

Bipolar Duygulanım Bozukluklarında Hızlı Döngülü Kavramı

Aytül GÜRSU HARİRİ *, Gülcan UZUNER ÖZER **

ÖZET

Psikiyatrik hastalıklar içinde, Bipolar Duygulanım Bozuklukları'nın tedavisi oldukça yüzdürücü sonuçlar verse de, ne yazık ki hızlı döngülü tipleri klinisyenlerin hala önemli bir sorunu olmayı sürdürmektedir.

Bipolar Duygulanım Bozukluğu'nun bu hızlı döngülü formu, hem tedaviye dirençlidir hem de prognozu oldukça kötüdür. Diğer yandan, hastanın genel yaşantısını olumsuz etkileyerek ciddi düzeyde sosyal yıkıma ve yeti yetimine sebep olmakta ve beraberinde çoğu zaman hastayı olduğu kadar, hasta yakınlarını ve tedavi ekibini de çaresiz bırakabilmektedir. Hızlı döngülü kavramı için çeşitli açıklamalar yapılmış, beraberinde tedavisi açısından standart yaklaşımların dışında birçok alternatif tedaviler ileriye sürülmüş olmasına rağmen, halen tam bir sonuca varılamamıştır.

Bu yazıda, hepimizin yakından tanıdığı hızlı döngülü kavramını tekrar gözden geçirerek, konu ile ilgili son gelişmeleri de literatür örnekleriyle aktarmaya çalıştık.

Anahtar kelimeler: Bipolarite, hızlı döngü, kronik mani, duygulanım bozukluğu tedavisi, Lityum, mizaç stabilizasyonu

Düşünen Adam; 2001, 14(1): 17-23

SUMMARY

Even though bipolar affective disorders are properly treated, the rapid cycle of these disorders become the predominant problem for the psychiatrists. The psychiatrists and the medical team must on one hand evaluate the prognosis because of the disorder showing resistance to the treatment; on the other hand, the disorder causes serious social defects on the patients life-style and an important loss of his mental capacity which in return causes of hopeless feeling for the family and treatment team.

Also we reviewed the concepts of the theory of rapid cycle, and in our literature we attempted to up grade the last findings for this disorder.

Key words: Bipolarity, rapid cycle, kronicity of the mania, treatment of the affective disorders, Lithium, mood stabilisation.

GİRİŞ

Uzunlamasına takip çalışmalarına göre manik atakların % 15'i tam şifa, % 45'i multibl relapslar sonrasında iyileşme, % 30'u kısmi iyileşme, % 10'u ise

kronikleşme göstermektedir. Bu rakamlar çeşitli çalışmalarda ⁽¹⁻⁴⁾ farklılık gösterse de, ortak sonuç Bipolar Tip I bozukluğun yaklaşık 1/3'ünün kronik semptomlar gösterdiği ve hastayı ciddi sosyal yıkıma götürdüğü yönündedir.

* BRSHH 4. Psikiyatri Birimi Başasistanı, Uz. Dr., ** Kocaeli Üniv. Medikosozyal Birimi, Uz. Dr.

Tablo 1. Hızlı döngülü bipolar bozukluk alt tipleri.

1. Görülme zamanına göre

- Erken başlangıçlı
- Geç başlangıçlı

2. Nedene göre

- Kendiliğinden
- Dış etkenler ile (örn: TAD)

3. Döngü uzunluğuna göre

- Klasik hızlı döngülü (1 yılda 4 ya da fazla atak)
- Ultra hızlı döngülü (en az 48 saat en fazla 1 hafta içerisinde bir uçtan diğer uca geçiş yapan ataklar)
- Ultra ultra (ultradien) hızlı döngülü (24 saatten kısa sürelerde bir uçtan diğer uca geçiş yapan ataklar)

1804'den itibaren Bipolar Duygulanım Bozuklukları'nda hızlı döngüden söz edilmeye başlanmışsa da, esas olarak 1960'lardan sonra hızlı döngülü vakalar bildirilmiş ve ilk olarak 1974'de Dunner ve Fiewe, hızlı döngüyü "bir yıl içerisinde en az 4 atak geçirilmesi" şeklinde tanımlamışlardır (2). 1988'de ise Kramlinger ve Post, "ultra ve ultra ultra (ultradien) hızlı döngülü" şeklinde bir derecelendirme yapmışlardır (3) (Tablo 1). 1994'de yayınlanan DSM IV'de ise hızlı döngülü kavramı şöyle tarif edilmiştir: "Bipolar I ve Bipolar II bozukluğuna uygulanabilir. Hızlı döngülü bipolar bozukluğun en önemli özelliği, bozukluğun önceki 12 ayda majör depresif, manik, mikst ya da hipomanik atak tanı ölçütlerini karşılayan en az 4 duyu durum atağı geçirilmesidir. Atakların ya en az 2 ay süren kısmi ya da tam iyilik dönemiyle ya da karşı uçtaki bir atağa kayma ile birbirinden ayrılması gerekir. Manik, mikst ve hipomanik atakların aynı uca yer aldığı kabul edilir" (5).

Tüm bipolar hastaları ele aldığımızda sadece % 50'sinin Lityum'a yanıt verdiği, en fazla da % 60-70 oranında yanıt görüldüğü belirtilmekte ve yine tüm yayınlarında (1-4,6) Lityum'a az yanıt veren 4 durumdan söz edilmektedir: 1. Disforik mani, 2. Mikst durumlar, 3. Hızlı döngü, 4. Madde bağımlılığı

Tüm bipolar hastaların % 16-67'nün mist episod geçirdiği; bunların da, sadece % 30-40'ının Lityum'a yanıt verebildiği bildirilmektedir. Yine, tüm bipolar hastaların % 13-20 arası hızlı döngülü olduğu; bunların da, sadece % 20-30'unun Lityum'a yanıt verdiği; fakat, tedaviye dirençli olguların tümü ele alındığında, bunların % 37'sinin hızlı döngülü olduğu söylenmektedir (3,4,6).

Prognoz çalışmalarında, tüm bipolar hastalar arasında kötü prognozlu olanların % 77'sinin hızlı döngülü olduğu belirlenmiştir (3). Bu kötü prognozlu hızlı döngülülerin de bir kısmının, zaman zaman normal döngü gösterebildikleri; kimisinin kendiliğinden durduğu; çoğunluğunun ise gittikçe daha hızlanarak sürgit bir seyir gösterdiği bildiriliyor (3,4,7).

Kronik seyirli mani son yayınlarda (3,6,7), en az 2 yıl süreyle hiç remisyonuz ya da en fazla 3 haftalık çok kısa remisyonlarla seyreden, kronik manik semptomların yanısıra, duygularda ve davranışlarda stereotipi, entellektüel kapasitede ve üretkenlikte belirgin azalma, sosyal ilişki ve becerilerde bozulma, işlevsellikte düşüş ile giden bir süreç olarak tarif ediliyor. En az 2 yıllık remisyonuz dönem sınırlaması getirilmeden önce yapılan çalışmalarda, kronikleşme oranı % 25'den fazla olarak bulunmuşken; bu sınırlamadan sonra bu oran, % 6-18 arasında belirlenmiştir. Çeşitli yayınlarda (1-4,6) hızlı döngünün yanısıra mikst atakların da tedaviye direnç göstermeye meyilli olmaları nedeniyle kronikleşme riskini diğer tip episodlara göre daha fazla taşıdığı belirtilmiştir.

Hızlı döngü risk faktörleri: Kraepelin (1921) manik-depresif hastalığı sadece tarif etmek ve şizofreniden ayırd etmekle kalmamış; aynı zamanda, hastalığın uzunlamasına seyrine dikkat çekmiştir. Özellikle psikostresör faktörlerin spontan olarak bir atağın başlamasına neden olabileceği gibi, tedaviye rağmen döngüyü hızlandırabileceğini belirtmiş ve böyle durumlarda tedaviye direnç ihtimali üzerinde durmuştur (4).

Hızlı döngü ile ilgili yapılan çalışmalarda en çok üzerinde durulan konulardan birisi de, bizzat tedavisinin kendisidir. Hızlı döngünün, Lityum tedavisine direncin ya da maninin ortaya çıkmasından öncelikle sorumlu tutulan ilaçlar, trisiklik antidepresanlar (TAD) ile nöroleptiklerdir (6). Çeşitli çalışmalarda, TAD ile kayma (switch) oranının % 25-35 olduğu bildirilmiştir. Rouillon, Wehr, Godwin, Kukopulos gibi yazarlar antidepresanların hızlı döngüye, kontinü sıklusa ve kronikleşmeye sebebiyet verdiğini; ayrıca bu durumun da, hemen daima Lityum tedavisine direnç ile birlikte görüldüğünü ısrarla vurgulamışlardır (3,6-9).

Psikotik özellikli ataklarda da Lityum'a yanıtın az

olmasından yola çıkarak, tipik antipsikotiklerin hızlı döngüye neden olduğu iddia edilmiştir. Hızlı döngüye neden olduğu düşünülen bir diğer durum da, ilk atak depresyon, ardından mani ve sonra iyilik dönemi gösteren D-M-I grubu hastalardır (3). Bu grupta Lityum'a yanıtın daha az olduğu ve hızlı döngü riskinin arttığını bildiren çalışmalar vardır (9,10). Bir diğer ilginç bulgu da, D-M-I şeklinde seyredip, daha sonra hızlı döngülü hal alanlarda Karbamazepin yanıtının da az olmasıdır (3).

Yine bazı yayınlarda (2,4,12) tiroid eksen bozukluklarının hızlı döngüye neden olduğu; bunun da, sıklıkla Lityum'un antitiroid etkisi ile ortaya çıktığı; bu nedenle hızlı döngülü ve Lityum'a dirençli olgularda tiroid hormon replasmanının alternatif tedavi olabileceği belirtilmektedir.

Hızlı döngünün kadınlarda daha fazla görülmesini bazı araştırmacılar, kadınların lityumun antitiroid etkisine daha fazla duyarlı olmasına bağlamışlardır. Kadın cinsiyetinin hızlı döngü için risk faktörü olmasının Östrojen'e bağlı olduğuna ve postmenapozal dönemde Östrojen kullanan bipolar kadınlarda hızlı döngü sıklığının arttığına dair kanıtlar elde edilmiştir (4,12,13).

Hastalığın geç yaşlarda başlamasının da hızlı döngüye neden olduğu ileri sürülmüşse de, bu konuda yapılmış değişik çalışmalarda (3,8,9,13) birbirini desteklemeyen bulgular elde edilmiştir. Yaşın ilerlemesiyle mikst atakların arttığı ve bunların da hızlı döngüye neden olduğu ileri sürülmüşse de, son atakların mikst tipte olmasının mı hızlı döngüyü oluşturduğu, yoksa hızlı döngüye neden olan diğer risk faktörlerinin mi atak tipini mikst hale dönüştürdüğü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Mikst epizod ile hızlı döngü arasında yakın ilişki bulunduğunu düşündüren nedenler şunlar olabilir:

1. Mikst epizodların genelde hastalığın ileri dönemlerinde görülüyor olması,
2. Mikst epizodlar ile ultra ve ultradien hızlı döngülü arasında ayırıcı tam yapılmasının güç olması,
3. Mikst epizodların tıpkı hızlı döngülü gibi kötü prognoz kriterlerinden sayılması,
4. Her ikisinin de Lityum tedavisine kötü, antikonvülsan tedaviye kısmen iyi yanıt veriyor olması.

Siproheptadin ile maniye kayma olduğu; Pribedil ile 1 olguda hızlı döngü geliştiği; L-dopa'nın döngü aralığını kısalttığı; nonselektif MAOI'lerin MAO-B inhibisyonuyla maniye kayma ve döngü aralığında azalma yaptıkları; uzun süreli steroid kullanımıyla ve östrojen replasmanıya da döngüde hızlanma olduğunu bildiren yayınların (3,10,11,13) yanısıra, Lityum'un bizzat kendisinin antitiroid etki ve nefrojenik diabetes insipidusa neden olarak direnç gelişmesine ve dolayısıyla hızlı döngüye neden olabileceğini ileri süren yayınlar bulunmaktadır (7,8,14).

Genel tıbbi durumlardan, özellikle multipl skleroz, neoplazmalar, bazı kronik ya da ağır enfeksiyonlar, subaracnoid kanamalar, posttravmatik ensefalopati, infarktlar, epilepsi (özellikle de kompleks parsiyel nöbetler) hızlı döngü için birer risk faktörü olarak kabul edilmektedirler (3,4,6).

Aile öyküsü bakımından yapılan çeşitli çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar elde edilmişse de, bütün bu çalışmaların ortak yanı hızlı döngü için kalıtsal bir geçiş modelinin gösterilememiş olmasıdır.

Premorbid kişilik özellikleri üzerine de çalışılmış; özellikle Kukopulos ve ark.'nın 1983'de yaptıkları bir çalışmada, hızlı döngülülerin % 44'ünün siklotimik, % 44'ünün hipertimik, % 5'inin distimik, % 7'sinin ise normotimik oldukları belirtilmiştir. Aynı çalışmada başlangıçtan itibaren hızlı döngüye girenlerin premorbid olarak siklotimik, sonradan hızlı döngüye girenlerin ise premorbid olarak hipertimik kişilik özelliklerini gösterdikleri saptanmıştır (6).

Oluş Mekanizmaları: Hızlı döngünün nasıl oluştuğu üzerine birçok biyolojik açıklamalar yapılmış olup, burada en çok üzerinde durulan birkaç hipoteze kısaca göz atmak istiyoruz (Tablo 2).

1. Hızlı döngünün limbik sistemindeki nöbet aktivitesi ile ilişkili olabileceği ve bu döngülerin kompleks parsiyel epilepsi ile örtülmüş olabileceği ileri sürülmüştür (6).

2. Feniletilamin atılımındaki yükselmenin bipolar hastaların bir alt grubunda gün içinde değişen hızlı mizaç dalgalanmalarıyla birlikte görüldüğüdür. Bu nedenle Feniletilamin'in Noradrenalin ve Dopamin salınımını ve aynı zamanda postsinaptik reseptör du-

Tablo 2. Hızlı döngü oluşumuna dair hipotezler.

1. Limbik sistemdeki nöbet aktivitesi
 - Kompleks parsiyel nöbetler
2. BOS'ta fenilettilamin artışı
 - NE ve DA salınımindaki artış
 - Postsinaptik reseptör duyarlılığında artış
3. Davranışsal duyarlılaşma
4. Kindling hipotezi

yarlılığını arttırdığı düşünülmüştür. Çünkü, ani olarak noradrenerjik aktivitedeki artışın depresyondan maniyeye kaymaya (switch) neden olduğu bilinmektedir (3,6).

3. Diğer bir oluş mekanizması da davranışsal duyarlılaşmadır. Duygulanım bozukluklu hastaların açık ve potansiyel stresörlere karşı psikolojik tepki göstermeye çok daha yatkın oldukları bilinir. Bu tepkilerin mizaç kaymalarına ya da hastalığın tetiklenmesine neden olabileceği; benzer stresörler ve bunlara verilen tepkiler şeklinde psikomotor uyarıların yinelenmesinde aynı doz uyarana karşı her defasında daha fazla davranışsal yanıt gözleneceği ileri sürülmektedir. Buna davranışsal duyarlılaşma denmektedir (10).

4. Ateşlenme (Kindling) modeli: Beynin belli bir bölgesi tekrar tekrar uyarıldığında, uyarılma eşiği giderek düşer ve bu beynin diğer bölgelerine de yayılır. Sonraki uyarılarda eşik düştüğünden bu uyarılar başlangıç için eşik altı bir uyarı niteliğindeyken, eğer uyarılma belli aralarla ve yeterince uzun süre tekrarlanırsa, artık dışardan herhangi bir uyarı gelmesizin kendiliğinden nöbetler ortaya çıkabilir. Ateşlenme, duysal ve limbik bölgeler arasında güçlü bağlantılar yarattığı için bu yolla davranışsal patoloji de gözlenir. Burada, tekrar tekrar aynı uyarının gelmesiyle ataklar arası sürenin kısaldığı; yani, yeni bir atağın ortaya çıkmasının kolaylaştığı ve belli bir aşamadan sonra hiçbir faktör olmaksızın atağın tetiklendiği; böylece hızlı döngünün oluştuğu düşünülmektedir (3,6,10).

Hızlı Döngülü Bipolar Bozukluklarda Prognoz

- Hızlı döngülü olanlar, olmayanlara göre daha kötü

Tablo 3. Hızlı döngüde Lityum'a alternatif tedaviler.

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Antikonvülsanlar <ul style="list-style-type: none"> - Karbamazepin - Valproik asit - Klonozepam - Difenilhidantoin | 6. Kolinergik ajanlar <ul style="list-style-type: none"> - Fizostigmin |
| 2. Ca-kanal blokerleri <ul style="list-style-type: none"> - Verapamil - Nimodipin | 7. Tiroid hormonu |
| 3. B-blokerler <ul style="list-style-type: none"> - Propranolol | 8. Selektif MAO-A İnhibitörü <ul style="list-style-type: none"> - Clorgylin - Moklobemid |
| 4. Atipik antipsikotikler | 9. Uyku deprivasyonu |
| 5. Santral alfa 2 agonisti <ul style="list-style-type: none"> - Clonidin | 10. Serotonergik ajanlar <ul style="list-style-type: none"> - L Triptofan |
| | 11. Elektrokonvülsif terapi |

gidışlidir. Kötü prognoz gösteren bipolar olguların % 78,6'sı hızlı döngülüdür. İyi prognozuların ise sadece % 18,2'sinin hızlı döngülü olduğu saptanmıştır (2,3).

- Genelde, tek başına Lityum tedavisine yanıtızdır. Hızlı döngülülerin sadece % 20-30'u Li'a yanıt verilmektedir (3,4,8,10).

- Tek başına Karbamazepin'e yanıtızdır veya çok az yanıt verebilir (10,11,14).

- Hızlı döngülü zaman zaman normal döngülü hal alıp, sonra tekrar hızlanabilir. Kimisi kendiliğinden durabilirse de, çoğunluğu gittikçe daha hızlı döngülü (ultra veya ultradien) hal alır (3,4).

Hızlı Döngülü Tedavisi: Her ne kadar Lityum'a yüksek oranda direnç gösterdiği bilinse de (10), hızlı döngülülerin başlangıçta Lityum tedavisine alınması (% 20-30), yanıt alınmadığı takdirde alternatif tedavilere geçilmesi gerektiği kabul ediliyor (Tablo 3).

Antikonvülsan İlaçlar: Okuma, hızlı döngülü olguların % 78'inin Karbamazepin'e (CBZ) yanıt verdiğini; Joyce, bu oranın % 83 olduğunu; Post ve ark. ise, CBZ'in tek başına kullanımında bile atak sayısını % 63 oranında azalttığını bildirmişlerdir (3,6,10,13). Ancak hızlı döngülülerin tekbaşına Li tedavisine yanıtızsız olduğu kadar, tek başına CBZ tedavisine de yanıtızsız olabileceği görüşü güncellik kazanmaktadır (12,13). Disforik mani ya da mikst ataklarda, ağır seyirli bipolar hastalarda, hızlı döngülü olan ya da kronikleşenlerde CBZ+Li ya da CBZ+Valproat kom-

binasyonunun etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (13,14). Ancak, bu son kombinasyonda Valproat, CBZ'inin plazma proteinlerine bağlanmasını etkiler. Bundan dolayı, CBZ dozu yüksek, Valproat dozu ise düşük tutulmalıdır.

Tek başına valproat, akut mani tedavisinde etkin bulunmuşsa da, profilakside ve özellikle hızlı döngülü durumlarda Li veya diğer bir antikonvülsan ilaç ile kombinasyonu daha yararlı bulunmuştur (11-14). Valproat'ın Li'a CBZ'e ve Li+CBZ kombinasyonuna dirençli olgularda mutlaka denemesi gerektiği; böyle durumlarda günlük 1500 mg normal dozunun aşılabileceği ve bazen 5000 mg/gün dozuna kadar çıkmak gerekebileceği belirtilmektedir (3,13,14). Literatürde Li'a dirençli hızlı döngülü bipolar tip I bozuklukta, disforik manide, organik hallere bağlı duygudurum bozukluklarında ve özellikle de uyku bozukluğu ön planda olan, geç başlangıçlı, atak süresi kısa olan hastalarda Valproat'a yanıtın çok daha iyi (% 60 oranında) olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (13,14).

Hızlı döngülülerde kullanılabileceği düşünülen Klonazepam'ın özellikle sedasyon gerektiren hastalarda denenebileceği; ancak, profilaktik olarak hızlı tolerans gelişmesi ve kesildiğinde manik ya da hipomanik atak ortaya çıkmasına sebebiyet verdiği için sınırlı kullanılabileceği bildirilmiştir (3,10). Diğer bir antikonvülsan olan Difenilhidantoin ile birkaç olgu sunumu dışında kontrollü bir çalışma yoktur (3). Son zamanlarda fenitriazin grubu bir anti epileptik olan Lomotrigin, özellikle hızlı döngülü ve mikst epizodlarda önerilmektedir (9). Bu ilacın -nöronal inaktivasyonu sağlamak için- sodyum kanallarını etkileyerek hızlı stimülasyonu inhibe ettiği; yani, ateşlenme (kindling) hızını düşürdüğü ileri sürülüyor (9).

Kalsiyum-Kanal Blokerleri: Bipolar hastalarda hücre içi kalsiyum (Ca) düzeyinde değişiklik olduğunun saptanması üzerine gündeme gelen Ca-kanal blokerlerinden, öncelikle Verapamil önerilmiştir. Ancak, yağda çözünen ve merkezi etkileri daha fazla olan Nimodipin ile son yayınlarda Li'a dirençli olgularda, özellikle ultra ve ultradien hızlı döngülü hastalarda iyi yanıt alındığına dair bilgiler vardır (3,8,11). Li, CBZ ve Valproat'a ya da bunların kombinasyonlarına dirençli olgularda özellikle Verapamil önerilmektedir. Fakat ciddi ilaç etkileşimi ne-

deniyle bu droglar ile hiçbir şekilde kombine kullanılmaması gerekmektedir. Örneğin; Li+Verapamil kombinasyonunda nörotoksisite, diskinezi ve bradikardi gibi yan etkiler görülmüştür (1-3,11).

Beta Blokerler: Pindelol (Visken), Propranolol (Dideral) gibi beta-adrenejik blokerler, 5-HT IA antagonist etki de gösterirler. Bu yolla antidepresan etkinlik ortaya çıkar. Çeşitli vaka bildirimlerinde bu drogların depresyon, mani, şizofreni ve genelleşmiş anksiyete bozukluklarında kullanılabileceği bildirilmesine ve özellikle Propranolol'un mizaç stabilizasyonunda alternatif terapilerden biri olarak önerilmesine rağmen, hızlı döngülü için birkaç olgu sunumu dışında çalışma yoktur (1-3). Üstelik, mani tedavisinde tek başına etkili olabilecek Propranolol dozu 1000 mg/gün gibi çok yüksek düzeyde olmalıdır ve bu dozda ciddi yan etkiler ortaya çıkacaktır (6,7,11).

Santral alfa 2 agonisti ve kolinomimetik ajanlar: Santral alfa 2 agonisti Klonidin ve kolinomimetik ajan Fizostigmin'in de nörotransmitterler üzerindeki etkileri nedeniyle antimanik özelliğinden söz edilmiş; bu nedenle hızlı döngülülerde önerilmiş; fakat, konuyla ilgili kesin veriler henüz elde edilmemiştir (2,3,6). Klonidin'in manide Li ve CBZ ile kullanıldığına sinerjistik etkiye sahip olduğu bilinmektedir (1,6,11).

Selektif monoaminoksidaz İnhibitörleri: Non-selektif MAOI'lerinin maniyi tetikledikleri ve dolayısıyla hastalık seyrini ağırlaştırdıklarını biliyoruz. Mani ve döngülerin uyarılmasıyla bağlantılı olduğu düşünülen enzimin MAO-B olması nedeniyle, selektif MAO-A blokerlerinin mani ve döngüler üzerine etkileri araştırılmış; Potter ve ark. tarafından 1982'de Clorgylin'in hem Lityum'a hem de diğer tedavi seçenekleri ve kombinasyonlarına yanıtız hızlı döngülü olgularda profilaktik etkinliği olduğu bildirilmiştir (3,6,11,12). Bundan yola çıkarak diğer selektif MAO-A inhibitörü olan Moclobemid üzerindeki çalışmalar halen sürmektedir.

Tiroid Hormonu: Li'a dirençli hızlı döngülü bipolar hastalarda tiroid hormon replasmanı ile iyi sonuçlar alındığına dair tek vakalık yayınlar mevcuttur (2,4,12). Bauer ve Whybrow'un 1988'de yaptıkları çalışmada, 11 hızlı döngülü ve Li'a yanıtız olguya tiroid hormonu eklenmesiyle 10'unda Li'a yanıtın sağ-

landığını bildirmişlerdir (12).

Serotonerjik ajanlar: Serotonerjik ajanlardan özellikle serotonin prekürsörü olan L-triptofan'ın hızlı döngülü bipolar bozuklukta etkili olduğunu ileri süren birkaç vakalık çalışma vardır. Örneğin: Chouinaf ve ark. Li+L triptofan kombinasyonu ile hem depresif hem de manik ataklarda profilaktik etki gördüğünü, Beitman ve Dunner ise, tek başına L-triptofanın etkin olduğunu bildirmişlerdir (2,3,6,11).

Atipik antipsikotikler: Hızlı döngü için risk faktörü olarak kabul edilmesine rağmen, tedavisi güç ve hızlı döngülü hastalarda antipsikotikler de denenmiştir. Fakat, tipik antipsikotikler uzunlamasına gözlem çalışmalarında saptanan düşük profilaktik etkinlikleri ve yüksek yan etki profilleri nedeniyle günümüzde hızlı döngülü bipolar bozukluk tedavisinde önerilmemektedir. Son yıllarda tipik antipsikotiklere yanıtız olgularda Klozapin kullanımı artmaktadır. Calabrese ve ark. (1991), Priviterd ve ark. (1993), Zarate ve ark. (1995), hızlı döngülü bipolar hastalarda Klozapin kullanımını araştırmışlar ve Klozapin'in özellikle psikotik belirtili, ağır ve hızlı döngülü bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (1,2,8,11,15,16).

Risperidon, Klozapin'in agranülositöz ve epilepsi gibi yan etkileri nedeniyle kontrendike olduğu durumlarda ikinci seçenek olarak önerilmişse de (15,16); Risperidon'un hipomani'yi indüklediğine dair sadece birkaç olgu sunumu mevcuttur. Bupropion kullanımından Haykal ve Akiskal 1990 yılında söz etmişler ve özellikle Li ile kombine edildiğinde duygudurum düzenleyici etkiyi potansiyalize ettiğini ileri sürmüşlerdir (1-3,11,13,15,16).

Uyku Deprivasyonu: Uyku yoksunluğu tedavisinin denendiği az sayıdaki çalışmaların -birkaçı hariç- hemen hepsinde olumlu yanıt alınmadığı belirtilmiştir (3).

Elektrokonvülsif terapi: Bipolar olgularda EKT'nin dirençli ve uzun süreli depresif atağı sonlandırmada ve profilaktik olarak idame EKT yoluyla remisyon sağlamada etkin olduğuna yönelik 1986-1988 yılları arasında birkaç çalışma yapılmışsa da, hızlı döngülü olgularda idame tedavi ile ilgili literatürde sadece 1 çalışma vardır. Vanella ve ark. 1995'de 7 hızlı dön-

gülü olguya 2 yıl süreyle idame EKT uygulamışlar ve olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (3).

Bazı yazarlar (2,4,11), EKT'nin hızlı döngülü vakalarda ilk seçenek olması gerektiğini vurgularken; diğer bir grup ise (1,3,8), tek başına ya da kombine kullanılan ilaçlara yanıtız vakalarda EKT'yi önermektedir.

Sonuç olarak, tüm alternatif tedavilerin yeterli doz ve sürede uygulanmasına karşın, yine de yanıtız kalan olgularda kabul edilen yaygın görüş, haftada 1 veya 2 kez idame EKT uygulanmasının yararlı olacağı şeklindedir. Bu yöntemde, farmakoterapiye ek olarak EKT uygulanmasını önerenlerin yanısıra (1,8), tek başına idame EKT uygulanmasının daha fazla yarar sağlayacağını ısrarla savunanlar da bulunmaktadır (2,11). Fakat, konu halen tartışma niteliğini sürdürmektedir.

Herşeyden önce, hızlı döngüye neden olabilecek risk faktörlerini (düzenli Lityum tedavisine rağmen yeni atak, Lityum'a bağlı hipotiroidi, tipik nöroleptikler ya da trisiklik antidepresanlar gibi psikotrop ajanlarla kayma (switch), postmenopozal östrojen kullanımı, mikst ataklar, D-M-İ grubu hastalar, geç başlangıçlı olgular, organik sendromlar gibi) çok iyi belirleyerek, yatkın olduğunu düşündüğümüz hastalarda hızlı döngü gelişimini önleyici tedavi yaklaşımına önem vermenin daha yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH: Principle and Practice of Psychopharmacotherapy: Copyright 1993 by Williams and Wilkins, Baltimore, s.359-390.
2. Dunner DI: Current Psychiatric Therapy: Copyright 1993 by WB Saunders Company s226-231, 255-260.
3. Akdeniz F: Hızlı Döngülü Bozukluk, Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, Kitap 3, Ocak 1997.
4. Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry Eighth Edition Copyright 1998 Wilkins and Wilkins Baltimore s.572.
5. APA DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition, APA Washington DC, 1994.
6. Post MR, Weis SRB: Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress Ed By Floyd E Bloom, David J Kupfer, New York, 1995. The Neurobiology of Treatment Resistant Mood Disorder s.1155-1168.
7. Kaplan HI, Sadock BJ: Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment Second Edition Copyright 1996 Williams and Wilkins Baltimore s.29, 68, 69, 73, 124,145, 164, 185, 186.
8. Marneros A, Tsuang MT: Affective and Schizoaffective Disorders: Similarities and Differences. Springer-Verlag Berlin Heidelberg s.267-271, 1990.

9. Colabrese JR: Lamotrigine in the Treatment of Bipolar Disorder. The Int J Neuropsychopharmacology Vol. 1 Suppl. 1 July 1998 (Abstracts from the XXI st CINP Congress, Glaskow 1998) s.37.
10. Post RM, Weiss SRB: Sensitization, kindling and anti-convulsants in mania. J Clin Psychiatry 50(Suppl 12):23-30, 1989.
11. Montgomery S: The treatment of bipolar disorder: Current limitations and future prospects. J Bipolar Disorder 1(1):20-21, 1997.
12. Bernstein JG: Handbook of Drug Therapy in Psychiatry: Third Edition, Copyright 1995 by Mosby-Year Book. Part 1 s.228-235.
13. Kora K: Duygudurum Bozuklukları I: Valproat ve Psi-

- kiyatride kullanımı Ed: Prof. Dr. Olcay Yazıcı, Format Matbaacılık Mart 1998, İstanbul, s.87.
14. Bowden CL: Valproat in the Treatment of Bipolar Affective Disorder. The Int Neuropsychopharmacology Vol.1 Suppl 1 July 1998 (Abstracts from the XXI st CINP Congress, Glaskow 1998) s.36.
15. Meltzer HY: Atypical Antipsychotic Drugs in the Treatment of Bipolar Affective Disorder. The Int J Neuropsychopharmacology Vol.1 Suppl 1 July 1998 (Abstracts from the XXI st CINP Congress, Glaskow 1998) s.36.
16. Goodnick PJ: Use of antipsychotic medications in treatment and prophylaxis of bipolar disorder. The Int J Neuropsychopharmacology Vol.1 Suppl 1. July 1998 (Abstracts from the XXI st CINP Congress, Glaskow 1998) s.38.

beciya