

Geç Başlangıçlı Olan ve Olmayan İki Uçlu Bozukluk Hastalarının Karşılaştırılması

Sermin Kesebir¹,
Sena Şayakçı², Özgür Süner³

¹Doç. Dr., ²Asist. Dr., ³Psikiyatrist, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul - Türkiye

ÖZET

Geç başlangıçlı olan ve olmayan iki uçlu bozukluk hastalarının karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, geç başlangıçlı iki uçlu bozukluğu olan olguların, geç başlangıçlı olmayan olgulardan farklılaşıp farklılaşmadığının incelenmesidir.

Yöntem: Bu çalışmada, DSM-IV ölçütlerine göre iki uçlu bozukluk tanılı ve polikliniğimizde izlenmekte olan 144 olgu değerlendirilmiştir. İki uçlu bozuklukta geç başlangıç sınırı olarak 40 yaş seçilmiştir. Geriye dönük olarak geç başlangıçlı olduğu saptanan 17 olgu, geç başlangıçlı olmayan 127 olgu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Geç başlangıçlı olgularda psikotik bulgulu dönem, karma dönem, hızlı döngülülük, mevsimsellik ve antidepresan ile kayma daha sık, hipertimik mizaç puanları daha yüksek bulundu. Bedensel hastalık eştanısı geç başlangıçlı olgular arasında daha sıklıkla vardı. Olguların %83'ünde hipertansiyon, %71'inde diyabet, %23'ünde ise serebrovasküler hastalık eştanısı belirlendi. Ailede bedensel hastalık öyküsü de geç başlangıçlı olgularda daha sıklıkla vardı.

Sonuç: İki uçlu bozuklukta başlangıç yaşı, farklı alt tipleri belirlemede, hastalığın farklı klinik gidişlerini ve eştanıları öngörmekte önemli bir belirleyici olarak değerlendirilmektedir. Özellikle, geç başlangıçlı olgularda daha sık bulunduğu saptanan vasküler patolojiler, bu olgularda dikkatle incelenmeli, ayrıntılı bir genel tıbbi durum değerlendirmesinin gerekliliği göz ardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: İki uçlu bozukluk, geç başlangıç, vasküler hastalık

ABSTRACT

Comparison of bipolar patients with and without late onset

Objective: The aim of this study was to find out if late onset bipolar patients were different from bipolar patients without late onset disorder.

Methods: In this study, we evaluated 144 bipolar cases which met DSM IV diagnosis criteria. Our cut-off for late onset bipolar disorder was 40 years of age. Seventeen cases who were retrospectively determined as having late onset disease were compared with 127 non late onset cases.

Results: Psychotic and mixed episodes, rapid cycling, seasonality and switch with antidepressants were more frequent and hyperthymic temperament scores were higher in patients with late onset disease. Comorbid diseases were more frequent in the late onset patient group: 83% had hypertension, 71% had diabetes mellitus and 23% had cerebrovascular disease. Family history for medical illness was more frequent among late onset patients also.

Conclusions: In bipolar disorder, age of onset is accepted as an important marker in determining different subtypes and in predicting different clinical courses and comorbidity. Vascular pathologies which were determined more frequently, especially in late onset cases must be evaluated carefully and the necessity for a general medical examination must not be ignored.

Key words: Bipolar disorder, late onset, vascular disease

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Sermin Kesebir, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-302-5959

Elektronik posta adresi / E-mail address:
serminkesebir@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
19 Ağustos 2011 / August 19, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
14 Kasım 2011 / November 14, 2011

GİRİŞ

İki uçlu bozukluk yelpazesine yakınlıkla ilişkili olarak, sıklıkla erken başlangıçtan söz edilmektedir (1). İleri yaşta başlayan iki uçlu bozukluk daha nadir olup, ilgili veriler, geriye dönük kart tarama ve kohort çalışmalarından elde edilmektedir (2). Tedavi önerileri ise daha çok olgu bildirimleri şeklindedir.

Geriatrik hasta grubunda duygudurum bozuklukları %10-25, yataklı birimlerde %5 oranlarında

bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, geç başlangıçlı iki uçlu bozukluk (60 yaş üzerinde) yaygınlığı %0.1-0.4 olarak belirtilmiştir. Üç veri tabanı gözden geçirildiğinde (Medline, 1966-2009, PsycINFO 1967-2009 ve Embase 1980-2009), geç başlangıç ölçütü olarak sıklıkla 60 yaş ve üzeri olmanın kabul edildiği görülmüştür. Az sayıdaki çalışmada ise 40, 50 ve 55 yaş sınırı kabul edilmiştir (2).

İleri yaşta ortaya çıkan mani, sıklıkla hastaneye yatışı gerektirir şiddettedir ve duygudurum bozukluğu için

bir zedelenebilirlikle birlikte, beynin duygudurum ile ilgili özgün bölgelerini ilgilendiren nörolojik lezyonlarla, özellikle iskemik yaralanmalarla ilişkilidir (3). İki uçlu bozukluğun ileri yaştaki ilk atağında, daha fazla bilişsel bozulma, inatçı belirti ve bulgular görülmektedir. Beynin damar hastalıklarında “vasküler mani” geçmişte, kısmen tanımlanmıştır. Bu olgularda, özellikle sağ hemisfer ve orbitofrontal korteks tutulumu izlenmektedir. Böyle durumlarda, iki uçlu bozukluğun gidişi kötü bir seyir göstermekte, hastalanma ve ölüm oranları artmaktadır.

Bazen de yineleyici depresyon, ileri yaşta bir mani ile karşımıza gelebilmektedir. Benazzi (4) ileri yaştaki yineleyici depresyon olgularında iki uçlu bozukluk tanısını sorgulamak gerektiğini savunmaktadır. Polarite, tek uçlu ve iki uçlu ayırımının ve sınıflamasının yapıtaşdır. Ancak, başlangıç yaşı ve yineleyicilik de süreklilik için önem taşıyan diğer değişkenlerdir ve duygudurum bozukluklarının tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında klinik ve genetik yararlılığı artıracakları düşünülmektedir. İki uçlu ve tek uçlu olguları karşılaştıran bu çalışmada, iki uçluluk için en önde gelen yordayıcı özellik, yineleyicilik olmuştur. Yineleyiciliği, atipik depresyonlar ve hipomani ya da mani-pozitif aile öyküsü izlemektedir. Ayırtedici özellikler ise; tek uçlu bozukluk için psikomotor ajitasyon, iki uçlu bozukluk için hipersomni olarak saptanmıştır (4). Başka bir çalışmada ise, 60 yaşın üzerindeki, majör depresif bozukluk nedeni ile hastanede yatarak tedavi gören olgular geriye dönük olarak araştırıldığında, %36.8 oranında iki uçlu bozukluk saptanmıştır (5). Bu olguların da %81.3’ü tip 2 ya da başka türlü adlandırılmayan (BTA) iki uçlu bozukluk olarak değerlendirilmiştir. İki uçlu olgular görece daha erken başlangıçlı ve daha sık atak geçiren olgulardır.

Geç başlangıçlı olguların, genel tıbbi durumları ve yüksek eştanı oranları nedeniyle yakın ilgiyi gerektiren tedavileri, sıklıkla ihmal edilmekte ya da gözden kaçmaktadır. Özgün tedavi algoritmalarına ihtiyaç olan bu alanda farmakoterapinin ne yazık ki hiçbir standardizasyon içermediği ve gelişigüzel tüm ilaç gruplarını kapsadığı dikkat çekmiştir. Tekli ilaç kullanımını, sıklıkla çoklu farmakoterapiler izlemiştir. Dirençli olgularda, ilaç tedavisine psikoterapi eşlik etmiş ya da elektrokonvülsif tedavi (EKT) seçeneği kullanılmıştır (2). Geç başlangıçlı

manide önerilen duygudurum dengeleyiciler, özellikle lityum karbonat ve sodyum valproattır; ancak sodyum valproatın daha iyi tolere edildiği gözlenmektedir. Başlangıçtan iyilik sağlanana kadar olan dönem dışında, antipsikotikleri hiç kullanmamak yerinde olacaktır. Psikomotor aktivitesi çok artmış ya da dirençli olgularda ise EKT çok yararlı olabilmektedir (2).

Geç başlangıçlı iki uçlu olguların klinik özelliklerini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır (3). Geç başlangıçlı iki uçlu olguları, geç başlangıçlı olmayan olgularla karşılaştıran bir çalışma ise ülkemizde bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, geç başlangıçlı iki uçlu bozukluğu olan hastaların, sosyodemografik özellikler, mizaç özellikleri, klinik özellikler ve eştanılı durumlar yönünden geç başlangıçlı olmayan iki uçlu bozukluklu hastalardan farklılaşıp farklılaşmadığının incelenmesidir.

YÖNTEM

Örneklem

DSM-IV ölçütlerine göre iki uçlu bozukluk tanılı ve polikliniğimizde izlenmekte olan 144 olgu değerlendirilmiştir. Olgularda, iyilik döneminde olma şartı aranmıştır. Bu amaçla, Hamilton Depresyon Ölçeği puanı 8’in ve Young Mani Değerlendirme Ölçeği puanı 5’in altında olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada, iki uçlu bozuklukta geç başlangıç sınırı olarak 40 yaş seçilmiştir. Geriye dönük olarak geç başlangıçlı olduğu saptanan 17 olgu, geç başlangıçlı olmayan 127 olgu ile sosyodemografik özellikler, mizaç özellikleri, klinik özellikler ve eştanılı durumlar yönünden karşılaştırılmıştır.

Araçlar

SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-Axis 1 Disorders-SCID-I): DSM-IV eksen 1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu Türkçe örneği (6).

Duygudurum Bozuklukları Tanı ve İzlem Formu- SKIP-TURK: Bu form ile hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedaviye başlama yaşı, öyküde

fiziksel ve cinsel istismar, akademik ve sosyal işlevsellik, premenstrüel sendrom, ilk hastalık dönemi tipi, dönem şiddeti ve süresi, doğum sonrası başlangıç, mevsimsellik, depresyon alttipi, psikotik bulgulu dönem, özkıyım girişimi, hastaneye yatış, dönemlerin süresi ve sayısı, egemen gidiş örüntüsü, ani başlangıç ve bitiş, süregenlik ve hızlı döngülülük, kayma, sigara, alkol ve madde kullanımı sorgulanmaktadır (7).

TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire) Mizaç Ölçeği: Depresif, siklotimik, hipertimik, sinirli (irritabl) ve endişeli (anksiyöz) mizacı belirlemek üzere 100 maddeden oluşmaktadır (8). Kişi ölçek maddelerini, tüm yaşamını göz önünde tutarak, evet ya da hayır şeklinde cevaplandırır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (9).

Uygulama

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli izin, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Eğitim Planlama Komisyonu'ndan alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul ederek, bilgilendirilmiş onam veren iki uçlu olgular, olağan poliklinik kontrolleri sürecinde ardışık olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılmayı reddeden birey bulunmamaktadır.

Tanı görüşmeleri SCID-I ile yapılmıştır. Bunu, hastalıkla ilgili bilgileri almaya yönelik açık bir görüşme izlemiştir. Net olarak belirlenemeyen noktalarda hasta yakınının da bilgisine başvurulmuştur. İyilik dönemindeki hastalardan TEMPS-A Mizaç Ölçeği'ni, yönerge doğrultusunda doldurmaları istenmiştir. Söz konusu yönergede, hastaların emin olmadıkları durumu hayır diye yanıtlamaları ve bu sırada tüm yaşamlarını göz önünde bulundurmaları istenmektedir.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin karşılaştırılması T testi (SS/ortalama <0.3 olduğundan) ile, sınıfsal değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 düzeyi kabul edilmiş olup, tüm testler iki uçludur.

Tablo 1: Geç başlangıçlı iki uçlu olguların diğerleriyle karşılaştırılması

	Geç başlangıçlı n=17	Diğerleri n=127	χ^2 / t	p
Cinsiyet (kadın/erkek), (%)	3/14	55/72	7.125	<0.001
Eğitim yılı (ort±SS)	9.4±1.6	8.2±2.8	1.1	0.243
Medeni durum (evli/bekar vd), (%)	88	67	3.486	0.037
Yaş (ort±SS)	52.1±10.5	38.8±5.7	2.4	0.041
Başlangıç yaşı (ort±SS)	51.4±4.5	26.4±6.2	3.2	0.001
Epizod frekansı (ort±SS)	1.1±0.3	1.3±0.7	1.0	0.486
Psikotik bulgu (%)	82	57	4.873	0.011
Özkıyım girişimi (%)	41	33	1.113	0.345
Hızlı döngülülük (%)	47	17	3.040	0.041
Karma dönem (%)	58	28	3.965	0.027
Kayma (%)	17	3	3.548	0.031
Mevsimsellik (%)	41	17	4.216	0.014
Psikiyatrik eştanı (%)	6	36	8.235	<0.001
Bedensel hastalık eştanısı (%)	65	20	4.122	0.015
Aile öyküsünde psikiyatrik bozukluk (%)	54	61	0.806	0.722
Aile öyküsünde bedensel hastalık (%)	58	33	2.914	0.035
Depresif mizaç	14.6±1.8	13.5±1.5	1.1	0.521
Siklotimik mizaç	17.3±2.2	17.4±2.1	1.2	0.454
Hipertimik mizaç	19.4±0.7	17.6±0.5	2.1	0.045
İrritabl mizaç	17.4±1.3	16.9±1.1	1.2	0.397
Anksiyöz mizaç	21.2±1.9	22.5±2.1	1.0	0.613

χ^2 : Ki kare test; t: Student t test, SS: Standart sapma

BULGULAR

Geç başlangıçlı olguların oranı %13.4 (n=17) olarak hesaplanmıştır. Elli yaş üzeri için bu oran %5.5 (n=7), 60 yaş üzeri için %2.3 (n=3)'tü. Geç başlangıçlı olguların hastalık başlangıç yaşı ortalaması 51.4 ± 4.5 olup, geç başlangıçlı grupta erkek cinsiyet (n=14) daha sıktı ($p < 0.001$). Elli yaş üzerindeki erkek/kadın oranı 4/1 iken, 60 yaş üzeri olguların tümü erkekti. Geç başlangıçlı olguların eğitim düzeyleri diğer iki uçlulardan farklılık göstermezken, evli olma oranları daha yüksekti ($p = 0.037$).

Geç başlangıçlı olgularda psikotik bulgulu dönem ($p = 0.011$), karma dönem ($p = 0.027$), hızlı döngülülük ($p = 0.041$), mevsimsellik ($p = 0.014$) ve antidepresan ile kayma ($p = 0.031$) anlamlı düzeyde daha sık bulunmuştur. Psikiyatrik eştanı geç başlangıçlı olmayanlar arasında daha sık izlenmiştir ($p < 0.001$). Bu eştanılar, anksiyete bozuklukları (n=19) ve madde kullanım bozukluklarıydı (n=14). Geç başlangıçlı olgular arasında psikiyatrik eştanı, bir olguda panik bozukluk olarak değerlendirilmiştir. Bedensel hastalık eştanısı, geç başlangıçlı olgular arasında daha sıktı ($p = 0.015$). Eştanı olarak, olguların %83'ünde hipertansiyon, %71'inde diyabet, %23'ünde serebrovasküler hastalık saptanmıştır.

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü yönünden, geç başlangıçlı olan ve olmayan iki uçlulular arasında fark bulunmamıştır ($p = 0.722$). Altmış yaş üzeri geç başlangıçlı üç olgunun ikisinde, kardeşlerde iki uçlul bozukluk olduğu saptanmıştır. Ailede bedensel hastalık öyküsü geç başlangıçlı olgularda anlamlı şekilde daha sık bulunmuştur ($p = 0.035$). Ailede bedensel hastalık öyküsü için oranlar; hipertansiyon için %74, diyabet için %61 ve serebrovasküler hastalık için %23 şeklinde olup, sıralama, olgulardaki ile benzerdi. Geç başlangıçlı olgularda hipertimik mizaç puanları daha yüksek saptanmıştır ($p = 0.045$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Başlangıç yaşı iki uçlul bozuklukta, farklı alt tipleri belirlemede, hastalığın farklı klinik gidişlerini ve eştanıların öngörmede önemli bir belirleyen olarak değerlendirilmektedir (10). Bu çalışma, ülkemizde geç başlangıçlı

iki uçlul olguları, geç başlangıçlı olmayanlarla karşılaştırılan ilk çalışmadır ve bazı farklılıklar ortaya koymaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, psikotik bulgulu dönem, karma dönem, hızlı döngülülük, mevsimsellik, antidepresan ile kayma, bedensel hastalık eştanısı, ailede bedensel hastalık öyküsü bakımından geç başlangıçlı olan ve olmayan iki uçlul bozukluklu olgular arasında farklılık vardır.

Çalışmamızda, geç başlangıçlı grupta erkek cinsiyet daha sık bulunmuştur. Literatür incelendiğinde, geç başlangıçlı iki uçlul bozukluğun kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışma sonuçları olduğu kadar, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olgular arasında cinsiyet açısından fark bildirmeyen araştırmaların da bulunduğu görülmüştür (11,12). Almeida ve Fenner'in (13), Batı Avustralya'da, 1980-1998 arasında iki uçlul bozukluk tanısıyla yatarak tedavi gören hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında, 65 yaş sonrası geç başlangıçlı olgular arasında cinsiyet farkı bildirilmemiştir. Robb ve arkadaşları (14) ise, kadın iki uçlul olgularda manik epizot başlangıç yaşının daha geç olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda, geç başlangıçlı olgularda öne çıkan erkek cinsiyeti, örneklemimizin sadece iki uçlul bozukluk tip 1 tanılı olgulardan oluşması nedeniyle gözleniyor olabilir. Benazzi'nin (15), erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı atipik depresyon olgularını değerlendirdiği ve 211 hastayı ele aldığı çalışmasında, erken başlangıçlı atipik depresyon, kadın cinsiyeti ve iki uçlul bozukluk tip 2 ile ilişkilendirilmiştir. İki uçlul bozukluk tip 2 tanılı kadın olgulardaki erken başlangıç yaşı ile geç başlangıçlı olgulardaki erkek cinsiyet sıklığı birbiriyle uyumlu sonuçlardır.

Çalışmamızda geç başlangıçlı olgular, tüm iki uçlul olguların %13.4'ünü oluşturmaktaydılar. Elli yaş üzeri başlangıçlı olgular için bu oran %5.5, 60 yaş üzeri başlangıçlı olgular içinse %2.3 olarak hesaplanmıştır. Almeida ve Fenner'in (13) 6182 olguluk örneklemlerinde, 65 yaş üzeri başlangıçlı iki uçlul bozukluk %8 oranında saptanmıştır. Ancak, sözkonusu oran ABD verilerinde, bildirilen 60 yaş üzeri başlangıçlı iki uçlul bozukluk, yaygınlık oranının da çok üzerindedir. Bu farklılıkta, çalışmamızın bir saha araştırması olmaması ve ülkemizdeki yaşlı popülasyonun, büyük merkezlere ulaşmasında ve psikiyatrik yardım almasındaki güçlükler

etkili olmuş olabilir. Sıklık ve yaygınlıkla ilgili farklılıklar, örneklem büyüklükleri ile ilgili olabileceği gibi, geriye dönük yapılan değerlendirmelerin kısıtlılığını da taşımaktadır. Dördüncü olarak, geriatrik popülasyonda iki uçlu bozukluk sıklığının ve yaygınlığının sağkalım analizlerinden bağımsız değerlendirilemeyeceği düşünce-sindeyiz. Nitekim, çalışmalardaki farklı sıklık ve yaygınlık oranlarına karşılık, başlangıç yaşı ortalamaları arasında benzer bir farklılık gözlenmemektedir (16). Diğer taraftan, ilk epizodun ortaya çıkışını etkileyen mizaç ve benzeri yatkınlık sağlayıcı özellikler, madde kullanımı gibi risk etkenleri çeşitli toplumlar ve kültürler arasında farklılık gösterebilir.

Geç başlangıçlı olgularda evli olmanın daha sık bulunuşu, hastalığın geç ortaya çıktığı bu kişilerin sosyal gelişim evrelerini tamamlamış olmaları ile açıklanabilir. Buna paralel olarak, erken başlangıçlı iki uçlu bozukluk, aile ilişkilerini ve işlevselliği daha çok bozup, hastalık seyri sırasında evliliklerin sonlandırılmasına neden oluyor olabilir. Ancak, böyle bir yorum doğru olsaydı eğer, benzer durumun eğitim yılı ortalamaları için de geçerli olması beklenirdi. Oysa çalışmamızda, geç başlangıçlı olguların eğitim düzeyleri, geç başlangıçlı olmayan olgularınkinden farklı değildir. Lieberman ve arkadaşlarının (17) iki uçlu bozuklukta cinsiyete bağlı değişkenleri inceleyen çalışmalarında, hastalığın başlangıç yaşının, kadınlarda, evli olup olmamak üzerine bir etkisi bulunmazken, erken başlangıcın sadece erkek olgularda evli olma oranlarını azalttığı belirtilmiştir.

Geç başlangıçlı olan ve olmayan iki uçlu olgularla bir karşılaştırma sunan EMBLEM (The European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication) (18) çalışmasında hızlı döngülülük, bizim bulgularımızla uyumlu olarak, geç başlangıçlı olgular arasında daha sık bulunmuştur. Çalışmamızda, literatürdekine benzer olarak, geç başlangıçlı olgular arasında daha sık olduğunu gösterdiğimiz bir diğer durum, karma dönemlerin varlığıdır (19,20). Hızlı döngülülük ve karma dönemlerin, erken başlangıçlı olgular arasında daha sık bulunduğunu gösterir çalışmalar da mevcuttur (21). Ancak, geç başlangıçlı olgularda hızlı döngülülük ve karma dönem, iki uçlu bozukluğun kötü prognozlu bir formu gibi düşünülebileceği gibi, geriatrik popülasyonda daha sık izlenen bedensel hastalıklar ve bu hastalıklara ait ilaç

kullanımı ile karmaşıklaşan bir süreçte ortaya çıkan bir komplikasyon gibi de ele alınabilir. Çalışmamızda gösterdiğimiz üzere, hızlı döngülülük ve karma döneme ek olarak, antidepresanla kaymanın da daha sık oluşu, geriatrik popülasyonda duygudurumun daha az kararlı ve duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Bu durum nörodejeneratif süreçlerle de ilişkilendirilebilir.

Nitekim çalışmamızda, geç başlangıçlı iki uçlu olgularda ve ailelerinde sıklıkla bulunan hipertansiyon, diyabet ve serebrovasküler hastalık, beynin nörodejeneratif süreçleri yönünden risk etkenidir. Hipertansiyon ve diyabet aynı zamanda serebrovasküler hastalık için risk etkenleri olması yönünden de dikkat çekicidir. İleri yaşta ortaya çıkan iki uçlu bozukluk, duygudurum bozukluğu için bir duyarlılıkla birlikte, beynin duygudurum ile ilgili özgün bölgelerini ilgilendiren, özellikle iskemik nitelikteki yaralanmalarla ilişkilidir ki, geçmişte "vasküler mani" olarak adlandırılmıştır (3). Bu olgularda, özellikle sağ hemisfer ve orbitofrontal korteks tutulumu izlenmektedir. Çalışmamızda, geç başlangıçlı iki uçlu olgularda ve ailelerinde daha sık bulunan hipertansiyon, diyabet ve serebrovasküler hastalıklar, geç başlangıçlı olgularda bedensel hastalık eştanılarının daha fazla görüldüğü şeklindeki yaygın literatür bilgisiyle uyumludur. Bu noktada, ileri yaşın fiziksel hastalık eştanısı için başlıca bir risk etkeni olduğunu belirtmek gerekmektedir. Öyle ki, çalışmamızda geç başlangıçlı olgularda daha sık gözlenen hipertansiyon, diyabet ve serebrovasküler hastalıkların yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Çalışmamızda, geç başlangıçlı olgular, geç başlangıçlı olmayan olgulardan yaşlıdır. Diğer taraftan, 60 yaşın üzerindeki, majör depresif bozukluk nedeni ile hastanede yatan olguların geriye dönük araştırıldığı bir çalışmada, iki uçlu bozukluk %36.8 oranında saptanmıştır (5). Bu olgularda iki uçlu bozukluğun en önemli yordayıcısı diyabet olup, olguların %61.5'inde mevcuttur. Diyabet ve hipertansiyon gibi uzun vadede damar yapısını bozan patolojiler, duygudurum bozukluklarının gelişimine de zemin hazırlıyor olabilir. Bedensel hastalık eştanısı, aynı zamanda, geç başlangıçlı ortaya çıkan duygudurum bozukluğu tablolarında klinik görünümün net tanımlanmasını, tedavi protokolünün oluşturulmasını güçleştiren; tedaviye yetersiz yanıtta ya da sık tekrarlayıcı tablolardan, hastalığın şiddetinden

sorumlu çok önemli bir etken olabilir.

Hızlı döngülülük, karma dönem ve kayma, aynı zamanda, iki uçlu bozukluğun şiddet göstergeleri olarak da yorumlanabilir (10). Nitekim psikotik bulgu, hem çalışmamızda hem literatürde, geç başlangıçlı olgular arasında, geç başlangıçlı olmayan olgularda olduğundan daha sık bildirilmektedir (15,18,20). Çalışmamızda geç başlangıçlı olgularda mevsimsellik de, geç başlangıçlı olmayan olgularda olduğundan daha sık bulunmuştur. Literatürde, geç başlangıçlı olgularda mevsimsellik ile ilgili bir bildirim bulunmadığı gibi, Goikolea ve arkadaşları (22), mevsimsel özellik gösteren ve göstermeyen olguları karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki grup arasında başlangıç yaşı yönünden bir fark saptamamışlardır. Bu sonuçlar çelişkili olmakla birlikte, mevsimselliğin epizot şiddetini ağırlaştırıcı ve süresini uzatan bir özellik olduğu göz önünde tutulduğunda, geç başlangıçlı olgularda daha sık bulunması daha anlaşılır olacaktır. Öyle ki, ileri yaşta ortaya çıkan mani ve depresyon, sıklıkla hastaneye yatışı gerektirir şiddettedir (3). İki uçlu bozukluğun ileri yaştaki ilk atağında daha fazla bilişsel bozulma, inatçı belirti ve bulgular mevcuttur.

Çalışmamızda geç başlangıçlı iki uçlu olgularda psikiyatrik eştani, diğer olgulardakinden daha az bulunmuştur. Bu eştanılar, sıklıkla, anksiyete bozuklukları ve madde kullanım bozukluklarıydı. Bu bulgumuz, Schürhoff ve arkadaşlarının (20) erken başlangıçlı olgularda çok daha sık gözledikleri panik bozukluk eştanısıyla uyumludur. Sonuçlarımız, Akiskal'ın (1) vurguladığı, erken adolesan çağda ya da çocukluk çağında başlangıç gösteren iki uçlu olgularda madde kullanımı eştanısının daha fazla olduğu bilgisiyle de örtüşmektedir. Erken başlangıçlı olgularda psikiyatrik eştanının daha yaygın görülmesi, hastalığın fenomenolojik olarak bir alt tip görünümü olabileceği gibi, genel olarak, madde kullanım bozukluklarının adolesan çağda ve erken erişkinlik döneminde daha fazla görülüyor olmasının iki uçlu bozukluğa özgün olmayan bir yansıması olarak da değerlendirilebilir.

Çalışmamızda, ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün, geç başlangıçlı olan ve olmayan iki uçlu olgular arasında farklı bulunmaması; erken başlangıçlı olgularda sıklıkla bulunduğundan yola çıkarak, pozitif aile öyküsünün geç başlangıçlı olgularda daha nadir olabileceğini

öngören Todd'un (23) düşüncesinden çok, öyle olmadığını ileri süren Akiskal'inkiyle (1) uyumludur (24). Kuşkusuz, aile öyküsünün, geç başlangıçlı olgular arasında farklı bir alt tip yordayıcı olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini söyleyebilmek için, daha fazla hastayı içeren, geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer taraftan çalışmamızda, geç başlangıçlı iki uçlu olgularda hipertimik mizaç puanlarının daha yüksek bulunması yoruma açık bir bulgudur. Şöyle ki, iki uçlu bozuklukta hipertimik mizaç için bulunan yaygınlık oranı, ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzer olarak, sağlıklı popülasyonda (9,25) ve tek uçlu bozukluklarda (26,27) bildirilenin çok üzerindedir. Buna ek olarak, hipertimik mizacı olanlarda manik kaymanın daha sık olduğu gösterilmiştir (28). Siklotimik ve hipertimik mizaç Akiskal'a göre, iki uçlu spektrumda, hastalığın eşik altı görünümü olarak yer almaktadır ve iki uçlu bozuklukla birlikte kalıtılmaktadır. Geç başlangıçlı olgulardaki yüksek hipertimik mizaç puanları, bu olgularda iki uçlu bozukluk için, ailesel olabilecek bir yatkınlık göstergesi olarak yorumlanabilir.

İki uçlu bozukluklar yelpazesi, atipik ve kompleks olgular için terapötik yararlılıklar sunmaktadır. Literatürde, iki uçlu bozukluk ve demans için çeşitli birliklilikler ve patofizyolojik ortaklıklar tanımlanmaktadır. Ancak bu tanımlamalar klinik düzeyde yetersizdir. Çünkü, belirli bir dereceye kadar duygudurum düzensizliği, demanslı olgularda zaten gözlenmektedir. İkincil depresif durumlar da sıktır. Ek olarak, demansın davranışsal komplikasyonları da olağan durumlardır. Ng ve arkadaşları (24), geç başlangıçlı duygudurum bozukluğu ve bağlantılı davranış sorunları olan ve iki uçlu bozukluk ile bilişsel bozukluğun başlangıcının kesin olarak ayırt edildiği on olguluk serilerinde, en çok karma dönemler gözlediklerini bildirmişlerdir. Bu olguların tümü hastalık öncesi siklotimik, hipertimik ya da iritabl mizaç yapısındadır. Sıklıkla aile öyküleri pozitifdir. Bu olgularda, sıklıkla dirençli olan ve antidepresan ya da asetilkolin esteraz inhibitörleri ile kötüleşen belirtiler, duygudurum dengeleyici ve atipik antipsikotiklere iyi yanıt vermektedir. Duygudurumdaki iyileşme, bilişsel işlevlerdeki düzelme ile paralellik göstermektedir. Bilişsel bozulması ya da bilişsel işlevlerde azalması olan olgularda ortaya çıkan duygudurum düzensizliğine, "geç başlangıçlı iki uçlu

spektrum bozukluğu- iki uçlu bozukluk tip VI" adını vermişlerdir. Demans ya da başka bir bilişsel bozulma ve böyle bir durumda kullanılan antidepresan ya da antidepresan ilaçlar, bazı olgularda gizil iki uçluluğu şiddetlendirebilmektedir. Bu olgularda hastalık öncesi mizaç yapısını ve aile öyküsünü değerlendirmek, tedavi seçiminde çok yararlı olabilir. Çalışmamızda, özellikle geç başlangıçlı olgular arasında bekleneceğinin aksine, demans eşanlı olgu yer almamaktadır.

Çalışmamızda iki uçlu olguların geriye dönük olarak tespit edilip, kesitsel olarak değerlendirilmiş olması önemli bir sınırlılıktır. Bu çalışmanın sınırlılıklarından biri de, geç başlangıçlı olgu sayısının, geç başlangıçlı olmayanlarınkinden düşük olmasıdır. Bu durum, tip 1 hata payını artırmaktadır. Ayrıca, geç başlangıç sınırı olarak 40 yaşın kabul edilmesi, ancak, literatürde bu sınırın değişkenlik göstermesi ve geç başlangıç sınırı olarak kabul edilen 40 yaşın bu aralığın alt sınırında yer alması, elde edilen bulguların yorumlanmasında bir karışıklığa ya da eksikliğe neden olmuş olabilir. Geç başlangıç için yaş sınırının daha yüksek tutulduğu ve geç başlangıçlı olguların daha yüksek sayılarla temsil edildiği geniş

örneklemli çalışmalar planlanmalıdır. Buna ek olarak, geç başlangıçlı iki uçlu bozukluk ve bedensel hastalık eşanlı olguların, geç başlangıçlı olmayan iki uçlu bozukluğu olanlarla karşılaştırıldığı ileri dönük klinik çalışmalara ve bedensel hastalıklar ile iki uçlu bozukluğun etiolojisinde olası ortaklıkları test eden yeni çalışma desenlerine de ihtiyaç vardır. Diğer taraftan, çalışmamız, ülkemizde, geç başlangıçlı iki uçlu olguları geç başlangıçlı olmayanlarla karşılaştıran ilk çalışmadır. Başlangıç yaşı iki uçlu bozuklukta, farklı alt tipleri belirlemede, hastalığın farklı klinik gidişlerini ve eştanıları öngörmeye önemli bir belirleyen olarak değerlendirilmektedir (10). Çalışmamızın sonuçlarına göre, psikotik bulgulu dönem, karma dönem, hızlı döngülülük, mevsimsellik, antidepresan ile kayma, bedensel hastalık eştanısı, ailede bedensel hastalık öyküsü bakımından, geç başlangıçlı iki uçlu olgularla geç başlangıçlı olmayan iki uçlu olgular farklılık göstermektedir. Özellikle geç başlangıçlı olgularda daha sık bulunduğu saptanan hipertansiyon, diyabet ve serebrovasküler patolojiler, bu olgularda dikkatle incelenmeli, ayrıntılı bir genel tıbbi durum değerlendirmesinin gerekliliği göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Akiskal HS. The bipolar spectrum: research and clinical perspectives. *Encephale* 1995; 6:3-11.
2. Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4:347-364.
3. Shulman KI, Herrmann N. Bipolar disorder in old age. *Can Fam Physician* 1999; 45:1229-1237.
4. Benazzi F. Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:86-93.
5. Lopez JD, Arauxo A, Paramo M. Late onset bipolar disorder: following right thalamic injury. *Acta Eur Psychiatry* 2009; 37: 233-235.
6. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
7. Özerdem A, Yazıcı O, Oral ET and the Mood Disorders Study Group Psychiatric Association of Turkey. Establishment of a registry program for bipolar illness in Turkey. *International Society of Affective Disorders 2nd Biennial Conference-Cancun, Mexico. J Affective Disord* 2004; 78 (Suppl.1): 86.
8. Akiskal HS, Akiskal KK. TEMPS: Temperament evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *J Affect Disord* 2005; 85:1-2.
9. Vahip S, Kesebir S, Alkan M, Yazıcı O, Akiskal KK, Akiskal HS. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005; 85:113-25.
10. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990.
11. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:393-396.
12. Benazzi F. Gender differences in bipolar II and unipolar depressed outpatients: a 557-case study. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11:55-59.
13. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr* 2002; 14:311-322.
14. Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord* 1998; 49:189-193.

15. Benazzi F. Early-onset versus late-onset atypical depression: unipolar and bipolar II. *J Affect Disord* 2000; 61:95-99.
16. Wylie ME, Mulsant BH, Pollock BG, Sweet RA, Zubenko GS, Begley AE, Gregor M, Frank E, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ. Age at onset in geriatric bipolar disorder. Effects on clinical presentation and treatment outcomes in an inpatient sample. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7:77-83.
17. Lieberman DZ, Massey SH, Goodwin FK. The role of gender in single vs married individuals with Bipolar Disorders. *Compr Psychiatry* 2010, 51: 380-385.
18. Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA; EMBLEM Advisory Board. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord* 2009; 116:176-183.
19. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: A critical review. *Bipolar Disord* 2004; 6:343-367.
20. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, Leboyer M. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000; 58:215-221.
21. Ortiz A, Bradler K, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, O'Donovan C, Hajek T, Alda M. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011; 188:34-39.
22. Goikolea JM, Colom F, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, Vieta E. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med* 2007; 37:1595-1599.
23. Todd RD. Genetics of early onset bipolar affective disorder: are we making progress? *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4:141-145.
24. Ng B, Camacho A, Lara DR, Brunstein MG, Pinto OC, Akiskal HS. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? *J Affect Disord* 2008; 107:307-315.
25. Placidi GF, Signoretta S, Liguori A, Gervasi R, Maremmani I, Akiskal HS. The semi-structured affective temperament interview (TEMPS-I). Reliability and psychometric properties in 1010 14-26-year old students. *J Affect Disord* 1998; 47:1-10.
26. Cassano GB, Akiskal HS, Musetti L, Perugi G, Soriani A, Mignani V. Psychopathology, temperament, and past course in primary major depressions. 2. Toward a redefinition of bipolarity with a new semistructured interview for depression. *Psychopathology* 1989; 22:278-288.
27. Hecht H, van Calker D, Spraul G, Bohus M, Wark HJ, Berger M, von Zerssen D. Premorbid personality in patients with uni- and bipolar affective disorders and controls: assessment by the Biographical Personality Interview (BPI). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247:23-30.
28. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. The relationship of affective temperament and clinical features in bipolar disorder. *Türk Psikiyatri Derg* 2005; 16:164-169.