. Nobel Tıp Kitabevi Ankara, 1989; s. 20 – 24
15. Insel T R. Phenomology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 2 (suppl): 4 – 8
16. Kolada JL, Bland RC, Newman SC. Obsessive compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; (suppl 376): 24 – 35
17. Zitterl W, Lenz G, Zapotoczky. Obsessive compulsive disorder: Course and interaction with depression. *Psychopathology* 1990; 23 : 73 – 80
18. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 19 – (suppl): 5 – 10
19. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnan A. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 1094 – 9

20. Stein MB, Forde DR, Anderson G, Walker JR. Obsessive compulsive disorder in the community: An epidemiologic survey with clinical reappraisal. *Am J Psychiatri* 1997; 154: 8
21. Hollander E. Obsessive compulsive disorder: The hidden epidemic. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl): 12: 3 – 6
22. Eğrilmez A, Gülseren L, Gülseren Ş, Kültür S. Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. *Psychopathology* 1997; 30: 106 – 10
23. Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı Cilt 1. Hekimler Yayın Birliği, Ankara* 1997
24. Neziroğlu F, Anemone R, Yaryura-Tobias J. Onset of obsessive compulsive disorder in pregnancy. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 7
25. Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry, vol 1, Lippincott, Williams and Wilkins* 1999.
26. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences / Clinical Psychiatry. Eighth Edition Mass Publishing Co. Giza* 1998; 541, 609 – 11
27. Power AC, Cowen PJ. Neuroendocrine challenge tests: Assessment of 5-HT function in anxiety and depression. *Molec Aspect Med.* 1992; 13: 205 – 20
28. Murphy DL, Pigot TA. A comparative examination of a role for serotonin in obsessive compulsive disorder, panic disorder and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 4

29. Lucca A, Lucini V, Piatti E, Ronchi P, Smeraldi E. Plasma tryptophan levels and plasma tryptophan /neutral amino acids ratio in patients with mood disorder, patients with obsessive compulsive disorder, and normal subjects. *Psychiatry Research* 1992; 44: 85 – 91
30. Hollander E, DeCaria C, Nitescu A, Cooper T, Stover B, Gully R, Klein DF, Lisbowitz MT. Noradrenergic function in obsessive compulsive disorder : behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry TRes.* 1991; 37: 161 – 77
31. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Arancio C, Bertani A. Dopamine function in obsessive compulsive disorder: Growth hormone response to apomorphine stimulation. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 889 – 97
32. Fosse MD, Lydiard RB, Ballenger JC, Laraia MT, Bissette G, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in patients with anxiety disorders and normal comparison subjects. *Biol Psychiatry* 1996; 15: 703 – 7
33. Kaplan HI, Sadock BJ. Panic Disorder. In: *Synopsis of Psychiatry*. USA: Williams and Wilkins, 1998; p: 594 – 8
34. Da Costa JM. On irritable heart: A functional form of cardiac disorder and its consequences. *Am. J Med Sci* 1871; 61:14-52
35. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.), 1980, Washington DC
36. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.rev), 1987, Washington DC

37. Klein DF: Anxiety reconceptualized. In anxiety: New research and changing concepts eds. Klein DF and Rabkin JG pp: 235-263, Raven Press, New York, 1981
38. Uhde TW, Boulenger J, Roy-Byrne PP, et al.. Longitudinal course of panic disorder: Clinical and biological considerations. *Prog Neuro-Psycopharmacol Biol Psychiat* 1985; 9: 39-51
39. Mc Nally RJ: Panic disorder: A Critical Analysis. Guilford Press, New York, 1994
40. Schneier FR, Fyer AJ, Martin LY, et al.: A comparison of phobic subtypes within panic disorder. *J Anx Dis* 1991; 5: 65-75
41. Robins LN and Regier DA: *Psychiatric Disorders in America*. Free Press, New York, 1991.
42. Merikangas KR, Angst J, Eaton W, et al.. Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: Results of an international task force. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 58-67
43. Robins LN and Regier DA: The epidemiologic Catchment Area Study. *Psychiatric Disorders in America*. Free Press, New York, 1991; s: 174 – 181
44. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Higher M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12 months prevalence of DSM-R psychiatric disorder in the United States: Results from the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 52: 8 – 19.
45. Rauillon F. Epidemiology of panic disorder. *Hum Psychofarmacol Clin Exp*. 1997; 12 (suppl): 7 – 12

46. Altınöz F. İstanbul’ da bir gecekondu bölgesinde mizaç bozuklukları ve anksiyete bozuklukları yaygınlığı üzerine bir epidemiyolojik çalışma: Uzmanlık tezi Bakırköy İstanbul 1992.
47. Weissman MM, Band RC, Canino GJ et al. The cross national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 305 – 9
48. Tweed JL, Schoenbach VJ, George LK, et al.. The effects of childhood parental death and divorce on the six-month history of anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 1989; 154:823-28
49. Manfro G, Otto MW, Mc Ardle ET, et al.. Relationship of antecedent stressful life events to childhood and family history of anxiety and course of panic disorder. *J Affect Disord* 1996; 41: 135-39
50. Noyes R, Reich J, Christiansen J, et al.. Outcome of panic disorder: Relationship to diagnostic subtypes and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 809-18
51. Mc Nally RJ. *Panic disorder: A Critical Analysis*. Guilford Press, New York, 1994
52. Freidman S, Paradis C, Hatch M: African-American and White Patients with Panic Disorder and Agoraphobia. *Hospital and Community Psychiatry* 1994; 45:798-803
53. Neal AM, Turner SM. Anxiety Disorders Research with African-Americans: Current Status. *Psychological Bulletin* 1991; 109: 400-10
54. Barlow DH. *Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic*. Guilford Press, 1988, New York
55. Baker R. Introduction: Where Does “Panic Disorder” Come From? In *Panic Disorder: Theory, Research and Therapy*. Roger Baker ed. pp: 1-12. : John Wiley and Sons, 1989, Singapore

56. Clark DM: A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986; 24: 461-470
57. Abood Z, Abood A, Sharkey M, Weeb A, Kelly and M. Gill. Are patients with bipolar affective disorder socially disadvantaged? A comparison with a control group. *Bipolar Disord* 2002; 4: 243 – 48
58. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatr Epidemiol* 1995; 30: 279 – 92
59. Bijl RV, Ravelli A. Current and residual functional disability associated with psychopathology: Findings from the Netherlands mental health survey and incidence study (NEMESIS). *Psychol Med* 2000; 30: 657 – 68
60. Bijl RV, Ravelli A. Psychiatric morbidity, service use, and need for care in the general population: results from the Netherlands mental health survey and incidence study (NEMESIS). *Psychol Med* 2000; 90: 602 - 7
61. Kocabıyık A. Bipolar bozuklukta duyu dışavurumu ile relaps ilişkisi; uzmanlık tezi Bakırköy 2001.
62. Mendlewicz J. Genetic linkage in bipolar illness. *Am J Psychiatry* 1987; 142: 520
63. Işık E. Depresyon ve bipolar bozukluklar. 1. Baskı, Görsel sanatlar yayınevi, 2003; s: 467 – 83
64. McInnis MG. Recent advances in the genetics of bipolar disorder. *Psychiatric Annals* 1997; 27: 482 – 8
65. Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N. İki uçlu bozukluk. Türkçe Basım Editörü Oral T. CSA Medikal yayın ajansı 2002.
66. Özden SY. Mood bozuklukları tedavi kılavuzu. 1. Baskı, Alfabe yayınevi. 2003; s: 29 – 34

67. Verimli A. Affektif spektrum bozuklukları. Nobel Tıp Kitabevi, 2004
68. Akiskal HS. The bipolar spectrum: New concepts in classification and diagnosis. In: Psychiatry update: The American Psychiatric Association Annual Review. Vol. 2, America Psychiatric Pres, Washington; 1983; pp: 271 – 292
69. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilwms TE, Wozniak J. Current concepts in the validity diagnosis and treatment of paediatric bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6 (suppl 3): 293 – 300
70. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler HW. Diagnostic issues in bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13: 43 - 50
71. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spektrum. Prototypes I, II, III, IV. Psychiatr Clin North Am 1999; 22: 517 – 34
72. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomonologic, familial and pharmacologic predictors. J Affect Disord 1983; 5: 115 – 28
73. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, et al. Antidepressant induced mania and cycle acceleration: A controversy revisited. Am J Psychiatry 1995; 152: 1130 – 8
74. Post RM, Denicoff K, Leverich G, et al. Drug – induced switching in bipolar disorder. CNS drugs 1997; 8: 352 – 65
75. Himmelhoch JM. Social anxiety, hypomania and bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. J Affect Disord 1998; 50: 203 – 13
76. Ceylan ME, Oral ET. Duygudurum bozuklukları. 1. baskı. İstanbul 2001
77. Cloninger CR. A practical way to diagnosis personality disorder: a proposal. J Personal Disord 2000; 14: 99 – 108

78. Henry C, Lacoste J, Bellivier F, Verdoux H, Bourgeois ML, Leboyer M. Temperament in bipolar illness: Impact on prognosis. *J Affect Disord* 1999; 56: 103 – 8
79. Akiskal HS, Khani MK, Scott-Strauss A et al. Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatr Clin N Am* 1979; 2: 527 – 553
80. Hirschfeld RMA, Klerman GL. Personality attributes and affective disorders. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 67 – 70
81. Akiskal HS. Cyclothymic, hypertymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. In: Tasman A, Riba MB (Eds): *APA Review*. Washington DC : American Psychiatric Press 1992; pp: 43 – 62
82. Akiskal HS. Mood disorders, introduction and overview. *Comprehensive Textbook Psychiatry*, BJ Sadock, VA Sadock (Ed). Seventh Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia; 2000; pp: 1285 ,1340
83. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML et al. Gender, temperament and the clinical Picture in dysphoric mania: Findings from a French National Study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998; 50: 175 – 86
84. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L et al. The high prevalence of soft bipolar (II) features in atypical depression. *Comp Psychiatry* 1998; 39: 63 - 71
85. Eken B. Alkol bağımlılarında kişilik bozukluğu komorbiditesi, I. eksen psikiyatrik tanıları ve dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu belirtileri ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi; Bakırköy 2002.
86. Andrews G, Slade T, Issakidis C. *British J Psychiatry* 2002; 81: 306 – 14

87. Tabo A. Obsesif kompulsif bozukluk ve diğer psikiyatrik bozukluklar ile komorbiditesi. Uzmanlık Tezi; Bakırköy, 1997
88. Uçar C. Şizofreni ve alkol – madde bozuklukları komorbiditesi. Uzmanlık Tezi. Bakırköy; 2005
89. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the epidemiologic catchment area survey. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 280 – 2
90. Szadoczky E, Papp ZS, Vitrai J, Rihmer Z, Fűrdei J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 1998; 50: 153 – 62
91. Robins LN, Regier DA, (Eds) *Psychiatric disorders in America: The ECA study* The Free Press, New York 1991.
92. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM III-R bipolar disorder in general population survey. *Psychological Med* 1997; 27: 1079 – 89
93. Strakowsky SM, McElroy SL, Keck PE, West SA. The co-occurrence of mania with medical and other psychiatric disorders; *Int J Psychiatry Med* 1994; 24: 305 – 28
94. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord* 1993; 29: 49 – 52
95. Fekse V, Frank E, Mallinger AG, Houck PR, Fagiolini A, Shear MK et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 956 – 62
96. Aronson TA, Shukla S, Hirschovitz J. Clonazepam treatment of five lithium refractory patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 77 – 80

97. Mc Kinnon DF, Xu J, McMahon FJ, Simpson SG, Stine OC, McInnis MG, DePaulo JR. Bipolar disorders and panic disorders in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 829 – 31
98. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania: Treatment response to lithium or divalproex. *Arc Gen Psychiatry* 1997; 54: 37 – 42
99. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, ve ark. : DSM IV Eksen I Bozuklukları (SCID I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyon. Hekimler Birliği Yayınevi, 1999, Ankara
100. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark.: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinik kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259
101. Tural Ü, Fidaner H, Alkın T, Bandelow B: Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ) Türkçe Uyarlaması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2000; 11: 1
102. Ulusoy M, Şahin N, Erkmen H: Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory Psychometric Properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An international Quarterly* 1998; 12: 2
103. Karamustafalıoğlu KO, Üçılık AM, Ulusoy M, Erkmen H. Yale Brown obsesif kompulsif bozukluk ölçeğinin geçerlilik – güvenilirlik çalışması. *Ulusal Psikiyatri Kongresi özet bildiri kitabı Bursa 1993*
104. Vahip S, Kesebir S, Alkan M ve ark. Afektif temperaments in clinically well subjects in Turkey: Initial psychometric data on the TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005; 85 : 113 – 25
105. Scheibe G, Albus M,. Age at onset, precipitating events, sex distribution and co-occurrence of anxiety disorder. *Psychopathology* 1992; 25: 11 – 8

106. Bellodi L, Sciuto G, Diaferia, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research* 1991; 42: 111 – 20
107. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravgli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive compulsive disorder, familial developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry* 1996; 169 : 1101 – 7
108. Eaton WW, Dryman A, Weismann MM: Panic and Phobia. In *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study* eds. Robins LN, Reiger DA. pp: 155-179. The Free Press, 1991, New York
109. Lesser IM: Panic disorder and depression: Co-occurrence and treatment. In *Clinical Aspect of Panic Disorder*, pp: 181-191, Wiley-Liss, 1990, New York
110. Lesser IM , Rubin RT, Pecknold JC, et al.: Secondary depression in panic disorder and agoraphobia. I : Frequency, severity and response to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 437-43
111. Goodwin RD, Hamilton SP: Early-onset fearful panic attack: A possible prodrome of early-onset severe psychopathology. *Compr Psychiatry* 2002; 43(1): 22-
112. Black JL. Obsessive compulsive disorder: A clinical update. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 266 – 75
113. Pigot TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder. Comorbid conditions. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: (Suppl 10) 15 – 27
114. Crino RD, Andrews G. Obsessive compulsive disorder and axis I comorbidity. *J Anxiety disorders* 1996; 10 : 37 - 46

- 115.Katon W, Vitaliano P, Russo J, et al.: Panic disorder: spectrum of severity and somatization. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 12-18
- 116.Savino M, Perugi G, Simonini E, et al. Affective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection? *J Affect Disord* 1993 ; 28 : 155 – 163
- 117.Perugi G, Toni C, Frare F, Traverso MC, Hantouche E, Akiskal HS. Obsessive compulsive bipolar comorbidity: A systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 1129 – 34
- 118.Kruger S, Braunig P, Cooke DJ. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in recovered in patients with bipolar disorder. *Bipolar disord* 2000; 2 : 71 – 4
- 119.Hantouche EG, Angst J, Demonfaucon C, Perugi G, Lancreon S, Akiskal HS. Cyclothymic OCD: a distinct form?. *J Affect Disord* 2003; 75: 1 – 10
- 120.Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 31 – 42
- 121.Rihmer Z, Pestalicy P. Bipolar II disorders and suicidal behaviour. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 667 – 73
- 122.Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S, Gönül AS. Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı?. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 183 – 90
- 123.Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. Bipolar bozuklukta mizaç ile klinik özelliklerin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derneği* 2005; 16: 3 : 164 – 9