

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEDAVİYE DİRENÇLİ BİPOLAR DEPRESYONDA
TRANSKRANİAL MANYETİK STİMÜLASYONUN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLİZAR ZENGİN

**DANIŞMAN
PROF. DR. F. FİGEN ATEŞÇİ**

DENİZLİ - 2020

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEDAVİYE DİRENÇLİ BİPOLAR DEPRESYONDA
TRANSKRANİAL MANYETİK STİMÜLASYONUN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLİZAR ZENGİN

**DANIŞMAN
PROF. DR. F. FİGEN ATEŞCİ**

DENİZLİ - 2020

TEŞEKKÜRLER

Psikiyatri Anabilim Dalında aldığım eğitimim boyunca ilgi ve desteğini aldığım, tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her adımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. F. Figen ATEŞÇİ' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU' ya, Prof. Dr. Osman ÖZDEL' e, Prof. Dr. Gülfizar VARMA' ya, Prof. Dr. Selim TÜMKAYA' ya, Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR' a, Öğr. Üyesi Dr. Tuğçe TOKER UĞURLU' ya, Öğr. Üyesi Dr. Bengü YÜCENS' e, Öğr. Üyesi Dr. Osman Zülkif TOPAK' a eğitimime yaptıkları katkılar için teşekkür ederim.

TMS uygulamaları konusunda sonsuz yardımseverliği ile bana destek olan Psikiyatri Hemşiresi Kıymet SARIÇAY ve Aynur AKKAYA' ya, tezimin istatistik çalışmaları konusunda bana destek olan Dr. Hande ŞENOL' a, eğitimim süresince birlikte görev yaptığım ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim süresince destek ve anlayışlarından dolayı hemşirelerimize, psikologlarımıza, sekreterlerimize ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda her türlü fedakârlık ve desteğini benden esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili eşim Gökhan ZENGİN' e ve hayatımıza anlam katan biricik oğlum Eymen' e teşekkür ederim.

Dr. Gülfizar ZENGİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.BİPOLAR BOZUKLUK.....	4
2.1.1.Bipolar Bozukluğun Tanımı	4
2.1.2.Bipolar Bozukluğun Tarihçesi.....	5
2.1.3.Bipolar Bozukluğun Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri.....	6
2.1.4.Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	12
2.1.5.Ektanı (Kororbidite)	14
2.1.6.Ayrırcı Tanı.....	15
2.1.7.Klinik Seyir ve Sonlanım.....	16
2.1.8.Etiyoloji.....	17
2.2.BİPOLAR DEPRESYON	22
2.3.TEDAVİYE DİRENÇLİ BİPOLAR DEPRESYON	24
2.4.BİPOLAR DEPRESYONDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	27
2.4.1.Farmakolojik Tedavi Seçenekleri	27
2.4.2.Somatik Tedavi Seçenekleri	29
2.4.3.Psikososyal ve Psikoterapötik Tedavi Seçenekleri.....	30
2.5.TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (TMS).....	32
2.5.1.Tanımı.....	32
2.5.2.TMS'nin Tarihi.....	32
2.5.3.TMS'nin Etki Mekanizması.....	33
2.5.4.Bipolar Depresyonda TMS'nin Etki Mekanizması	35
2.5.5.Bipolar Depresyonda TMS Uygulamaları.....	36
2.5.6.TMS ve Diğer Kullanım Alanları.....	37

2.5.7.TMS Tedavisinde Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1.ÖRNEKLEM	40
3.2.ÇALIŞMANIN AŞAMALARI	41
3.3.TMS VE TAKLİT TMS PROTOKOLÜ.....	42
3.4.VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	45
3.4.1.Sosyodemografik Veri Formu.....	45
3.4.2.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği(HAM-D)	45
3.4.3.Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	45
3.4.4.Young Mani Derecelendirme Ölçeği	46
3.4.5.TMS Yan Etki Anketi.....	46
3.5.TEDAVİYE YANITIN BELİRLENMESİ.....	46
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	47
4.BULGULAR.....	48
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER.....	48
4.2.KLİNİK VE FARMAKOLOJİK VERİLER.....	49
4.3. GRUPLARIN TAKİP SÜREÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	51
4.4.ÇALIŞMA SÜRECİNDE YAN ETKİLERE DAİR BULGULAR	56
5.TARTIŞMA	57
6.SONUÇLAR	70
7.KAYNAKLAR	71
8.EKLER.....	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Çalışma Şeması.....	42
Şekil 2.	TMS Cihazı.....	43
Şekil 3.	TMS Uyarım Parametreleri.....	44
Şekil 4.	Grupların HAM-D Puan Karşılaştırması.....	53
Şekil 5.	Grupların BDÖ Puan Karşılaştırması.....	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Bipolar Bozukluk Mani Dönemi İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri	8
Tablo 2.	Bipolar Bozukluk Hipomani Dönemi İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri	9
Tablo 3.	Bipolar Bozukluk Yeğın (Majör) Depresyon Dönemi İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri	10
Tablo 4.	Bipolar Depresyonun Farmakolojik Tedavisi	26
Tablo 5.	Hastaların Tedavi Öncesi Ölçek Değerlendirme Sonuçları	48
Tablo 6.	Grupların Sosyodemografik Özellikleri	49
Tablo 7.	Grupların Klinik Özellikleri	50
Tablo 8.	Grupların Farmakolojik Tedavi Özellikleri	51
Tablo 9.	Grupların Tedavi Öncesi Ölçek Değerlendirme Sonuçları	51
Tablo 10.	Grupların Kendi İçlerinde Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi	52
Tablo 11.	Gruplar Arası Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi	53
Tablo 12.	Grupların Ölçek Puanlarındaki Değişim Farkı	55
Tablo 13.	Grupların HAM-D'ye Göre Tedaviye Yanıt Değişimleri	55
Tablo 14.	Grupların HAM-D'ye Göre Remisyon Oranları	56
Tablo 15.	Çalışma Sürecinde Görülen Yan Etkiler	56

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BB	: Bipolar Bozukluk
BDT	:Bilişsel Davranışçı Terapi
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
CANMAT	: Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı
COMT	: Katekol-O- Metiltransferaz
CRH	:Kortikotropin Salıverici Hormon
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DSB	: Derin Beyin Uyarımı
DSM-5	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
EKT	: Elektrokonvülf Tedavi
EPA	: Etil- Eicosapentaenoic Acid
FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: Gammaaminobütirik Asit
HAM-D	: Hamilton Depresyon Ölçeği
HHB	: Hipotalamus- Hipofiz- Böbreküstü Ekseni
HHT	: Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid Ekseni
KİST	: Kişilerarası ve Sosyal Ritim Terapisi
MAO-A	: Monoamin Oksidaz A
MDB	: Major Depresyon Bozukluğu
MUE	: Motor Uyarı Eşliği
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
TDBD	: Tedaviye Dirençli Bipolar Depresyon
TDD	: Tedaviye Dirençli Depresyon
TMS	: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

5-HT : 5- Hidroksitriptofan

ÖZET

Tedaviye dirençli bipolar depresyonda transkranyal manyetik stimülasyonun etkinliği

Dr. Gülizar ZENGİN

Tedaviye dirençli bipolar depresyon (TDBD) tanılı hastaların sağaltımında transkranyal manyetik stimülasyonun (TMS) etkinliğini araştıran çalışmaların yaygınlığı artmaktadır. Bu çalışmada TDBD olgularında dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) üzerine yüksek frekanslı (10 Hz) TMS uygulamasının depresif belirtiler üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk depresif atakta olan bipolar bozukluk (BB) tip I ve II tanılı hastalar çalışmaya davet edilmiştir. Bu hastalar arasından, Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı'na (CANMAT) göre birinci, ikinci veya üçüncü basamak tedaviler olarak onaylanan ≥ 2 müdahaleye rağmen tedaviye yanıtızsızlık kararı verilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma bu ölçütleri karşılayan 29 TDBD tanılı hasta ile tamamlanmıştır. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılmış, çift kör ve çapraz geçişli olarak 2 hafta aktif TMS ve 2 hafta taklit (*sham*) TMS uygulanmıştır. Hastalara klinik değerlendirmede; tedavi öncesinde (0.hafta), çapraz geçiş aşaması olan tedavinin ortasında (2.hafta) ve çalışma sonunda (4.hafta) olmak üzere üç kez Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulanmıştır. TMS tedavisi sürecince hastaların kullanmakta olduğu ilaç tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Çalışmanın çapraz geçiş aşamasında, bir grup sadece 20 seans TMS, diğer grup sadece 20 seans taklit-TMS aldığında hastalar değerlendirilmiştir. Gruplar HAM-D ve BDÖ puanlarındaki azalma açısından; kendi içlerinde değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Aktif TMS alan grupta HAM-D ve BDÖ puanlarındaki azalma daha fazla saptanmış olsa da, gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aktif TMS alan grupta 4 hasta tedaviye yanıt, 4 hasta kısmi yanıt verirken, taklit TMS alan grupta sadece 1 hasta tedaviye yanıt vermiştir. Çalışmanın son aşamasında ise her iki grupta da tüm ölçek ve alt ölçeklerde anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. HAM-D'ye göre 29 olgunun %52,2'si tedaviye yanıt göstermiş, %24,1'i kısmen yanıt vermiş ve %37,9 'u da

remisyona ulaşmıştır. Bu çalışma randomize çift kör taklit kontrollü ve çapraz geçişli şekliyle; aktif TMS uygulamasının taklit-TMS uygulamasına göre tedavi etkinliği açısından üstün olduğunu ve TMS'nin orta derecedeki TDBD hastalarında farmakoterapiye eklenmesiyle klinik olarak önemli düzeyde iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Ancak örneklem sayısının daha fazla olduğu, depresyon semptom çeşitliliğinin dikkate alındığı ve takip çalışmalarıyla desteklenen geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: tedaviye dirençli bipolar depresyon, transkraniyal manyetik stimülasyon, çift kör taklit kontrollü çapraz geçişli, tedaviye yanıt

ABSTRACT

The effectiveness of transcranial magnetic stimulation in treatment resistant bipolar depression

Dr. Gülizar ZENGİN

The prevalence of studies investigating the effectiveness of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of patients with treatment resistant bipolar depression (TDBD) has increased. In this study, the effectiveness of high frequency (10 Hz) TMS application on dorsolateral prefrontal cortex (DLPFK) on depressive symptoms in TDBD cases was investigated. Patients with bipolar disorder type I and II who had depressive episodes according to DSM-5 diagnostic criteria were invited to the study. The patients who were decided to be, despite the second and third step interventions, unresponsive to treatment, approved as primary, secondary or tertiary treatments according to the Canadian Emotional and Anxiety Treatment Network (CANMAT) were included in the study. The study was completed with 29 patients with TDBD who met these criteria. The patients were randomly divided into two groups, 2-weeks active TMS and 2-weeks sham-TMS were applied as double-blind and cross-over. In clinical evaluation to patients; Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Beck Depression Inventory (BDI) and Young Mania Rating Scale (YMRS) were used three times; before treatment (at week 0), in the middle of treatment with cross-over (at week 2) and at the end of study (at week 4). During the TMS treatment process, no changes were made to the drug treatments used by the patients. At the crossing stage of the study, patients were evaluated when one group received only 20 sessions of TMS and the other group received only 20 sessions of sham-TMS. In terms of decrease in HAM-D and BDI scores of groups; when evaluated within themselves, a statistically significant difference was found. Although the decrease in HAM-D and BDI scores was found higher in the group receiving active TMS, there was no statistically significant difference when compared with each other. In the group receiving active TMS, 4 patients responded to treatment and 4 patients responded partially; only one patient in the group receiving sham-TMS responded to the treatment. In the last stage of the study, significant decreases were observed in all scales and subscales in both groups. According to HAM-D, %52,2 of 29 cases responded to treatment, %24,1

partially responded and %37,9 reached remission. In this study, randomized double blind sham control and cross-over; revealed that active TMS application is superior in terms of treatment efficacy compared to sham-TMS application and that TMS provides a significant clinical improvement with the addition of pharmacotherapy in patients with moderate TDBD. However, there is a need for large-scale studies, where the number of samples is higher, the variety of symptoms of depression is taken into account and supported by follow-up studies.

Key words: treatment resistant bipolar depression, transcranial magnetic stimulation, double-blind sham-controlled crossover, responded to treatment

1.GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) yineleyen depresyon, mani ya da hipomani dönemlerinin olduğu, bu dönemler arasında tamamen iyilik hali ya da eşik altı belirti düzeyleri ile karakterize, ömür boyu süren kronik seyirli bir hastalıktır (1). BB kronik bir rahatsızlık olduğundan, hastalar takip süresinin yaklaşık yarısında semptomatiktir. Bipolar bozukluğu olan birçok hasta için tedavi etkili olsa da duygudurum belirtileri ve karşı kutba kayma, klinik durumun en önemli göstergesi olup, dönemler arası ötimik duygudurumu uzun süre sağlamada tedaviler yetersiz kalabilmektedir (2).

BB için tedavi hedefleri, belirti kontrolü ve akut epizodun iyileştirilmesi, nüks/yenilemenin önlenmesi, işlevsellikte iyileşme, minimum kognitif yıkımdır (2). Tedavi rejimindeki ilerlemelere rağmen, BB hastalarında hastalık gidişinde depresif dönemler manik dönemlere göre daha uzun sürmektedir; depresif belirtiler hastalığın gidişini belirlemede, psikososyal ve işlevsellikte bozulmaya daha fazla neden olmakta, hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini daha fazla etkilemektedir (3, 4).

Bipolar bozuklukta direnç klinik olarak sık olmakla birlikte, bipolar bozuklukta tedaviye direnç belli sayıda tedavi uygulaması/stratejisine rağmen hastalığın spesifik bir fazında klinik olarak yeterli iyileşme elde edilememesi olarak kabul edilmektedir. Bu tanım majör depresif bozukluk tedavisine yanıtızlık tanımından ödünç alınmıştır (2). Bipolar bozukluğun tekrarlayıcı doğası, kayma eğilimi ve zamanla değişen klinik görünüm nedeniyle tedaviye direnci tanımlamak zordur. Tedaviye dirençli bipolar depresyon için üzerinde uzlaşılmış bir tanım yoktur ve tanımlama çabalarında da tutarsızlıklar mevcuttur. Bipolar depresyon tedavisinde antidepresanların etkisi tartışmalı olduğu için, dirençli tanımında antidepresan kullanılmasında da görüş ayrılıkları mevcuttur. Tedaviye dirençli durumlarda daha çok önerilen ilaç değişikliği yapmak yerine ekleme yoluyla kombinasyon tedavisini uygulamaktır (5, 6). Bu alanda yapılan çalışmalarda monoterapilere oranla kombinasyon tedavileriyle yanıt ve remisyon oranlarının daha iyi olduğu yönündedir (7, 8). 2013 yılında revize edilen; Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı (CANMAT); ilk tedaviye cevap alınamayan durumlarda ekleme tedavisini önermektedir (9). CANMAT yönergeseine

göre ≥ 2 birinci basamak, ikinci basamak ve üçüncü basamak tedavilerinden sonra remisyona ulaşamama TDBD olarak tanımlanmaktadır (9, 10).

Elektrokonvülfik tedavinin (EKT) manik, karma ve depresif epizodların iyileştirilmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Bipolar depresyonda kullanılan bir başka beyin stimülasyonu tekrarlayıcı (repetitif) transkranyal manyetik uyarıdır (rTMS). TMS tedavisinin etkisi EKT kadar yüksek değildir ama TMS'nin bir avantajı vardır: TMS elektrik stimülasyonuna oranla daha fokal bir uyarım sağlar, çünkü saçlı derinin ve kafatasının empedansı manyetik uyarıya fazla engel olmaz, böylece yüzeysel kortekste sınırlı bir elektriksel alan indüklenir, böylece elektrik akımının güzergahı ve şiddeti daha iyi kontrol edilir. TMS tedavisinin EKT'ye göre daha emniyetli, yan etki profilini çok daha tolere edilebilir kılan bu özelliğidir (11).

TMS saçlı deri üzerine yerleştirilen bir bobin vasıtasıyla ortaya çıkan kuvvetli manyetik alanın, serebral kortekste bir elektriksel uyarılma ortaya çıkartıp ve bu uyarılma aracılığı ile farklı beyin bölgelerinde nörofizyolojik düzenlemeler meydana getiren, invaziv olmayan bir yöntemdir (12). Tanı ve tedavi amacıyla birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda kullanılmaktadır.

TMS uygulamasının depresyonda nasıl etki ettiğiyle ilgili mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Etki mekanizmasıyla ilgili hipotezler; membran potansiyelinde değişiklik, nöromodülatörlerin (dopamin vb.) ve nörotrofik faktörlerin (BDNF vb.) salınımında değişiklik, nöroplastisite, nörogenesis, kortikal eksitabilite ve nöromodülasyon olarak sıralanabilir (13).

Food and Drug Administration (FDA) 2008 yılında TMS uygulamasını tedaviye dirençli depresyonda kullanımına onay vermiştir. TMS bipolar depresyonda ve majör depresyon bozukluğunda (MDB) eşit derecede etkili bulunmuş olup; bipolar depresyonda TMS'nin sol prefrontal korteksi uyararak veya sağ prefrontal korteksi inhibe ederek yarar gösterdiği ileri sürülmüştür. Klinik çalışmalarda sol DLPFK'ya yapılan yüksek frekanslı uyarımın etkinliğini daha fazla desteklemektedir (11). Çalışmalarda TMS'nin güvenli bir tedavi yöntemi olduğu, ciddi bir yan etkisi olmadığı vurgulanmaktadır. TMS uygulamasının en sık görülen yan etkisi baş ağrısıdır. Seyrek görülmekle birlikte en ciddi yan etkisi epileptik nöbetlerdir (14, 15).

Literatürde bipolar depresyonda TMS tedavisinin etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Ancak bunların çoğunda TMS uyarım parametreleri (seans sayısı, bobin yerleşim yeri, vuru frekansı vb.) birbirinden farklılık göstermektedir. Aktif-TMS ile taklit (*sham*) TMS uygulamasını karşılaştıran araştırmaların sistemik gözden geçirmeleri ve meta-analizleri de literatürde mevcuttur. Uyarım parametrelerindeki farklılıklardan dolayı sonuçlarda farklılık gösterebilmektedir.

Bu çalışmada, CANMAT yönergesine göre ≥ 2 basamak tedavi ile remisyona ulaşılamayan hastalar TDBD olarak kabul edilmiştir. Ayrıca ilaçların karıştıracı sonuçların potansiyel etkilerini en aza indirmek için, TMS tedavi öncesi yaklaşık bir ay sabit farmakolojik tedavisi olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma randomize, çift-kör ve çapraz geçişli olarak planlanmıştır. Her iki gruba da sol dorsolateral prefrontal kortekse yüksek frekanslı (10 Hz) günde 2 defa toplam 20 seans TMS ve günde 2 defa toplam 20 seans taklit (*sham*) TMS uygulanmasının TDBD’de etkinliği olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1.Bipolar Bozukluğun Tanımı

Bipolar bozukluk (BB) yineleyen depresyon, mani ya da hipomani dönemlerinin olduğu, bu dönemler arasında tamamen iyilik hali ya da eşik altı belirti düzeyleri ile karakterize, atak dönemlerinde mesleki, ailesel ve sosyal alanlarda işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açan, zaman zaman mevsimsel özelliğın eşlik ettiği, ömür boyu süren kronik seyirli bir hastalıktır (1). Hastalık dönemlerinin çoğu depresif, daha az kısmı hipomanik/manik dönemlerden oluşmakta olup; hipomani ya da mani varlığı döngüsel doğadaki duygudurum dönemleri ile karakterize olan BB tanısı için zorunludur (16).

Her hastada hastalığın başlangıç şekli, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın seyri ve tedaviye yanıtının farklı olmasından ötürü bir spektrum bozukluğu olarak düşünülen bipolar bozukluğun birçok alt tipi tanımlanmış olsa da literatürde en sık yer alan alt tipler BB tip I ve BB tip II'dir. 2013'te yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5) kriterlerine göre BB tip I tanısı için en az bir mani dönemi geçirilmesi gerekmekte olup; mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani veya depresyon döneminin bulunabileceği, BB tip II tanısı için ise o sırada veya geçmişte ortaya çıkmış olan hipomani dönemi, o sırada veya geçmişte ortaya çıkmış olan depresyon dönemi geçirmiş olmak ve manik dönem geçirmemiş olmak olarak tanımlanmaktadır (1, 17, 18).

Bipolar bozukluğun depresif ve mani dönemlerinde özkıyım olasılığı, çevreye veya kendine zarar verici riskli davranışlar, ilaç-alkol kötüye kullanımı ve gerçeği değerlendirme yetisinin bozulduğu psikotik bulgulu durumlarda hospitalizasyon gereksinimi bulunabilmektedir. BB yinelemeler, yüksek morbitide ve özkıyım riskleri nedeniyle yüksek mortaliteye sahip olduğu için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, BB yol açtığı yeti kaybının şiddeti açısından tüm tıbbi hastalıklar içinde ilk on hastalık arasında yer almaktadır (19).

2.1.2.Bipolar Bozukluğun Tarihçesi

Bipolar bozukluğun tanımlanması binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. M.Ö. dördüncü ve beşinci yüzyıllarda Hipokrat; mani ve melankoli kavramlarını ilk kez sistematik olarak tanımlamış ve insan duygudurumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuştur. M.S 150’de Kapadokyalı Aretaeus, melankoli ve maninin aynı hastalığın farklı iki durumu olduğunu vurgulamış, “ Kronik Hastalıkların Etyolojisi ve Semptomatolojisi Üzerine” adlı kitabında melankoli ve maninin aynı etiyolojiye sahip olduğunu, maninin kelime anlamı olarak melankolinin zıttı olduğunu ve maninin melankolinin kötüleşmiş hali olduğunu belirtmiştir (20, 21).

Mani ve melankoli arasındaki ilişkiye dair gözlemler 1800’lü yıllardan itibaren hızlanmıştır. Wilhelm Griesinger 1845’te mani ve melankolinin geçişlerle birbiri etrafında daire çizdiğini ve mevsimsel özellik gösterdiğini belirtmiştir (21). 19.yy’da Fransız hekimi Falret, mani ve depresyonun döngüsel olarak seyrettiği, dönemler arası tipik iyilik hallerinin görüldüğü olguları tanımlamış, bunu “La Folie Circulaire” olarak adlandırmıştır. Yaklaşık aynı dönemde Baillarger de bu bozukluğu çift taraflı hastalık “La Folie a Double Forme” olarak tanımlamış ancak aradaki iyilik hallerini göz önünde bulundurmamıştır. Krapelin bu iki bilim adamından etkilenerek psikozları “dementia praecox” ve “manik depresif psikoz” olarak ikiye ayırmış; dementia praecox’u süregelen, iyileşme dönemleri göstermeyen, sonlanım kötü olan klinik durum olarak tanımlarken, manik depresif psikoz ise süregelenleşmeyen ataklarla seyreden bir hastalık olarak tanımlamıştır (20).

Bipolar bozuklukta spektrum kavramını ilk kez Krepelin ile gündeme gelmiştir. Krapelin psikotik bozukluklar ile manik depresif hastalıklar arasındaki spektrumunu tanımlarken diğer klinisyenler ise unipolar bozukluk ile bipolar spektrumunu üzerinde durmuşlardır. Kleist’in öğrencisi Neele bipolar ve unipolar terimlerini kullanmış, Kleist’in bir diğer öğrencisi Leonhard ise bipolar bozukluğu, depresyondan ayrımını yaparak halen güncel olarak kullanımda olan bipolarite kavramını klinik kullanıma kazandırmıştır. Sadece depresif dönemlerle seyreden tabloyu unipolar, manik ve depresif dönemler ya da sadece manik dönemlerle seyreden tabloyu bipolar hastalık olarak adlandırmıştır. 1976’da Dunner, bipolar bozukluğu bipolar 1 ve bipolar 2 olarak iki alt tipe ayrılmasını önermiştir (20, 22).

1952’de Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından geliştirilen (Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorder) DSM-I’de ilk defa “manik depresif reaksiyon” tanımlaması kullanılmıştır (20). DSM-III’de majör depresyon ve BB affektif bozukluklar içinde iki ayrı hastalık olarak tanımlanmış; geğmişte geğirilmış mani dönemi varsa bipolar, yoksa unipolar bozukluk olarak değerlendirilmiştir. DSM-III-R’de affektif bozukluklar tanımı, duygudurum bozuklukları olarak değiştirilmiştir. DSM IV’te ise bipolar sınıflandırılması genişletilmiş, alt tipler olarak BB tip I, tip II, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu getirilmiştir. DSM-IV ve DSM-IV-R’de bipolar bozukluk, duygudurum bozuklukları başlığı altında yer almaya devam etmiştir. 2013 yılında yayımlanan DSM-5’te duygudurum bozuklukları üst başlığı kaldırılmış; “Depresif Bozukluk ve Bipolar ve ilişkili Bozukluklar” için tanı ölçütleri birbirinden ayrı iki bölümde yer almıştır (1, 23).

2.1.3. Bipolar Bozukluğun Sınıflandırılması ve Tanı Ölçütleri

BB geleneksel olarak ya psikotik spektrumun (manik- depresif psikoz kavramına karşılık gelen spektrumun bir parçası olarak) ya da duygudurum bozukluğunun (affektif bozukluk) bir parçası olarak sınıflandırılmış; duygudurum bozukluğu da unipolar depresyondan bipolar bozukluğa giden bir süreklilik halinde görölmüştür (24). BB tanılı hastaların hastalık dönemlerinde varsanı ve sınırları olabilmektedir ve bu belirtilerin pek çok psikiyatrik bozuklukta görölmelerinden dolayı tanı sınırları net bir şekilde tanımlanamamıştır. Bu sebepten dolayı hastaların yaşam boyu tanıları değişebilmektedir. Klinik tablonun oldukça değişken olmasından dolayı BB, bipolar spektrum bozuklukları olarak adlandırılan bir grup ilişkili duygudurum bozukluğu olarak kavramsallaştırılmıştır (25). DSM-5’te bipolar ve ilişkili bozukluklar adında bir kategori oluşturularak hastalığın ne psikotik bozukların ne de duygu durum bozukluklarının altında yer almasına izin verilmemiştir.

DSM-5’te DSM-IV’ten farklı olarak BB hastalık dönemlerine ait tanı ölçütlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu değişikliklerin en önemlisi DSM-IV’te karma dönem, mani ve depresif belirtilerin bir arada göröldüğu ayrı bir hastalık dönemi olarak tanımlanırken; DSM-5’te karma dönem ayrı bir hastalık olmaktan çıkarılmış, depresyon ve mani dönemlerinin belirleyicilerinden biri olarak tanımlanmıştır. Karma özellik belirleyicisi için karşıt uçtaki dönemin üç belirtisinin

bulunması yeterli olmaktadır; ancak karşıt uç belirtilerinde de değişiklikler yapılmıştır. Bu değişiklikler çabuk öfkelenmenin mani belirtilerinden, psikomotor ajitasyonun da çökkünlük belirtilerinden çıkarılması olmuştur. Major depresif döneme ait tanı ölçütlerinde bir değişiklik yapılmazken; manik ve hipomanik dönemlerin tanı ölçütlerinden olağan dışı ve süregelen yükselmiş (*elevé*), coşkulu ya da iritabil bir duygudurumun yanına amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağan dışı ve sürekli bir artış eklenmiştir. DSM-5'teki diğer önemli farklılık; mani/hipomani belirtilerinin, antidepresan tedavi (örn: elektrokonvülsif tedavi, ilaç tedavisi) sırasında ortaya çıkması ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde sürmesi durumunda manik/hipomani tanısı için yeterli kabul edilmesi olmuştur (26, 27).

DSM 5'e göre BB yedi alt tipte sınıflandırılmıştır:

- Bipolar I bozukluk,
- Bipolar II bozukluk,
- Siklotimik bozukluk,
- Maddenin/ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluklar,
- Başka sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozukluklar,
- Tanımlanmış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklar
- Tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluklar (18).

BB tanısı yükselmiş duygudurum (manik/hipomanik dönemler) olduğunda konulabilmektedir. BB tip I manik ve depresif dönemlerle, BB tip II hipomanik ve depresif dönemlerle seyretmektedir. DSM-5'te bu dönemler için tanı ölçütleri ve BB tanısının nasıl konulacağı açıklanmıştır.

DSM-5 tanı ölçütleri aşağıda sıralanmıştır.

Tablo 1:Bipolar Bozukluk Mani Dönemi İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Olağandışı ve süreğen yükselmiş (eleve), coşkulu ya da irritabl bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması

B. Duygudurum bozukluğunun ve enerji ya da etkinlikte artmanın olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece irritabl ise dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri

2. Uyku gereksiniminde azalma

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşabilmek için zorlama

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarıştığı gibi öznel

bir yaşantı

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyararla kolaylıkla dağılır) olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (sosyal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik)

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere çok ve aşırı katılma (örn; aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel etkinlikte bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak kadar ya da kişinin kendisine ya da başkalarına zarar vermemesi için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağırdır ya da psikotik özellikler vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin (örn; kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz (18).

Tablo 2:Bipolar Bozukluk Hipomani Dönemi İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Olağandışı ve süregelen yükselmiş (eleve), coşkulu ya da irritabl bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu belirgin bir dönemin, en az birbirini izleyen 4 gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması

B. Duygudurum bozukluğunun ve enerji ya da etkinlikte artmanın olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece irritabl ise dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiklidir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri

2. Uyku gereksiniminde azalma

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşabilmek için zorlama

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarıştığı gibi öznel bir yaşantı

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarı ile kolaylıkla dağılır) olduğunun bildirilmesi ya da gözlenmesi

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (sosyal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik)

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere çok ve aşırı katılma (örn; aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel etkinlikte bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha farklı, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarının gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak kadar ya da hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağır değildir. Psikotik özellikler varsa, söz konusu dönem, tanım olarak manik dönemdir.

F. Bu dönem, bir maddenin (örn; kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz (18).

Tablo 3:Bipolar Bozukluk Majör Depresyon Dönemi İçin DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden en az beşi mevcuttur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur. Bu belirtilerden en az biri (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi- istek kaybı ya da zevk almamadır.

1. Kişinin öznel olarak bildirdiği veya başkalarınca gözlenen, günün çoğunda, neredeyse her gün olan depresif duygudurumun bulunması

2. Neredeyse her gün, günün çoğunda tüm veya neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da etkinliklerden zevk alamama olması

3. Çok kilo verme veya kilo alma ya da neredeyse her gün, iştahta azalma ya da artma

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk ya da fazla uyuma

5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon

6. Neredeyse her gün, yorgunluk ya da enerji azalması

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da suçluluk duyguları

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da konsantre olmakta güçlülük çekme ya da kararsızlık yaşama

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

B. Bu belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (18).

BB tip I tanısı koyabilmek için, en az bir mani dönemi ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir ve mani dönemi öncesi ya da sonrasında hipomani ya da depresif dönemler bulunabilir. Tanı için depresyon ve hipomani dönemlerinin görülmesi zorunlu değildir. Mani ve major depresyon dönemlerinin ortaya çıkışının şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklarla daha iyi açıklanamaz (18).

BB tip II tanısında mani dönemi yaşanmaksızın, en az bir hipomani ve en az bir majör depresyon dönemi tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Hipomani ve major depresyon dönemlerinin ortaya çıkışının şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozukluklarla daha iyi açıklanamaz. Depresyon belirtileri ya da dönemler arası sık gelip gitmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik

açından belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da diğer işlevsellik alanlarında düşmeye neden olur (18).

Siklotimik bozukluk tanısı için geçmişte majör depresif epizod tanısı olmaksızın en az iki yıl süreyle duygudurum oynamalarının bir duygudurum bozukluğu dönemi (hipomani/mani ya da majör depresyon) tanı ölçütlerini karşılamayan şiddette olması ve bu süre boyunca duygudurum bozukluğunun (hipomani/mani ya da majör depresyon) birçok dönem olmaması ve aradaki belirsiz sürelerin iki ayı geçmemesi gerekir (18).

Maddenin/ ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk, madde yoksunluğu ya da intoksikasyonu sırasında veya sonrasında ya da ilaç alımına bağlı olarak gelişmektedir (18).

Başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozuklukta, duygudurum bozukluğunun başka bir sağlık durumunun doğrudan patofizyolojisi ile ilgili olduğuna ilişkin kanıtlar vardır (18).

Tanımlanmış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukta, kısa süren hipomani ve yeğin (majör) depresyon dönemleri, yeterli belirti göstermeyen hipomani dönemleri ve yeğin depresyon dönemleri, yeğin depresyon öyküsü olmaksızın hipomani ve kısa süren siklotimi bu alt başlıkta toplanmıştır (18).

Tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozuklukta, bipolar ve ilişkili bozukluklardan herhangi özgül biri için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel nedeni klinisyenlerce belirlenmek istenmediğinde ve daha özgül bir tanı koymak için yeterli bilgi olmadığı durumlarda kullanılmaktadır (18).

BB tanısı, o sıradaki veya son dönemin türüne ve o sıradaki ağırlığına, çeşitli klinik özelliklerin varlığına ve yatışma durumuna bağlı olarak konulur. Bu amaçla bozukluk için gidiş belirleyicileri tanımlanmıştır. Bunlar; bunaltıcı, karma özellikler gösteren, hızlı döngülü, melankoli özellikler gösteren, atipik özellikler gösteren, psikotik özellikler gösteren, katatoni ile giden, mevsimsel örüntü gösteren, doğum zamanı(peripartum) başlayan, o sıradaki ya da en son dönemi tam yatışma gösteren/göstermeyen, ağır olmayan/ orta derecede/ ağır olarak sınıflandırılmıştır (18).

2.1.4. Bipolar Bozukluğun Epidemiyolojisi, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Bipolar bozukluğa ilişkin çok farklı epidemiyolojik veriler bulunmaktadır. Özellikle zaman içinde tanımlama ve sınıflandırmada gerçekleşen değişiklikler buna neden olmaktadır. Bipolar bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı %1 olarak bildirilmektedir. 2007 yılında ABD’de Ulusal Ektani İzlem grubu tarafından yayınlanan bir çalışmada BB’nin yaşam boyu görülme sıklığı; BB tip 1 için %1, BB tip 2 için %1,1 ve eşik altı bipolar bozukluklar da eklenirse yaşam boyu görülme sıklığı %4,5 olarak belirlenmiştir. 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada bu oranlar BB tip 1 için %0,6, BB tip 2 için %0,4 ve eşik altı belirtileri olanlar için de %2,4 olarak bildirilmiştir (28, 29). Ülkemizde bipolar bozukluğun yaygınlığına ilişkin, DSM-IV tanı ölçütlerine göre, Binbay ve arkadaşlarının İzmir kent merkezinde yaptığı çalışmada, psikotik bulgulu depresyon ve BB tip 1 yaygınlığı %0,92 olarak saptanmış olup; psikotik bulgulu depresyon olguları çıkarıldığında, yaygınlık daha da düşük bulunmuştur (30).

Cinsiyete göre yaşam boyu görülme sıklığı, BB tip I için kadınlarda %1,1 ve erkeklerde %0,8, BB tip II için kadınlarda %1,3 ve erkeklerde %0,9, eşik altı belirtiler için sırasıyla %2,1 ve %2,6’dır (28). Bipolar bozukluğun cinsiyetler arası dağılımında oran olarak anlamlı farklılık yoktur; ancak BB’nin özellikleri detaylandırıldığında kadın ve erkekler arasında farkın olduğu alanlar mevcuttur. Hızlı döngülüğün, karma dönemlerin, antidepresan ilaçlarla tetiklenen döngü kaymasının, tiroid hastalıkları ve migren ek tanılarının, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığın erkeklere oranla kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Ayrıca kadınlarda psikotik özelliklerin daha sık olduğu ve yaş ilerledikçe kadınlarda depresif dönemlerin sıklığının arttığı bildirilmiştir (27, 31).

BB genç yaşların hastalığıdır ve 17-21 yaş aralığında daha sık başlamaktadır. 5-12 yaş arasında ya da daha küçük çocuklarda da yetişkindeki klinik görünüme uyan duygudurum bozukluklarının görüldüğü bildirilmiştir. ABD’de yapılan anket çalışmasında bipolar bozukluğu olan hastalarda hastalığın başlangıç yaşı sorulmuş; hastaların %33’ünde hastalığın ilk belirtilerinin 15 yaşından önce, %27’sinde 15-19 yaş arasında ve %39’unda 20 yaşından sonra başladığı saptanmıştır (27). Türkiye’de

bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan çalışmalarda hastalığın başlangıç yaş ortalaması 23,8-27,7 arasında bulunmuştur (32).

BB başlangıç yaşına göre, erken (19 yaşından önce) ve geç (40 yaşından sonra) başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı hastaların birinci derece akrabalarında BB görülme sıklığı geç başlangıçlı hastalara göre sıktır. Erken başlangıçlı hastaların daha kötü hastalık seyri gösterdikleri, psikotik bulgulu duygudurum epizotlarının ve alkol- madde kullanım bozuklukları ek tanısının geç başlangıçlı olanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İleri yaşlarda (60 yaş sonrası) ilk kez manik atak belirtileri ortaya çıkarsa da tıbbi etiyooloji araştırılmasının gerektiği belirtilmiştir (20).

Araştırmalarda BB hastalarının ilk hastalık belirtileri ile BB tanısı almaları arasında yıllar olduğu, BB tanısının ilk hastalık belirtilerinden ortalama 5-10 yıl sonrasında konulduğu saptanmıştır (20, 33). Bunun nedenlerinin, bipolar bozukluğun çoğunlukla depresif dönem ile başlaması ve BB tip II'nin hipomani dönemlerinin kolaylıkla gözden kaçması olduğu düşünülmektedir.

BB kronik bir rahatsızlık olduğundan, hastalar takip süresinin yaklaşık yarısında semptomatiktir (BB tip I %46,6, BB tip II %55,8). Bipolar bozukluğu olan hastalar yaşamlarının çoğunu çökkünlük içinde geçirirler, çökkünlük belirtileri mani belirtilerinden daha uzun süre baskın olmaktadır. BB tip II'de çökkünlük belirtileri, BB tip I'den daha uzun sürmektedir. BB tip I'de çökkünlük belirtileri mani ve hipomani belirtilerinden üç kat daha fazla uzun sürerken, BB tip II'de bu 37 kata ulaşmaktadır (34).

Tanı ölçütlerinde bipolar depresyon, unipolar depresyon ya da yenileyici depresyon arasında bir fark tanımlanamamakta olup; araştırmalarda farklı klinik özelliklere dikkat çekmektedir. Bipolar depresyonda; hastalık dönemleri daha kısa olmakta, hastalık daha erken başlamakta, atipik klinik belirtiler, psikomotor yavaşlama, günlük duygu durum değişimleri, psikotik bulguların varlığı, hipertimik mizaç unipolar depresyona göre daha sık görülmektedir. BB için aile öyküsünün olması da sık gözlenen bir durumdur (35, 36).

Bipolar bozukluğun yüksek sosyoekonomik düzeylerde daha sık görüldüğü saptanmış olup, toplumsal yaygınlığı açısından ırklar arasında fark olmadığı saptanmıştır (27).

2.1.5.Ektanı (Komorbidite)

Bipolar bozukluğu olan hastaların çoğunluğunda başka ruhsal ya da tıbbi hastalıkların eşlik ettiği saptanmıştır. Önemli olan diğer bir durum birden çok ruhsal bozukluğun bipolar bozukluğa eşlik edebildiğidir. Bipolar bozukluğa eşlik eden ruhsal hastalıklar arasında alkol ve madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve kişilik bozuklukları yer almaktadır. BB'ye en sık eşlik eden eksen I tanısı ise anksiyete bozukluğudur. Anksiyete bozuklukları içinde en sık panik atak ardından sosyal fobi ve spesifik fobiler yer almaktadır. BB'ye anksiyete bozukluğu eşlik ettiğinde; özkıyım düşüncesi ve özkıyım girişimi daha sık olmakta, ötimik dönemler daha kısa sürmekte, sağaltıma yanıt azalmakta ve hastalık daha kötü gidiş göstermektedir (26, 37). Anksiyete bozukluklarından sonra alkol- madde kullanım bozuklukları gelmektedir. Bütün ruhsal hastalıklar içerisinde madde kullanım bozukluklarının en sık görüldüğü hastalık bipolar bozukluktur (27).

BB gösteren hastaların büyük çoğunluğunda kişilik bozukluğu ektanısı eşlik edebilmektedir. Yapılan kontrollü bir araştırmada BB gösteren hastalarda DSM-IV ölçütlerine uyan kişilik bozukluğu oranı %48 bulunmuştur (38).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuklarda bipolar bozukluğa daha sık eşlik ederken, erişkinlerde daha nadir eşlik etmektedir. İki hastalık birlikte görüldüğünde daha fazla dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtilerinin görüldüğü, başka ruhsal hastalıkların eşlik ettiği ve işlevselliğin daha kötü olduğu saptanmıştır (20).

Tıbbi hastalıklardan migren, tiroid hastalıkları (hem tedavide kullanılan lityuma bağlı hem de ilaçlardan bağımsız), metabolik sendrom (hastalıkta kullanılan ilaçlara ve ilaçlardan bağımsız olarak), obezite, tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar bipolar bozuklukta en sık görülen tıbbi hastalıklardır. Tıbbi hastalık ektanısı olan bipolar bozukluğun daha kötü gidiş özellikleri gösterdiği bilinmektedir (20, 39).

2.1.6.Ayırıcı Tanı

Depresyon nedeniyle başvuran hastalar arasında bipolar bozukluğun tanınmaması sorun yaratmaktadır. Ailede BB öyküsü olan ve iritabilitesi ön planda olan hastalarda BB ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

BB'si olan hastaların büyük çoğunluğunda kişilik bozuklukları görülebilmektedir. Hem BB' de hem de borderline kişilik bozukluğunda duygudurum dalgalanmaları ve dürtüsellik görülebildiği için tanıları birbiri ile karışabilmektedir. Borderline kişilik bozukluğunda süreklilik taşıyan özellikler bipolar bozuklukta döngüseldir ayrıca borderline kişilik bozukluğunda sık görülen kendine zarar verme davranışları, bipolar bozuklukta görülmemektedir. Borderline kişilik bozukluğu BB'de görülen en sık kişilik bozukluğu değildir. Etkin durumları tanı koymayı güçleştirmektedir (40).

Bipolar bozuklukta alkol ve madde bağımlılıkları sık görülmekte ve alkol ve madde bağımlılığının olması tanı ve sağaltımı güçleştirmektedir. Madde kullanımı ile indüklenmiş BB'de maddenin direkt etkisiyle etiyolojisi arasında ilişki olmalıdır. Madde kullanımı ile BB'nin de beraber görülebileceği unutulmamalıdır (26, 27).

DEHB çocuklarda ve ergenlerde BB ile karışabilir. Hızlı konuşma, aşırı hareketlilik, dikkatin kolay dağılması, impulsivite gibi semptomlar mani semptomları ile örtüşebilir. Karışma ihtimali dışında çocukluk çağında iki hastalık bir arada da görülebilir. Ergenlik öncesi dönemde dikkat eksikliği hiperaktivite ya da davranım bozukluğu tanısı olanlarda sonradan mani dönemleri geçirdiği görülmüştür. Manik dönemde baskın olan kendine güvende artma, büyüklük düşünceleri ve uyku gereksiniminde azalma ayırıcı tanıda önemlidir (20, 27).

Şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklardan ayrımı, duygudurum belirtileri olmaksızın psikotik belirtilerin olması ile yapılmaktadır. Ayrıca tanı için aile öyküsü, hastalığın seyri ve eşlik eden semptomların belirlenmesi yardımcı olmaktadır (18, 26)

2.1.7.Klinik Seyir ve Sonlanım

Bipolar bozukluğu olan hastaların %90'dan fazlası yaşamları boyunca nüks yaşamaktadır. Mani dönemi genellikle ani başlamakta, genellikle iki ay içinde yatışmaktadır. Ortalama süre 4-6 hafta arasındadır. Hastalığı tek mani dönemi ile atlatan azdır, çoğu hasta iyileşme döneminden bir süre sonra ya tekrar mani ya da çökkünlük dönemi geçirmektedir. Tedavi alan BB' si olan hastaların %37'sinin bir yıl, %60'ının iki yıl içinde yeni bir çökkünlük ya da mani dönemi geçirdiği bildirilmiştir (28). Çökkünlük belirtileri mani belirtilerinden daha uzun sürmektedir. Bipolar bozuklukta geçirilen duygu durum dönemi sayısının artması yineleme riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda bipolar bozuklukta yenileme riskini arttıran diğer nedenler, ara dönemlerde kalıntı belirtilerin varlığı ve eşlik eden başka bir ruhsal rahatsızlığın bulunması olarak belirlenmiştir (41).

Süreğenleşme olasılığı yineleyici çökkünlüğe oranla düşüktür; ancak bipolar bozukluğun ağır ve koruyucu sağaltıma yanıt vermeyen türlerinde zamanla dönemler sıklaşabilir, mani ve çökkünlük dönemleri aynı zamanda bulunabilir (karma dönem). Bipolar bozuklukta dönemler arası iyileşme süresi kısa olursa ve yılda en az dört duygudurum dönemi geçirirlerse buna hızlı döngülü BB denmektedir. Kadınlarda BB' de hastalık gidişinin; adet dönemleri, menopoz ve gebelikle bağlantılı olduğuna ilişkin bulgular saptanmıştır (27, 42).

2001-2003 yılları arasında Amerika'da yapılan bir çalışmada BB bağlı iş gücü kaybının, çökkünlüğe bağlı kayıptan daha fazla olduğu bildirilmiştir. BB olan bir çalışanın yılda 65 iş günü kaybı varken, aynı oran çökkünlüğü olan çalışan için 27 iş günü olarak belirlenmiştir (43).

BB olan hastaların topluma göre mortalite riskleri daha fazladır ve özkıyım da mortalite nedenlerinden biridir. Bipolar bozukluğu olan bireylerde özkıyım görülme riski majör depresif bozukluğu olan bireylere göre daha fazladır. Riskin özellikle karma dönemlerde çok yüksek olduğu bildirilmektedir. Bipolar bozukluğu olan bireylerin dörtte biri ile yarısında özkıyım girişiminin olduğu, özkıyım girişiminde bulunanların da %17-19'unun hayatını kaybettiği saptanmıştır. Ayrıca eşlik eden ruhsal rahatsızlıkların; alkol ve madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve kişilik bozukluklarının da özkıyım riskini arttırdığı saptanmıştır (20, 44).

Bipolar bozukluğu olan bireylerde olumlu hastalık gidiş göstergeleri olarak; mani dönemlerinin baskın olması, tedaviye iyi uyum, uzun iyilik dönemleri, olumlu iş ve aile koşulları, ailede düşük duygu dışı vurumu sayılmaktadır. Olumsuz hastalık gidiş göstergeleri olarak da erken başlangıç, ileri yaş, ara dönemlerde kalıntı belirtilerinin varlığı, eşlik eden ruhsal bozukluklar, ondan fazla mani dönemi, karma dönemler, uzun çökkünlük dönemleri, hızlı döngülülük sayılmaktadır (27).

2.1.8.Etiyoloji

2.1.8.1.Genetik

Genetiğin BB etiyolojisinde önemli olduğu hakkında güçlü kanıtlar mevcuttur. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarıyla bipolar bozukluğun genetik yükü hakkında önemli veriler elde edilmiştir. Evlat edinme çalışmalarında, BB'si olan çocukların biyolojik ebeveynlerinde, evlat edinen ebeveynlere oranla BB'nin 3 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (45). Akrabalık bağı azaldıkça duygudurum bozukluğu gelişme riski azalmaktadır. BB gelişme riskinin ebeveynlerin her ikisinin de hasta olması durumunda %50-75, tek yumurta ikiz eşlerinde hastalık olması durumunda %40-70, birinci derecede akrabada hastalık olması durumunda %5-10 ve genel popülasyonda %0,5-1,5 olarak bulunmuştur (1, 46).

Bipolar bozuklukta çeşitli kromozom yerleşimleriyle bağlantı gösteren birçok çalışma yapılmış ve yapılan çalışmalarda genel olarak hastalığın genetiğinde büyük etkisi olan bir kromozom yerleşiminden söz etmenin mümkün olmadığı gösterilmiştir (47). Gen polimorfizmi ilişkilendirme çalışmalarında Monoamin Oksidaz A (MAO-A), 5-Hidroksitriptofan (5-HT), Katekol-O-Metiltransferaz (COMT), Gammaaminobütirik asit (GABA) alt reseptör tipleri, kortikotropin salıverici hormon (CRH), adenzin A1, serotonin alt reseptörleri ile ilgili sonuçlar mevcuttur (48). Ancak tekrarlayan çalışmalarda tutarlı sonuçlara ulaşamamıştır. 2013 yılında yapılmış genom polimorfizmi ilişkilendirme çalışmasında herhangi bir gen ya da gen bölgesinin hastalığın gelişiminde tek başına ya da ağırlıklı olarak rol almadığını ortaya çıkarmıştır (1, 25).

Moleküler genetik araştırmalarda, BB'de genetik geçişin birçok gen ile bağlantılı olabileceği bulunmuş fakat sebep olabilecek tek bir gen saptamamıştır. Elde

edilen veriler birden fazla genin ve çevresel etkenlerin etkileşimine işaret etmekte ve karışık bir genetik mekanizmanın varlığını düşündürmektedir (49).

2.1.8.2. Biyokimyasal Nedenler

BB'nin patofizyolojisiyle ilgili yapılan araştırmalarda, biyokimyasal nedenler arasında, monoaminerjik sisteme ait olan serotonin, noradrenalin ve daha az oranda dopamin nörotransmitterleri üzerinde durulmuştur. BB'de depresyonun monoaminlerde azalma, maninin ise monoaminlerde artma ile oluştuğu ileri sürülmüştür. Mani oluşumunda özellikle noradrenerjik aktivasyon ve "noradrenerjik-kolinerjik" sistemler arasındaki dengesizlikten, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir (50). BB' si olan hastalarda mani dönemindeki noradrenerjik aktivite depresif dönemdekinden daha yüksek bulunmuştur. BB etiolojisinde kolinerjik sistemin rolü için kolinerjik/monoaminerjik hipotez öne sürülmüş ve buna göre azalmış monoaminerjik aktiviteye karşı artmış kolinerjik aktivitenin depresyona, tersinin ise maniyeye neden olduğu saptanmıştır (51, 52).

Libido, yeme isteği, beden ısısı, uyku-uyanıklık vb. işlevlerde serotoninin düzenleyici işlevi mevcuttur. Yüksek dozlarda serotonin öncülü L-triptofan verildiğinde mani benzeri bulguların oluştuğu saptanmıştır(1). Serotoninin azlığı depresyona neden olabilmektedir. BB' si olan bireylerde serotonerjik yetmezlik olduğu gösterilmiştir. Seratonerjik yetmezliğin özkıyım, şiddet davranışı ve dürtüsellikle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma olduğu; dopamin aktivitesinin depresyonda düştüğü, manide yükseldiği düşünülmektedir. Birçok çalışmada manik ataktaki hastalarda BOS'ta dopamin metaboliti olan homovalinik asit düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Kokain, L-DOPA gibi maddeler manik atağı tetikleyebilmekte ve dopamin reseptör blokeri olan antipsikotik ilaçlar ise antimanik etki göstermektedir. Depresyon hastalarında, dopamin ve noradrenalin salımını arttıran amfetamin ve metilfenidat gibi ilaçların semptomları düzeltilmesi, dopaminin BB etiolojisinde rol oynadığı düşündürmektedir (53, 54).

BB tanılı hastalarda depresif dönemde platelet GABA alımı artarken, mani döneminde azaldığı bildirilmiştir. Glutamat için ise artmış aktivite olduğu ileri

sürülmektedir. Genel olarak glutamat ve GABA'nın da duygudurum kontrolünde etkili olduğu belirlenmiştir (55).

2.1.8.3.Nöroanatomik Bulgular ve Görüntüleme Çalışmaları

Duygudurum düzenlenmesinde rol alan ventromedial, dorsomedial prefrontal korteks ve anterior singulat korteks, diğer yandan duyguların istemli düzenlenmesi ve bilişsel işlevlerde rol alan ventrolateral ve dorsolateral prefrontal korteks, BB' nin patogenezinde yer alan beyin bölgeleridir. DLPFK, temporal ve paryetal lobların yüksek asosiasyon bölgeleri ile bağlantılıdır; işlem belleği ve yürütücü işlevlerden sorumludur (45). Meta-analiz sonuçlarına göre; bipolar hastalarda kontrol grubuna göre sağ presentral girus, sağ anterior singulat, sol inferior frontal girus gri maddesinde azalma, işlevsel yapılan çalışmalarda ise bipolar hastalarda kortikal- kognitif yolak (ventrolateral prefrontal korteks, DLPFK, AKS, prekuneus) yapılarında nöral aktivasyonda azalma, ventral-limbik beyin yapılarında (parahipokampal girus ve amigdala) nöral aktivasyonda artış olduğu saptanmıştır (56). Genel olarak BB' de yapılan çalışmalarda hiperaktif subkortikal ağ ve hipoaktif kortikal-kognitif ağ varlığının gösterilmesi, ventral- limbik ve kortikal-kognitif beyin bölgeleri arasındaki oranın bozulduğu nörobiyolojik modelle desteklenmektedir.

Bipolar bozuklukta en sık rastlanılan MRG bulgusu periventriküler beyaz cevherde ve subkortikal gri cevherde hiperintens lezyonlar ve lateral ventriküllerde genişlemedir. Bunların BB'ye özgün olmadığı, daha çok yaş ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (57).

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) kullanılarak beyaz cevher anormalliklerini incelemek için yapılan çalışmalarda, majör olarak parahipokampal girusa yakın sağ beyaz cevher ve sağ anterior singulat korteks (AKS), singulat kortekste (SSK), fraksiyonel anizotropide (FA) azalma olduğu saptanmıştır. Bu bölgedeki en önemli dört iletişim yolağı; superior longitudinal fasikül, inferior- oksipital fasikül, inferior longitudinal fasikül ve posterior talamik fasiküldür. Duyguları işleme ve tanıma sürecini düzenleyen bu bölgelerdeki işlevsel iletimdeki değişikliklerin, bipolar bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkan belirtilere neden olduğu sanılmaktadır (58, 59).

Manyetik transfer görüntüleme yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda frontotemporal bölgedeki myelin ve aksonal anormallikler olduğu saptanmış ve bunların bilişsel işlevlerdeki azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (60).

Bipolar hastalarda beyin kan akımını değerlendirmek için tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile yapılan çalışmalarda; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında depresif ataktaki hastalarda frontal lobda kan akımında artış, manik dönemdeki hastalarda ise sol frontal bölge, sol anterior singulat, parietal korteks ve sağ anterior temporal bölgelerde kan akımında azalma olduğu saptanmıştır (61).

Pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemi ile BB tip I ve II tanılı hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, BB tip II hastalarda BB tip I hastalara göre AKS, bilateral orta ve inferior girus, insula ve striatumda hipometabolizma, sol parahipokampüste ise hipermetabolizma olduğu saptanmıştır (62). Reseptörlerin PET yöntemi ile incelendiği araştırmalarda depresyonda yüksek 5-HT1A bağlanma potansiyeli, manide ise 5-HT2 reseptörlerinde azalma olduğu saptanmış (63, 64).

BB tanılı hastalarda tedavinin beyinde yaptığı değişimleri nöroradyolojik olarak gösterilmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda, lityumun duygu düzenleme ve işlemede etkili gri madde hacmini, özellikle de amigdala, hipokampus ve SSK'yı normalleştirdiği veya arttırdığı saptanmıştır. Antidepresan, atipik antipsikotik ve antikonvulzan tedaviler ile tutarlı bir değişim olmadığı bildirilmiştir (59).

2.1.8.4.Nöroendokrin Faktörler

Duygudurum bozuklarında endokrin sistemin rolü üzerinde çalışmalar artmaktadır ve iki biyolojik sistem üzerine odaklanılmıştır: Hipotalamus- hipofiz- böbreküstü (HHB) ve hipotalamus- hipofiz- tiroid (HHT) eksenidir.

Bipolar hastalarda kortikotropin salıverici hormon (CRH), adreno-kortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol yanıtlarında düzensizlikler bildirilmiştir. Normalde kortizol salınımı belirgin bir diüurnal ritim izlemektedir. Stres durumunda hipotalamustan salınan CRH hipofizden ACTH salınmasını uyarmakta, salınan ACTH ise adrenal bezlerden kortizol salınımını arttırmaktadır. BB'de CRH, ACTH ve kortizol yanıtlarında düzensizlikler daha çok depresif ve karma dönemlerde görülmektedir. Dekametazon supresyon testi bipolar depresyonda, unipolar

depresyona kıyasla daha sık bozulmaktadır ancak hastalık dönemleri ile bağlantı göstermemektedir. Normal kontrollere göre manik hastalarda CRH' a ACTH yanıtında artmış bulunmaktadır. CRH aşırı salgılanmasına bağlı olarak kortizol yüksekliğinin, glukokortikoid reseptör (GR) sayısının azalması veya işlevinin bozulmasına bağlı olarak, geri bildirim düzeneklerindeki bozulma nedeniyle ortaya çıktığı görüşü postmortem çalışmalarla desteklenmiştir. Kortizol fazlalığının uzun dönemde öğrenme ve bellek bozukluklarına yol açtığı ve hipokampal hücrelerde atrofiye neden olduğu öne sürülmektedir (45, 65). Yüksek kortizol düzeyleri hipokampüste hastalık döneminden sonra da devam eden hasara yol açabilmektedir. BB tanılı hastalardaki kortizol yüksekliği böyle bir işlev bozukluğuna yol açıyorsa, nöropsikolojik performans bozukluğunu açıklamak mümkün olacaktır. BB 'de kortizolün rolü, hastalığın sağaltımında antiglukokortikoid ilaçların denenmesini gündeme getirmiştir. Ancak antiglukokortikoid ilaçların yüksek yan etkileri nedeniyle klinik uygulamada kullanımlarını sınırlandırmaktadır (65).

BB'de HHT eksenli anormalliklerinin; hastalığın etiopatogenezi, tedavisi, gidişi ve sonlanımı ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. BB' de en sık görülen HHT bozukluğu klinik ya da subklinik hipotiroidizmdir. Subklinik hipotiroidizmin bipolar bozukluğu olan kişilerde normal popülasyondan daha sık saptandığını ayrıca subklinik hipotiroidizmin kadın cinsiyet ve hızlı döngülükle ilişkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (66, 67).

2.1.8.5.Psikososyal Etkiler

Kindling modeli, duygusal atakların ilk başlangıçlarını ve tekrarlarını tetiklemek için stresli yaşam olaylarının gerekli olduğu, ilk manik ya da depresif atak sırasında oluşan biyokimyasal etkilerin yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açarak hastayı stresörlere karşı daha duyarlı kıldığı ve bu duyarlılaşmanın stresör olmadan da atakların oluşmasına olanak verdiği, bu nedenle ardışık atakların strese daha az bağlı hale gelip ve özerk olarak ortaya çıkabileceği şeklinde tanımlanmaktadır (68).

BB olan bireylerde ödül ve cezaya duyarlı iki sistem olan "davranışsal inhibisyon sistemi (DİS) ve davranışsal aktivasyon sistemine (DAS) göre anksiyete ceza, ödül ve dürtüsellikle ilişkilidir ve bu hastalarda DAS duyarlılığı yüksek bulunmuştur (69).

“Sosyal ritim kuramı” na göre; stresli yaşam olaylarının uyku düzeni, yemek zamanı gibi rutin biyolojik ritimlerde dengesizliğe yol açarak hastalığa yatkın kişilerde ataklara neden olabileceği belirlenmiştir. Sosyal ritim terapilerinin BB’si olan hastalarda etkin olduğu saptanmıştır (70, 71).

Çalışmalarda çocukluk çağında ihmal ve istismar gibi travmatik yaşantıların stres duyarlılığını ve beyin gelişimini etkilediği, dolayısıyla travmatik yaşantıların artmış BB riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. BB’si olan bireylerin %30-50’sinin travmatik yaşantısının olduğu, travmatik yaşantısı olan grupta hastalığın daha erken başladığı, daha fazla duygu durum atağı geçirdiği ve daha fazla başka ruhsal hastalığa sahip oldukları bildirilmiştir (72, 73).

2.2.BİPOLAR DEPRESYON

DSM-5’te majör depresif dönem tanı ölçütleri açısından unipolar depresyon ve bipolar depresyon arasında fark olmaması, bu iki ruhsal rahatsızlığın ayrımını güçleştirmektedir. Bipolar depresyon; biyolojik özellikler, klinik belirtiler, sağaltım seçenekleri, seyir ve sonlanım açısından göz önüne alındığında, unipolar depresyondan bazı farklılıklar göstermektedir. Bipolar ve unipolar depresyonu ayırmak için patognomonik özellikler olmasa da, çalışmalarda bazı bulguların bipolar depresyonda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu farkların bilinmesi, birçok değişik nedenle yanlış tanı alan bipolar hastaların daha ayrıntılı değerlendirilerek yanlış tanı ve tedavi alma riskini azaltma açısından önemlidir (74, 75).

Biyolojik açıdan, bipolar depresyonun aynı aile üyelerinde görülme sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Her ne kadar unipolar depresyonda da kalıtsallığı işaret eden bulgular mevcut olsa da, bu bipolar bozukluk için çok daha net ve yüksek orandadır. Bipolar depresyona noradrenerjik, unipolar depresyona ise serotonerjik disfonksiyonun neden olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Önemli diğer bir biyolojik farklılık da bipolar depresyonun biyolojik ritim düzensizlikleri ile daha sıkı bağlantı göstermesidir. Uyku ritmi ve mevsimsel seyir ile ilişkili özelliklerin bipolar hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Mevsimsel depresyon geçiren hastaların yaklaşık yarısının bipolar tanısının bulunduğu bilinmekte olup, bipolar depresyon dönemlerinin daha çok sonbahar ve kış aylarında görüldüğü saptanmıştır (17, 20).

Klinik belirtiler göz önünde bulundurulduğunda, bipolar depresyonda hipersonmi/artmış gündüz kestirmeleri, hiperfaji ve/veya kilo alımı, diğer atipik depresyon belirtileri (psikomotor yavaşlama, kurşun paralizi vb), anergi gibi belirtiler daha belirgindir. Genellikle bipolar depresyon dönemleri aniden ortaya çıkmaktadır. Bipolar depresyon hastalarında yinelemeler (*episodlar*) unipolar depresyon hastalarına göre daha sık görülmektedir. Bunlara ek olarak bipolar depresyonda psikotik ve karma belirtiler, uygunsuz suçluluk duyguları, duygudurumda labilite ve belirtilerin şiddetinde diüurnal değişimler unipolar depresyona göre daha sık görülmektedir (17, 74).

Epidemiyolojik verilere göre, unipolar depresyon kadınlarda daha yaygınken, bipolar depresyonun yaygınlığı açısından cinsiyetler arasında fark yoktur. BB ile unipolar depresyon arasındaki önemli farklardan biride başlangıç yaşıdır. Bipolar bozukluk genç yaşların hastalığıdır, sıklıkla 17-21 yaş aralığında başlamaktadır ve başlama yaşı açısından cinsiyetler arasında fark yoktur. Ayrıca bipolar depresyonda özkıyım ve madde kullanım oranı unipolar depresyona göre daha yüksektir (20, 76).

Bipolar depresyon hastaları unipolar depresyon hastalarına göre antidepresan tedaviye daha az yanıt vermektedir. Tedaviye yanıtızsızlık ya da tolerans gelişimi bipolar depresyon hastalarında %58, unipolar depresyon hastalarında ise %18 olarak saptanmıştır. Ayrıca antidepresan tedavinin bipolar hastalarda hızlı döngüye neden olduğu ve uzun süreli kullanımda duygudurum epizodlarının sayısını arttırdığı, bu etkinin unipolar depresyon hastalarında saptanmadığı gözlemlenmiştir. Bipolar depresyon hastalarında antidepresan ile sağaltım süresinde manik ya da hipomanik kayma olabileceği her zaman göz önünde tutulmalıdır. Antidepresan kullanımı ile manik atak gelişimi unipolar depresyon hastalarına göre daha yüksek olup, bipolar hastalarda bu oran %20-50 iken, unipolar depresyonda %1'den az bulunmuştur (77, 78).

Klinik seyir ve sonlanım özellikleri bakımından, bipolar bozukluk unipolar bozukluğa oranla daha yenileyicidir. Ancak hem unipolar hem de bipolar bozuklukta geçirilen duygudurum sayısının artması yineleme riskini arttırmaktadır. BB'de süregelenleşme olasılığı yineleyici çökkünlüğe oranla daha azdır. Bipolar depresyonda

hastalık dönemlerinin unipolar depresyona göre daha kısa sürdüğü saptanmıştır (20, 76).

BB'de hem işlevsellikte bozulma hem de yeti kaybı daha fazla olup, yeti kaybı manik belirtilerden daha çok depresif belirtilerle ilişkilidir (79).

Bipolar depresyonla unipolar depresyon arasındaki bu farkların bilinmesi yanlış tanı ve tedavi alma riskini azaltma açısından önemlidir. Bipolar depresyonda doğru tanı konulmadığında yanlış ve yetersiz tedavi uygulaması, semptom ve belirtilerin kötüleşmesi, manik/ hipomanik veya karma dönemlere geçişim, hızlı döngü, daha sık hastaneye yatış, intihar riskinde artış ve işlevsellikte daha çok bozulmaya neden olacaktır (79).

2.3.TEDAVİYE DİRENÇLİ BİPOLAR DEPRESYON

BB için tedavi hedefleri, belirti kontrolü ve akut epizodun iyileştirilmesi, nüks/yenilemenin önlenmesi, işlevsellikte iyileşme, minimum kognitif yıkımdır. Bipolar bozuklukta direnç klinik olarak sık olmakla birlikte, BB' de tedaviye direnç belli sayıda tedavi uygulaması/ stratejisine rağmen hastalığın spesifik bir fazında klinik olarak yeterli iyileşme elde edilememesi olarak kabul edilmektedir. Bu tanım majör depresif bozukluk tedavisine yanıtızlık tanımından ödünç alınmıştır (2).

BB' si olan birçok hasta için tedavi etkili olsa da, duygudurum belirtileri ve karşı kutba kayma klinik durumun en önemli göstergesi olup, dönemler arası ötimik duygudurumu uzun süre sağlamada tedaviler yetersiz kalabilmektedir. BB'nin tekrarlayıcı doğası, kayma eğilimi ve zamanla değişen klinik görünüm nedeniyle tedaviye direnci tanımlamak zordur ve tedaviye direnç tanımı ile ilgili bir görüş birliğine varılamamıştır (2). BB'de tedaviye direnç tanımı daha çok sendrom ve belirtilere dayalı olsa da işlevsellik pek göz önüne alınmamıştır. Çalışmalarda tedavi alan bipolar hastaların sosyal ilişkiler, mesleki durum, yaşam kalitesi ve diğer işlevsellikleri değerlendirildiğinde yetersiz oldukları saptanmıştır (80).

Tedavi rejimindeki ilerlemelere rağmen, BB'nin gidişinde depresif dönemler manik dönemlere göre daha uzun sürmekte; depresif belirtiler hastalığın gidişini belirlemekte, psikososyal ve işlevsellikte bozulmaya daha fazla neden olmakta, hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini daha fazla etkilemektedir (3, 4).

Bipolar depresyon tedavisinde antidepresanların etkisi tartışmalı olduğu için dirençli tanımında antidepresan kullanılmasında da görüş ayrılıkları mevcuttur. Tedaviye dirençli bipolar depresyonu (TDBD), Sachs ve arkadaşları (1996) ögumentasyon stratejileri kullanılıp kullanılmaksızın yeterli doz ve sürede (6 hafta) iki antidepresan (kombinasyon ya da tekli tedavi) tedaviyle remisyona girememek olarak tanımlamıştır (81). Yatham ve arkadaşları ise serum lityum düzeyi ≥ 0.8 mmol/L olacak şekilde altı haftalık tedaviye rağmen yanıt vermemeyi TDBD olarak kabul etmiştir (82). Gitlin, tedaviye dirençli depresyonu duygudurum dengeleyicilerine ve antidepresanlara yanıt vermemek olarak tanımlamıştır (80). Pacchiarotti ve arkadaşları hastalık şiddetine dikkat ederek tedaviye direnci tanımlarken basamaklandırma metodunu önermişler, var olan algoritmalarındaki ilaçlara ve dozlarına göre tedavi direncinin derecelerini tanımlamışlardır (83). Lipsman ve arkadaşları ise, lityum veya lamotrijin tekli tedavisiyle veya lityum ve lamotrijinin en az bir antipsikotik veya antikonvülzanla kombinasyonu ile tedaviye cevap alınamaması olarak tanımlamışlardır (84). Malhi ve arkadaşları duygu durum dengeleyicilere ek olarak üç farklı-uygun- yeterli ilaç uygulaması ile remiyon sağlanamamasını TDBD olarak tanımlamışlardır (85). Görüldüğü gibi dirençli bipolar depresyon için üzerinde uzlaşmış bir tanım yoktur ve tanımlama çabalarında da tutarsızlıklar mevcuttur.

Tedaviye dirençli durumlarda daha çok önerilen ilaç değişikliği yapmak yerine ekleme yoluyla kombinasyon tedavisini uygulamaktır (5, 6). Bu alanda yapılan çalışmalarda monoterapilere oranla kombinasyon tedavilerinin yanıt ve remiyon oranlarının daha iyi olduğu yönündedir (7, 8). 2013 yılında revize edilen Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavi Ağı (CANMAT); ilk tedaviye cevap alınamayan durumlarda ekleme tedavisini önermektedir (9).

Tablo 4:Bipolar Depresyonun Farmakolojik Tedavisi *Yatham et al (2013) revize edilerek alınmıştır

SEÇENEKLER	İLAÇLAR
İlk sıra	Monoterapi: lityum, lamotrijin, VPA, olanzapin, ketiapin, ketiapin XR^b Kombine Tedavi: lityum/VPA+SSRI, olanzapin+SSRI, lityum+VPA, lityum/VPA+ bupropion
İkinci sıra	Monoterapi: VPA, lurasidon Kombine Tedavi: Ketiapin+SSRI, lityum/VPA+lamotrijin, lityum/VPA+lurasidon, ek tedavi modafinil^b
Üçüncü sıra	Monoterapi: Karbamazepin, olanzapin, EKT (belirli durumlarda birinci veya ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir) KombineTedavi: Lityum+karbamazepin, lityum+pramipeksol, lityum/VPA+venlafaksin, lityum+MAOI,lityum/VPA/AAP+TCA, lityum/VPA/karbamazepin+SSRI+lamotrijin, ek tedavi riluzole, ek tedavi topiramet, ek tedavi EPA
Önerilmeyen	Monoterapi: Gabapentin, aripiprazol, ziprasidone Kombine Tedavi: Ziprasidon, levetiracetam

^bnew, EPA(etil- eicosapentaenoic acid)

CANMAT yönergese göre ≥ 2 birinci basamak, ikinci basamak ve üçüncü basamak tedavilerinden sonra remisyona ulaşılamama TDBD olarak tanımlanmaktadır (9, 10).

TDBD tedavisinde daha çok deneysel ilaçlarda kullanılmakta olup, bipolar depresyon tedavisindeki deneysel seçeneklerden biri dopamin agonisti olan pramipeksoldur. Lamotrijin bipolar bozukluğun depresif relapslarını önlemede ruhsatlı bir antiepileptik olup, bipolar depresyon tedavisinde birinci basamak tedavi olmaktan daha çok ögumentasyon ilacı olarak kullanılmaktadır (26). Elektrokonvülfik tedavi (EKT) her türlü dirençli duygudurum bozukluğunda etkili bir tedavidir. Bipolar depresyon tedavisinde EKT uygulaması sonrası %53 remisyon oranı saptanmıştır (86). İlaç dışı seçenekler arasında uyku yoksunluğu (tam ya da kısmi), parlak ışık tedavisi (fototerapi), yenileyici transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve vagal sinir stimülasyonu yer almaktadır.

2.4.BİPOLAR DEPRESYONDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

BB'un neden olduğu yeti kaybı açısından ilk 10 hastalık arasında sayılmasının en önemli nedenlerinden biri depresif dönemlerin varlığıdır. Tanısal zorluklar ve depresif dönemlerin manik/ hipomanik dönemlere göre daha uzun sürmesi klinik alanda zorluk yaratan etkenlerdir. Bipolar depresyonda psikoterapötik ve biyolojik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Tüm tedavi yöntemlerine rağmen bipolar depresyonda yanıt oranları oldukça düşük olduğu için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.1.Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Bipolar bozuklukta tedavinin en önemli kısmını farmakolojik ajanlar oluşturmaktadır. Tedavide önemli nokta “baskın uca göre tedavi optimizasyonu” olarak nitelendirilen yaklaşımdır ve bu yaklaşıma göre ağırlıklı olarak mani dönemleri olan hastanın öncelikle maniyi önleyen farmakolojik ajanlardan, ağırlıklı olarak depresif dönemleri olan hastanın ise depresyonu önleyen farmakolojik ajanlardan daha çok fayda göreceği düşünülmektedir (87).

BB depresif atağın tedavisi unipolar depresyon tedavisinden farklıdır. Tedavi planlanırken; hastalık öyküsü, depresyonun şiddeti, BB tip I veya tip II oluşu, intihar riski, psikotik belirtilerin varlığı, kullanılan ilaçlar, tedavi uyumu ve sistematik hastalığın varlığı dikkate alınmalıdır. Tedavinin hedefi depresif belirtilerin düzelmesi, yinelemenin önlenmesi, intihar girişimlerini engellemek ve işlevselliğin düzelmesidir. Kalıntı ve eşikaltı depresif belirtiler yineleme riski ve olumsuz tedavi yanıtıyla ilişkili olduğundan, bipolar depresyonda ana hedef tam düzelmenin sağlanması olmalıdır. Ayrıca yan etkileri en az olan ve manik/ hipomanik kaymaya yol açmayan ilaçlar tercih edilmelidir (88-90).

Duygudurum dengeleyici ilaçlar, uzun süreli kullanımda belirtili dönemlerin yinelemesini önlemede etkili ve belirtili dönemlerde kullanıldığında karşı kutba kaymaya yol açmayan ilaçlar olarak tanımlanabilir. Duygudurum dengeleyicilerin bipolar depresyonda kullanımı iki amaca yöneliktir. Birincisi akut sağaltım için kullanılan ilaçların etkisini arttırmak ikincisi ise olası manik/ hipomanik kaymayı önlemektir. Bu ilaçların başında lityum gelmektedir (91). Kılavuzlarda akut bipolar

depresyon tedavisinde lityum ilk sıra ajanlar arasında önerilmektedir (92). Tek başına güçlü bir antidepresan olmamasına karşın, bipolar depresyonda antidepresan etkinliğine ilişkin güçlü kanıtlar mevcuttur. Lityumun BB'si olan hastalarda görülen kendine zarar verme düşüncelerini ve intihar oranını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (93).

Antikonvülzanların çoğu BB tedavisinde duygudurum dengeleyici olarak kullanılmalarına rağmen depresyon dönemindeki etkinlikleri tartışmalıdır (94). Valproatın mani tedavisinde onay almasını sağlayacak kadar çalışma yapılmışken, bipolar depresyondaki etkinliği ile ilgili herhangi bir geniş ölçekli çalışma bulunmamakta olup, bir meta analiz çalışmasında bipolar depresyonda valproatın depresyon şiddetini azalttığı saptanmıştır (95). Karbamazepinin bipolar depresyonda etkinliğini gösterecek çalışma çok az olup, kullanılmasını destekleyen veriler daha çok kontrolsüz, küçük ölçekli çalışmalara ve olgu serilerine dayanmaktadır (94). Valproat ve karbamazepinin bipolar depresyon tedavisindeki etkinliği lityumdan daha zayıf niteliktedir (96). Lamotrijin antikonvülzanlar içerisinde bipolar depresyon tedavisi için en çok araştırma yapılmış ajandır. Lamotrijin bipolar depresyonda akut tedavi için onay alamamıştır ama sürdürüm tedavisi için onay almıştır. Ciddi yan etkilerinden dolayı; etkili doza basamaklı doz artışı ile ancak uzun sürede ulaşılabilmesi lamotrijinin akut depresyondaki kullanımını kısıtlamaktadır (89, 91).

Tipik antipsikotikler BB akut mani döneminde faydalı olmakla birlikte depresif dönem tedavisinde faydalı bulunmamış hatta depresyona neden olduğu belirlenmiştir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından olanzapin- fluoksetin kombinasyonu 2003 yılında, ketiapin 2006, ketiapin xr 2008, lurasidon ise 2013 yılında bipolar depresyon tedavisinde kullanılmak üzere onay almış atipik antipsikotiklerdir (89). Risperidon ve aripiprazol kullanılan diğer atipik antipsikotiklerdir. Ziprasidon ile yayınlanmış kontrollü çalışma olmamakla birlikte, depresyon tedavisinde etkili olmadığı yönünde çalışmalar vardır (91).

Antidepresanların bipolar depresyonda kullanımı tartışmalı konular arasındadır. Antidepresanların bipolar depresyondaki etkisi, manik kayma ve hızlı döngü oluşturma riski tartışılan konular arasındadır. Tedavi klavuzlarına göre manik/hipomanik kayma riski sebebiyle duygudurum düzenleyici gibi antimanik

ilaçlar olmadan antidepresanların kullanımı önerilmemektedir. Bipolar depresyonda özellikle trisiklik antidepresanların ve venlafaksinin mani/hipomani riskini arttırdığı ve döngü hızlanmasına sebep olduğu bildirilmektedir. Antidepresanların şiddetli ve dirençli bipolar depresyonda lityum, valproat gibi duygudurum düzenleyici ajanlarla verilmesi ve depresif belirtiler düzeline kesilmesi önerilmektedir (88, 97, 98).

Bupropionun etkili ve manik kayma yönünden daha az riskli olduğuna inanılmaktadır. Kontrollü olmayan pilot çalışmada, TRBD olan hastalara ekleme tedavisi olarak bupropion verilmesinin patolojik olmayan mizaç dalgalanmalarına neden olmaksızın dört hafta içerisinde belirtilerde düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (99).

Dirençli olgularda, armodafinil, modafinil, metilfenidat ve D2/D3 agonisti pramipeksolun duyu durum düzenleyiciler ile kullanılabilceği bildirilmektedir (99, 100). Ketamin bir NMDA antagonistidir ve presinaptik glutamat salınımını artırmaktadır, ketamin ile yapılan çalışmalarda hızlı ve etkili antidepresan etki görülmüştür (101). Uzun zincirli yağ asitleri nöronlar dahil hücre membranlarının önemli yapı taşlarıdır. Bu nedenle duygudurum bozuklukları ve özellikle bipolar depresyonda çalışmalara konu olmuştur. Plasebo kontrollü çalışmada, mevcut ilaçlara eklenen uzun zincirli yağ asitlerinden etil- eicosapentaenoic acid (EPA) plasebodan üstün bulunmuştur.

2.4.2.Somatik Tedavi Seçenekleri

Bipolar depresif bozukluğun tedavisinde psikofarmakolojik tedaviye dirençli olgularda ve bazı özel durumlarda somatik tedavilerin kullanılması gerekebilmektedir. Somatik tedaviler arasında EKT, TMS ve derin beyin uyarımı (DBS) uygulanabilmektedir.

EKT; monoaminerjik yolları aktive eden ve reseptör duyarlılığını arttıran, biyolojik ritmi düzenleyen, sağ ve sol hemisferler arasında senkronizasyon sağlayan, ikinci haberci dizgelerini ve gen yazılımını etkileyen sağaltım yöntemidir (102). EKT bipolar depresyonda oldukça etkili bir seçenek olup, tedavi algoritmalarında genelde son sıralarda yer almaktadır. Ayrıca EKT özkıyım riski yüksek, psikotik belirtilerin

eşlik ettiği, sistemik sorunlara yol açabilecek yeme-içme reddi gibi ağır olgularda erken bir seçenek olarak da kullanılmaktadır (9, 86).

TMS, elektrik akımı sonucu oluşan manyetik alan ile beyni uyarma işlemidir. Tekrarlayan (repetitive) TMS uygulamaları ile duygudurum düzenlenmesinde rol oynayan prefrontal korteks, ön singulat, talamus ile preinsular korteks gibi bölgelerde metabolizma ve kan anormalliklerinde düzelme sağladığı saptanmıştır. TMS'nin majör depresyonda anlamlı düzelmeler sağladığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (103). TMS'nin etkisi EKT kadar yüksek değildir ama EKT'ye göre daha emniyetli ve yan etki profili daha çok tolere edilebilirdir. Bu elektriksel stimülasyona oranla daha fokal bir uyarım sağlaması, yüzeysel kortekse sınırlı bir elektriksel alanı indüklemesine bağlıdır (11). Bipolar depresyonda TMS'nin etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcut olup, daha fazla veriye gereksinim duyulmaktadır.

Duygudurum üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinen diğer sağaltım yöntemleri; vagal sinir uyarımı, derin beyin uyarımı ve parlak gün ışığı tedavileridir.

2.4.3.Psikososyal ve Psikoterapötik Tedavi Seçenekleri

BB'de farmakolojik tedavide önemli gelişmeler olmasına karşın, uzun dönem duygudurumun düzenlenmesinin sağlanmasında ek düzeneklere ihtiyaç duyulmaktadır (104). İlaçla tedavi her zaman yinelemeleri ve morbiditeyi önleyememekle birlikte düzelen hastalarda bile psikososyal işlevsellik bozulabilmektedir. Ancak ek psikososyal yaklaşımlar ile hem belirti düzeyinde hem de işlevsellikte daha iyi sonuçlar alınabilmektedir (105). Psikolojik yaklaşımlar; stres, olumsuz yaşam olayları, aile içi çatışmalar, uyku-uyanıklık döngüsünü bozan olaylar ve amaca yönelik etkinlik artışını da içeren psikososyal stres etkenlerinin yinelemelerle ve belirtilerdeki kötüleşme ile ilişkisine dayanmaktadır. Hedef stres yönetimi, erken yenileme belirtilerinin tanımlanması, önlenmesi, uyku ve egzersiz gibi günlük yaşam aktivitelerine nasıl uyum sağlanabileceği konusunda hastaların ve ailenin eğitilmesidir (105, 106).

Eklenen psikososyal yaklaşım tedavilerinin (bilişsel davranışçı terapiler, kişilerarası ilişkiler ve sosyal ritim terapisi, aile odaklı terapi) yineleme oranlarını azalttığı gösterilmiştir (107). Tedavi uyumunu ve işlevselliği olumlu etkilediği

gösterilmiş olan bazı psikososyal ve psikoterapötik yaklaşımlar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

2.4.3.1. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

BDT'nin temel amacı; hastalığın yinelemesini önlemek, hastanın tedavi ile tam düzelmeyen belirtileriyle mücadele etmesini sağlayacak beceriler kazanmasını ve ilaç tedavisine uzun süreli uyumunu sağlamaktır (104, 108). BDT'nin temel düşüncesi, duygudurum kaymalarının bir miktar bilişsel çarpıtmalardan oluştuğunu ve bunların davranışsal aktivasyon ve bilişsel yeniden yapılandırma ile düzelebileceği yönündedir. Bilişsel çarpıtmaların kişinin olaylardan doğru olmayan sonuçlar çıkarmasına neden olduğu, bu durumda hem olaylara gösterdiği duygusal tepkileri hem de seçtiği eylemleri etkilediği yönündedir. Hasta BDT ile bilişsel çarpıtmalarını tanır, bilişsel çarpıtmalarının duygudurum ve eylemlerini nasıl etkilediğini değerlendirerek bu konudaki düşüncelerini değiştirmeyi ve denetim altına almayı öğrenir. BB'de bilişsel yaklaşımların duygudurum yinelemesini önlemede ve tedavi uyumunu arttırmada etkinliği gösterilmiştir (105, 109).

2.4.3.2. Psikoeğitim

BB'de etkili psikososyal yaklaşımların önemli bir ögesi olan psikoeğitim çok sayıdaki hastaya uygulanmasının ekonomik olacağı düşünülerek geliştirilmiş bir yöntemdir. Hastalıkla ilgili farkındalık, ilaç uyumu, madde kullanımından kaçınma, hastalık belirtilerinin erken tanınması ile düzenli yaşam ve uykunun sağlanması gibi konuların vurgulandığı didaktik eğitim seanslarından oluşmaktadır. Uzun dönemde yenilemeleri önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (27).

2.4.3.3. Kişilerarası ve Sosyal Ritim Terapisi (KİSRT)

Günlük biyolojik ritim yeme, uyku, vücut sıcaklığı ve hormonal salgılar gibi değişkenlerin gün içindeki değişimini tanımlamaktadır. Bu fizyolojik durumlar kişinin duygu ve bilişlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamakta olup, duygudurum bozukluklarında başta uyku olmak üzere günlük döngüsel ritmin düzenlenmesi bozulur. KİSRT bipolar bozukluğu olan ya da risk taşıyan bireylerde, sosyal ritim düzeninin, sirkadiyen ritim senkronizasyonunda rol oynadığını vurgulayan "sosyal zeitgeber teorisi" ile yakından ilgilidir. Bu terapide, sosyal ritim ve uyku- uyanıklık düzeninin korunabilmesi için psikoeğitim ve davranışsal teknikler kullanmakta olup,

KIRST'in sosyal ritimleri koruduğu ve bipolar bozukluğun gidişatında olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (110-112).

2.4.3.4.Aile Odaklı Terapi

BB' nin olumsuz sonuçlarından sadece hastalar değil birlikte yaşadıkları yakınları ve bakım verenleri de etkilenir. Bipolar hastalarla yaşamak ailelerde iş, ekonomik ve yasal konular, evlilik ilişkileri, çocukların bakımı, sosyal ilişkiler ve boş zaman aktiviteleri gibi birçok alanda zorluk yaşamasına neden olmaktadır. Aile odaklı terapi bilgilendirmenin yanı sıra aile içindeki iletişim becerilerini iyileştirmeyi ve farkındalığı arttırmayı, sorun çözme becerilerini desteklemeyi ve olumsuz duygu dışavurumu ile çatışmayı azaltmayı amaçlamaktadır. Duygu dışavurumu yüksek ailelerde bu terapinin daha yararlı olduğu görülmüştür (91, 105).

2.5.TRANSKRANİAL MANYETİK STİMÜLASYON (TMS)

2.5.1.Tanımı

Transkranial manyetik stimülasyon (TMS); saçlı deri üzerine yerleştirilen bir bobin vasıtasıyla ortaya çıkan kuvvetli manyetik alanın, serebral kortekste bir elektriksel uyarılma ortaya çıkartıp ve bu uyarılma aracılığı ile farklı beyin bölgelerinde nörofizyolojik düzenlemeler meydana getiren, invaziv olmayan bir yöntemdir. Başka bir deyişle elektrotsuz olarak elektrik enerjisini insan beynine transfer eden ve bu yolla serebral korteksin elektriksel olarak uyarılmasını sağlayan tedavi yöntemidir (12, 113).Tanı ve tedavi amacıyla birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda kullanılmaktadır.

2.5.2.TMS'nin Tarihi

TMS, 1831 yılında Michael Faraday'ın bulduğu elektromanyetik indüksiyon prensibine, elektrik enerjisinin manyetik alanlara, manyetik alanlarda da elektrik enerjisine dönüşmesine dayanmaktadır. Bu bilgiyle çok sayıda bilim adamı, insan merkezi sinir sistemine manyetik alanlar uygulamışlardır. Modern TMS'ye benzer ilk uygulamayı 1896'da Fransız hekim ve fizikçi D'Arsonval yaparak, kafanın içine manyetik bobin yerleştirerek sinir sisteminin etkilenebileceğini, böylece vertigo ve senkop oluştuğunu bildirmiştir. 1980 yılında Merton ve Morton tarafından 2000 voltluk kısa süreli elektrik uyarısı veren kondansatörle motor korteks transkutanöz

olarak uyarılmış ve ekstremiteler kaslarından eş zamanlı olarak elektromiyografi kayıtları elde edilmiştir; uygulanan transkranial elektrik stimülasyonu ağırlı olması nedeniyle geliştirilmeye çalışılmıştır (13, 114). 1985'te Barker tek pulse haline getirilmiş manyetik alan uyarısını saçlı deriye halka şeklinde bir elektrot ile vermiş ve ekstremiteler kaslarından motor uyarılmış potansiyel elde etmiştir. Sonrasında TMS kortikal fizyolojinin araştırılması için noninvazif bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (115).

Tek pulse TMS'yi ilk olarak 1985 yılında Barker ve arkadaşları tanımlamış, hızlı (rapid rate) TMS ise 10 yıl sonra kullanılmaya başlanmıştır. Tek pulse uygulamaları sinir ileti araştırmasında halen kullanılmakla birlikte psikiyatrik tedavi araştırmalarında ise hızlı (rapid rate) makineler daha çok kullanılmaktadır (116).

2.5.3.TMS'nin Etki Mekanizması

TMS tedavisinin nöronal membranlarda uyarı oluşturup transmembran aksiyon potansiyeli yaratarak etki ettiği çalışmalarda gösterilmektedir. Elektriksel uyarım, vücuttan doğrudan elektrik akımının geçmesini sağlarken; manyetik uyarımın böyle bir etkisi yoktur. Manyetik uyarım ise "elektrotsuz" elektrik uyarıya yol açmaktadır. Hücre düzeyinde elektriksel uyarım ile manyetik uyarımın etkisi benzerdir. Yani stimülasyon ister elektriksel uyarımda olduğu gibi doğrudan isterse manyetik uyarımda olduğu gibi dolaylı yapılsın, hücrede benzer süreçler gerçekleşir. Oluşan yük veya "şarj" uyarılabilir bir hücre membranı boyunca hareket eder, bir transmembran potansiyel oluşturur veya siniri depolarize edecek voltajı yaratır. Voltaj yeterli büyüklükteyse membran depolarizasyonuna sebep olur, depolarizasyon aksiyon potansiyelini başlatır ve aksiyon potansiyeli sinir boyunca iletilir. Özetle TMS manyetik alan yoluyla kortekste dolaylı olarak fokal elektriksel akım başlatıp, işlevsel nöron devrelerinin ateşlemesini tetiklemektedir (113, 117).

TMS cihazını kortekste elektrik alan indüklenmesine neden olan bir manyetik alan üreticisi gibidir. Elektromekanik ve bilgisayarlı bir cihaz tarafından üretilen elektrik, bir tel bobin aracılığıyla yüksek güçlü (yaklaşık 1,5 Tesla) ve kısa süreli (mikrosaniyeler düzeyinde) manyetik alanlara dönüştürülür ve bu güçlü atımlar saçlı deri ve kafatasını geçerek kortekse ulaşır. Manyetik alanın geçişine saçlı deri ve kafatası herhangi bir direnç göstermez. Manyetik dalgalar saçlı deri ve beyin dokusuna

zarar vermeden, ağrı duyusuna ve elektrik direncine yol açmadan geçer (118, 119). Meydana gelen manyetik alan uygulama yoğunluğuna bağlı olarak saçlı deri altında 1,5-2 cm derinliğe kadar etkili olabilmekte ve kortikal ve subkortikal yapıları etkileyebilmektedir. Uyarılma ile hangi yapıların uyarıldığı kesin olarak bilinmemekte olup; dentritlerin, presinaptik terminallerin, hücre gövdelerinin, efferent aksonların veya bu yapıların hepsinin uyarılmış olabileceği düşünülmektedir (120). Küçük el kaslarına yapılan tek motor unit çalışmalarında, zayıf manyetik uyarımın özellikle presinaptik terminalleri, daha güçlü uyarımın ise hücre gövde ve aksonları da uyardığı saptanmıştır (121).

TMS cihazı; güç kaynağı, kapasitör (kondansatör) ve bobinden (*coil*) oluşur. Güç kaynağı kapasitörü şarj eder, kapasitör de TMS bobinini şarj eder; böylece manyetik alan “atımı” (*pulse*) üretilir. Atımların şiddeti (*intensity*) ve frekansı da TMS tedavisinde önemlidir. Atım şiddeti, motor uyarılma eşiğinin %90’ı, %110’ü, %110’u, %120’si olacak şekilde ayarlanır. Motor uyarı eşiği (MUE), bir motor yanıtı oluşturacak en az şiddete sahip uyarıyı tanımlar. Motor eşik için, en düşük şiddet gerektiren intrese el kası olan abductor pollicis brevis kası kullanılır. Şiddetin düşük olması dokuda uyarı oluşturmayabilir, yüksek olması da yan etkilere, nöbetlere yol açabilir (13, 117).

Frekans Hz birimiyle ölçülmektedir. TMS tedavisinde iki temel frekans kullanılmaktadır. 1Hz ve altında uyarım sıklığına sahip düşük frekanslı TMS ya da 1Hz’in üstünde (örneğin 5 Hz, 10 Hz, 15 Hz, 20 Hz) uyarım sıklığına sahip yüksek frekanslı TMS kullanılmaktadır. Çalışmalarda düşük frekanslı TMS’nin nöronal uyarılabilirliği azalttığı, yüksek frekanslı TMS’nin ise nöronal uyarılabilirliği artırdığı saptanmıştır (117, 122).

Etki derinliğini ve korteks fokal bölgelere odaklanmayı arttırmak için farklı tipte bobinler mevcuttur. Halkasal bobin en basit olanıdır ve bölgesel odaklanmada kısıtlı kapasiteye sahiptir. Yoğunlukla “8 şeklinde coil” olarak adlandırılan iki bitişik halkadan oluşan bobin kullanılmaktadır. Sekiz şeklinde bobin, halkasal bobine göre, daha kuvvetli ve daha odaklanabilen bir manyetik alan oluşturmaktadır. Halka şeklindeki ve 8 şeklindeki bobinlerin her ikisi de elektrik alandaki hızlı zayıflama

nedeniyle korteksin yüzeysel bölgelerini etkilemektedir. “H coil” olarak adlandırılan bobin ise uyarının daha derin korteks bölgelerine ulaşması için tasarlanmıştır (117).

Atım süresi, atımlar arası süre, toplam atım adedi, tekrarlı vuruşların frekansı ve atım dizisinin adedi gibi parametreler üzerinden yapılan değişik kombinasyonlar, araştırmalara yeni boyut açmıştır. TMS protokollerinin parametrelerinde yapılan değişikliklerin; kortikal uyarılabilirlik, kortikal inhibisyon ve kortikal güçlenme ile kortikal plastisite temelinde farklı fizyolojik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (123).

2.5.4.Bipolar Depresyonda TMS'nin Etki Mekanizması

TMS'nin depresyonda nasıl çalıştığı ile ilgili mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Etki mekanizmasıyla ilgili hipotezler; membran potansiyelinde değişiklik, nöromodülatörlerin (dopamin vb.) ve nörotrofik faktörlerin (BDNF vb.) salınımında değişiklik, nöroplastisite, nörogenesis, kortikal eksitabilite ve nöromodülasyon olarak sıralanabilir (13).

Duygudurum bozukluklarının nörobiyolojisinin anlaşılması, ilişkili beyin bölgelerinin dikkate alınmasına ve potansiyel yeni terapötik müdahalelerin test edilmesine olanak sağlamaktadır. Duygudurum bozukluklarındaki görüntüleme çalışmaları; limbik ve prefrontal korteks aktivitesinde işlev bozukluğu olduğunu göstermektedir. TMS, stimülasyon bölgesinde ve birbirine bağlı striatum, talamus ve anterior singulat korteks gibi duygudurum bozukluklarında yer alan uzak bölgelerde nöral aktiviteyi etkilemektedir.

Psikiyatrik hastalarda TMS ile tedavi amacı, özgül bir hastalıkla bağlantılı olduğu düşünülen kortikal odağın patolojik uyarılabilirliğini değiştirmektir. Sol DLPFK azalmış aktivite duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde gösterilmiş olup, birçok çalışmada bunu düzeltmek için sol DLPFK yüksek frekanslı (uyarılabilirliği artırma) TMS uygulanmış, böylece bu alandaki aktivite normalleştirilmeye çalışılmıştır. Bazı araştırmacılar da sağ ve sol DLPFK arasındaki aktivasyon açısından her iki hemisfer arasında anormal dengeye dikkat çekerek, sağ DLPFK'ya düşük frekanslı TMS (uyarılabilirliği azaltma) uygulamışlar ve böylece dengeyi normale döndürmeyi amaçlamışlardır (113).

FDA 2008 yılında TMS'nin tedaviye dirençli depresyonda kullanımına onay vermiştir. TMS bipolar depresyonda ve MDB'de eşit derecede etkili bulunmuş olup; bipolar depresyonda TMS'nin sol prefrontal korteksi uyararak veya sağ prefrontal korteksi inhibe ederek yarar gösterdiği ileri sürülmüştür. Klinik çalışmalarda sol DLPFK'ya yapılan yüksek frekanslı uyarımın etkinliğini daha fazla desteklemektedir (11).

2.5.5.Bipolar Depresyonda TMS Uygulamaları

Literatürde bipolar depresyonda TMS tedavisinin etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Ancak bunların çoğunda TMS uyarım parametreleri (seans sayısı, bobin yerleşim yeri, vuru frekansı vb.) birbirinden farklılık göstermektedir. Çalışma sonuçları yorumlanırken bu eksiklikler göz önünde bulundurulmalıdır. Aktif-TMS ile taklit (*sham*) TMS uygulamasını karşılaştıran araştırmaların sistematik gözden geçirmeleri ve meta-analizleri de literatürde mevcuttur. Bugüne kadar yapılan Aktif-TMS ile taklit (*sham*) TMS uygulamasını karşılaştıran bazı meta-analizler ve vardıkları sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

Dolberg ve arkadaşları (2002) çift kör kontrollü bir çalışmada bipolar depresyonlu 10 hastaya 20 seans aktif TMS; 10 hastaya ise önce 10 seans taklit-TMS tedavisi sonra da 20 seans aktif TMS uygulamışlardır. 10 seansın sonunda aktif TMS alan hastalar, taklit alan hastalara oranla anlamlı düzelme göstermiş; taklit alan hastalara da 20 seans aktif TMS uygulandıktan sonra, gruplar arasındaki farkın ortadan kalktığı, aktif TMS'ye geçen taklit grubu hastaların da tedaviye iyi cevap verdiği saptanmıştır ($p<0,005$)(124). Bu çalışmada seans sayısı dışında hiçbir tedavi parametresi açıklanmamıştır.

Nahas ve arkadaşları (2003) 23 bipolar depresyonlu hastanın 12'sine 10 seans taklit TMS ve 11'ine 10 seans aktif TMS tedavisini sol DLPFK'ya yüksek frekanslı (5Hz) uygulamışlar, aktif TMS ve taklit grupları arasında tedaviye cevap verenlerin oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır (125).

Tamas ve arkadaşları (2007) bipolar depresyonlu 5 hastayı taklit kontrollü çift kör çalışmaya almışlar, hastalardan birini taklit TMS dördünü aktif TMS grubuna randomize etmişlerdir. Sağ DLPFK'ya düşük frekanslı (1 Hz) TMS seanslarını haftada

iki kere yaparak, hastalara dört haftada toplam 8 seans TMS tedavisi uygulamışlardır. Aktif TMS alan grupta daha fazla düzelme görülmüş; ancak eşit olmayan randomizasyon istatistiki analizi engellemiştir (126).

Genel olarak değerlendirildiğinde; bipolar depresyon tedavisinde rTMS'nin denendiği bazı çalışmalarda etkin sonuçlar alınmış olup, yapılan çalışmalarda örneklem hacmi, çalışma deseni, uyarım parametreleri ve uyarılan hedef bölgeler açısından oldukça heterojendir. Farklı uyarım veya tedavi parametrelerini karşılaştıracak uygun tarzda tasarlanmış çalışmalar ile bipolar depresyon tedavisinde daha etkin sonuçların alınacağı düşünülmektedir.

2.5.6.TMS ve Diğer Kullanım Alanları

TMS'nin iki kullanım alanı vardır. Bunlardan bir tanesi tanı amaçlı diğeri tedavi amaçlıdır. Nörolojik kullanımı daha çok tanı amaçlıyken psikiyatrik kullanımı daha çok tedavi amaçlıdır. TMS ile psikiyatri alanında yapılan çalışmalar, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), DEHB, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), antisosyal kişilik bozukluğu, madde kötüye kullanımı, davranış bozuklukları gibi hastalıklardır (13).

Psikiyatrik bozukluklar dışında da TMS; multipl skeroz, miyelopati, amiyotrofik lateral skleroz, hareket bozuklukları, epilepsi ve inme gibi hastalıkların tanısında kullanılmakta; tinnitus tedavisinde, epilepsi ve inme rehabilitasyonunda hatta parkinsonizmin motor semptomlarının düzeltilmesinde olumlu sonuçlar bulunan ancak henüz netlik kazanmamış bir araçtır (15).

2.5.7.TMS Tedavisinde Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler

Beyin uyarım yöntemleri ile karşılaştırıldığında, noninvazif bir tedavi yöntemi olmasından dolayı, TMS'nin daha güvenli tedavi yöntemi olduğu düşünülebilir. Transkraniyal manyetik uyarım noninvazif tedavi yöntemi olmasına rağmen istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. TMS tedavisinin yan etki açısından iki temel kontrendikasyonu bulunmaktadır. İlki nöbet indüksiyonu riskini artıran; epilepsi, başka nöbet bozuklukları ve yakın zamanda geçirilmiş serebral vasküler olay gibi aktif beyin hastalık formları veya kortikal uyarılabilirliği büyük oranda arttıran tıbbi durumlardır. Ayrıca benzodiazepin, alkol ve uyuşturucu yoksunluğu da nöbeti önemli

ölçüde arttırabilmektedir. Diğeri indüklenen manyetik alan ile etkileşime girebilecek materyal (implant vb.) varlığıdır (15).

TMS'nin en ciddi yan etkisi nöbetir. Gri cevherdeki nöron gruplarının hipersenkron aktivitesi sonucu; eksitatuvar ve inhibitör sinaptik aktivitenin dengesizliği sonucu oluşmaktadır. Beyin uyarımı yüksek frekanslarda ve kısa aralıklarla uygulandığında, nöbet riski artmaktadır (14). Çok sayıda hastaya veya sağlıklı gönüllüye uygulanan TMS'de az sayıda nöbet bildirilmiştir ve bildirilen nöbetlerin tamamına yakını ya TMS seansı sırasında ya da seansının hemen sonrasında geliştiği belirtilmiştir (15). Benzodiazepin kesim dönemi, alkol kullanımı, klozapin, bupropion ya da benzeri nöbet eşiğini düşüren ilaçlar kullananlarda TMS uygulaması ile nöbet riski artmaktadır. TMS esnasında nöbet geçirilmesi durumunda seans sonlandırılır, hastanın acil müdahalesi yapılır ve sonraki günlerde TMS'ye devam edilmez.

Çalışma esnasında TMS cihazı yüksek ses üretmekte ve bu ses bobin deformasyonu nedeniyle 140 dB'ye kadar çıkabilmektedir. TMS uygulaması sonrası nadir de olsa geçici işitme eşiği yükselmesi bildirilmiştir (127).

TMS uygulaması esnasında izlenilebilen ve bazen nöbetle de karışabilen bir durumda senkoptur. Senkop genellikle anksiyeteye bağlı oluşabilen nörokardiyojenik (vasodepresör) bir durumdur. Senkopta nöbetten farklı olarak genellikle bilinç açılması saniyeler içinde olur. Senkop yaşanması durumunda tıbbi müdahale nöbette yapılan gibidir, TMS seansı sonlandırılıp hemen hastanın acil müdahalesi yapılır. Tablonun senkop olduğuna karar verilirse hastanın anksiyetesi yatıştırılarak ve hasta bilgilendirilerek TMS seanslarına devam edilebilir (128).

Lokal ağrı, rahatsızlık hissi ve baş ağrısı TMS'nin en sık görülen yan etkisidir. Ağrı oldukça subjektif bir yakındır ve ağrı şiddetini bireyin ağrı eşiği, bobinin tipi, uyarım parametreleri etkileyebilir. TMS'nin ağrıya yol açmasının nedenleri; TMS'ye bağlı kas kontraksiyonu, manyetik alan içinde kalan trigeminal sinirin uyarılması, TMS için uygun postürün korunması için ensenin zorlanması ve serebellar uyarım sonucu gelişebilecek ense ağrısıdır (15). Meta analiz çalışmasında TMS tedavilerinin %28'inin baş ağrısı, %39'unun uygulama alanında ağrı ve rahatsızlık hissi yarattığı bildirilmiştir. Bu yan etkiler taklit uygulama ile de %16 ve %15 oranında ortaya

çıkıştır. Ağrı nedeni ile TMS tedavisini bırakma oranı ise %2'den daha düşük olarak bildirilmiştir (128).

TMS tedavisine bağı bilişsel fonksiyonlar hakkındaki gözlemler büyük ölçüde kısa sürelidir. Kognitif fonksiyonlarla ilgili yapılan çalışmalarda; uyarım bölgesine bağı olarak, TMS'nin çeşitli geçici kognitif bozulmalara yol açabildiğı bildirilmiştir. TMS tedavisi sonrası bellek kusurları ve yoğunlaşma güçlüğü bildirilmişse de bunlar çok nadir, geçici ve hafiftir (117).

Sol DLPFK'ye yüksek frekans TMS uygulanan unipolar-bipolar depresyon hastalarında manik kayma izlenen olgular bildirilmiştir (129). Olgu sunumlarında TMS tedavisi sonrası nadir psikotik belirtiler, anksiyete, ajitasyon, intihar düşüncesi, uykusuzluk bildirilmiştir; ancak bu durumlara ait risk hastalığın doğal seyrinde izlenenlerden ya da ilaç tedavisi alanlarda izlenenlerden daha yüksek oranda değildir (15).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÖRNEKLEM

Çalışma örnekleme Mayıs 2019- Temmuz 2020 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniklerinde ayaktan takibi yapılan ve hastanede yatarak tedavi gören, DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk depresif atak tanısı almış hastalardan oluşturulmuştur. Bu hastalar arasından, CANMAT'a göre birinci, ikinci veya üçüncü basamak tedaviler olarak onaylanan ≥ 2 müdahaleye rağmen tedaviye yanıtızsızlık kararı verilen, kullanılan duygudurum dengeleyici serum düzeyi sağaltıcı aralıkta olan ve çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya davet edilmiştir. Hastalara önce bu çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmış ve gönüllü olanlardan yazılı onam veren 34 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmayı 29 hasta tamamlayabilmiştir.

Araştırma projesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş, 24/04/2019 tarih ve 60116787-020/28845 sayılı karar yazısıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

- 1.DSM-5 tanı ölçütlerine göre; BB depresif epizod tip I veya tip II tanısı almış, (HAMD)> 17 karşılık gelen en az orta şiddette depresyonu olma
- 2.TMS uygulamasından önce, CANMAT'a göre birinci, ikinci veya üçüncü basamak tedaviler olarak onaylanan ≥ 2 müdahaleye rağmen tedaviye yeterli cevap alınamamış olma (tedaviye dirençli bipolar depresyon)
3. TMS uygulamasından önce, kullanılmakta olan duygudurum dengeleyici serum düzeyinin sağaltıcı aralıkta olması
- 4.Halen en az dört haftadır tedavi rejiminde doz ya da etken madde değişikliği yapılmamış olma
- 5.18-65 yaş aralığında olmak
- 6.Okur- yazar olmak
- 7.Fiziksel ve nörolojik hastalığa sahip olmamak
- 8.İleşimini engelleyen fiziksel ve bilişsel bir sorunu olmayan, mental kapasitesi olağan olma

9.Çalışmanın amacı ve süresi anlatıldıktan sonra katılmak için onay vermiş olmak

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

- 1.Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- 2.18 yaş altı veya 65 yaş üstü olmak
- 3.Eşlik eden tıbbi veya nörolojik bir hastalığa sahip olmak
- 4.Zeka geriliği tanısı almak
- 5.İletişimi engelleyen fiziksel ya da bilişsel bir soruna sahip olmak
- 6.Okur-yazar olmamak
- 7.Ek psikiyatrik bir hastalığa sahip olmak (Psikotik bozukluk, unipolar depresyon, alkol ve madde bağımlılığı vb)

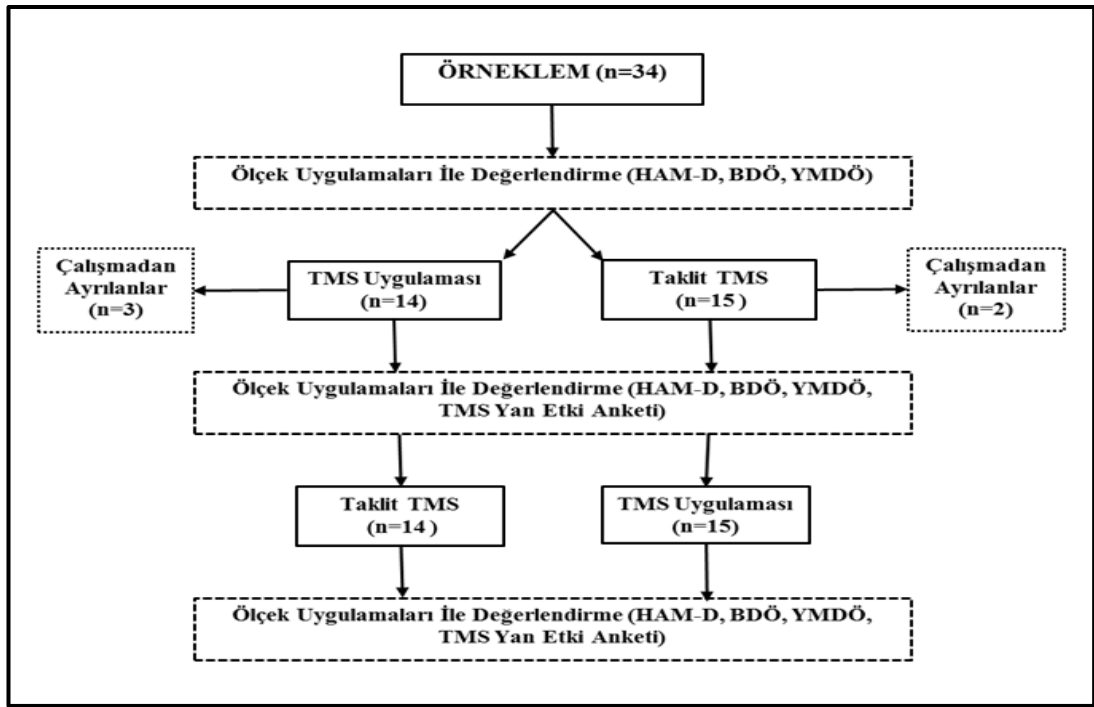
8.Bipolar depresyon hastalarının ilk değerlendirilmeleri sırasında akut intihar düşüncesi, gebelik, psikotik bulgu ve başlangıçta (YMDÖ)>12'ya karşılık gelen (hipo) manik semptomları olma

9.Pacemaker, kafa içi implant, yabancı cisim, metal ya da manyetik etkileşime girebilecek objeye sahip olmak

3.2.ÇALIŞMANIN AŞAMALARI

Çalışmaya katılma ölçütlerini karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirilen, sözlü ve yazılı onamı alınan, 34 tedaviye dirençli bipolar bozukluk depresif atak hastasına, araştırmacı tarafından araştırmanın içeriğine uygun olarak hazırlanan sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı sosyodemografik bilgi formu uygulanmıştır. Hastaların mevcut psikiyatrik farmakoterapilerine herhangi bir müdahalede bulunulmamış ve araştırma sürecinde kullanmakta oldukları tedaviler aynı dozda sürdürülmüştür. Hastalar randomize şekilde iki gruba ayrılmış, çift-kör ve çapraz geçişli olarak sol dorsalateral prefrontal kortekse yüksek frekanslı (10 Hz) 20 seans TMS ve 20 seans taklit TMS uygulanmıştır. Hastalara klinik değerlendirmede tedavi öncesi 0.hafta, çapraz geçiş aşaması olan tedavi ortasında 2.hafta ve tedavi sonunda 4.hafta olmak üzere toplam üç kez depresyonun şiddetini belirlemek amaçlı Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Beck Depresyon Derecelendirme Ölçeği (BDÖ), mani ya da hipomani bulguları belirlemek amaçlı Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) kullanılmıştır. Çalışmada TMS ve taklit

tedavisinden sonra TMS yan etkilerini değerlendirmek amacıyla hastalara çapraz geçiş aşaması olan tedavi ortasında 2.hafta ve tedavi sonunda 4.hafta TMS Yan Etki Anketi uygulanmıştır. Tüm uygulamalar tedavi sürecine kör olan araştırmacı tarafından yapılmıştır. Çalışmaya katılan 34 hastadan; tedaviden fayda görmediği düşüncesi ile seansları bırakma kararı alan 1 hasta tedavinin ilk haftasında, Covid-19 pandemisi nedeniyle ayaktan başvurularını devam ettiremeyen 4 hasta tedavi sürecinde çalışmayı bırakmış, çalışma süreci 29 hasta ile tamamlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1:Çalışma şeması

3.3.TMS VE TAKLİT TMS PROTOKOLÜ

TMS tedavi protokolü; Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi TMS ünitesinde, uygun fiziki şartlar sağlanarak, TMS uygulama sertifikası bulunan bir psikiyatri hemşiresi tarafından, çalışmadan sorumlu hekim denetiminde, 8 şekilli bobine sahip olan Neuro-MS/D (Neurosoft Ltd Rusya) cihazı kullanılarak uygulanmıştır (Şekil 2). Uygulamanın ilk seansında koltuğa oturtulan katılımcıdan başını sabit tutması ve sağ elini kolçağa koyarak başparmağını dik, diğer parmaklarını kapalı tutması istenmiştir. Öncelikle orta interaurikular hattın verteksten 5 cm

lateraline kademeli artırılan uyarı ile kontralateral sağ el başparmakta abduktör pollisis brevis kasının kas aktivitesi gözlenerek en düşük vuruş gücü olan istirahat motor eşiğin tespiti yapılmıştır. Tespit edilen motor eşiğin %110'u tedavinin uygulama şiddeti olarak belirlenmiştir. Tedavinin uygulama yeri ile ilgili olarak ise "5 cm tekniği" esas alınmıştır. Bu kurala göre motor eşiğin tespit edildiği motor korteks noktasından parasagittal plan üzerinden 5 cm anterioru uygulama yeri olarak kabul edilmiştir. Bu alan sol DLPFK'ya tekabül etmektedir. "5 cm tekniği" sol DLPFK'nın iz düşümünü bulmak için en sık kullanılan ve en pratik tekniğin başında gelmektedir (130). Sol DLPFK uygulama yeri olarak belirlendikten sonra bobin sagittal hatta 45°'lik bir açı ile saçlı deri üzerine konumlandırılmıştır.

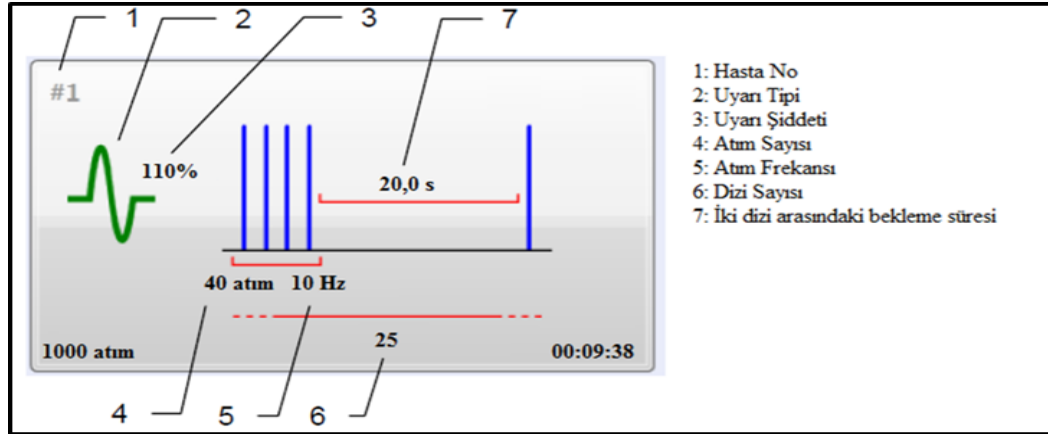
Yukarıda anlatılan uygulama ile ilgili literatürde eleştiriler ve öneriler bulunmaktadır. Bunlar TMS uygulanacak bireyin nöroanatomik farklılıkları ve uygulayıcılar arası teknik farklılıklardır. Nöroanatomik açıdan kafa yüzeyi ve korteks yüzeyi arasındaki mesafe farkı ve atrofi gelişmiş olan hastalarda bu standart yöntemle lokalizasyon belirlenmesi oluşacak hatalar açısından önemlidir ve nöronavigasyon sisteminin önemine dikkat çekilmektedir (131). Sol DLPFK bölgesini daha net belirlemek için manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı nöronavigasyon yöntemi de mevcuttur; ancak yüksek maliyet nedeniyle daha az tercih edilmektedir (132, 133). Motor eşiğin görsel gözlem ile belirlenmesi de eleştirilen diğer konudur ve görsel gözlem ile elektromiyografiye (EMG) göre daha yüksek motor eşik değerinin saptandığı ve bu durumun güvenlik sınırını aşan uyarım amplitüdü ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (134).



Şekil 2: TMS Cihazı (www. neurosoft.com resmi sitesinden alınmıştır).

Taklit TMS uygulaması, gerçek stimülasyonda kullanılan aynı bobinle ancak bobinin saçlı deriden 45° açıyla uzaklaştırılarak (sagittal hatta 90°'lik açı) yerleştirilmesi ile sağlanabileceği bilinmektedir. Bu uygulama ile hastalara gerçek uygulamaya benzer ses ve duysal efekt verilmekte ancak bobin yerleşim alanının altındaki kortikal yapılara herhangi bir uyarı verilmemektedir (135, 136). Taklit TMS uygulaması yukarıda bahsedilen yöntemle; gerçek uygulamada kullanılan bobin ve parametreler uygulanmış ancak gerçek uygulamadan farklı olarak bobinin yerleşimi sagittal hatta 90°'lik bir açı ile saçlı deri üzerine konumlandırılmıştır.

Her TMS seansı; 10 Hz frekansta, 2,5 saniye süren her dizide 40 atım olmak üzere, diziler arasında 20 saniye boşluk bırakılarak, ardışık 25 dizi şeklinde uygulanmıştır ve her seans ortalama 9-10 dakika sürmüştür (şekil 3)



Şekil 3: TMS Uyarım Parametreleri

(Neuro-MS/D TMS cihazı kullanım kitapçığından alınarak revize edilmiştir.)

TMS uygulaması sadece hafta içi yapılarak; günde 2, haftada 10 seans olmak üzere, 2 hafta süreyle 20 seans TMS şeklinde uygulanmıştır. Taklit TMS uygulama seansları için de aynı parametreler uygulanmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmış; bir grup önce 20 seans TMS (toplamda 20000 atım), sonra 20 seans taklit uygulama (toplamda 20000 taklit atım) verilmiştir. Diğer gruba ise tam tersi, önce 20 seans taklit uygulama (toplamda 20000 taklit atım), sonra 20 seans TMS (toplamda 20000 atım) uygulanmıştır. Her iki gruptaki protokol dört hafta sürmüştür.

3.4.VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.4.1.Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmanın bağımsız değişkenlerini sorgulamaya yönelik olarak katılımcıların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir formdur. Çalışmaya alınan katılımcılara yüz yüze görüşme tekniği uygulanmıştır. Katılımcının yaş, cinsiyet, medeni durumu, eğitim durumu, kimlerle yaşadığı, mesleği, sigara/alkol/ madde kullanımı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedavi süresi, hastaneye yatış sayısı, özkıyım girişim öyküsü, en son kullanmakta olduğu ilaç bilgisi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve fiziksel hastalıkları ile ilgili bilgiler formla kayıt altına alınmıştır.

3.4.2.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği(HAM-D)

Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiş, Akdemir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (137, 138). Depresyon düzeyini, belirti dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. 17 maddelik ölçek olup, klinisyen tarafından uygulanmaktadır. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında puanlanır ve alınacak toplam maksimum puan 53'tür. Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığının ve hafif, orta, ağır gibi şiddet derecesinin, o madde için var olan soruların yöneltilmesi ve yanıtlarının esas alınmasıyla klinisyen tarafından belirlenmesi suretiyle kullanılmaktadır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (139). Bu çalışmada da derecelendirme için bu değerler kullanılmıştır.

3.4.3.Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck tarafından 1961'de adolesan ve erişkinlerde depresyonun somatik, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtilerinin derecesini ölçmek ve tedavi ile olan değişimleri izlemek için geliştirilmiştir (140). 21 maddeden oluşan, depresyona özgü semptom ve davranışlar bir dizi cümle ile tanımlanmış ve her bir cümleye sayı olarak 0-3 arasında numara verilmiştir. Öz bildirime dayalı likert tipi bir ölçektir. Ölçekteki

her madde 0 ile 3 puan arasında, hafif formdan şiddetli forma göre puanlanıp, puanlar toplanarak depresyon puanı elde edilmektedir. Şiddet olarak; 0-9=minimal, 10-16=hafif, 17-29=orta, 30-63=şiddetli şeklinde yorumlanmaktadır. Ülkemizde geçerlilik güvenirliği Tegin (1987) tarafından yapılmıştır (141).

3.4.4.Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Manik durumun şiddetini ölçmek için kullanılan, klinisyen tarafından doldurulan bu ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır (142). Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipinde hesaplanır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 44'tür. Mevcut durumdaki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır, 12 ve üstü puan alınması hipomani/mani lehine yorumlanır. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (143).

3.4.5.TMS Yan Etki Anketi

TMS uygulaması sonrasında yan etki olayının varlığı ve bu yan etkilerin TMS stimülasyonu ile ilişkisi olup olmadığını belirlemek amaçlı Bersani ve arkadaşları tarafından 2013 yılında hazırlanmıştır (144). Ankette baş ağrısı, boyun ağrısı, saçlı deride ağrı, karıncalanma, kaşıntı, yanma hissi, ciltte kızarıklık, uykulu olma, odaklanmada zorluk, ruh hali değişiklikleri ve diğer semptomlar sorgulanmış, semptomlar 0-3 puan arasında derecelendirilmiş ve semptom varlığında semptomların TMS ile ilişkili olup olmadığı; ilişkili değil, az/muhtemelen/büyük ihtimalle ilişkili şeklinde sınıflandırılmıştır.

3.5.TEDAVİYE YANITIN BELİRLENMESİ

Tedaviye yanıtın belirlenmesi hastaların tedaviye yanıt durumu için HAM-D, BDÖ puanlarında başlangıç puanlarına göre %50 ve daha fazla düşme olması “tedaviye yanıt var” %25-50 düşme “tedaviye kısmi yanıt” %25 ‘ten daha az düşme olması “tedaviye yanıt yok” olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda “remisyon” kararı verebilmek için HAM-D puanının 7 veya altında olması, BDÖ puanlarının 9 veya altında olması gerekli görülmüştür. YMDÖ’de 12 ve üstü puan alınması TMS’ye bağlı manik kayma olarak değerlendirilmiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Bu çalışmanın verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22, Chicago, IL, ABD) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde Ki-kare analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Çalışma 18-65 yaş aralığında, akut depresif epizotta BB tip I veya BB tip II tanısı olan, 15'i (%51,7) kadın, 14'ü (%48,3) erkek olmak üzere toplam 29 hasta katılımıyla oluşturulmuştur. Hastaların yaş ortalaması $40,59 \pm 9,95$ bulunmuştur. Hastaların 23'ü (%79,3) BB tip I, 6'sı (%20,7) BB tip II tanılıdır. Tedavinin başlangıcında HAM-D ölçeğine göre tüm hastaların orta şiddette; BDÖ ölçeğine göre de hastaların 14'ünde (%48,3) orta şiddette, 15'inde (%51,7) ağır şiddette depresyon olduğu bulunmuştur. Tüm hastaların tedavi öncesi ölçek puanları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Tedavi Öncesi Ölçek Değerlendirme Sonuçları

Ölçek Türü	Ölçek Puanları	
	Ortalama \pm SS	Ortanca (min-max)
HAM-D	20,27 \pm 2,69	20 (17-26)
BDÖ	31,59 \pm 10,14	30 (17-56)

Çalışmanın başında hastalar, randomize ve çift kör seçimle TMS uygulamasının çapraz geçişlerine göre A (önce TMS sonra taklit-TMS) ve B (önce taklit-TMS sonra TMS) olarak gruplandırılmıştır. Her iki gruptaki hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 6' da incelenmiştir. Çalışmadaki iki grup arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, çocuk sayısı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, kimlerle yaşadığı, yaşadığı yer, sigara ve/veya alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.

Tablo 6. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Demografik Özellikler		Önce TMS Alan Grup A (n=14)	Önce Taklit TMS Alan Grup B (n=15)	P
Yaş(Ort±SS)		42,36 ±9,5	38,93±10,3	0,364
Cinsiyet (n, %)	Kadın	8, %57,1	7, %46,7	0,573
	Erkek	6, %42,9	8, %53,3	
Medeni Durum (n, %)	Bekar	2, %14,3	5, %33,3	0,462
	Evli	9, %64,3	7, %46,7	
	Boşanmış/ Dul	3, %21,4	3, /20,0	
Çocuk	Var	10, %71,4	8, %53,3	0,316
	Yok	4, %28,6	7, %46,7	
Eğitim Düzeyi (n, %)	İlkokul	2, %14,3	5, %33,3	0,328
	Ortaokul	2, %14,3	2, %13,3	
	Lise	3, %21,4	5, %33,3	
	Üniversite	7, %50,0	3, %20,0	
Çalışma Durumu (n, %)	Çalışıyor	7, %50,0	5, %33,3	0,216
	Çalışmıyor	7, %50,0	7, %46,7	
	Malulen Emekli	0, %0,0	3, %20,0	
Kimlerle Yaşadığı (n, %)	Sadece eşiyle	1, %7,1	2, %13,3	0,635
	Eş ve çocuklarla	8, %57,1	5, %33,3	
	Anne ve babayla	3, %21,4	5, %33,3	
	Diğer	2, %14,3	3, %20,0	
Yaşadığı Yer (n, %)	Köy	0, %0,0	1, %6,7	0,331
	İlçe	4, %28,6	2, %13,3	
	Şehir	10, %71,4	12, %80,0	
Sigara Kullanımı	Evet	9, %64,3	11, %73,3	0,700
	Hayır	5, %35,7	4, %26,7	
Alkol Kullanımı (n, %)	Hiç	8, %57,1	10, %66,7	0,861
	Nadiren	5, %35,7	4, %26,7	
	Haftada 2-3 kez	1, %7,1	1, %6,7	

*p<0,05

4.2.KLİNİK VE FARMAKOLOJİK VERİLER

Hastaların klinik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Çalışmadaki iki grup arasındaki hastalık başlangıç yaşı, bipolar bozukluk tipi, hastalığın başlangıç dönemi, depresif atak sayısı, yatarak tedavi öyküsü, hastanede yatış sayısı, hastalığın hangi dönemlerinde yatarak tedavi alındığı, elektrokonvülsif tedavi (EKT) öyküsü, intihar girişimi öyküsü, ailede BB öyküsü ve fiziksel hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.

Tablo 7. Grupların Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler		Grup A (n=14)	Grup B (n=15)	P
Hastalık başlangıç yaşı (Ort±SS)		25 ±6,8	25,4 ±8,4	1,000
Bipolar bozukluk (n, %)	Bipolar Tip I	12,%85,7	11,%73,3	0,651
	Bipolar Tip II	2,%14,3	4,%26,7	
Hastalığın başlangıç dönemi (n, %)	Manik	6,%42,9	8,%53,3	0,573
	Depresif	8,%57,1	7,%46,7	
Depresif atak sayısı (n, %)	1-5 Atak	2,%14,3	5,%33,3	0,254
	5-10 Atak	8,%57,1	8,%53,3	
	10-15 Atak	2,%14,3	2,%13,3	
	15'ten Fazla	2,%14,3	0,%0,0	
Yatarak tedavi öyküsü(n, %)	Var	13,%92,9	12,%80,0	0,598
	Yok	1,%7,1	3,%20,0	
Hastaneye yatış sayısı (n, %)	1kez	2,%14,3	1,%6,7	0,627
	1-5 Kez	10,%71,4	9,%60,0	
	5-10 Kez	1,%7,1	2,%13,3	
	Yatış Yok	1,%7,1	3,%20,0	
Hastalığın hangi dönemlerinde yatarak tedavi gördüğü (n, %)	Manik Dönem	3,%21,4	6,%40,0	0,176
	Depresif Dönem	5,%35,7	1,%6,7	
	Manik/ Depresif	5,%35,7	5,%33,3	
	Yatış Yok	1,%7,1	3,%20,0	
EKT tedavisi (n, %)	Var	5,%35,7	4,%26,7	0,70
	Yok	9,%64,3	11,%73,3	
İntihar girişim öyküsü (n, %)	Var	7,%50,0	9,%60,0	0,588
	Yok	7,%50,0	6,%40,0	
Ailede bipolar bozukluk öyküsü (n, %)	Var	7,%50,0	7,%46,7	0,858
	Yok	7,%50,0	8,%53,3	
Fiziksel rahatsızlık öyküsü (n, %)	Var	4,%28,6	5,%33,3	1,000
	Yok	10,%71,4	10,%66,7	

*p<0,05

Hastaların almakta oldukları farmakolojik tedavi özellikleri Tablo 8'de incelenmiştir. Grup A'da lityum kullanan hasta sayısı diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (0,021). Lityum dışında kullanılan farmakolojik tedaviler açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8. Grupların Farmakolojik Tedavi Özellikleri

Farmakolojik Tedavi Özellikleri	Grup A (n=14)	Grup B (n=15)	P
Lityum (n, %)	8,%57,1	2,%13,3	0,021*
Valporat (n, %)	6,%42,9	11,%73,3	0,096
Karbamazepin (n, %)	1,%7,1	1,%6,7	1,000
Lamotrijin (n, %)	10,%71,4	7,%46,7	0,176
Ketiapin (n, %)	7,%50,0	12,%80,0	0,128
Olanzapin (n, %)	5,%35,7	3,%20,0	0,427
Risperidon (n, %)	4,%28,6	2,%13,3	0,390
Aripiprazol (n, %)	6,%42,9	9,%60,0	0,356
Risperidon depo (n, %)	1,%7,1	0,%0,0	0,483
Aripiprazol depo (n, %)	1,%7,1	0,%0,0	0,483
Paliperidon depo (n, %)	2,%14,3	1,%6,7	0,598
Flupentiksol depo (n, %)	1,%7,1	0,%0,0	0,483
Zuklopentiksol depo (n, %)	2,%14,3	0,%0,0	0,224
Venlafaksin (n, %)	1,%7,1	2,%13,3	1,000
SSRI (n, %)	3,%21,4	4,%26,7	1,000
Bupropion (n, %)	5,%35,7	5,%33,3	1,000
Modafinil (n, %)	1,%7,1	1,%6,7	1,000

*p<0,05

Hasta gruplarının tedavi öncesi ölçek puanları Tablo 9’da gösterilmiştir. Çalışmadaki iki grup arasında HAM-D ve BDÖ ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 9.Grupların Tedavi Öncesi Ölçek Değerlendirme Sonuçları

Ölçek Türü	Grup A (n=14)		Grup B (n=15)		P
	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	Ortalama±SS	Ortanca (min-max)	
HAM-D	20,4±2,8	20(17-26)	20,1±2,6	20(17-25)	0,774
BDÖ	34,4±12,2	31(17-56)	29,5±7,2	29(19-45)	0,210

*p<0,05

4.3. GRUPLARIN TAKİP SÜREÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışma öncesi (0. hafta), çapraz geçiş aşaması (2. hafta) ve çalışma sonundaki (4. hafta) ölçek puanlarındaki değişimler ortalama ve standart sapma olarak her iki grubun hem kendi içinde hem de iki grup arasında incelenmiştir. Her iki grubun da kendi içindeki tedavi süreçlerini değerlendirmek için 0-2. hafta, 2-4 hafta,0-4 hafta

arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak sırasıyla p1, p2, p3 olarak ifade edilmiştir (Tablo 10).

Grup A’da HAM-D’ye göre hem TMS (0-2. hafta), hem de taklit-TMS (2-4 hafta) sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır (p₁=0,000 ve p₂=0,000). Grup B’de de HAM-D’ye göre hem taklit-TMS, hem de TMS sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır (p₁=0,009 ve p₂=0,000).

Grup A ve Grup B’de BDÖ’ye göre hem (0-2 hafta), hem de (2-4 hafta) sonunda ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır (Grup A, p₁=0,014 ve p₂=0,001) (Grup B, p₁=0,020 ve p₂=0,001).

Her iki grupta da çalışma öncesi (0.hafta) ve çalışma sonundaki (4. hafta) tüm ölçek ve alt ölçeklerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grup A, p₃=0,000 ve p₃=0,000) (Grup B, p₃=0,000 ve p₃=0,000).

Tablo 10.Grupların Kendi İçlerinde Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Grup	Süreç /P	HAM-D (Ort±SS)	BDÖ (Ort±SS)
GRUP A	0.hafta	20,4±2,8	34,4±12,2
	2.hafta	14,2±5,7	24,6±16,8
	4.hafta	10,5±5,4	18,2±15,4
	P₁	0,000*	0,014*
	P₂	0,000*	0,001*
	P₃	0,000*	0,000*
GRUP B	0.hafta	20,1±2,6	29,5±7,2
	2.hafta	16,8±2,8	26,2±7,6
	4.hafta	10,3±4,6	16,7±7,6
	P₁	0,009*	0,020*
	P₂	0,000*	0,001*
	P₃	0,000*	0,000*

P₁:çalışma öncesi 0. hafta-2 hafta arasındaki p değeri

P₂: 2 hafta-4 hafta arasındaki p değeri

P₃:çalışma öncesi 0. hafta- 4 hafta arasındaki p değeri

*p<0,05

Her iki grup çalışma öncesi (0. hafta), çapraz geçiş aşaması (2.hafta) ve çalışma sonunda (4. hafta) ölçek puanları ortalama ve standart sapmaları bazında birbiri ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Her iki grup 0.hafta, 2.hafta ve 4.haftada kendi

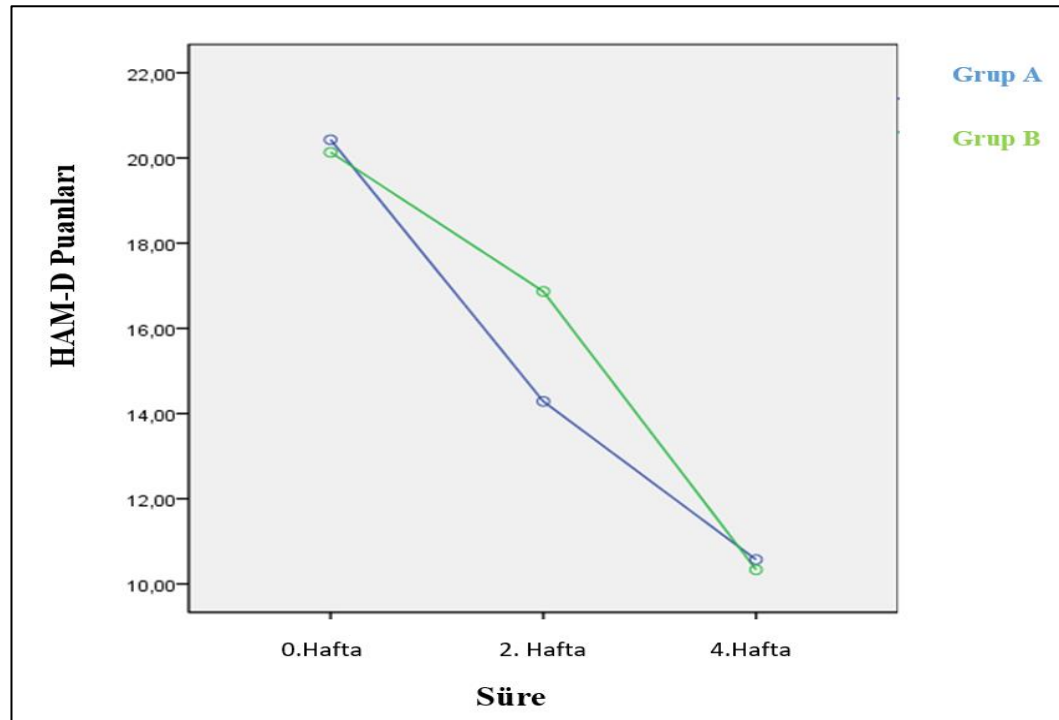
aralarında karşılaştırıldığında HAM-D ve BDÖ ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar Arası Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

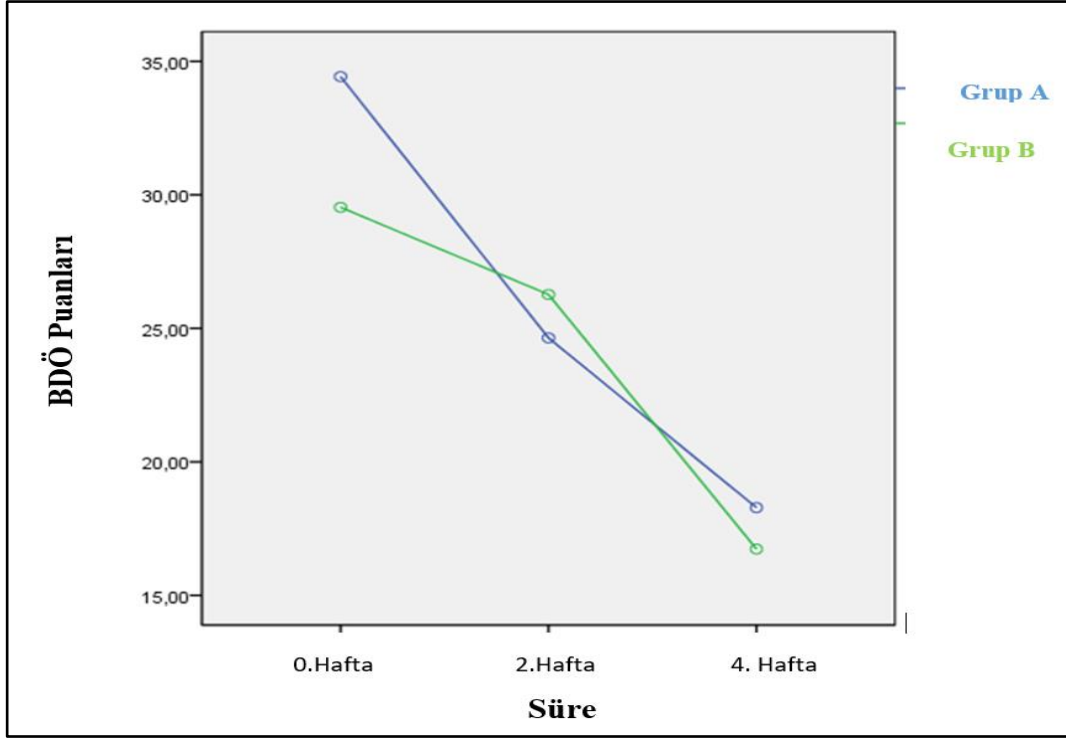
Ölçek Türü	Süreç	Grup A (Ort±SS)	Grup B (Ort±SS)	P
HAM-D	0.hafta	20,4±2,8	20,1±2,6	0,774
	2.hafta	14,2±5,7	16,8±2,8	0,158
	4.hafta	10,5±5,4	10,3±4,6	0,900
BDÖ	0.hafta	34±12,2	29,5±7,2	0,210
	2.hafta	24,6±16,8	26,2±7,6	0,745
	4.hafta	18,2±15,4	16,7±7,6	0,731

*p<0,05

Grupların haftalara göre HAM-D ve BDÖ puan değişimleri Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Grupların HAM-D Puan Karşılaştırması



Şekil 5. Grupların BDÖ Puan Karşılaştırması

Her iki grubun çapraz geçiş aşaması 2.hafta ve çalışma sonundaki 4.hafta ölçek puanlarındaki değişim farkları ortalama ve standart sapmaları bazında incelenmiştir (Tablo 12).

Grup A’da HAM-D puanları TMS sonunda $6,1 \pm 4,6$ puan düşerken, taklit-TMS sonunda $3,7 \pm 2,2$ puan düşmüştür. Grup B’de HAM-D puanları taklit- TMS sonunda $3,2 \pm 4,1$ puan düşerken, TMS sonunda $6,5 \pm 4,0$ puan düşmüştür. Grup A’da BDÖ puanları TMS sonunda $9,7 \pm 12,8$, taklit-TMS sonunda $6,3 \pm 5,8$ puan düşmüştür. Grup B’de BDÖ puanları taklit-TMS sonunda $3,2 \pm 4,8$, TMS sonunda $9,5 \pm 8,2$ puan düşmüştür. HAM-D ve BDÖ puan değişim farkları her iki grupta da TMS sonunda, taklit-TMS’ ye göre daha fazla olmuştur. İki grup arasında 0-2 hafta, 2-4 hafta ve 0-4 hafta puan değişim farkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Grupların TMS tedavisi aldıkları dönemdeki HAM-D puanlarındaki değişim farkına göre etki değeri (Cohen d) sırasıyla Grup A’da 0,67, Grup B’de -0,85 olarak saptanmıştır. BDÖ puan değişim farklarına göre etki değeri (Cohen d) gruplarda sırasıyla 0,68, -0,45 olarak bulunmuştur.

Tablo 12. Grupların Ölçek Puanlarındaki Değişim Farkı

Ölçek Türü	Süreç	Grup A (Ort±SS)	Grup B (Ort±SS)	P	Cohen d
HAM-D	0.hafta ile 2. hafta farkı	6,1±4,6	3,2±4,1	0,09	0,67
	2.hafta ile 4. hafta farkı	3,7±2,2	6,5±4,0	0,30	-0,85
	0.hafta ile 4. hafta farkı	9,8±4,7	9,8±5,5	0,976	0
BDÖ	0.hafta ile 2. hafta farkı	9,7±12,8	3,2±4,8	0,93	0,68
	2.hafta ile 4. hafta farkı	6,3±5,8	9,5±8,2	0,245	-0,45
	0.hafta ile 4. hafta farkı	16,1±12,2	12,8±8,5	0,399	0,31

*p<0,05

Grupların HAM-D'ye göre tedaviye yanıt oranları Tablo 13'te incelenmiştir. Grup A'da 20 seans TMS tedavisi ile 4 (%28,6) hasta tedaviye yanıt verirken; eklenen 20 seans Taklit-TMS ile 4. haftanın sonunda, toplamda 8 (%57,1) hastanın tedaviye yanıt verdiği saptanmıştır. Grup B'de Taklit-TMS sonunda 1 (%6,7) hasta tedaviye yanıt verirken; eklenen TMS tedavisinin sonunda da 7 (%46,7) hasta tedaviye yanıt vererek toplamda 8 (%53,3) hastanın tedaviye yanıt verdiği görülmüştür.

Grup ayrımı yapmaksızın olguların tamamı bütün olarak değerlendirildiğinde çalışma sonunda 16 (%52,2) hastanın tedaviye yanıt verdiği, 7 (%24,1) hastanın kısmi yanıt verdiği, 6 (20,7) hastanın da tedaviye yanıt vermediği bulunmuştur.

Tablo 13. Grupların HAM-D'ye Göre Tedaviye Yanıt Değişimleri

Ölçek Türü	Tedaviye Yanıt**	Grup A (n, %)	Grup B (n, %)	P
HAM-D 2. Hafta	Yok	6,%42,9	14,%93,7	0,005*
	Kısmi	4,%28,6	0,%0,0	
	Var	4,%28,6	1,%6,7	
HAM-D 4. Hafta	Yok	3,%21,4	3,%20,0	0,947
	Kısmi	3,%21,4	4,%26,7	
	Var	8,%57,1	8,%53,3	

*p<0,05

**Yanıt yok: HAM-D puanlarında azalma <%25, Kısmi yanıt: HAM-D puanlarında azalma %25-50, Yanıt var: HAMD-D puanlarında azalma ≥%50

Tablo 14'te Grup A ve Grup B'nin HAM-D'ye göre remisyon oranları gösterilmiştir. Grup A ve Grup B hastalarının tamamı bütün olarak değerlendirildiğinde çalışma sonunda 11 (%37,9) hastanın remisyona ulaştığı, 18 (%62,1) hastanın remisyona ulaşamadığı bulunmuştur.

Tablo 14. Grupların HAM-D'ye Göre Remisyon Oranları

HAM-D' ye göre remisyon	Remisyon**	Grup A (n, %)	Grup B (n, %)	P
2. Hafta	Yok	12%85,7	15,%100	0,224
	Var	2,%14,3	0,%0,0	
4. Hafta	Yok	9,%64,3	9,%60	0,812
	Var	5,%35,7	6,%40	

*p<0,05

**Remisyon var: HAM-D puanı ≤ 7 , Remisyon yok: HAM-D puanı >7 .

4.4.ÇALIŞMA SÜRECİNDE YAN ETKİLERE DAİR BULGULAR

Hastalara 2.hafta çapraz geçişte ve 4. hafta tedavi sonrasında TMS yan etki anketi ve YMDÖ uygulanmıştır. YMDÖ puanlarına göre; TMS sonrası hastalarda hipomanik/ manik kayma saptanmamış olup başka ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Yan etkilerin dağılımı Tablo 15'te gösterilmiştir. Toplamda olguların 6'sı (%20,7) baş ağrısı, 2'si (%6,9) uykulu olma vel'i (%3,4) ise baş ağrısı, boyun ağrısı ve uykulu olma hali tariflemişlerdir. Yan etkiler nedeniyle çalışmayı tamamlamayan hasta olmamış; yan etki tarifleyen olguların tamamında tıbbi müdahale ihtiyacı olmadan yan etkilerin düzeldiği görülmüştür.

Tablo 15. Çalışma Sürecinde Görülen Yan Etkiler

Yan etki		Grup A (n, %)	Grup B (n, %)
2. hafta	Var	4,%28,6	3,%20
	Yok	10,%71,4	12,%80
4. hafta	Var	3,%21,4	5,%33,3
	Yok	11,%78,6	10,%66,7
Yan etki		Grup A (n, %)	Grup B (n, %)
Yok		10, %71,4	10,%66,7
Var	Baş ağrısı	3,%21,4	3,%20
	Uykulu olma	0,%0,0	2,%13,3
	Baş ağrısı, boyun ağrısı, uykulu olma	1,%7,1	0,%0,0

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada tedaviye dirençli bipolar depresyon hastalarında yüksek frekanslı TMS uygulamasının tedavi edici etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Akut depresif epizotta BB tip I veya BB tip II tanısı olan 18-65 yaş arasındaki hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma için belirlenen süre içinde çalışmaya katılmayı 34 hasta onaylamış fakat çeşitli sebeplerle 5 hasta kendi isteği ile çalışmadan ayrılmış, çalışma 29 hasta ile tamamlanmıştır. Çalışma günde 2 seans ve toplam 4 hafta sürecek şekilde planlanmıştır.

Rastgele ve çift kör olarak iki gruba ayrılan hastaların sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Çalışmaya katılan hastaların 15'i (%51,7) kadın, 14'ü (%48,3) erkek hastalardan oluşmuştur. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda BB hastalarının cinsiyetler arası dağılımında oran olarak anlamlı farklılık olmadığı vurgulanmaktadır. Çalışmamızda da gözlenen durum BB'nin doğasıyla uyumluluk göstermektedir.

Tüm hastaların yaş ortalaması $40,59 \pm 9,95$ olarak bulunmuştur. Bu durum; bipolar depresyon hastalarında yapılan çift kör, randomize, taklit-TMS kontrollü pek çok çalışma ile uyumludur (10, 145). Literatürde TMS tedavisinin antidepresan etkisinin daha genç yaşta daha iyi tedavi yanıtı oluşturduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (146, 147). Yaş artıca beyin atrofiye uğramakta ve saçlı deri ile prefrontal korteks arasındaki mesafe artmaktadır. Bu mesafe artışının, TMS uygulamasının oluşturduğu manyetik alanın hedeflenen kortikal dokudaki elektriksel aktivitesiyi azaltarak daha az nöroplastik değişiklikler oluşturabileceği bildirilmektedir (148). Atrofiden dolayı yaşlı depresif hastalarda korteksi uyarmak için daha yüksek stimülasyon yoğunluğuna ihtiyaç olduğu saptanmıştır (149).Yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, yaşın TMS tedavi yanıtını belirleyen en önemli demografik belirleyici olduğu gösterilmiştir (147).

Hastaların 18'inin (%62,1) lise ve üniversite mezunu, 16'sının (%52,2) evli, 22'sinin (%75,9) şehirde ve 24'ünün (%82,8) aile bireylerinden en az biriyle birlikte yaşadığı saptanmıştır. Çalışma popülasyonumuzdaki hastaların, eğitim seviyesinin ve şehirde yaşam oranının yüksek olması, sosyokültürel durumlarının düşük olmadığını

düşündürmüştür. Araştırmamızdaki hasta popülasyonunun poliklinik başvurularından sağlanması ve çoğunun TMS tedavisi için ayaktan tedaviye devam edebilecek hastalardan oluşması, hasta seçiminde bir miktar yanlılık yaratmış olabilir.

Hastaların 14'ünün (%48,3) çalışmadığı ve 3'ünün de (%10,3) hastalıklarından dolayı malulen emekli olduğu saptanmıştır. Hastalarda işsizlik oranı yüksek saptanmış olup, literatürle uyumludur (150). MDB ve BB üzerine yapılmış çalışmalarda, bu hasta grubunun hayat kalitesinin ve bilişsel yürütücü işlevlerin sağlıklı gruptan daha düşük olduğu saptanmıştır (151). Bilişsel yürütücü işlevleri daha düşük olan grubun, düzenli bir çalışma hayatı sürdürmekte daha çok zorlanacağı düşünülmektedir. Ayrıca BB hastalarının çalışmama nedenleriyle ilgili faktörlere bakıldığında, tekrarlayıcı manik ataklar, tekrarlayıcı hastaneye yatışlar ve depresif belirtilerin varlığı öne çıkmaktadır.

Hastaların klinik özelliklerine bakıldığında Grup A ve Grup B'de sırasıyla hastalık başlangıç yaş ortalaması 25 ve 25,4 olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında bipolar bozuklukta hastalık başlangıç yaşının genellikle 25 yaşından önce olduğu, depresyon dönemleri baskın ise daha geç başlangıçlı olabileceği saptanmıştır (152). BB tanısı konulurken; manik semptomlar ile ilk tıbbi başvuru daha sık olmasına rağmen, öncesinde depresif belirtilerin ortaya çıkışı da yaygındır. Çalışma popülasyonumuzda hastalığın başlangıç döneminin manik atakla başlama oranları sırasıyla %42,9 ve %53,3 olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, toplam 14 (%48,3) hastada hastalığının manik atakla başladığı saptanmıştır. BB tanılı hastaların hem manik atak döneminde kendisine ve/veya çevresine zarar verme riski ve tedavi uyumsuzluğu nedeniyle hem de depresif dönemde intihar girişimi ve intihar düşünceleri nedeniyle yatarak tedavi görmeleri gerekebilmektedir. Çalışmada popülasyonumuzdaki 25 (%86,2) olgunun daha önceki hastalık dönemlerinde yatarak tedavi gördüğü saptanmıştır.

Hastalarda intihar girişim öyküsünün Grup A'da 7 (%50) Grup B'de 9 (%60) olguda olduğu saptanmıştır. Tüm çalışma popülasyonuna bakıldığında toplam 16 (%55,2) olguda intihar girişim öyküsü olduğu gözlenmiştir. Literatürde BB tanılı bireylerin dörtte biri ile yarısında intihar girişiminin olduğu saptanmıştır (44, 153). Örneklemimizde de intihar girişimi literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuştur.

Grupların birinci derece akrabalarında BB öyküsü olanlar incelendiğinde, her iki grupta da 7'şer hastada olmak üzere toplam 14 (%48,3) hastada BB öyküsü gözlemlenmiştir. Bipolar bozukluğun kalıtsal özelliği birçok çalışmada saptanmış olup, bipolar bozuklukta akrabalık bağı azaldıkça duygudurum bozukluğu gelişme riskinin azaldığı belirtilmiştir (46). Çalışma popülasyonumuz da literatürle uyumlu olarak bipolar bozuklukta kalıtımın rol oynadığını göstermektedir.

Bipolar bozuklukta depresif dönemler; manik dönemlerle karşılaştırıldığında daha siktir, daha uzun sürmektedir ve tedavisi daha zordur. Bu nedenle bu bozukluğun en büyük yükünü depresif dönemler oluşturmaktadır. A ve B hasta gruplarının depresif atak sayısı manik atak sayısından daha fazladır ve grupların bipolar depresyon tedavisi için kullanmakta olduğu farmakolojik tedavilerin benzersiz ve karmaşık olması da hastaların TDBD hasta grubuna dâhil olduklarını göstermektedir. Farmakolojik tedavi açısından gruplar karşılaştırıldığında, Grup A'da lityum kullanan hasta sayısı diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,021$). Lityum kullanım durumu açısından ortaya çıkan bu fark, hastaları gruplara ayırmadaki randomizasyondan kaynaklı olabilir.

Dirençli bipolar depresyon için üzerinde uzlaşmış bir tanım yoktur. Bu yüzden TMS tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, TDBD hastalarının tedavileri de farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda, CANMAT yönergesine göre ≥ 2 basamak tedavi ile remisyona ulaşamama TDBD olarak kabul edilmiş ve TDBD hastalarında farmakolojik tedaviye ek olarak TMS tedavisi eklenmiştir (10). Bipolar depresyonda TMS tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda; antidepresanların, lityumun ve lamotrijinin antidepresan etkileri olmasından dolayı, bu ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (125, 145). Duygudurum dengeleyicilerinin serum düzeyi sağaltıcı aralıkta olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızda daha önceki çalışmalarla benzer şekilde, ilaçların karıştırıcı sonuçlarının potansiyel etkilerini en aza indirmek için; TMS başlanmadan önceki dört hafta içinde yeni antidepresan veya başka bir psikoaktif tedavi başlanmayan veya farmakolojik tedavilerinde doz değişikliği yapılmamış olan hastaları çalışmaya dahil ettik (154). Çalışmamızdaki tüm hastalar, TMS başlamadan önce almakta oldukları farmakolojik tedaviye TMS tedavisi

sürecince de aynen devam etmişlerdir. Örnekleminizde CANMAT kılavuzlarına göre 16 (%55,2) hasta ikinci basamak, 13(%48,8) hasta da üçüncü basamak tedaviyi kullanmaktadır.

Örnekleminizde hastalara hafta sonları dışında 4 hafta boyunca günde 2 seans TMS/ taklit-TMS tedavisi uygulanmıştır. Tedaviden yanıt elde etmek için iki haftadan daha az süren TMS tedavisinin, çok kısa olduğu; ancak 2 haftadan daha uzun süre (4-6 haftaya kadar) stimülasyon uygulandığında, tedavi etkinliğinin artabileceği saptanmıştır (155). Thelertis ve arkadaşları günde 2 seans TMS alan hastalarda günde 1 kez alanlara göre daha iyi tedaviye yanıt ve remisyon oranları gözlemlemişlerdir. TMS'nin daha uzun sürelerde yapılması durumunda, bazı klinik özelliklere sahip bipolar depresyonu olan hastaların tedaviden daha iyi yanıt alabileceği belirlenmiştir. TMS tedavisinin kronik, dirençli ve şiddetli bipolar depresyonu olan yaşlı hastalara daha uzun sürelerde uygulanması durumunda tedavi etkinliğinin arttığı saptanmıştır (156). TMS tedavileri daha uzun sürelerde yapıldığında (6-8 hafta) etkinliğinin artabileceği ancak uzun süren tedavi protokollerinin çalışmayı bırakma oranlarını da arttırabileceği saptanmıştır (157, 158). TMS tedavisinin uygulanabilirliği için günümüzde daha kısa süren (2 hafta-4 hafta) tedavi protokolleri kullanılmaktadır.

Literatürde TMS tedavisinin TDBD'deki etkinliğini araştıran çalışmalarda TMS uygulama bölgesi, frekansı, motor eşiği, toplam uyarı sayısı, veriliş süresi, bobin tipi, unilateral veya bilateral uygulama şekli, örneklem, hastaların sosyodemografik özellikleri ve farmakolojik tedavileri ile ilgili veriler oldukça heterojendir. Dolayısıyla bipolar depresyonda TMS etkinliğini değerlendiren çalışma sonuçları birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Dell'Osso ve arkadaşları bipolar depresyonu olan ve farmakolojik tedaviye cevap vermemiş 11 hastada farmakolojik tedaviye ek olarak 8 şeklinde bobinle, sağ DLPFK üzerine, %110 motor eşikle, 1 Hz, günde 300 uyarımla, 15 seans TMS uygulaması sonrası; 6 hastanın tedaviye cevap verdiği, bu 6 hastadan dördünün remisyona girdiğini ve 3 hastanın tedaviye kısmen cevap verdiğini bildirmişlerdir (159). Dell'Osso ve arkadaşları tedaviye cevap vermeyen 33 depresif kişide (%42'si MDB, diğerleri bipolar depresyon) 20 seans TMS uygulamasını üç farklı uyarım yöntemiyle karşılaştırmışlar: 1.grupta 10 hastaya sağ DLPFK üzerine, 1Hz, %110 motor eşikle, günde 420 uyarım, 2.grupta 10 hastaya sağ DLPFK üzerine,

1Hz, %110 motor eşikle, günde 900 uyarım ve 3.grupta 13 hastaya sol DLDPFK üzerine, 10 Hz, % 80 motor eşikle, günde 7500 uyarım vermişlerdir. Tedavi sonrasında HAM-D ve MADRS'de anlamlı düzelmeler görülmüş fakat üç grup arasında farklılık saptanmamıştır (160). Harel ve arkadaşları 19 bipolar depresyon hastasına H bobin ile, sol DLDPFK üzerine, 20 Hz yüksek frekans, % 120 motor eşikle, günde 1680 uyarımla, 20 seans derin TMS uygulamıştır. İlaça devam eden hastalarda HAM-D'de 12,9 puan azalma kaydedilmiş (p=0,001) ancak BDÖ'deki düşüş anlamlı bulunmamıştır. Tedaviye cevap oranı %63,2, remisyon oranı %52,6 olarak saptanmıştır (161). Rapinesi ve arkadaşları 24 depresyon hastasına (15 bipolar depresyon, 9 MDB) H bobin ile, sol DLDPFK üzerine, 18 Hz, % 120 motor eşikle, günde 1980 uyarımla, 20 seans dTMS uygulamışlardır. Tedavi etkili bulunmuş, başlangıçta HAM-D ortalaması 23, 83±3.27 iken tedavi sonunda 9,83±1,27 (p=0,002) olarak saptanmıştır (162). Wozniaki-Kwasniewska ve arkadaşları farmakolojik tedaviye dirençli hastaları (10 bipolar depresyon, 8MDB) ilaçlarını kesmeden 8 şeklinde bobinle sol DLDPFK üzerine, 10 Hz, % 120 motor eşikle, günde 2000 uyarımla, 10 veya 20 seans TMS uygulamışlardır. Bipolar depresyonu olan 10 kişinin 6'sının tedaviye cevap verdiğini bulmuşlardır (163). Cohen ve arkadaşları bipolar depresyonda tedaviye cevabı kestirmeye yarayan parametreleri belirlemeye çalışmışlardır. Bipolar depresyon hastaları remisyonla girene kadar (en fazla 30 seans) TMS uygulayıp, remisyonla girmiş ve en az altı ay remisyonla kalmış 56 vakada seans sayısı ile ilişkili prediktörleri belirlemeye çalışmışlardır. 8 şeklinde bobinle altı hastaya sağ DLDPFK üzerine 1Hz, elli hastaya sol DLDPFK üzerine 20 Hz uyarım uygulanmıştır. Ortalama seans sayısı 15 olarak belirlenirken; ağır depresyon, önceki tedavilere direnç, geçmişteki depresif epizot sayısı ve yaş, remisyon için 15'ten fazla seansla ilişkili bulunmuştur (156). Carnel ve arkadaşları 50 bipolar depresyon hastasına 6 hafta süreyle 18 seans TMS uygulamıştır. Hastalar ya sağ DLDPFK, 1Hz (15-30dk) ya da DLDPK bilateral (15dk süreyle önce sol DLDPFK üzerine 10 Hz, sonra sağ DLDPFK 1Hz) TMS tedavisi almıştır. Protokoller arasında fark saptanmayıp, tüm hastalarda HAM-D skorlarında belirgin azalma saptanmıştır (164, 165). Kazami ve arkadaşları 30 bipolar depresyon hastasına 20 seans unilateral veya bilateral TMS tedavisi uygulamışlardır. Hastalar sağ DLDPFK üzerine 1Hz veya DLDPK üzerine bilateral (önce sağ DLDPFK üzerine 1Hz, sonra sol DLDPFK üzerine 10 Hz) TMS tedavisi almıştır. rTMS yanıt oranı unilateral gruba

(hastaların %47'si) göre bilateral grupta (hastaların %80'i) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (164, 166). Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi TMS uyarım parametrelerinin (seans sayısı, bobin yerleşim yeri, vuru frekansı vb.) birbirinden farklılık göstermesi, TMS etkinliğinde farklı yanıt oranlarının görülmesine yol açmaktadır. Klinik çalışmalarda bipolar depresyonda TMS'nin sol prefrontal korteksi uyararak veya sağ prefrontal korteksi inhibe ederek yarar gösterdiği ileri sürülmüştür (11). Çeşitli çalışmalardaki veriler, depresyon için yer/ frekans kombinasyonu olarak sol DLPFK'ya yapılan yüksek frekanslı uyarımın etkinliğini daha fazla desteklemektedir (11, 164). Dell'Osso ve arkadaşları 2015 yılında üç farklı yer/frekans kombinasyonu kullanarak yaptıkları çalışmada, tedavi sonucu anlamlı düzelmelerin görüldüğü ama üç grup arasında farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu veriler belirli bir TMS protokolüne yanıt vermeyen hastaların farklı protokolden (yer/frekans kombinasyonu) faydalanabileceğini gösterebilir (160, 164). Literatürdeki çalışmalara uyumlu olarak TMS tedavisini çalışmamızda; unilateral, sol DLPFK üzerine, 10 Hz (yüksek) frekansta, %110 motor eşikle, günde toplam 2000 vuru olacak şekilde 8 şeklindeki bobinle uyguladık.

Çalışmamızda dört hafta boyunca haftada 5 gün ve günde 2 seans verilen TMS tedavisini hastalar iyi ölçüde tolere etmiştir. Olguların hiçbirinde epileptik nöbet, vazovagal senkop ve hipomani/mani tetiklenmesi gibi yan etkiler ortaya çıkmamıştır. Hastaların 9'unda ciddi olmayan yan etkiler görülmüş olup en sık görülen yan etki baş ağrısıdır. Literatürde TMS'nin en ciddi yan etkilerinden biri epileptik nöbet olup az sayıda olguda bildirilmiştir. Teta patlamalı TMS, derin TMS ve DBS (derin beyin stimülasyonu) gibi TMS'ye kıyasla daha yüksek frekanslı ve daha derin etkinlik gösteren tedavi yöntemlerinde kafa içi kanama ve nöbet gibi yan etkilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (128). Çalışmamızdaki hastalara tedavinin 0.haftası, 2.haftası ve 4.haftasında YMDÖ uygulanmıştır. 0. haftada karma ataktaki hastaları tedavi dışında tutmak için, 2. ve 4. haftalarda ise TMS' nin yan etkisi olan hipomani /maniye saptayabilmek için YMDÖ uygulanmıştır. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak; tedavi sürecinde ortaya çıkan 2 veya daha fazla manik semptomun (sinirlilik, öfori, grandiyösite, uyku gereksiniminde azalma) tedaviyle ortaya çıkan hipomani/mani olarak değerlendirilmesi planlanmıştır (145). Örneklemimizde böyle bir yan etki ortaya çıkmamıştır. Bu çalışmada elde edilen yan etkilerle ilgili bulgular literatürle de

uyumludur. En sık görülen baş ağrısı muhtemelen uygulama esnasında günde yaklaşık 18-20 dakika boyunca aynı postürde durmaktan, TMS'nin manyetik alan içinde kalan sinirleri uyarmasından veya TMS uygulamasında ortaya çıkan sestten kaynaklanmış olabilir (15). TMS uygulamasının çoğu yan etkisinin minör yan etkiler olması, TMS tedavisinin umut verici bir yönünü temsil etmekte olup, tedaviye uyum ve katılımı potansiyel olarak kolaylaştırmaktadır.

Çalışmamızda HAM-D puanı ≥ 17 ve üzerinde olan, en azından orta şiddette depresyonu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan 29 hastanın tedavi öncesi; HAM-D puanları ortalaması 20,27, BDÖ puan ortalaması 31,59 olarak bulunmuştur. HAM-D puanlarının (17-26), BDÖ puanlarının.(17-57) puan aralığında değiştiği saptanmıştır. Tedavinin başlangıcında; HAM-D ölçeğine göre tüm hastaların orta şiddette, BDÖ ölçeğine göre ise hastaların 14'nün (%48,3) orta şiddette, 15'inin (%51,7) ağır şiddette depresyonu olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda kadınların, yaşlıların, eğitim düzeyi düşük olan kişilerin ve eşlik eden ek psikiyatrik rahatsızlığı bulunanların; BDÖ'de ruhsal durumları için daha yüksek puanları işaretlediği saptanmıştır (167). Çalışmadaki hastaların % 51,7' sinin kadın, % 24,1'nin ilkokul mezunu ve %51,7' sinin 40 yaşından büyük olması, BDÖ'de ki depresyon şiddet düzeyinin tedavi sürecine kör olan araştırmacı tarafından uygulanan HAM-D' ye göre yüksek olmasını açıklayabilir. Ayaktan takipte zorluk yaratacağı ve acil müdahale gereksinimi olan psikotik bulgulu ve/veya intihar riski bulunan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi, tedavi öncesi ölçek puan ortalamalarının nispeten düşük kalmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca BDÖ ve HAM-D ölçeklerinde, bipolar depresyon hastalarının büyük kısmında görülen hipersomni ve/veya artmış gündüz kestirmeleri ve hiperfaji ve/veya kilo alımı gibi atipik depresyon belirtilerini değerlendiren sorular bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu belirtilere sahip olan hastaların bu belirtileri ölçek puanlarına yansıtılamamıştır.

Grupların takip süreçlerindeki 2.haftada; Grup A sadece 20 seans TMS, Grup B de sadece 20 seans taklit-TMS aldığında ölçekler tekrarlanmıştır. HAM-D puanlarında Grup A'da ortalama $6,1 \pm 4,6$, Grup B'de ortalama $3,2 \pm 4,1$ azalma saptanmıştır. Grupların HAM-D puanlarındaki azalmalar sınırlı örneklem boyutu nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0,09$); Grup A'da sayısal azalmanın daha

fazla olduğu gözlemlenmiştir. 0-2. haftalar arasında grupların HAM-D puanlarındaki değişim farkı açısından etki büyüklüğü (Cohen d) 0,67 bulunmuştur. Her iki grup kendi içinde değerlendirildiğinde; ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır ($p_1=0,000$ ve $p_1=0,009$). HAM-D'ye göre Grup A'daki hastaların %57,2'si tedaviye kısmi ya da tam yanıt vermişken, Grup B'de bu oran %6,7 olarak bulunmuştur. Tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde Grup A'da Grup B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,05$). Bu sonuçlar metaanalizlere benzer olarak TMS tedavisinin taklit-TMS' den daha etkili olduğunu göstermektedir (124, 145).

Gruplar BDÖ'ye göre 2.haftanın sonunda karşılaştırıldığında, Grup A'da ortalama $9,7\pm 12,8$, Grup B'de ortalama $3,2\pm 4,8$ azalma saptanmıştır. Gruplar BDÖ puanlarındaki değişim farkı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış ($p=0,93$) olup, etki büyüklüğü (Cohen d) 0,68 bulunmuştur. Her iki grup kendi içinde değerlendirildiğinde; ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan azalma saptanmıştır ($p_1=0,014$ ve $p_1=0,020$) BDÖ puanlarında azalma iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamış ($p=0,093$) olup; TMS alan Grup A'da sayısal azalmanın daha fazla olduğu belirlenmiştir. BDÖ'ye göre Grup A'daki hastaların %50'si tedaviye kısmi ya da tam yanıt vermişken, Grup B'de bu oran %6,7 olarak bulunmuştur. Tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde Grup A'da Grup B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,015$). Grup A'da HAM-D'ye göre BDÖ'de tedavi yanıt oranı daha düşük oranda saptanmıştır. BDÖ hastalar tarafından doldurulan değerlendirme ölçeği olmasından dolayı, hastaların ruhsal durumları için daha yüksek puanları işaretlenmesinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalara uygun olarak gerçek uyarım etkilerini en aza indiren 45° lik açıyla taklit-TMS protokolü kullanılmıştır (125, 154). Taklit-TMS protokolü, aktif tedavi ile aynı olan stimülasyon parametreleriyle, ancak 45° lik bir açı oluşturularak uygulanmaktadır. Taklit-TMS protokolünün, çoğu katılımcıda bir dereceye kadar kafa derisinde duyarlılık oluşturduğu ve sınırlı derecede intra-kortikal aktivite ürettiği saptanmıştır (168). Bu sınırlı derecede intra-kortikal aktivitenin, klinik iyileşmeyi sağlayabilecek kısmen aktif uyarım oluşturabileceğini

savunan çalışmalar bulunmaktadır (154, 168). Bu etkiyi ortadan kaldırmak için piyasada taklit başlıklar (sham coil) mevcut olsa da yüksek maliyetli olduğu için kullanımı yaygın değildir.

Brunoni ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu metaanalizde; TMS'deki plasebo etkisinde yaş ve cinsiyetin etkili olmadığı ve farmakolojik tedavilere ek olarak uygulanan somatik tedavilerde plasebo yanıtlarının çoğunlukla yüksek görüldüğü belirtilmiştir (169). Yapılan bir çalışmada pek çok farmakolojik ve psikoterapötik müdahaleden sonra bile bazı hastaların iyileşme umutlarının ve inançlarının güçlü plasebo etkisi yarattığı ve bu hastaların araştırmaya alındıklarında alanında uzman kişilerle daha sık ve uzun görüşmeler yapabilme imkanı bulabilmesinin duygu durumlarını olumlu yönde etkileyerek yakınmalarında azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir (170). Çalışmamızda grupların HAM-D ve BDÖ puanları haftalara göre kendi içinde değerlendirildiğinde puanlarındaki azalmada anlamlı farklılık saptanırken, haftalara göre gruplar arasında farklılık saptanmaması; taklit-TMS alan hasta grubunun plasebo etkisinden ve/veya taklit-TMS'nin klinik iyileşmeyi sağlayabilecek kısmen aktif uyarım etkisinden etkilenmiş olabileceğini göstermektedir.

TMS uygulanacak bölgenin lokalizasyonu için nöronavigasyon yöntemi veya standart "5cm tekniği" kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda TMS uygulanacak bölge "5cm tekniği" kullanılarak belirlenmiştir. Fitzgerald ve arkadaşlarının 2009 yılında TMS uygulanacak bölgenin lokalizasyonu belirlemede kullanılan nöronavigasyon yöntemi ile standart "5cm tekniğini" karşılaştırmışlar ve iki yöntem arasında önemli farklılık saptamışlardır. Nöronavigasyon yöntemi kullanılarak TMS uygulandığında antidepresan etkinin standart "5cm tekniğine" göre daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (171).

Çalışmanın 4. haftasında, gruplar toplam 40 seans TMS tedavi aldığı anda ölçekler tekrarlanmıştır. 2.-4.haftalar arasındaki ölçek puanlarına bakıldığında, HAM-D ve BDÖ puanları açısından her iki grup kendi içinde değerlendirildiğinde ölçek puanlarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (Grup A için $p_2=0,000$; $p_2=0,001$ ve Grup B için $p_2=0,000$; $p_2=0,001$)(Tablo 10). Ancak 2.-4.haftalar arasındaki ölçek puanlarındaki değişim farkının Grup B' de her iki ölçeğe

göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 12). Bunun nedeni Grup B'nin 2. ve 4. haftalar arasında aktif TMS tedavisi almış olmasından kaynaklanmaktadır. Tedaviye kısmi ya da tam yanıt Grup A'da %57,2'den %88,6'ya, Grup B'de %6,7'den %80'e yükselmiştir. Bu sonuçlar TMS tedavisinin tedaviye dirençli bipolar depresyon hastaları için etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. TMS etkinliğinin araştırıldığı DLPMK üzerine (HF veya LF) 20 seans TMS alan 248 MDB ve bipolar depresyon hastasında; tüm hastaların %45,5'inin (MDB'de %51,5, bipolar depresyonda %41) tedaviye yanıt verdiği, yanıt vermeyen hastalarda bile depresyon semptomlarında anlamlı azalma gözlemlendiği saptanmıştır (147). Dell'Oss ve arkadaşları 2015 yılında tedaviye iyi cevap vermeyen depresyon (bipolar depresyon ve MDB) hastalarında yüksek frekans veya düşük frekans TMS tedavisi vererek her iki tedavi protokollünü karşılaştırmıştır. Her iki frekans türünde de tedavi sonucunda anlamlı düzelme görülmüş ama gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Düşük ve yüksek frekans arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da, yüksek frekans ile tedavi edilen hastaların alt grubunda biraz daha yüksek tedaviye yanıt ve remisyon oranları gözlenmiştir (160). Wozniak-Kwasniewska ve arkadaşları 2015 yılında farmakolojik tedaviye dirençli 18 hastaya (bipolar depresyon ve MDB) sol DLPMK üzerine yüksek frekans TMS tedavisi uygulamışlardır ve bipolar depresyonu olan 10 kişiden 6'sının tedaviye cevap verdiğini saptamışlardır (163). Her iki grubun taklit-TMS aldıkları haftalarda, ölçek puanlardaki değişim farkına ve hastaların tedaviye kısmi ya da tam yanıt verme yüzdelerine bakıldığında Grup A'da bu sayısal değerlerin daha fazla olduğu görülmüştür. Bunun nedeni Grup A'ya ilk iki hafta verilen TMS'nin etkilerinin devam etmesinden kaynaklanmış olabilir. Bu durum; Theleritis ve arkadaşlarının 3 haftalık TMS tedavisi uyguladığı TDD hastalarda, tedavi bitiminden sonraki 2.haftadaki kontrollerde HAM-D puanlarında azalma göstermesiyle uyumluluk göstermektedir (172).

Her iki grupta başlangıç ile son HAM-D ve BDÖ puanlarındaki azalmalar kendi içinde değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grupların HAM-D puanlarına göre remisyon oranlarına baktığımızda, Grup A'daki hastaların %35,7'sinin (n=5), Grup B'deki hastaların %40'ının (n=6) remisyona girdiği saptanmıştır Tüm örneklem grubu değerlendirildiğinde; hastaların %55,2'sinde tedaviye yanıt, %37,9 'unda remisyon gözlenmiştir. Ağır şiddette, psikotik bulgulu

olan, intihar düşüncesi olan, alkol ve madde kullanım bozukluğu gibi ek tanıları olan gerçekten sağaltımı zor hastaların çalışmaya alınmadığı anımsanacak olursa; çalışmamızdaki tedaviye yanıt ve remisyon oranları, hastaların tedavi öncesi orta şiddette depresyonu olması, plasebo etkisi ve farmakoterapiye ek olarak TMS tedavisi alması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda TDBD hastalarının belirti özelliklerine göre sınıflandırılması yapılmamış ve bu nedenle TMS tedavisinin hangi hastalık belirti özelliklerine daha iyi yanıt verdiği saptanamamıştır. 248 MDB ve bipolar depresyon hastasını içeren çalışmada; bilişsel-duygusal semptomları olan depresif bireylerin, somatik depresif belirtileri olan bireylere kıyasla DLPFK üzerine uygulanan TMS tedavisinden daha fazla yararlandığı ve ilgi kaybının tedavi yanıtını etkileyen en önemli “bilişsel-duygusal” semptom olduğu saptanmıştır (147). Başka bir çalışmada; antidepresan veya antihistaminikler ile tedavi edilen TDBD’si olan ve daha uzun hastalık süresine sahip hastaların yüksek frekanslı TMS’den daha kötü yanıt aldıkları, uyku bozukluğu bildiren hastaların ise yüksek frekanslı TMS’den daha iyi yanıt aldıkları saptanmıştır (173). Bu nedenle, hangi hastalık karakterlerinin TMS yanıtını etkilediği değil, aynı zamanda bazı hastalık karakterlerinin neden daha iyi tedavi yanıtına (veya yokluğuna) yol açtığı belirlenmesi önemlidir.

TMS tedavisinin endikasyonları ve protokolü hakkında standardizasyonun olmaması önemli bir sorundur. Tedaviye yanıt vermeyen bipolar depresyon hastalarındaki TMS tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda da görüldüğü gibi, TMS tedavisine farklı yanıt oranları mevcuttur. Bu durum pek çok sebepten kaynaklı olabilir. TMS sırasında ve sonrasında hastaların aldığı psikoterapi ve/veya farmakoterapideki farklılıklar, tedaviye tolerans, olgulara uygulamayı yapan ya da ölçekle klinik durumlarını değerlendiren sağlık personelinin hastalara karşı tutumu, çalışmalarda kullanılan değerlendirme ölçeklerinin farklılık göstermesi sayılabilir. Ayrıca TMS’nin etki mekanizmasının henüz net olmayışı; tedaviye yanıt öngörücülerinin veya klinik farklılıkların (sosyodemografik özelliklerin, hastalık şiddeti, hastalık süresi vb.) nasıl yönetileceğinin bilinmemesi de farklı yanıt oranlarına neden olmuş olabilir.

Araştırmanın bazı kısıtlılıklarından söz etmek gerekmektedir. Bu kısıtlılıkların başında TMS/taklit-TMS protokolünün yöntem ve tekniği ile ilgili olanlar gelmektedir. TMS protokolünü standardize etmeye çalışmak için; en sık kullanılan protokol olan, sol DLPFK üzerine yüksek frekanslı stimülasyon kullanılmıştır. Sol DLPFK üzerine yüksek frekanslı stimülasyon en sık kullanılan TMS yaklaşımı olmasına rağmen; sağ DLPFK'ya uygulanan düşük frekanslı stimülasyonun ve sıralı olarak uygulanan bilateral stimülasyonun etkinliğini destekleyen önemli çalışmalar da bulunmaktadır (154). Taklit-TMS başlığı (*sham coil*) yüksek maliyetli olması nedeniyle çalışmamızda kullanılamamıştır. Görsel gözlem yoluyla motor eşik belirlenmiş ve bobine pozisyon verilmesi manuel olarak yapılmıştır. Görsel gözlem ile belirlenen motor eşik değerlerinin güvenilirliği ile ilgili şüpheler bulunmakta olup, motor eşikğin EMG ile belirlenmesi önerilmektedir (134). TMS uygulanacak bölgenin lokalizasyonu için, bobin başlığının yerleştirilmesi “5 cm tekniği” ile yapılmıştır. Çalışmamızda nöronavigasyon yöntemi yüksek maliyetli olmasından dolayı kullanılamamıştır. Bobine pozisyon verilmesinin “5 cm tekniği” ile yapılmasıyla; kişiler arası anatomik farklarının görmezden gelindiğini, ayrıca uygulayıcılar arasındaki farkın da başlık yerleştirilmesindeki standardizasyonu bozabileceğini bildirilmiştir (131). Örneklem küçüklüğü de araştırmanın diğer en önemli kısıtlılıklarından biridir. BB'nin yaygınlığının düşük olması ve TMS tedavisinin uzun süreli bir tedavi yöntemi olması, büyük bir örneklem oluşturulmasına engel olmuştur. Örneklemimiz ek farmakolojik tedavi kullanımı açısından heterojendir ancak karıştırıcı sonuçların potansiyel etkilerini en aza indirmek için, TMS tedavi öncesi yaklaşık bir ay sabit tedavisi olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızda TDBD hastalarının belirti özelliklerine göre sınıflandırılması yapılmamıştır. Bu nedenle TMS tedavisinin hangi hastalık belirti özelliklerine daha iyi yanıt verdiği saptanamamıştır. Ayrıca ağır TDBD hastalarının değerlendirilememesi ve tedavi etkinliğinin devam edip etmediği açısından çalışma sonrası takiplerin yapılmamış olması bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında düşünülebilir.

Bu çalışma, çift kör, taklit kontrollü ve çapraz geçişli şekliyle; aktif TMS uygulamasının taklit-TMS uygulamasına göre tedavi etkinliği açısından üstün olduğunu ve TMS'nin orta derecedeki TDBD hastalarında farmakoterapiye eklenmesiyle klinik olarak önemli düzeyde iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Bu

çalışmadan elde edilen sonuç; büyük örneklem grubuyla TMS etkinliğinin değerlendirilmesi açısından semptom çeşitliliğinin dikkate alındığı ve takip çalışmaları ile desteklenen geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada 29 TDBD hastasının kullanmakta oldukları sabit farmakolojik tedaviye eklenen, sol DLPFK'ya yüksek frekanlı (10 Hz) 20 seans TMS'nin çift kör çapraz geçişli taklit kontrollü dizaynı ile TMS'nin depresif semptomlar üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Tedavinin başlangıcında HAM-D ölçeğine göre tüm hastaların orta şiddette depresyonu olduğu saptandı.

Her iki gruptaki hastalar arasında sosyodemografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Grup A'da lityum kullanan hasta sayısı diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Çalışmanın sonunda HAM-D'ye göre 29 olgunun 16'sı (%52,2) tedaviye yanıt verirken, 7'si (%24,1) kısmi yanıt verdi.

HAM-D'ye göre 29 olgunun 11'i (37,9) remisyona ulaştı.

Tüm çalışma boyunca olguların % 31'i müdahaleye gerek kalmadan düzelen ciddi olmayan yan etkiler saptandı.

Çalışmada randomize çift kör taklit kontrollü ve çapraz geçişli şekliyle; aktif TMS uygulamasının taklit-TMS uygulamasına göre tedavi etkinliği açısından üstün olduğu saptandı

TMS'nin orta derecedeki TDBD hastalarında farmakoterapiye eklenmesiyle klinik olarak önemli düzeyde iyileşme sağladığını ortaya koydu.

7.KAYNAKLAR

- 1.Yeloğlu, Ç.H., *Önemli Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk*. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2017. 8(30): p. 41-54.
- 2.Poon, S.H., et al., *Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients*. Bipolar disorders, 2012. 14(6): p. 573-584.
- 3.Judd, L.L., et al., *Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study*. Archives of general psychiatry, 2005. 62(12): p. 1322-1330.
- 4.Sienaert, P., et al., *Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review*. Bipolar Disorders, 2013. 15(1): p. 61-69.
- 5.Bowden, C.L., *Making optimal use of combination pharmacotherapy in bipolar disorder*. The Journal of clinical psychiatry, 2004. 65: p. 21-24.
- 6.Özalp, E. and E.H. Karslioglu, *Tedaviye Dirençli Bipolar Bozukluk/Treatment Resistant Bipolar Disorder*. Psikiyatride Guncel Yaklasimler, 2015. 7(4): p. 401.
- 7.Smith, L., et al., *Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2007. 115(1): p. 12-20.
- 8.Ketter, T.A., *Combination therapy versus monotherapy in bipolar disorder*. The Journal of clinical psychiatry, 2008. 69(12): p. e34-e34.
- 9.Yatham, L.N., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013*. Bipolar disorders, 2013. 15(1): p. 1-44.

- 10.Myczkowski, M.L., et al., *Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized controlled trial*. Journal of affective disorders, 2018. 235: p. 20-26.
- 11.Tan, O. and G.H. Sayar, *Bipolar Bozuklukta Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavisi*. Turkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics, 2017. 10(2): p. 94-105.
- 12.Cocchi, L. and A. Zalesky, *Personalized transcranial magnetic stimulation in psychiatry*. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 2018. 3(9): p. 731-741.
- 13.Bolu, A., M. Erdem, and T. Öznur, *Transkraniyal manyetik stimülasyonun psikiyatride tanısal amaçlı kullanımı*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2013. 5(4): p. 378-387.
- 14.Chen, R., et al., *Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control, 1997. 105(6): p. 415-421.
- 15.Rossi, S., et al., *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research*. Clinical neurophysiology, 2009. 120(12): p. 2008-2039.
- 16.Kesebir, S., et al., *Kadınlarda Bipolar Bozukluk/Bipolar Disorder in Women*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2013. 5(2): p. 220.
- 17.Vahip, S., *Bipolar depresyon*. Klinik Psikiyatri, 2004. 7: p. 41-4.
- 18.Köroğlu E, *Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve sayımsal el kitabı*. Vol. 5. baskı DSM-5. 2014: Hekimler Yayın birliği, ankara.
- 19.Demirel, A., et al., *Ötimik bipolar hastalarda nörobilişsel defisitler*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2012. 4(3): p. 381-395.
- 20.Goodwin, F.K. and K.R. Jamison, *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Vol. 1. 2007: Oxford University Press.
- 21.Angst, J. and A. Marneros, *Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth*. Journal of affective disorders, 2001. 67(1-3): p. 3-19.
- 22.Bozkurt, A. and E.T. Oral, *Bipolar Bozukluk Tip-II tanı ve tedavi el kitabı*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- 23.Köroğlu, E., *Amerikan Psikiyatri Birliği, Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı*. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995. Dördüncü Baskı (DSM-IV).

24. Vieta, E., et al., *Bipolar disorders*. Nature Reviews Disease Primers, 2018. 4(1): p. 1-16.
25. Kerner, B., *Genetics of bipolar disorder*. The application of clinical genetics, 2014. 7: p. 33.
26. Akdeniz, F., *Bipolar Bozukluk*, in *Temel ve Klinik Psikiyatri*, K.O. Karamustafalıoğlu, Editor. 2018, Güneş Tıp Kitapevleri. p. 283-291.
27. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Vol. 15. baskı. 2018: Nobel Tıp Kitabevleri.
28. Merikangas, K.R., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Archives of general psychiatry, 2007. 64(5): p. 543-552.
29. Gureje, O., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of mental disorders in the Nigerian Survey of Mental Health and Well-Being*. The British Journal of Psychiatry, 2006. 188(5): p. 465-471.
30. Binbay, T., et al., *İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler*. Turk Psikiyatri Derg, 2012. 23: p. 149-60.
31. Kennedy, N., et al., *Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England*. American Journal of Psychiatry, 2005. 162(2): p. 257-262.
32. Gültekin, B.K., S. Kesebir, and L. Tamam, *Türkiye'de Bipolar Bozukluk/Bipolar Disorder in Turkey*. Psikiyatride Guncel Yaklasimler, 2014. 6(2): p. 199.
33. Baldessarini, R.J., et al., *Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders*. Bipolar disorders, 2007. 9(4): p. 386-393.
34. Judd, L.L., et al., *Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2003. 6(2): p. 127-137.
35. Forty, L., et al., *Clinical differences between bipolar and unipolar depression*. The British Journal of Psychiatry, 2008. 192(5): p. 388-389.
36. Bowden, C.L., *A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression*. Journal of affective disorders, 2005. 84(2-3): p. 117-125.
37. Latalova, K., et al., *Bipolar disorder and anxiety disorders*. Neuroendocrinology Letters, 2013. 34(8).
38. Üçok, A., et al., *Comorbidity of personality disorders with bipolar mood disorders*. Comprehensive psychiatry, 1998. 39(2): p. 72-74.

- 39.Thompson, W.K., et al., *Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial*. The Journal of clinical psychiatry, 2006. 67(5): p. 783-788.
- 40.Ghaemi, S., et al., *Bipolar or borderline: a clinical overview*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2014. 130(2): p. 99-108.
- 41.Sachs, G.S., et al., *Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression*. New England Journal of Medicine, 2007. 356(17): p. 1711-1722.
- 42.Rasgon, N., et al., *Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2003. 5(1): p. 48-52.
- 43.Kessler, R.C., et al., *Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers*. American journal of psychiatry, 2006. 163(9): p. 1561-1568.
- 44.Marangell, L.B., et al., *Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years*. Bipolar disorders, 2006. 8(5p2): p. 566-575.
- 45.Savaş, H.A. and İ. Aksoy, *Bipolar(İki Uçlu) Bozuklukta Etiyoloji; Çevresel Risk, Genetik, Nörobijoloji ve Biyomarkerler*, in *Temel ve Klinik Psikiyatri*, K.O. Karamustafalıoğlu, Editor. 2018, Güneş Tıp Kitapevleri. p. 293-299.
- 46.Craddock, N. and I. Jones, *Genetics of bipolar disorder*. Journal of medical genetics, 1999. 36(8): p. 585-594.
- 47.Craddock, N. and P. Sklar, *Genetics of bipolar disorder*. The Lancet, 2013. 381(9878): p. 1654-1662.
- 48.Barnett, J.H. and J.W. Smoller, *The genetics of bipolar disorder*. Neuroscience, 2009. 164(1): p. 331-343.
- 49.Arisoy, Ö. and E.T. Oral, *Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştırmalar: Bir Gæzden Geçirme*. Turk Psikiyatri Dergisi, 2009. 20(3).
- 50.Sobczak, S., A. Honig, and W. Riedel, *Acute tryptophan depletion in bipolar disorders; literature review and directives for further research*. Acta neuropsychiatrica, 2000. 12(3): p. 69-72.
- 51.van Enkhuizen, J., et al., *Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features*. Psychopharmacology, 2015. 232(18): p. 3455-3467.
- 52.Newberg, A.R., et al., *Neurobiology of bipolar disorder*. Expert Review of Neurotherapeutics, 2008. 8(1): p. 93-110.

53. Işık, E. and U.T.G. Temel, *Klinik Psikofarmakoloji*. Ankara: Golden Medya, 2009: p. 144-204.
54. Akdemir, D., *Bipolar affektif bozukluğun nörobiyolojisi*. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2002. 9: p. 110-117.
55. Maletic, V. and C. Raison, *Integrated neurobiology of bipolar disorder*. Frontiers in psychiatry, 2014. 5: p. 98.
56. Houenou, J., et al., *Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses*. Journal of affective disorders, 2011. 132(3): p. 344-355.
57. Brambilla, P., et al., *Magnetic resonance findings in bipolar disorder*. Psychiatric Clinics, 2005. 28(2): p. 443-467.
58. Vederine, F.-E., et al., *A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011. 35(8): p. 1820-1826.
59. Kara, K., S. Akarsu, and S. Verim, *Bipolar bozuklukta nörogörüntüleme*. Psikiyatride güncel yaklaşımlar, 2013. 5(1): p. 1-14.
60. Bruno, S., et al., *Structural brain correlates of IQ changes in bipolar disorder*. Psychological medicine, 2006. 36(5): p. 609-618.
61. Bhardwaj, R., et al., *A single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2010. 11(2-2): p. 334-343.
62. Culha, A.F., et al., *Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99m Tc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2008. 258(3): p. 144-151.
63. Yatham, L.N., et al., *Brain serotonin-2 receptors in acute mania*. The British Journal of Psychiatry, 2010. 196(1): p. 47-51.
64. Sullivan, G.M., et al., *Positron emission tomography quantification of serotonin-1A receptor binding in medication-free bipolar depression*. Biological psychiatry, 2009. 66(3): p. 223-230.
65. Daban, C., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder*. Psychiatric Clinics, 2005. 28(2): p. 469-480.
66. Chakrabarti, S., *Thyroid functions and bipolar affective disorder*. Journal of thyroid research, 2011. 2011.
67. Franco, C., I. Pacchiarotti, and E. Vieta, *Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis*. Actas Esp Psiquiatr, 2010. 38(4): p. 223-228.

68. Bender, R.E. and L.B. Alloy, *Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories*. Clinical psychology review, 2011. 31(3): p. 383-398.
69. Power, M., *Psychological approaches to bipolar disorders: A theoretical critique*. Clinical Psychology Review, 2005. 25(8): p. 1101-1122.
70. Ehlers, C.L., E. Frank, and D.J. Kupfer, *Social zeitgebers and biological rhythms: a unified approach to understanding the etiology of depression*. Archives of general psychiatry, 1988. 45(10): p. 948-952.
71. Miklowitz, D.J., et al., *Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial*. American Journal of Psychiatry, 2007. 164(9): p. 1340-1347.
72. Etain, B., et al., *Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2008. 10(8): p. 867-876.
73. Erten, E., A.F.K. Uney, and N. Fıstıkcı, *Bipolar bozukluk ve çocukluk çağı travması*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2015. 7(2): p. 157-165.
74. Hirschfeld, R., *Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder*. Journal of affective disorders, 2014. 169: p. S12-S16.
75. Mitchell, P.B., et al., *Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach*. Bipolar disorders, 2008. 10(1p2): p. 144-152.
76. Rihmer, Z. and K. Kiss, *Bipolar disorders and suicidal behaviour*. Bipolar Disorders, 2002. 4: p. 21-25.
77. Ghaemi, S.N., et al., *Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression*. American Journal of Psychiatry, 2004. 161(1): p. 163-165.
78. Akiskal, H.S., et al., *Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II)*. Journal of affective disorders, 2003. 73(1-2): p. 65-74.
79. Dilbaz, N., *İki uçlu depresyonda doğru tanı koymak: Tek uçlu ve iki uçlu depresyon ayrımı*. Journal of Mood Disorders, 2013. 3(5).
80. Gitlin, M., *Treatment-resistant bipolar disorder*. Molecular psychiatry, 2006. 11(3): p. 227-240.
81. Sachs, G.S., *Treatment-resistant bipolar depression*. Psychiatric Clinics of North America, 1996. 19(2): p. 215-236.
82. Yatham, L.N., J.R. Calabrese, and V. Kusumakar, *Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options*. Bipolar disorders, 2003. 5(2): p. 85-97.

83. Pacchiarotti, I., et al., *Treatment-resistant bipolar depression: towards a new definition*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2009. 120(6): p. 429-440.
84. Lipsman, N., et al., *Neurosurgical treatment of bipolar depression: defining treatment resistance and identifying surgical targets*. Bipolar disorders, 2010. 12(7): p. 691-701.
85. Malhi, G.S., et al., *The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model*. Bipolar Disorders, 2012. 14: p. 66-89.
86. Dierckx, B., et al., *Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis*. Bipolar disorders, 2012. 14(2): p. 146-150.
87. Colom, F., et al., *Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2006. 93(1-3): p. 13-17.
88. Ghaemi, S.N., E.E. Boiman, and F.K. Goodwin, *Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study*. J clin Psychiatry, 2000. 61(10).
89. Karamustafaloğlu, K.O. and I.G. Gül, *Bipolar Bozukluğun Tedavisi*, in *Temel ve Klinik Psikiyatri*, K.O. Karamustafaloğlu, Editor. 2018, Güneş Tıp Kitapevleri. p. 301-306
90. Bez, Y., *İki uçlu depresyonun farmakolojik tedavisinde yenilikler*. Journal of Mood Disorders, 2013. 3(5).
91. Aydemir, Ö., A. Uluşahin, and F. Akdeniz, *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu, 1. Baskı*. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010.
92. Goodwin, G., et al., *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. Journal of Psychopharmacology, 2016. 30(6): p. 495-553.
93. Cipriani, A., et al., *Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials*. American Journal of Psychiatry, 2005. 162(10): p. 1805-1819.
94. Reinares, M., et al., *A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2013. 16(2): p. 485-496.
95. Smith, L., et al., *Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis*. Journal of affective disorders, 2010. 122(1-2): p. 1-9.
96. Fountoulakis, K.N., et al., *Treatment of bipolar depression: an update*. Journal of affective disorders, 2008. 109(1-2): p. 21-34.

97. Goldberg, J.F., M.M. Wankmuller, and K.H. Sutherland, *Depression with versus without manic features in rapid-cycling bipolar disorder*. The Journal of nervous and mental disease, 2004. 192(9): p. 602-606.
98. Leverich, G.S., et al., *Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers*. American Journal of Psychiatry, 2006. 163(2): p. 232-239.
99. Erfurth, A., et al., *Bupropion as add-on strategy in difficult-to-treat bipolar depressive patients*. Neuropsychobiology, 2002. 45(Suppl. 1): p. 33-36.
100. Goldberg, J.F., K.E. Burdick, and C.J. Endick, *Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression*. American Journal of Psychiatry, 2004. 161(3): p. 564-566.
101. Zarate Jr, C.A., et al., *Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial*. Biological psychiatry, 2012. 71(11): p. 939-946.
102. Sadock, B.J., V.A. Sadock, and P. Ruiz, *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol. 1. 2000: lippincott Williams & wilkins Philadelphia, PA.
103. Berlim, M., et al., *Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials*. Psychological medicine, 2014. 44(2): p. 225-239.
104. Otto, M.W., N. Reilly-Harrington, and G.S. Sachs, *Psychoeducational and cognitive-behavioral strategies in the management of bipolar disorder*. Journal of Affective Disorders, 2003. 73(1-2): p. 171-181.
105. Ahmet, Ü., *Bipolar Bozuklukta Psikoterapi*, in *Temel ve Klinik Psikiyatri*, K.K. Oğuz, Editor. 2018, Güneş Tıp Kitapevleri. p. 3007-3011.
106. Geddes, J.R. and D.J. Miklowitz, *Treatment of bipolar disorder*. The lancet, 2013. 381(9878): p. 1672-1682.
107. Miklowitz, D.J., *Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: State of the Evidence*. FOCUS, 2014. 12(3): p. 359-371.
108. Patelis-Siotis, I., *Cognitive-behavioral therapy: applications for the management of bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2001. 3(1): p. 1-10.
109. Hofmann, S.G., et al., *The efficacy of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses*. Cognitive therapy and research, 2012. 36(5): p. 427-440.

- 110.Reinares, M., J. Sanchez-Moreno, and K.N. Fountoulakis, *Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when*. Journal of affective disorders, 2014. 156: p. 46-55.
- 111.Aydemir, Ö., et al., *Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesinin Türkçe sürümünün güvenilirliği ve geçerliliği*. Psychiatry, 2012. 13: p. 256-261.
- 112.Sayar, G.H., E. Özten, and B.Ö. Ünsalver, *Bipolar bozuklukta kişilerarası ilişkiler ve sosyal ritim terapisinin temel ilkeleri*. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2013. 6(4): p. 438-446.
- 113.Sadock, B., *Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*. A. Bozkurt, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitapevi. Duygudurum Bozuklukları, 2016.
- 114.Cracco, R., *Evaluation of conduction in central motor pathways: techniques, pathophysiology, and clinical interpretation*. Neurosurgery, 1987. 20(1): p. 199-203.
- 115.Barker, A.T., R. Jalinous, and I.L. Freeston, *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex*. The Lancet, 1985. 325(8437): p. 1106-1107.
- 116.Yöney, T.H., *Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun Psikiyatrik Uygulamalar*. 2001.
- 117.Tarhan, N. and S.G. Hızlı, *Psikiyatrik Hastalıklarda Nöromodülasyon Tedavileri*, in *Temel ve Klinik Psikiyatri*, K.K. Oğuz, Editor. 2018, Güneş Tıp Kitapevleri. p. 819-842.
- 118.George, M.S., J.J. Taylor, and E.B. Short, *The expanding evidence base for rTMS treatment of depression*. Current opinion in psychiatry, 2013. 26(1): p. 13.
- 119.Doksat, M.K. and S. Aslan. *Tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi*. in *Yeni Symposium*. 2006.
- 120.Young, R.R. and R.Q. Cracco, *Clinical neurophysiology of conduction in central motor pathways*. Annals of neurology, 1985. 18(5): p. 606-610.
- 121.Mills, K., N.-. Murray, and C. Hess, *Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications*. Neurosurgery, 1987. 20(1): p. 164-168.
- 122.Chervyakov, A.V., et al., *Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation*. Frontiers in human neuroscience, 2015. 9: p. 303.
- 123.Bayram, A. and N. Tarhan, *Transkraniyal Manyetik Uyarım Cihazının Teknik Özellikleri ve Etki Mekanizması*. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics, 2017. 10(2): p. 72-78.

124. Dolberg, O., et al., *Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study*. *Bipolar disorders*, 2002. 4: p. 94-95.
125. Nahas, Z., et al., *Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy*. *Bipolar disorders*, 2003. 5(1): p. 40-47.
126. Tamas, R.L., D. Menkes, and R.S. El-Mallakh, *Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients*. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2007. 19(2): p. 198-199.
127. Loo, C., et al., *Effects of a 2-to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients*. *Biological psychiatry*, 2001. 49(7): p. 615-623.
128. Oberman, L., et al., *Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature*. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2011. 28(1): p. 67.
129. Ozten, E., O. Karamustafalioglu, and G. Hizli Sayar, *A Case Series of Hypomanic Shift Observed During rTMS Treatment of Unipolar Depression*. 2013.
130. Herwig, U., et al., *Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation*. *Biological psychiatry*, 2001. 50(1): p. 58-61.
131. Nauczyciel, C., et al., *Assessment of standard coil positioning in transcranial magnetic stimulation in depression*. *Psychiatry research*, 2011. 186(2-3): p. 232-238.
132. George, M.S., et al., *Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial*. *Archives of general psychiatry*, 2010. 67(5): p. 507-516.
133. Johnson, K.A., et al., *Prefrontal rTMS for treating depression: location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial*. *Brain stimulation*, 2013. 6(2): p. 108-117.
134. Westin, G.G., et al., *Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications*. *Clinical Neurophysiology*, 2014. 125(1): p. 142-147.
135. Loo, C.K., et al., *Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active?* *Biological psychiatry*, 2000. 47(4): p. 325-331.

- 136.Rossi, S., et al., *A real electro-magnetic placebo (REMP) device for sham transcranial magnetic stimulation (TMS)*. Clinical Neurophysiology, 2007. 118(3): p. 709-716.
- 137.Akdemir, A., et al., *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı*. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 1996. 4(4): p. 251-259.
- 138.Hamilton, M., *A rating scale for depression*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1960. 23(1): p. 56.
- 139.Williams, J.B., *A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale*. Archives of general psychiatry, 1988. 45(8): p. 742-747.
- 140.Beck, A.T., et al., *The measurement of pessimism: the hopelessness scale*. Journal of consulting and clinical psychology, 1974. 42(6): p. 861.
- 141.Teğin, B., *Depresyonda bilişsel süreçler. Beck modeline göre bir inceleme*. Psikoloji Dergisi, 1987. 6(21): p. 116-121.
- 142.Young, R.C., et al., *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. The British journal of psychiatry, 1978. 133(5): p. 429-435.
- 143.Karadağ, F., et al., *Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2001. 13(2): p. 107-114.
- 144.Bersani, F.S., et al., *Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review*. European Psychiatry, 2013. 28(1): p. 30-39.
- 145.Tavares, D.F., et al., *Treatment of bipolar depression with deep TMS: results from a double-blind, randomized, parallel group, sham-controlled clinical trial*. Neuropsychopharmacology, 2017. 42(13): p. 2593-2601.
- 146.Lingeswaran, A., *Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Indian journal of psychological medicine, 2011. 33(1): p. 35.
- 147.Rostami, R., et al., *Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders*. Clinical Neurophysiology, 2017. 128(10): p. 1961-1970.
- 148.Brakemeier, E.-L., et al., *Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)*. Journal of psychiatric research, 2007. 41(5): p. 395-403.
- 149.Nahas, Z., et al., *Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55–75 years of age: A pilot study*. Depression and Anxiety, 2004. 19(4): p. 249-256.

- 150.Chang, H.C., et al., *Change in employment status in bipolar disorder: a longitudinal study using national claims data*. Journal of Clinical Psychiatry, 2016. 77(4): p. e429-e435.
- 151.Cotrena, C., et al., *Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life*. Journal of affective disorders, 2016. 190: p. 744-753.
- 152.Merikangas, K.R., et al., *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative*. Archives of general psychiatry, 2011. 68(3): p. 241-251.
- 153.Valtonen, H., et al., *Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders*. The Journal of clinical psychiatry, 2005.
- 154.Fitzgerald, P.B., et al., *A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression*. Journal of affective disorders, 2016. 198: p. 158-162.
- 155.O'Reardon, J.P., et al., *Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial*. Biological psychiatry, 2007. 62(11): p. 1208-1216.
- 156.Cohen, R.B., et al., *Clinical predictors associated with duration of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for remission in bipolar depression: a naturalistic study*. The Journal of nervous and mental disease, 2010. 198(9): p. 679-681.
- 157.Fitzgerald, P.B., et al., *A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression*. American Journal of Psychiatry, 2006. 163(1): p. 88-94.
- 158.Galletly, C., et al., *A randomized trial comparing repetitive transcranial magnetic stimulation given 3 days/week and 5 days/week for the treatment of major depression: is efficacy related to the duration of treatment or the number of treatments?* Psychological medicine, 2012. 42(5): p. 981.
- 159.Dell'Osso, B., et al., *Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression*. Bipolar Disorders, 2009. 11(1): p. 76-81.
- 160.Dell'Osso, B., et al., *Augmentative repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the acute treatment of Major Depressive Episode with poor drug-response: a comparative study between different protocols of high and low frequency stimulation*. Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 2015. 8(2): p. 397.

- 161.Harel, E.V., et al., *H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011. 12(2): p. 119-126.
- 162.Rapinesi, C., et al., *Maintenance deep transcranial magnetic stimulation sessions are associated with reduced depressive relapses in patients with unipolar or bipolar depression*. Frontiers in Neurology, 2015. 6: p. 16.
- 163.Woźniak-Kwaśniewska, A., et al., *Resting electroencephalographic correlates of the clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation: a preliminary comparison between unipolar and bipolar depression*. Journal of affective disorders, 2015. 183: p. 15-21.
- 164.Gold, A.K., et al., *Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in bipolar disorder*. Brain and Behavior, 2019. 9(10): p. e01419.
- 165.Carnell, B.L., et al., *How effective is repetitive transcranial magnetic stimulation for bipolar depression?* Journal of affective disorders, 2017. 209: p. 270.
- 166.Kazemi, R., et al., *Electrophysiological correlates of bilateral and unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression*. Psychiatry research, 2016. 240: p. 364-375.
- 167.Guy, W., *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. 1976: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service
- 168.Lisanby, S.H., et al., *Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials*. Biological psychiatry, 2001. 49(5): p. 460-463.
- 169.Brunoni, A.R., et al., *Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2009. 4(3): p. e4824.
- 170.Mommaerts, J. and D. Devroey, *The placebo effect: how the subconscious fits in*. Perspectives in Biology and Medicine, 2012. 55(1): p. 43-58.
- 171.Fitzgerald, P.B., et al., *A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression*. Neuropsychopharmacology, 2009. 34(5): p. 1255-1262.
- 172.Theleeritis, C., et al., *Two versus one high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation session per day for treatment-resistant depression: a randomized sham-controlled trial*. The journal of ECT, 2017. 33(3): p. 190-197.
- 173.Poleszczyk, A., et al., *Are there clinical and neurophysiologic predictive factors for a positive response to HF-rTMS in patients with treatment-resistant depression?* Psychiatry research, 2018. 264: p. 175-181.

8.EKLER

EK-1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

- 1.Ad ,Soyadı;
- 2.Yaşınız;
3. Boy;
4. Kg;
- 5.Cinsiyet
a)Erkek b)Kadın
- 6.Medeni Durumunuz
a) evli
b) bekar
c) boşanmış
d) eşinden ayrı yaşıyor
- 7.Evinizde kimlerle yaşamaktasınız?
a) yalnız
b) sadece eşinizle
c) eş ve çocuklar
d) anne ve baba
e)diğer.....
- 8.Eğitim düzeyiniz?
a)Hiç okula gitmemiş
b)İlkokul
c)ortaokul
d)Lise
e) yüksek okul veya üniversite
f) diğer..
- 9.Sahip olduğunuz çocuk sayısı;
10. Sigara kullanıyor musunuz?
a) evet- günde kaç adet..... ne kadar süredir?.....
b) hayır
11. Alkol kullanıyor musunuz?
a) hiç
b)nadiren
c)haftada 2-3 kez
d)hergün
- günlük miktarı?.....
süre.....
12. Madde kullanıyor musunuz?
a) hiç
b)nadiren
c)haftada 2-3 kez
d)hergün
- Maddenin türü.....
günlük miktarı?.....
süre.....
- 13.Şu an yaşadığınız yer?
a)köy
b)ilçe
c)şehir
d)diğer.....belirtiniz
- 14.Yapmakta olduğunuz bir işiniz var mı?
a) evet.....
b) hayır (yanıtınız hayır ise 16. Soruya geçiniz)
- 15.Meslekte çalıştığınız süre nedir?
a) 1 yıldan az
b) 1-5 yıl arası
c) 5-10 yıl
d)11 yıl ve üzeri
- 16.Başka bir kronik fiziksel bir hastalığınız var mı?
a)evet ise lütfen belirtiniz.....
b)hayır
.....
Hastalık Süreci
17. Hastalığınız kaç yaşında iken başladı?.....
- 18.Hastalığınız hangi dönemle başladı?
a)Manik
b)Depresif
c)Mikst
19. Ne kadar süredir bu tanı ile takip ediliyorsunuz
a) 1 yıldan az
b) 1-5 yıl arası
c) 5-10 yıl
d)11 yıl ve üzeri
20. Ruhsal hastalığınız nedeni ile hastane yatışınız oldu mu?
a) evet
b) hayır (yanıt hayır ise 23. Soruya geçiniz)

21. Kaç kez hastane yatışınız yapıldı?

- a) 1 kez
- b) 1-5 kez
- c) 5-10 kez
- d)11 kez ve üzeri

22.EKT tedavisi aldınız mı?

- a) evet
- b) hayır (yanıt hayır ise 26. Soruya geçiniz)

23. Kaç kür EKT tedavisi aldınız?.....

24.Kaç kez depresif dönem geçirdiniz?.....

25.Kaç kez manik dönem geçirdiniz?.....

26.Hastalığınızın hangi dönemlerinde hastane yatışınız oldu?

- a)Manik.....
- b)Depresif.....
- c)Mikst.....

27.Hastalığınız sürecinde intihar girişiminde bulundunuz mu?

- a) evet
- b) hayır.....

28. Ailenizde bu tanı ile takip edilen başka biri var mı?

- a)hayır
- b)evet (yakınlığı.....)

29. Şu an kullanmakta olduğunuz ilaçlar

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim:

Tarih:

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)

- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psişik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
 - 1- Hafif
 - 2- İlimli
 - 3- Şiddetli
 - 4- Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:
Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

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

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
- 1- Kuruntulu.
- 2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
- 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
- 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

EK-3

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.
1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

- 11-** 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12-** 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13-** 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14-** 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15-** 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16-** 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17-** 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18-** 0. İştahım her zamanki gibi.
1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.
- 19-** 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20-** 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 21-** 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılınan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

5) İritabilite

0. Yok

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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

Adverse Effects Questionnaire

Participant reference number: _____

Date: _____

Study Title

[Enter specific study title]

Please complete the table for the following symptoms:

Symptom:	Is it present? 0 - Absent 1 - Mildly 2 -	If present, is it related to TMS? 0 - No 1 - Remotely 2 - Possibly 3 - Probably	Notes:
Headache			
Neck pain			
Scalp pain			
Tingling			
Itching			
Burning sensation			
Skin redness			
Sleepiness			
Trouble concentrating			
Acute mood change			
Other (please specify)			

