

# Hızlı Sikluslu Bipolar Bozukluklar

Nevzat YÜKSEL\*

## ÖZET

Hızlı sikluslu bipolar bozukluklar yılda dört veya daha fazla affektif atak olması ile tanımlanırlar. Depresyon dönemleri iki hafta, mani en az bir hafta ve hipomani ise dört gün süreli olmalıdır. Bazı olguların daha hızlı döngü göstermeleri olasıdır. Hızlı sikluslu bipolar bozuklukların etiyojisinde sirkadiyen ritim değişiklikleri, melatonin salgısında değişiklikler, ısı ritminde değişimler ve hipotiroidi düşünülmektedir. Bu olguların tedavisinde geleneksel yöntemler genellikle etkin olmamaktadır. Uygun tedavi yöntemleri karbamazepin, valproik asit, fototerapi, tiroid hormonları ve kalsiyum kanal blokerleridir. Bu yöntemler birbiri ile veya lityumla birlikte kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Hızlı sikluslu bipolar bozukluklar, melatonin, sirkadiyen ritim değişiklikleri, karbamazepin, valproik asit, fototerapi.

KLİNİK PSİKİYATRİ 1999;2:167-171

## SUMMARY

### Rapid Cycling Bipolar Disorders

Rapid cycling bipolar disorder is defined as four or more affective episodes yearly. Conventionally recognized the duration of a depressive episode is two weeks. The duration of mania is at least one week and for hypomania it is four days. But it possible that some cases show much faster patterns. Circadian rhythm dysregulations, melatonin secretion abnormalities, temperature rhythm dysregulations and hypothyroidism might be involved in the pathogenesis of rapid cycling bipolar disorders. It is generally

unresponsive to conventional interventions. The treatment modalities of this disorder involve carbamazepine, valproic acid alone or combination with lithium, phototherapy and other treatments, such as thyroid hormones and calcium channel blockers.

**Key Words:** Rapid cycling bipolar disorders, melatonin, circadian rhythm dysregulation, carbamazepine, valproic acid, phototherapy.

## GİRİŞ

Bipolar bozukluğun genel toplumdaki sıklığı %1 kadardır. Süreğen bir hastalık olarak kabul edilir. 20-30 yaşları arasında başlar. Kadınlarda 40'lı yılların ortalarında ikinci kez pik yapar. Olgular hayat boyu 8-10 depresyon veya mani atağı geçirirler. Hızlı sikluslu olgularda bu sayı çok daha fazla olabilir. Olguların 2/3'ünde ataklar depresyon ile başlar. Bipolar bozukluk olgularında ataklar arasında en uzun süre ilk iki atak arasındadır. Hastalık süresi uzadıkça ataklar sıklığı, süreleri de uzar.

Yılda dört affektif atak veya daha fazlasını geçiren olgular hızlı sikluslu olarak adlandırılırlar. Depresyon dönemi iki veya daha fazla hafta sürmelidir. Hipomani ise dört gün veya daha uzun süreli olmalıdır. Manik atak için ise bir haftalık süre koşulu vardır. Atak sayısı yılda en az dört olmakla birlikte bazı olgularda bu sayı 20'ye dek çıkabilmektedir. Olgular hastaneye yatmışsa süre koşulu aranmaz. Bu tanıma uyan olgular lityuma yeterli yanıt vermemektedir. Bu nedenle de hızlı sik-

\* Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

luslu olgular aynı bir grup olarak ele alınmaktadır. Olguların hepsinde siklus yapısı olmayabilir; ataklar rastgele biçimde ortaya çıkar. Bazı olgular gün içinde birçok kez kısa süreli duygudurum değişiklikleri gösterebilirler. Bazı hızlı siklus olguları zaman içinde normal siklus ritmine dönebilir.

Yukarıdaki tanımlama genel kabul görmeye birlikte hızlı sikluslu olguların tanımı ve tedavisi konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Genel kabul edilen görüşe göre hızlı sikluslu olgular üç alt gruba ayrılmaktadır:

1. **Sürekli olgular:** Bu olgularda ataklar arasında normal dönem olmamaktadır. Belirtiler süreklilik gösterir.
2. **Ultra hızlı:** Duygudurum aynı gün içinde veya saatler içinde değişiklik gösterir.
3. **Hızlı:** Bir yıl içinde iki veya daha fazla tam siklus (mani ve depresyon) izlenir. Ataklar da birbirini izler.

Tüm bipolar bozukluk olgularında hızlı siklus oranı %15-20 kadardır. Hızlı siklus olgularında bipolar I ve II eşit orandadır. Önemli olarak bipolar bozukluk her iki cinste eşit oranda iken hızlı siklus kadınlarda çok daha fazladır. Hızlı siklus olgularının %90'ı kadındır. Bazı olgularda hızlı siklus baştan itibaren vardır. Bazılarında ise daha sonra gelişir. Yüksek sosyoekonomik düzeyde olanlarda daha fazladır (Bauer ve ark. 1996).

Bazı araştırmalara göre hızlı siklus gösterenlerin ailelerinde madde kullanım bozuklukları hızlı siklus göstermeyenlerin ailelerine göre çok daha fazla bulunmaktadır.

Bir araştırmada 687 majör depresyon olgusu geçmiş öykülerine göre bipolar I, II ve unipolar olarak üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu araştırmaya göre bipolar II olguları bazı özellikleri ile bipolar I ve unipolar olgular arasında yer almaktadır. Ancak ailede bipolar bozukluk öyküsü, hastalığın başlama yaşı ve hastalığın seyri açısından bipolar I'e daha çok benzerdir. Hipertimik özellikler gösteren unipolar olgular (tüm olguların %10.3'ü) bipolar I ve II'ye benzerlik göstermektedir. Saf unipolar olgulardan ayrılmaktadır (Cassano ve ark. 1997). Hızlı siklus yönünden bipolar I ve II arasında fark bulunmamıştır.

#### NEDENLERİ

Hızlı sikluslu bipolar bozukluk oluşumunda bipolar bozukluk etiyojisinde ileri sürülen nedenler geçerli olmakla birlikte ek olarak bazı nedenler de olmalıdır.

Hızlı siklustaki ek etiyojik nedenler için aşağıdaki görüşler ileri sürülmektedir:

**Duyarlılaşma (kindling) görüşü:** Bu görüşe göre atak gerçek veya beklenen bir olayın ardından ortaya çıkar. Uyarının devamı ile duyarlılık giderek artar. Artık çok küçük bir olayın ardından ataklar tetiklenerek yinelenmeye başlar. Ataklar yalnızca sıklaşmakla kalmaz, hastanın dışındaki olaylardan da bağımsızlık kazanır.

#### Biyolojik Ritim Bozuklukları

Aşağıdaki gözlemler affektif hastalıklarda sirkadiyen ritim değişikliklerinin önemli olduğunu göstermektedir:

- Duygudurum bozukluklarında uyku bozuklukları sık olarak izlenmektedir.

- Toplam veya bir gecelik uyku deprivasyonu depresyon olgularının %60 kadarında remisyona neden olmaktadır.

- Uyku deprivasyonu hipomani veya manide değişime neden olabilmektedir. Uyku depresojenik etki yapar.

- Duygudurumda diurnal değişiklikler olmaktadır. Depresyon olguları sabahları kendilerini daha kötü hissederler.

- Mani ve hipomani atakları için en iyi belirleyicinin toplam uyku süresinde azalma olduğu düşünülmektedir. Uyku süresi depresyon için iyi bir belirleyici değildir (Leibenluft ve ark. 1996).

- Hızlı siklus olgularında sirkadiyen ritim 24 saatlik döneme uymaz. Bu görüşe göre senkron olmayan serbest ritim ile normal ritim arasında etkileşme vardır. Bu etkileşme mani ve depresyonun nedenidir.

- Bazı hızlı sikluslu olguda serbest ısı ritmi (free-running temperature rhythm) bulunmaktadır.

Bu olgularda günlük biyolojik ritim bozulmuştur. Bilindiği gibi beden saati hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde yer almaktadır. Bu bezin temel görevlerinden biri pineal bezin melatonin salgısını düzenlemektir.

İnsan ve hayvanda ışık melatonin salgısını baskılar. Normal oda ışığının bile böyle bir etkisi vardır. Bu nedenle bu hormon gece salgılanır. Suprakiazmatik çekirdek günün uzunluğunu (ışıkla karşılaştığı süreyi kaydederek) melatonin salgısını düzenler. Sirkadiyen ritmin farelerde genetik kontrol altında olduğu kanıtlanmıştır.

**Tablo 1. Hızlı siklus oluşumuna katkıda bulunan etkenler (Yüksel 1995)**

İlaçlar	İlaç dışı etkenler
Trisiklik antidepresanlar	Elektrokonvülsif terapi
Diğer antidepresanlar	Gebelik
Siproheptadin	Post-partum dönem
Lityum	Multipl skleroz
L-dopa	Serebral sarkoidoz
Monoamin oksidaz inhibitörleri	Grave's hastalığı
Dibenzepin	Subaraknoid kanama
Östrojen	Serebrovasküler hastalık
D- amfetamin	Ailesel yatkınlık
	Kadınlar
	Hipotiroidi

Manide ritim, depresyona göre öne kaymıştır. Depresyon olgularında ise normal olgulara göre öne kaymıştır. Bu değişime bağlı olarak da mani ve hipomanide melatonin salgısı depresyon olgularına göre 90 dakika kadar önce başlar.

Bir görüşe göre melatonin salgısı değişikliği hastalığın nedeni değil sonucudur. Ancak bunun patojenik önemi olduğu kesindir. Affektif belirti oluşumuna katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Böyle bir benzetme insomnia için de yapılmaktadır. Insomnia hem mani belirtisidir, hem de maniye ortaya çıkarabilir.

Hızlı sikluslu olgularda faz değişimi önlenilirse bunun terapötik etkisi olması beklenebilir. Parlak günışığı nokturnal melatonin salgısının amplitüdünü arttırabilir. Ritim amplitüdünde artma, olguyu faz değişimlerine daha dirençli kılar. Parlak günışığının nokturnal melatonin salgısını stabilize etmesi beklenir. Bipolar bozukluk olgularının antidepresanlara duyarlılığı düşünüldüğünde antidepresan ilaçların bipolar bozukluk olgularında siklus ritmini değiştirebileceği söylenebilir. Baskın belirtinin depresyon olduğu siklotimik olgularda trisiklik antidepresanlar hipomaniyi iki katına çıkarır. Bipolar bozukluk için öncül belirtileri olan olgular trisiklik antidepresan etkilerine daha duyarlı bulunmaktadır.

Hızlı siklus jet-lag sendromunun endojen formu gibi görülebilir. Bu klinik gözlemlerle de uyusmaktadır. Gerçekte bipolar bozukluk olguları uzun yolculuklarda risk altındadırlar.

**Hipotiroidizm:** Hızlı sikluslu olguların önemli bir bölümünde hipotiroidizm bulunmaktadır. Ancak hormon düzeyleri önemli ölçüde normal olan birçok olgu

da vardır. Bipolar olgularda hipotiroidi oranı %32 olarak verilmektedir. Hızlı sikluslu olgularda bu oran ise %31-92 arasındadır. Kadınlarda hipotiroidi oranı ise erkeklere göre daha yüksektir. TRH testi hızlı olguları test etmede kullanılabilir (Bauer ve ark. 1990).

**Tıbbi hastalıklar ve ilaçlar:** Tablo 1'de hızlı siklus oluşumuna katkıda bulunan ilaçlar ve tıbbi durumlar gösterilmiştir. Klinisyen hızlı siklus olgularında bu etkenleri araştırmalıdır. Lityum hızlı siklus oluşumuna katkıda bulunabilir. Lityumun kesme hızı belirtilerin yinelemesinde önemli bir etkidir. Baldessarini ve arkadaşları (1996) lityum tedavisinde olan 161 bipolar olgu ile yürüttükleri araştırmalarında olguları iki gruba ayırarak ilacı hızlı (1-14 günde) ve yavaş (15-30 günde) keserek sonuçları incelemişlerdir. Hızlı kesilenlerde ortalama yineleme süresi ( $20.0 \pm 58$  ay,  $4.0 \pm 0.7$  ay) beş kat daha hızlı bulunmuştur. Benzer bulguların bipolar II için de geçerli olacağı kabul edilmektedir. Bu gözlemler lityumun hızlı siklus oluşumuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Klasik antidepresan ilaçlarla maniye dönüşme olasılığı %15-20 kadar verilmektedir. Refrakter olgularda bu oran çok daha yüksektir (%50 kadar). Antidepresan ilaçlarla hipomaninin ortaya çıkması ilacın kesilmesini gerektirmez. Lityum dozunun artırılması veya antidepresan dozunun azaltılması yeterlidir.

#### TEDAVİ

Bipolar bozukluğun klasik görünümünü gösteren olgularda lityumun etkinliği %60-80 kadardır. Bipolar spektrumun tamamı düşünüldüğünde bu etkinlik %50 kadardır (Calabrese ve ark. 1996). Lityum kesildikten

sonra olguların yarısı 10 hafta içinde yinelemektedir. Böyle bir yinelemede maninin ortaya çıkma olasılığı depresyona göre daha fazladır.

Hızlı siklus olgularının lityuma yanıt verme olasılıkları değişik araştırmalarda %20-40 kadar verilmektedir. Aynı anda ilaç ve alkol kötü kullanımı olması yanıt olasılığını azaltmaktadır. Hızlı siklus oluşumuna katkıda bulunabileceğinden bu olgularda antidepresanlar kesilmelidir. Diğer etkenler de araştırılmalıdır.

Hızlı siklus olgularında karbamazepin önemli bir seçenektir. Lityuma yanıt vermeyen olguların %65 kadarı karbamazepine yanıt vermektedir.

Diğer bir seçenek de sodyum valproattır (VPA). Lityum ve karbamazepine yanıt vermeyen olguların %60-80 kadarı valproata yanıt vermektedir. Bu ilaç mani tedavisinde FDA tarafından 1995 yılında onaylanmıştır. Karbamazepin ve valproatın antimanik etkisinin antikonvülzan etkisinden bağımsız olduğu kabul edilmektedir. Bu ilaçlardan birine yanıt alınması veya alınmaması diğerine yanıt için belirleyici değildir. Karışık belirtiler veren olgularda etkinliği ise %90'a dek çıkmaktadır. Depresyondaki önleyici etkisi daha düşüktür. Lityum ile kombinasyonda antidepresan etkisi artar. Bu özelliği nedeni ile antidepresan ilaçlarla manik atağı provoke olan olgularda özellikle önerilir. Divalproex oral yükleme dozu ile başladığında antimanik etkinlik lityuma göre daha çabuk başlamaktadır (Keck ve ark. 1996, Bowden 1995, Guay 1995, McElroy 1991, Kruger ve ark. 1996).

Lityuma yanıt vermeyen olgularda tedavinin nasıl sürdürüleceği konusunda bir algoritma bulunmamaktadır. Bazı olgular karbamazepine bazıları ise valproata iyi yanıt verir. Klinisyen kendi deneyimlerine göre hareket etmelidir.

Bu ilaçların hiçbirine yanıt vermeyen veya tolere edemeyen olgularda bu ilaçların kombinasyonu denenmelidir. Ancak bu tür kombinasyonlarda VPA düzeyi karbamazepin ile enzim induksiyonuna bağlı olarak hemen düşmektedir. Ayrıca VPA proteine bağlanma yerlerinde karbamazepin ile yer değiştirir. Bu da toksisite olasılığını artırır. Dikkatli olunmalıdır. Karışık belirtiler gösteren olguların VPA'dan yararlanma olasılığı daha fazladır. İlaç seçerken gözönüne alınmalıdır.

**Kalsiyum kanal blokerleri:** Uygulanmakta olan tedaviye eklenmesi halinde yanıt olasılığı artmaktadır. Olgular arasında tedaviye yanıt farklılıkları olabileceği düşünülerek gerektiğinde denenmelidir.

Nimodipin bir kalsiyum kanal inhibitörüdür. Yağda çözünürlüğü yüksektir. Antidopaminerjik ve antikonvülzan etkisi verapamilden fazladır. Hızlı sikluslu olgularda etkindir. Bazı araştırmalarda ultra hızlı olgularda yüksek oranda etkin olduğu ileri sürülmektedir (Pazzaglia ve ark. 1993).

Magnezyum aspartat hidroklorü magnezyumun kalsiyum antagonisti olarak işlev görmesi nedeni ile hızlı siklus olgularında denenmiştir. Deneysel çalışmalarda lityum yerine kullanılmıştır. Çalışmalar henüz yeterli değildir. Bir çalışmada magnezyum aspartat 40 mEq/gün dozunda, olguların yarısında, en az lityum kadar etkin bulunmaktadır. Bu nedenle lityumun etkin olmadığı olgularda denenebilir veya onun etkinliğini arttırabileceği ileri sürülmektedir (Chouinard ve ark. 1990). Ancak araştırmalar henüz yeterli değildir.

Nöroleptikler diğer bir seçenektir. EKT, dirençli veya yanıt alınamayan olgularda diğer bir seçenek olabilir.

Tedaviye yüksek doz tiroksin eklemek bir seçenek olabilir. Bazı olgularda yanıt alınabilmekle birlikte ciddi bir endokrinolojik sorun oluşturmaktadır. Ayrıca bu konunun yeterince araştırıldığı da söylenemez (Bauer ve Whybrow 1990). İki yıllık izlemede Afflelou ve arkadaşlarının (1997) altı olguluk serilerinde iki olgu tam, iki olgu kısmi remisyon göstermiştir.

Standart tedavilere yanıt vermeyen disforik özellikler gösteren olgular klozapine yanıt verebilmektedir (Suppes ve ark. 1992). Tedaviye atipik antipsikotik ilaçların eklenmesi terapötik etkiyi arttırabilmektedir (Novac 1998).

Hızlı siklus olgularında parlak ışık tedavisi de diğer önerilen bir yöntemdir. Aynı ilacı almakta olan olgularda üç ay süre ile duygudurum izlenerek parlak ışığın sabah, öğle ve akşam saatlerinde uygulanmasının etkileri incelenmiştir. Hızlı sikluslu bipolar olgularda öğlen saatlerinde uygulanan parlak ışık diğerlerine göre daha etkin bulunmuştur (Leibenluft ve ark. 1995).

Hızlı sikluslu olgularda lityuma kolin eklenmesi terapötik etkiyi arttırabilir. Bir araştırmada kolin altı olguda lityuma eklenerek denenmiştir. Bu araştırmada kombinasyon ile duygudurum belirtilerinde önemli ölçüde azalma sağlanmıştır (Stoll ve ark. 1996).

## SONUÇ

Bipolar bozukluğun tanı ve tedavisinde az çok bir görüş birliği bulunmakla birlikte bu görüş birliği hızlı

sikluslu bipolar bozukluklar için geçerli değildir. Gerek tanımlama gerekse de etiolojide değişik görüşler bulunmaktadır. Sirkadiyen ritim değişiklikleri, ısı ritminde bozukluklar, hipotiroidizm etiolojide önemli

olan etkenlerdir. Bu olgularda ilk seçenek karbamazepin veya valproat olmalıdır. Bu yöntemler gerek duyulduğunda lityum ve diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilebilir.

#### KAYNAKLAR

- Afflelou S, Auriacombe M, Cazenave M ve ark. (1997) Administration of high dose levothyroxine in treatment of rapid cycling bipolar disorders. Review of the literature and initial therapeutic application apropos of 6 cases. *Encephale*, 23(3):209-217.
- Baldessarini RJ, Tondoo L, Faedda GL ve ark. (1996) Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*, 57(10):441-448.
- Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL ve ark. (1996) Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry*, 151(4):506-515.
- Bauer MS, Whybrow PC (1990) Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*, 47(5):435-440.
- Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A (1990) Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry*, 47(5):427-432.
- Bowden CL (1995) Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry*, 56(Suppl 3):25-30.
- Calabrese JR, Fatemi SH, Kujawa M ve ark. (1996) Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*, 56(Suppl 1): 245-315.
- Cassano GB, Akiskal HS, Savino M ve ark. (1997) Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: With hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Dis*, 26(2):127-140.
- Chouinard G, Beauclair L, Geiser R ve ark. (1990) A pilot study of magnesium aspartate hydrochloride (Magnesiocard) as a mood stabilizer for rapid cycling bipolar affective disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 14(2):171-80.
- Guay DR (1995) The emerging role of valproate in bipolar disorder and other psychiatric disorders. *Pharmacotherapy*, 15(5):631-647.
- Keck PE, Nabulsi AA, Taylor JL ve ark. (1996) A pharmacoeconomic model of divalproex vs. lithium in the acute and prophylactic treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 57(5):213-222.
- Kruger S, Braunig P, Young LT (1996) Biological treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*, 29(5):167-175.
- Leibenluft E, Turner EH, Feldman-Naim S ve ark. (1995) Light therapy in patients with rapid cycling bipolar disorder: preliminary results. *Psychopharmacol Bull*, 31(4):705-710.
- Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE ve ark. (1996) Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 63(2-3):161-168.
- McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG ve ark. (1991) Correlates of antimanic response to valproate. *Psychopharmacol Bull*, 27(2):127-133.
- Novac A (1998) Atypical antipsychotics as enhancement therapy in rapid cycling mood states: a case study. *Ann Clin Psychiatry*, 10(3):107-111.
- Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA ve ark. (1993) Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. *Psychiatry Research*, 49(3):257-272.
- Stoll AL, Sachs GS, Cohen BM ve ark. (1996) Choline in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder: clinical and neurochemical findings in lithium-treated patients. *Biol Psychiatry*, 40(5):382-388.
- Suppes T, McElroy SL, Gibert J ve ark. (1992) Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiat*, 32(3):270-280.
- Yüksel N (1995) Duygudurum Bozuklukları. Ruhsal Hastalıklar, Ankara, Hatiboğlu Yayınevi.