

İKİ UÇLU BOZUKLUK VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU: SİKLOTİMİK MIZAÇ YATKINLIK BELİRLEYİCİ MİDİR?

Substance Use Disorder and Bipolar Disorder: Is Cyclothymic Temperament Endophenotype?

Sermin Kesebir¹, Yasemin Şimşek², Ö. Ayhan Kalyoncu³

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı iki uçlu bozuklukta madde kullanım bozukluğu sıklığını, madde kullanım bozukluğu ektanisi olan ve olmayan olgular arasında siklotimik mizaç sıklığını ve madde kullanım bozukluğu ektanisinin iki uçlu bozukluğun klinik özellikleri üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmada birimizde en az bir yıldır ve düzenli olarak izlenen 100 iki uçlu bozukluk tanılı hasta değerlendirilmiştir. Olağan kontrolleri için polikliniğe başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, ataklar arası dönemde hastalar ardışık olarak çalışmaya alınmıştır. Bilgiler hasta, en az bir hasta yakını ve birime ait izlem dosyalarından elde edilmiştir. Her hastaya SCID-I Görüşmesi ve Memphis, Pisa, Paris ve San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi'nin Türkçe formu uygulanmıştır.

Bulgular: İki uçlu bozukluk tanılı olgular arasında yaşam boyu en az bir madde kullanım bozukluğu % 36 oranında bulunmuştur. Yaşamboyu ve şimdiki ektanlı olgularda siklotimik mizaç ($p < 0.001$ ve $p = 0.037$), geçiş ($p = 0.028$ ve $p = 0.035$) ve özkıym girişimi ($p = 0.045$ ve $p = 0.05$) daha sıktır. Yine ektanlı olgularda duygudurum bozukluğunun başlangıç yaşı daha erken ($p = 0.045$ ve $p = 0.042$), toplam atak sayısı daha fazla ($p = 0.027$ ve $p = 0.034$) ve manik atak süresi daha uzun ($p = 0.035$ ve $p = 0.042$) bulunmuştur. Siklotimik mizaç hem aile öyküsünde duygudurum bozukluğu olanlarda hem de aile öyküsünde madde kullanım bozukluğu olanlarda daha sık iken, madde kullanım bozukluğu olan ve olmayan iki uçlu bozukluklu olgular arasında aile öyküsü yönünden fark bulunmamaktadır.

Sonuç: Bu bulgular mizacın iki uçlu bozuklukta klinik geçerliliğinin ve öneminin olduğunu bir kez daha ortaya koymakta, siklotimik mizacın varlığında iki uçlu bozukluk ve madde kullanım bozukluk birlikteliğini bulunduran, ailesel ve genetik özellikler taşıyan olası bir alt grubun olduğuna dikkat çekmektedir. Böyle olgularda bütüncü bir anlayış ve yaklaşımın önemine vurgu yapılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mizaç, iki uçlu bozukluk, madde kullanım bozukluğu.

ABSTRACT

Objective: The aim of present study was to investigate the relationship of affective temperaments and substance use disorders in bipolar disorder. Testing the relationships with dominant phenomenological features and comorbid conditions would clarify the reliability and validity of temperamental descriptions.

Methods: A hundred patients with bipolar I or bipolar II disorder were recruited from consecutive admission and evaluated when euthymic. Temperaments were evaluated with TEMPS-A Turkish version. Information about characteristics of each patient's illness was obtained by using three main sources; interview with patient (SCID-I), interview with at least one close relative and patient records. We compared the clinical features between patients who have at least one comorbid lifetime substance use disorder and have not.

Results: 36 % patients with bipolar disorder also met DSM-IV criteria for at least one comorbid lifetime substance use disorders. Both lifetime and current comorbidity were associated with cyclothymic temperament ($p < 0.001$ and $p = 0.037$), earlier age at onset of affective symptoms and syndromal bipolar disorder ($p = 0.045$ and $p = 0.042$), switch ($p = 0.028$ and $p = 0.035$), suicid attempt ($p = 0.045$ and $p = 0.05$). Total numbers of episodes and duration of manic episodes were higher ($p = 0.027$ and $p = 0.034$) and longer ($p = 0.035$ and $p = 0.042$) in comorbid group than others. Cyclothymic temperament was associated with positive family history both affective disorder and substance use disorder but there were no differences in family history between bipolar patients with or without substance use disorder.

Conclusion: Bipolar spectrum disorders and addiction often co-occur and constitute reciprocal risk factors that the authors believe are best considered under a unitary perspective. These findings suggest that beyond the genetic basis and predisposing role in bipolar disorder, affective temperaments have significant clinical implications and importance. Provocatively, this findings suggest the hypothesis of a common familial-genetic diathesis for a subtype of bipolar disorder and substance abuse.

Key words: Temperament, bipolar disorder, substance use disorders.

¹ Uzm. Dr. Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

² Psikolog, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

³ Doç. Dr. Balıklı Rum Hastanesi Vakfı, Anadolu Klinikleri

GİRİŞ

Bağımlılık değişken sıklıkta ya da miktarda zorlan-tılı ve kontroldışı madde tüketimi ile başarısız bir uyum ve yıkımla giden davranışlar bütünüdür. Ergenlikte ve genç erişkinlikte pek çok etken madde kullanım kararını ve bağımlılık gelişimini etkilemektedir. İlk alım olasılıkla sosyal ve psikolojik etkenlerle olmaktadır. Günlük streslerle başa çıkmada maddenin yardımcı etkisi gibi psikolojik etkenler, bilinçdışı stres düzeyini azaltmaya yönelik psikodinamik etkenler, madde alımının ödül-lendirici etkilerini içeren davranışçı süreç ve madde-nin bireye tanıtımı gibi sosyokültürel özellikler madde kullanım kararını etkileyen ya da madde ile ilgili geçici bozukluklara katkıda bulunan etkenlerdir. Diğer yan-dan ağır ve yineleyici bağımlılık riskini artıran etkenler olasılıkla farklıdır.

Genetik ve çevresel etkenler arasındaki böyle bir ilişki birçok tıbbi ve psikiyatrik bozuklukta benzer şekil-dedir. Kalıtımın herhangi bir düzeyinde bir genetik par-ça ve bununla belirlenen özellikler söz konusudur (1) ve bu özelliklerin artması ya da azalması hastalık ris-kini artırabilmekte ya da azaltılabilmektedir. Bu genetik etkinin klinik örnekleme yansıması şöyledir: i) Bağımlı bireylerin yakınlarında bağımlı olma riski artmıştır (2). Bağımlılıkla ilgili problemlerin çokluğu, bağımlı akraba sayısı, esas bireydeki bağımlılığı şiddeti ve esas bireyle olan yakınlığın derecesi bu riskin belirleyicileridir (3). ii) Bağımlı bireyin aynı yumurta ikizi çocuklarında risk aynı yumurta ikizi olmayanlara göre artmıştır (2). Bu genetik değişkenliğin yüzde altmışını açıklamaktadır. iii) Bağımlı bireylerin evlatlık verilmiş çocuklarında risk artmıştır (2) oysa madde kullanımı ile ilişkili zorluklar çocuğun evlatlık olarak verildiği ailedeki bağımlılık so-runlarından etkilenmemektedir. Genetik etkiyi destek-leyen hayvan çalışmalarının sonuçlarına göre de belli bir madde tercih edilerek kullanılmakta, ortaya çıkan etki ve bu etkinin sonuçları da özgün olmaktadır (4). Bağımlı bireyler ya da bağımlı bireylerle sağlıklı kon-troller arasında yapılan moleküler genetik çalışmaları serotonin taşıyıcı gen, dopamin 2 reseptör geni, mus-karinik asetilkolin reseptör geni, gama amino bütirik asit A2 reseptör geni, mü-opioid reseptör geni için an-lamlı sonuçlar ortaya koymuştur (5).

Bağımlılık gelişim sürecinde genetik olarak kon-trol edilen üç mekanizmadan sözedilmektedir (6). Bunlardan ilki biokimyasal ve nörokimyasal belirleyici-lerdir. Alkol metabolize eden enzimleri kontrol eden genlerin özellikleri, aynı kan düzeylerinde bireylerin farklı işlevsellik göstermelerini sağlayan özellikler gibi (7). Genetik olarak kontrol edilen ve potansiyel olarak önemli ikinci mekanizma dürtüsel davranışla ilgilidir (6). Kişilik profilleri kullanılarak yapılan ve elektrofizyo-lojik ölçümlerin de dahil edildiği çalışmaların sonuçla-rına göre dürtüsel ve kurallara karşıt davranışın bağımlı bireyler arasında yaygınlığı yüksek, bağımlı bireylerin çocuklarında da azımsanmayacak orandadır (8). Bu-rada dürtüsellik tüm kötüye kullanımı olan maddeleri kapsamaktadır oysa maddelerin beyin üzerindeki biyo-

lojik özelliklerinin sonucu olan özgün etkileri vardır ve dürtüsel davranış bu özgün etki ile de ilişkilidir. Bu noktada mizaç kişilik özelliklerinin ötesinde biyolojik, özgün, göreceli değişmez ve kalıtlabilir bir parametre olarak iş görebilir.

Genetik olarak etkilenen ve bağımlılığa katkıda bulunan üçüncü mekanizma birkaç psikiyatrik bo-zukluğa birden yakınlık yaratan durumlarla kendini göstermektedir (6). Antisozyal kişilik bozukluğuna ek olarak, madde kullanım bozukluğuna genel yakınlı-ğın artması ile en yakından bağlantılı ve kendileri de genetik olarak belirlenen iki bozukluk şizofreni ve iki uçlu bozukluktur (9). Tüm psikiyatrik bozuklukların madde kullanım bozuklukları ile birlikte görülme risk oranları yüksektir, iki uçlu bozukluğun madde kulla-nım bozukluğu ile birlikte görülme risk oranı daha da yüksektir (10). İki uçlu bozukluk tanılı bireylerin %60'ı yaşamboyu bir madde kullanım bozukluğu tanısı al-maktadır. Ektanı oranları şimdiki zamanda % 48 olarak bildirilmektedir. Toplumdaki % 10-20' lik oranlar göz önüne alındığında bunun rastlantısal olmadığı açıktır. Bu birliktelik durumu tersinden de geçerlidir. İki uçlu bozukluk madde kullanım bozukluğu ile birlikte gö-rülme olasılığı en yüksek birinci eksen bozukluğudur (11). Klinik örneklemede madde bağımlı bireyler arasın-da % 4 oranında iki uçlu bozukluk ve % 5.7 oranında da siklotimik bozukluk saptanmıştır. Uyarıcıların kötü-ye kullanımında bu oranlar % 20' ye yaklaşmaktadır. Bir görüş hastaların yargılama yeteneğinin bozulmuş olmasıdır (12). Öte yandan psikiyatrik bir takım belir-tilerin ya da ilaç yan etkilerinin azaltılması için yapılan bireysel girişimler de söz konusudur. Bir diğer görüş bir hastalığın diğerinin nedeni olduğudur (13). Daha çok üzerinde durulan ise her iki bozukluğa birden yakınlık yaratan genler arasındaki keşişimdir (14).

Mizacın karşılığı olan "temperament", "karışım" anlamına gelen "temperare" sözcüğünden türetilmiş-tir. Yapısal, genetik ve biyolojik temele dayanan tavır ve davranışları anlatmaktadır (15). İnsanoğlunun farklı mizaç özelliklerinin olduğu Hipokrat zamanından bu yana bilinmektedir. Mizacın boyutları ile ilgili pek çok sınıflama ve pek çok klinik çalışma mevcuttur. Mad-de kullanım bozuklukları ile ilişkili bulunan özellikler "negatif emosyonalite" –uyaranlara zayıf tepkisellik-, öfke ve dürtüselliktir (16). Gerek klinik gerekse mo-leküler genetik çalışmalarında sıklıkla kullanılmış ve Cloninger'e ait olan (17) TPQ (Temperament Persona-lity Questionnaire) ve TCI (Temperament Character In-ventory) ile en çok tekrar edilen bulgu madde kullanım bozukluklu olgularda yüksek yenilik ve heyecan arayışı skorlarıdır (18). Aynı yüksek skorlar birden çok madde kullanımı ve pozitif aile öyküsü ile de ilişkili bulunmuş-tur (19). Brezilyada yapılmış bir çalışmada ise düşük zarardan ve cezadan kaçınma skorları tip 2 alkolizm ile ilişkili bulunmuştur (20). Ödüle bağlılık ile ilgili olarak çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Mizaç ile biokimya-sal ya da nörokimyasal özellikleri birlikte araştıran çok sayıda çalışmada da yüksek yenilik ve heyecan arayış-sı skorları normal ya da artmış dopamin aktivitesi ile,

azalmış serotonin aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (21).

Günümüzde iki uçlu bozukluk yelpazesinin bir ucunda mizacın yer aldığı düşünülmektedir (22). Mizaç bir duygudurum hastalık dönemi ölçütlerini karşılamamaktadır ama tanınal geçerliliği vardır, yapısal ve genetik olarak aktarılabilir olmakla birlikte tedavi gerektirmemektedir. Bu özellikleriyle iki uçlu bozukluk için, genlerden hastalıklara uzanan nedensellik zincirinde bir aracı, eşlikçi, yatkınlık belirleyici (endofenotip) olarak kabul edilebilir. Öte yandan mizaç özellikleri bipolar bozukluğun etiolojisi, fenomenolojisi ve tedavisi ile ilişkili bulunmaktadır. Akiskal mizacın duygudurum bozukluklarının temelini oluşturduğunu iddia etmiş ve beş temel duygudurum mizacı (afektif mizaç) tanımlamıştır: depresif, hipertimik, siklotimik, sinirli (irritabl) ve endişeli (anksiyöz) mizaç (22). Hipertimik ve siklotimik mizacın madde kullanım bozuklukları ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (23). Mizaç ile iki uçlu bozukluğun klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada siklotimik mizaç ektanılı olgularda daha sık bulunmuştur (24). Bu ektanılar içerisinde ilk sırayı alkol ve madde kullanım bozuklukları almakta idi. Bu araştırmanın hipotezi madde kullanım bozukluğu ektanılı bipolar bozukluklu olgularda siklotimik mizacın aracı olduğudur. Bu çalışmanın amacı yaşamboyu ya da şimdiki madde kullanım bozukluğu ektanısı olan ve olmayan iki uçlu bozukluklu olgular arasında -1) mizaç, -2) iki uçlu bozukluğun görüngüsel özellikleri (başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk hastalık dönem tipi, hastalık dönem sayıları ve süreleri, psikotik bulgu), ve -3) iki uçlu bozukluğun gidişi ile ilişkili özellikler (şiddet, hasta geçirilen süre, yatış öyküsü, özkiyım öyküsü, egemen gidiş örüntüsü, geçiş eğilimi) ve aile öyküsü yönünden fark olup olmadığının araştırılmasıdır.

Y...NTEM

...neklem: Aralık 2005 ve Temmuz 2006 tarihleri arasında polikliniğimize olağan kontrolleri için başvuran ve en az bir yıldır ve düzenli olarak izlenen hastalar arasından, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden ve yazılı olur veren ve ataklar arası dönemdeki 17- 67 yaşları arasında (ortalama 36.7 ± 14.5), 52 kadın ve 48 erkek, DSM-IV'e göre iki uçlu bozukluk tip 1 (s=88) ya da 2 (s=12) tanısı konmuş olan 100 hasta ardışık olarak çalışmaya alınmıştır. En az bir yıllık ve düzenli izlem şartı tanı ve toplanan bilgilerin güvenilirliğini artırmak üzere aranmıştır. Hastaların alım sürecinde depresif epizoda olan 9 ve manik epizoda olan 1 hasta atlanmıştır. Çalışmaya katılmak üzere gönüllü onam formunu imzalamayan olgu bulunmamaktadır. Hastaların 34'ü bekar, 49'u evli, 13'ü boşanmış ve 4'ü duldur. Hastaların öğrenim yılı ortalaması 10.8 ± 5.4 yıldır.

Değerlendirme Araçları ve Uygulama: Yaş, cinsiyet, öğrenim yılı, medeni durum, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hasta geçirilen toplam süre, ilk hastalık dönemi tipi, hastalık dönemi sayıları ve süreleri, egemen gidiş örüntüsü, geçiş varlığı, tipi ve sayısı,

psikotik bulgu varlığı, özkiyım girişimi varlığı ve sayısı, yatış sayısı ve süresi, ektanılı hastalık, aile öyküsünün varlığı, madde kullanım bozukluğu başlangıç yaşı, madde kullanım bozukluğu süresi, kullanılan madde tipi ve sayısı, madde kullanım bozukluğu hastalık dönemi sayıları ve süreleri gibi demografik ve klinik değişkenler olarak toplanmıştır. Bilgiler hasta, en az bir hasta yakını ile birime ait izlem ve yatış dosyalarından elde edilmiştir.

Her hastayla SCID-I Türkçe versiyonu (25) ile tanı görüşmesi yapılmış ve ardından Memphis, Pisa, Paris ve San Diego Mizaç Değerlendirme Anketi'nin Türkçe formu / MPPS-MD (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire / TEMPS-A) uygulanmıştır.

MPPS-MD baskın duygudurum mizacını (dominant affective temperament) değerlendirmek için Akiskal tarafından geliştirilmiştir (22). Anket depresif, siklotimik, hipertimik, sinirli ve endişeli mizaçları belirlemek için düzenlenmiş 99 maddeden oluşur. Kişi tüm yaşamını düşünerek maddeleri evet ya da hayır olarak cevaplandırır. Bir kişide baskın depresif (18 madde), siklotimik (19 madde), hipertimik (20 madde), sinirli (18 madde) ve endişeli (24 madde) mizaç özelliklerinin varlığını belirlemek için kesim noktaları sırasıyla 13, 18, 20, 13 ve 18 puandır. Türkçe formu geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Vahip ve arkadaşları (26) tarafından yapılmıştır. Türkçe formunun, her bir mizaç özelliği için ayrı ayrı hesaplanan test-yeniden test güvenilirliği 0.73 ile 0.93 ve Cronbach-alpha katsayısı 0.77 ile 0.85 arasındadır.

İstatistiksel Değerlendirme: SPSS Windows 10.0 paket programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare testi, kantitatif değişkenler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olup, tüm testler iki uçludur.

Tablo: Siklotimik mizaç

- Çoğu zaman sebepsiz yorgunluk hissedirim.
- Ruh halimde ve enerjimde ani değişiklikler olur.
- Ruh halim ve enerjim ya yukarılarda ya da aşağılardadır, ender olarak ikisinin arasındadır.
- Ortada görünür bir neden yokken zihnim bazen çok açık bazen de donuk olur.
- Birisini gerçekten çok sevebilir ve sonra ona olan ilgimi tamamen kaybedebilirim.
- Sıklıkla insanlara parlarım ve sonra suçluluk duyarım.
- Sıklıkla birşeylere başlar ve onları bitirmeden ilgimi kaybederim.
- Ruh halim (duygularım) sebepsiz yere sık sık değişir.
- Canlılık ve uyuşukluk arasında sürekli gider gelirim.
- Bazen yatağa çökkün girer, fakat sabah müthiş iyi hissederek uyanırım.
- Bazen yatağa kendimi çok iyi hissederek girer ve sabahleyin yaşamın yaşanmaya değer olmadığı duygusuyla uyanırım.
- Bana olaylar karşısında sıklıkla karamsarlığa kapıldığım ve eski mutlu zamanları unuttuğum söylenir.
- Asırı kendine güven ile bir türlü kendinden emin olamama duyguları arasında gider gelirim.
- Dışa dönüklükle içe kapanma arasında gider gelirim.
- Tüm duyguları yoğun olarak yaşarım.
- Bazen herşeyi çok canlı, bazen yaşamdan yoksun denecek kadar renksiz algıları.
- Aynı anda hem mutsuz, hem de mutlu olabilen tipte bir kişiyim.
- Başkalarının ulaşılmaz saydıkları şeyler hakkında uzun uzun hayaller kurarım.
- Kolay aşık olup, kolay vazgeçen bir kişiyim.

BULGULAR

1- Örneklemin Tanıtımı: İki uçlu bozukluğun başlangıç yaşı ortalaması 22.3 ± 6.7 'dir. Hastalık süresi 10 ile 576 ay arasında olup ortalaması 174.2 ± 132.0 aydır. Geçirdikleri toplam hastalık dönemi 1 ile 58 arasında olup ortalaması 10.2 ± 8.3 'dür. 62 hastada ilk hastalık dönemi major depresyon, 38 hastada manidir. 16 hastada bir kutuptan karşı kutuptaki hastalık dönemine (maniden depresyona ya da depresyondan maniyeye) geçiş gözlenmiştir. 36 hasta en az bir kez psikotik bulgulu hastalık dönemi yaşamıştır. 16 hasta en az bir kez özkıyım girişiminde bulunmuştur. 65 hasta ise en az bir kez bipolar bozukluk nedeniyle hastanede yatmıştır.

2- Ektanı ve Mizaç: İki uçlu bozukluk tanılı olgular arasında, yaşam boyu en az bir madde kullanım bozukluğu % 36'dır. Ektanlı durumlar içerisinde madde kullanım bozukluğu ($s=36$) ilk sırada yer almaktadır. Maddelerin dağılımı ise alkol % 64 ($s=23$), metilfenidat % 3 ($s=1$), esrar % 22 ($s=8$), sedatif-hipnotik ve anksiyolitik kullanımı % 11 ($s=4$) şeklindedir. Bunlar arasında 35 olgu sigara kullanmakta 4 olgu da düzenli olarak kahve tüketmektedir. Ektanlı durumlar içerisinde daha sonra sırası ile anksiyete bozuklukları ($s=16$), obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu ve somatoform bozukluklar ($s=3$) gelmektedir. İki uçlu bozuklukta siklotimik ($s=12$), hipertimik ($s=8$) ve sinirli mizaç ($s=10$) benzer oranlarda izlenmiştir.

Madde kullanım bozukluğu ektanlı (yaşam boyu ve şimdi) iki uçlu bozukluk olgularında siklotimik mizaç ($s=8$) daha sıktır ($\chi^2=6.786$, $p<0.001$ ve $\chi^2=9.123$, $p=0.03$). Madde kullanım bozukluğu ektansı da siklotimik mizaç grubunda ($s=8$) daha sıktır ($\chi^2=6.428$, $p=0.012$). Siklotimik mizaca sahip olgularda iki uçlu bozukluk ve madde kullanım bozukluğu aile öyküsü daha sık bulunmuştur ($s=7$ ve $s=6$; $p=0.02$ ve $p=0.043$), ancak madde kullanım bozukluğu ektanlı olgular ile diğer iki uçlu bozukluklu olgular arasında aile öyküleri yönünden fark saptanmamıştır.

3- Madde Kullanım Bozukluğu Ektansısının İki Uçlu Bozukluğun Klinik Değişkenleri Üzerine Etkisi: Madde kullanım bozukluğu ektanlı olgularda (yaşam boyu) iki uçlu bozukluğun başlangıç yaşı (19.7 ± 5.3) daha erken ($u=12654$, $p=0.045$), toplam epizod sayısı (16.8 ± 6.4) daha fazla ($u=15743$, $p=0.037$), ortalama manik epizod süresi (22.3 ± 4.9) daha uzun ($u=14142$, $p=0.035$) bulunmuştur. Yine madde kullanım bozukluğu ektanlı iki uçlu bozukluk olgularında geçiş ($s=10$, $\chi^2=10.54$, $p=0.028$), özkıyım girişi ($s=12$, $\chi^2=8.625$, $p=0.045$) ve en az bir kez hastaneye yatış ($s=34$, $\chi^2=11.862$, $p=0.027$) madde kullanım bozukluğu ektansı olmayan iki uçlu bozukluk olgularından daha sıktır.

Madde kullanım bozukluğu ektansı olan ve olmayan iki uçlu bozukluk olguları arasında manik, depresif, hipomanik ya da karma dönem sayıları ile hastalık süresi, hasta geçirilen süre, egemen gidiş örüntüsü (Depresyon-Mani-İyilik ya da Mani-Depresyon-İyilik dönemi), ilk hastalık dönemi tipi, geçiş tipi ve psikotik bulgulu hastalık dönemi yaşama açısından fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Madde kullanım bozukluğunun iki uçlu bozukluğun görünümü, hastalığın seyri ve ektanı varlığı ile ilişkili olup olmadığının araştırıldığı bu çalışmada klinik uygulamada son derece önemli olabilecek bulgular elde edilmiştir. İki uçlu bozuklukta siklotimik mizaç ile madde kullanım bozukluğu ektansı arasında çift yönlü bir birlikteliğin olduğu ortaya konmuştur ki belki en önemli bulgudur. Bulgularımız mizaç özelliklerinin genetik ya da hastalık tetikleyicisi olup olmadığı sorusuna bir açıklık getirmemekle birlikte mizacın klinik geçerliliğine ilişkin kanıtlar sunmaktadır.

Siklotimik, hipertimik ve sinirli mizaç iki uçlu bozuklukta ön planda izlenmektedir. Bu yaygınlık oranları, ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak, sağlıklı popülasyonda (24,26,27) ve unipolar bozukluklarda (28,29) bildirilenin çok üzerindedir. Siklotimik ve hipertimik mizaçlar iki uçlu bozuklukta sağlıklı popülasyondan daha sık bulunmaktadır (24). Bu bulgu uzun yıllardır kabul gören depresyona ve maniyeye ait özgül mizaç özellikleri olduğunu ileri süren varsayımı desteklemektedir. (24,26,30). Aile öyküsünün varlığında bu bulgular daha da keskinleşmektedir. Aile öyküsü pozitif iki uçlu bozuklukta siklotimik ve hipertimik mizaç sağlıklı popülasyondan sık bulunurken, aile öyküsü olmayan olgularla sağlıklı kontroller arasında böyle bir fark olmadığı gösterilmiştir (31). Bu çalışmada siklotimik mizaca sahip olgularda iki uçlu bozukluk ve madde kullanım bozukluğu aile öyküsü daha sık bulunmuştur, ancak madde kullanım bozukluğu ektanlı olgular ile diğer iki uçlu bozukluklu olgular arasında aile öyküleri yönünden fark saptanmamıştır. Bu bulgular birleştirildiğinde, siklotimik mizaç iki uçlu bozukluğun madde kullanımı ile bağlantılı görünümü ile ailesel-genetik faktörler arasında bir ara basamak gibi durmaktadır.

Bu çalışmada iki uçlu bozukluk tanılı olgular arasında, yaşam boyu en az bir madde kullanım bozukluğu %36 olarak belirlenmiştir. Siklotimik ya da hipertimik mizaç üzerinde şekillenen depresyonlarda hipomaniler sıklıkla yaşandığından, kişi alkol ya da madde kullanıyorsa, çoğu kez bir kişilik bozukluğu tanısı da almaktadır. Diğer taraftan sınır kişilik bozukluğunda siklotimi % 4-6 oranlarında bildirilmiştir (32). Bipolar olgular arasında da alkol ve madde kullanım bozuklukları ve sınır kişilik bozukluk ektanılarının sıklıkla görülür. Ender olmamakla birlikte alkol ve madde kullanım bozukluklarında ve sınır kişilik bozukluğu olan hastaların aile öyküsünde iki uçlu bozukluklu bireylerden söz edilir. Bu kişilerin atipik depresyonlarına sinirliliğin hakim olduğu (33,34), alkol ya da madde kullanımının kendi kendini tedavi edici bir amaç güttüğü ileri sürülmüştür. Bu nedenle psikiyatrik ektanlı durumların yüksek olduğu belirtilmiştir (35) ki bizim verilerimiz de bu görüşü desteklemektedir.

Mizaç, hastalık dönemlerinin görünümünü (belirti kümeleri, seyir, tedaviye uyum gibi) (36) ve şiddetini etkilemektedir (24,37). Bu çalışmanın verilerine göre madde kullanım bozukluğu ektansı da iki uçlu bozukluğun görünümünü ve şiddetini etkilemektedir.

Siklotimik mizaç ve madde kullanım bozukluğu ile hastalığın bir şiddet göstergesi olarak kabul edilen (38), iki uçlu bozukluğun başlangıç yaşı, özkiyim girişi ve hastaneye yatış arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde madde kullanım bozukluğu ektanılı iki uçlu bozukluk olgularında toplam hastalık dönemi sayısı ve ortalama manik dönem süresi madde kullanım bozukluğu olmayan olgulardan daha fazla ve uzun bulunmuştur.

İki uçlu bozukluğun özellikle depresif dönemin tedavisinde manik kayma riski dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Geçmişte siklotimik mizacı olan kişilerde antidepresanla hipomaninin ortaya çıkma olasılığının arttığı ileri sürülmüştür (39). Bu çalışmanın belki de en önemli bulgusu geçişin ektanılı olgularda daha sık gözlenmesidir. Manik geçiş için risk etkenlerini araştıran çalışmalarda hipertimik mizacın en büyük riski taşıdığı belirtilmiştir (24,40). Bu bulgular geçişin sadece ilaca bağlı ortaya çıkmadığını, aynı zamanda yapısal bir yönü olduğunu ve mizacın da eşlik ettiği hastaların bu açıdan yüksek risk grubunu oluşturdukları düşünülebilir.

İki uçlu bozuklukta mizacı çalışmanın bazı güçlükleri vardır. Birincisi anketi dolduran kişilere tüm yaşamlarını göz önüne almaları sözel ve yazılı yönergelerle hatırlatıldığı halde hastalık öncesi kişilik özelliklerini değerlendirmede zorluklar vardır. İkinci olarak, hastalar her ne kadar ataklar arası dönemde de olsalar hastalığın etkilerini ya da kalıntı belirtilerin mizaç özelliklerine etkisini dışlamak olanak dışıdır. Aynı zorluk madde kullanımının etkileri için de sözkonusudur. MPSS-MD pek çok dilde ve dilimizde mizacı değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir ölçek olarak kanıtlanmakla birlikte bir kısıtlılık da mizaç değerlendirmesinin hastanın kendi beyanına dayanmasıdır.

Kısıtlılıklarına karşın bu çalışma madde kullanım bozukluğu ile iki uçlu bozukluk arasında yapısal ve görüngüsel ilişkileri sınamaktadır. Mizaç özellikleri burada bir yatkınlık belirleyici midir? Hastalık dönemi ölçütlerini taşıyamaması, tedavi gerektirmemesi, yapısal ve genetik olarak aktarılabilir olması, genel toplumda dağılımının hastalıkla ilişkili olması ve hastalık aktifken ya da değilken saptanabilir olması her iki bozukluk için mizacı bir yatkınlık belirleyici olmaya aday kılmaktadır. Aile içinde hastalıkla birlikte aktarılabilirliği ve hasta olmayan aile üyelerinde genel toplumdan daha yüksek oranda bulunma şartı iki uçlu bozukluk için gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre mizaç özelliklerinin iki uçlu bozuklukta madde kullanım bozukluğu ektanısına katkısı bulunmaktadır, bu noktada siklotimik mizaç aracı rol oynuyor olabilir. Aynı noktada mizaç bir yatkınlık belirleyici midir sorusunun yanısıra bu çalışmanın verileri iki bozukluk arasındaki yapısal ve görüngüsel ilişkilerde mizacın klinik geçerliliğinin olduğuna, klinik önem taşıdığına ve bir dereceye kadar hastalığa rengini verdiğine dikkat çekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Eşel E. Alkol bağımlılığına yatkınlığın biyolojik belirleyicileri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003; 14: 60-71.
- 2- Coşkunol H, Altıntoprak E. Alkol kullanımının genetik yönleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1999; 2: 222-229.
- 3- Merikangas KR. The genetic epidemiology of alcoholism. *Psychol. Med.* 1990; 20: 11-22.
- 4- Abay E, Ateş İ. Bağımlılığın genetiği. *Bağımlılık Dergisi* 2001; 2:68-70.
- 5- Hill SY, Locke J, Zezza N ve ark. Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 40-51.
- 6- Schuckit MA. Biological markers in alcoholism. *Prog. Neuro-psychopharmacol&Biol. Psychiatry* 1986; 10: 191-199.
- 7- Alexopoulos GS, Lieberman KW, Frances RJ. Platelet MAO activity in alcoholic patients and their first-degree relatives. *Am. J. Psychiatry* 1983; 140:1501-1504.
- 8- Demir B, Uçar G, Uluğ B ve ark. Platelet monoamine oxidase activity in alcoholism subtypes: relationship to personality traits and executive functions. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 597-602.
- 9- Helander A, Tabakoff B, WHO/ISBRA Study Centers. Biochemical markers of alcohol use and abuse: experiences from the pilot study of the WHO/ISBRA collaborative project on state and trait markers of alcohol. *Alcohol Alcohol* 1997; 32: 133-144.
- 10- Schuckit MA, Tsuang JW, Anthenelli RM ve ark. Alcohol challenges in young men from alcoholic pedigrees and control families: a report from the COGA project. *J Stud Alcohol* 1996; 57: 368-377.
- 11- Ford JD, Trestman RL, Steinberg K, Tennen H, Allen S. Prospective association of anxiety, depressive and addictive disorders with high utilization of primary, specialty and emergency medical care. *Soc Sci Med* 2004; 58: 2145-8.
- 12- Le Bon O, Basiaux P, Streel E. Personality profile and drug of choice : a multivariate analysis using TCI on heroin addicts, alcoholics and a random population group. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73: 175-82.
- 13- Franken IH, Hendriks VM. Screening and diagnosis of anxiety and mood disorders in substance abuse patients. *Am J Addict* 2001; 10: 30-9.
- 14- Maremmani I, Perugi G, Pacini M, Akiskal HS. Toward a unitary perspective on the BP spectrum and substance abuse: opiate addiction as a paradigm. *J Affect Disord* 2006; 93: 1-12.
- 15- Goodwin FK, Jamison KR *Manic-depressive Illness*. Oxford University Press, New York, 1990.
- 16- Bagby RM, Young LT, Schuller DR ve ark. Bipolar disorder, unipolar depression and five factor model of personality. *J Affect Disord* 1996; 41: 25-32.
- 17- Cassano GB, Akiskal HS, Perugi G ve ark. The importance of measures of affective temperaments in genetic studies of mood disorders. *J Psychiatr Res* 1992; 26: 257-268.
- 18- Schuckit MA, Li T-K, Cloninger R ve ark. Genetics of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; 9: 475-492.

- 19- Tabakoff B, Helander A, Conigrave KM ve ark. WHO/ISBRA study on state and trait markers in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 99S-103S.
- 20- Farren CK, Tipton KF. Trait markers for alcoholism: clinical utility. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 649-665.
- 21- Krystal JH, Webb E, Cooney NL ve ark. Serotonergic and noradrenergic dysregulation in alcoholism: m-chlorophenylpiperazine and yohimbine effects in recently detoxified alcoholics and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153:83-92.
- 22- Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the soft bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 68-73.
- 23- Giovanni B. The importance of measures of affective temperaments in genetic studies of mood disorders. *J Affect Disord* 1992; 26: 257-268.
- 24- Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. Affektif mizaç özelliklerinin bipolar bozukluğun fenomenolojisi, seyri ve eşanılar üzerine etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2005. 24: 4-8.
- 25- Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. DSM-IV eksen 1 ruhsal bozukluklarına göre Türkçe yapılandırılmış klinik değerlendirmenin güvenilirliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 33-36.
- 26- Vahip S, Kesebir S, Alkan M ve ark. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005; 85: 113-125.
- 27- Placidi GF, Signoretta S, Liguori A ve ark. 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.
- 28- Cassano GB, Akiskal HS, Masetti L ve ark. Psychopathology, temperament, and past course in primary major depressions 2: toward a redefinition of bipolarity with a new semi-structured interview for depression. *Psychopathology* 1989; 22: 278-288.
- 29- Akdeniz F, Kesebir S, Vahip S ve ark. Duygudurum bozuklukları ile mizaç arasında ilişki var mı? *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 183-190.
- 30- Akiskal HS. Validating hard and soft phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord* 2003; 73: 1-5.
- 31- Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Akiskal H, Yüncü Z, Kocadere M. Affective Temperaments as measured by TEMPS-A in patients with Bipolar I disorder and their First Degree Relatives. *Journal of Affective Disorder*, 2005 March; 85:127-133.
- 32- Angst J. Temperament and personality types in bipolar patients: a historical review. *Bipolar Disorders: 100 Years After Manic-depressive Insanity*. Marneros A, Angst J (Ed), London, Kluwer Academic Publishers 2000; s.175-199.
- 33- Perugi G. Clinical subtypes of bipolar mixed states. *J Affect Disord* 1998; 43: 169-180.
- 34- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S ve ark. Gender, temperament and the clinical picture in dysphoric mixed mania (EPI-MAN). *J Affect Disord* 1998; 50: 175-186.
- 35- Akiskal HS, Pinto O. Soft bipolar spectrum: footnotes to Kraepelin on the interface of hypomania, temperament and depression. In: Marneros, A., Angst, J. (Eds.), *Bipolar Disorders: 100 Years After Manic-depressive Insanity*. Kluwer, Dordrecht 2000; s.37-62.
- 36- Hirschfeld RMA, Klerman GL. Personality attributes and affective disorders. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 67-70.
- 37- Perugi G, Masetti L, Simonni E ve ark. Gender-mediated clinical features of depressive illness: the importance of temperamental differences. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 835-841.
- 38- Swann AC, Daniel DG, Kochan LD ve ark. Psychosis in mania: specificity of its role in severity and treatment response. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 825-829.
- 39- Akiskal HS. The temperamental foundations of affective disorders. Interpersonal origin and course of affective disorders. Mund C ve ark. (Ed), London, Gaskell, Royal College of Psychiatrists 1996; s. 3-30.
- 40- Henry C, Lacoste J, Belliver F ve ark. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *J Affect Disord* 1999; 56: 103-108.