

İki Uçlu Bozuklukta Birikme Etkisi: İki Nesil Arasında Bir Karşılaştırma

Dr. Zeki YÜNCÜ¹, Dr. Sermin KESEBİR², Dr. Fisun AKDENİZ³, Dr. Simavi VAHİP⁴

Özet / Abstract

Amaç: Antisipasyon (birikme etkisi) adı verilen kalıtım kalıbı bir hastalıkla etkilenmiş bireylerde ardışık nesillerde daha erken başlangıç yaşı ve daha yüksek hastalık şiddeti ile birliktelik gösterir. BP bozuklukta da birikme etkisi görüngüsünün geçerli olabileceği öne sürülmüştür.

Yöntem: Bu çalışmada birikme etkisinin değerlendirilmesi amacı ile iki uçlu bozukluk tip 1 tanılı hem çocukta (s2= 31) hem de ebeveynde-anne ya da baba- (s1= 31) ardışık iki nesilde hastalığın klinik özellikleri ve gidişi incelenmiştir.

Bulgular: s2'de hastalığın başlangıç yaşı (19.3±4.2) s1'den (29.5±10.2)düşük bulunmuştur (u= 345, p< 0.001). Birinci ve ikinci nesil olguların başlangıç yaşları arasında negatif yönde doğrusal bir ilişki mevcuttur (r= 0.554, p< 0.001). Toplam dönem sayısı s1'de s2'den daha çok sayıda iken (13.9±12.3 ve 8.7±7), toplam dönem oranı s2'de (0.6±0.3 ve 1.5±1.2) daha yüksektir (u= 357, p< 0.001). Birinci ve ikinci nesil olguların toplam dönem oranları ve manik dönem oranları arasında doğrusal bir ilişki vardır (r= 0.312, p< 0.001 ve r= 0.365, p< 0.001). Psikotik bulgulu ebeveynlerin % 72.7'inin çocuklarının da psikotik bulgulu dönem yaşadığı saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre, iki uçlu bozuklukta birikme etkisi, ikinci nesilde başlangıç yaşının daha erken ve dönem sıklığının daha fazla olması yönünde doğrulanmaktadır. Buna ek olarak psikotik bulgulu dönemler birikme etkisinin bir değişkeni olarak önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: İki uçlu bozukluk, birikme etkisi, erken başlangıç

SUMMARY: Anticipation in Bipolar Disorder: A Comparison Between Two Generations

Objective: The genetic phenomenon of anticipation is a pattern of inheritance that includes earlier age at onset and increased severity of symptoms in succeeding generations, and is a feature of some neurodegenerative diseases. This phenomenon is suggested to occur in bipolar disorder (BP) as well.

Method: Anticipation in children with BP type 1 (s2) (n= 31) and their parents (s1) (n= 31)—consecutive generations—was assessed by analyzing clinical characteristics and prognoses.

Results: Age at onset of BP type 1 in s2 (mean: 19.3 ± 4.2 years) occurred earlier than in s1 (mean: 29.5 ± 10.2 years) (u = 345, P < 0.001). There was a direct negative correlation between the s1 and s2 cases (r = -0.554, P < 0.001). The total number of episodes in s1 (13.9 ± 12.3) was greater than in s2 (8.7 ± 7), which had a higher frequency of episodes (0.6 ± 0.3 and 1.5 ± 1.2) (u = 357, P < 0.001). There was a direct correlation between total episodes and the frequency of manic episodes between s1 and s2 (r = 0.312, P < 0.001 and r = 0.365, P < 0.001, respectively). We observed that 72.7% of BP type 1 parents that had episodes with psychotic features had offspring that had episodes with psychotic features.

Conclusions: Results of this study show that age at onset was earlier and the frequency of episodes was greater in s2 BP type 1 cases. In addition, episodes with psychotic features might be a marker for genetic anticipation.

Key Words: Bipolar disorder, anticipation, early onset

Geliş Tarihi: 22.11.2007 - Kabul Tarihi: 12.03.2008

¹Yrd. Doç., Ege Ü Çocuk, Ergen Alkol-Madde Bağımlılığı Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir. ²Uzm., Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Psikiyatri Kl., Kırıkkale. ³Doç.,

⁴Prof., Ege Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Affektif Hastalıklar Birimi, İzmir.

Dr. Zeki Yüncü, e-posta: drzekiyuncu@hotmail.com

GİRİŞ

İki uçlu bozukluğun gidişi her olguda aynı değildir (Bellivier ve ark. 2001). Olumsuz gidiş, nöropsikolojik gelişimde bozukluklar, akademik başarının düşük olması, kişilerarası ilişkilerde bozulma, hastalığın daha ağır seyretmesi (daha sık ve daha şiddetli dönemler), daha sık hastaneye yatış ve duygudurum dengeleyicilerine kötü yanıt gibi klinik değişkenlerle ilişkili bulunmaktır (Carlson 1984, Strober ve ark. 1995, Schulze ve ark. 2002, Yıldız ve Sachs 2003). Erken başlangıç iki uçlu bozukluğun gidişini olumsuz yönde etkilemektedir (Bellivier ve ark. 2001). İki uçlu bozukluk gidişine etki eden ve hastalığın başlangıç yaşı ile ilişkili bir diğer görüngü (fenomen) antisipasyondur (McInnis ve ark. 1993).

Bu görüngü ilk kez myotonik distrofi, frajil X sendromu, frajile X'e bağlı zeka geriliği, Friedreich ataksisi, Huntington hastalığı, spinobulbar muskuler atrofi, tip 1 spinoserebellar ataksi, spastik parapleji, dentatrubral-pallidolusian atrofi ve Machado-Joseph hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda gösterilmiştir (Papadimitriou ve ark. 2005). Bu hastalıklarda birikme etkisinin trinükleotid tekrarı ile ilişkili dinamik bir mutasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Li ve el Mallakh 1997).

Antisipasyon (birikme etkisi) farklı bir kalıtım kalıbını ifade eder (McInnis ve ark. 1993). Buna göre hastalıkla etkilenmiş bireylerin ardışık nesillerinde hastalık daha erken yaşlarda başlamakta ve şiddetini artırmaktadır (Petronis ve Kennedy 1995). Bu görüngü genetik mekanizmalarla ilişkili olabilir. Ancak bu güne kadar yapılan moleküler genetik çalışmalarda BP bozuklukta birikme etkisini açıklayacak geçerli bir genetik tanımlama bulunmamıştır. Trinükleotid tekrarı açısından yapılan genomik araştırmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (Lindblad ve ark. 1995, O'Donovan ve ark. 1995, Vincent ve ark. 1999).

Bu çalışmada ardışık iki nesilde iki uçlu bozukluğun klinik özellikleri ve gidişi incelenerek birikme etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışma bu alanda ülkemizde yapılmış ilk çalışmadır.

YÖNTEM

Bu çalışmanın amacı ardışık iki nesilde iki uçlu bozukluk tanılı bireylerde, iki uçlu bozukluğun klinik özellikleri ve gidişi yönünden farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesidir.

Örneklem

Bu çalışmanın örneklemini iki uçlu bozukluk tip 1 tanılı olgular ($s_2 = 31$) ve onların aynı tanılı anne ($s = 15$, %48.4) ya da babalarından ($s = 16$, %51.6) ($s_1 = 31$) oluşturmaktadır. Hem annesi hem de babası hasta olan olguların ($s = 1$) değerlendirme sırasında hatalı sonuçlara neden olduğu düşünülerek (Alda ve ark. 2000) çalışmaya alınmamıştır. Görüşme yapmayı ve sağlıklı bilgi toplamayı engelleyecek düzeyde bir psikiyatrik ya da fiziksel hastalığı olanlar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ya da bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamayanlar ($s = 6$) çalışmaya alınmamıştır. Şizofreni bozukluk ile ilgili olarak birikme etkisi görüngüsü öne sürülmüş, hatta KCNN3 geni için artmış sayıda CAG tekrarları için ilişki gösterilmiştir (Saleem ve ark. 2000): Bu nedenle çalışmaya alınan olguların ailelerinde şizofrenik ve şizoaftektif bozukluk öyküsünün olması da çalışmadan dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Her iki grupta cinsiyet dağılımı 16 erkek 15 kadın olmak üzere birbirinin aynıdır. Çalışmaya alınan proband olgular arasında kardeş çiftler bulunmamaktadır. Yaş ortalaması s_1 'de 55.2 ± 8.8 , s_2 'de 28.8 ± 9.3 olarak hesaplanmıştır.

Değerlendirme araçları

Tanı görüşmeleri için DSM-IV eksen 1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu (Structured Clinical Interview for DSM-Axis 1 Disorders-SCID-I) Türkçe örneği (Özkürkçügil ve ark. 1999) ve DSM-III-R eksen 1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu-sağlıklı kişi formu (Structured Clinical Interview for DSM-nonpatients-SCID-NP) Türkçe örneği (Sorias ve ark. 1990) kullanılmıştır. Sosyodemografik bilgiler ve hastalık bilgileri için ise çalışmacıların hazırladığı form kullanılmıştır. Hastalık bilgileri başlangıç yaşı, ilk dönem tipi, hastalık süresi, hasta geçirilen süre, depresif, manik, hipomanik, karma, belirlenemeyen ve toplam dönem sayısı, ilk psikotrop ve ilk duygudurum düzenleyici kullanma yaşı, kayma olup olmadığı ve sayısı, manik ya da depresif kayma sayısı, psikotik bulgulu dönem olup olmadığı ve sayısı, duygudurum düzenleyici kullanımından önce ve sonra özkıyım girişimi olup olmadığı ve sayısı ile hastaneye yatış olup olmadığı ve sayısını içermektedir.

Birikme etkisinin değerlendirilmesi

Birikme etkisinin değerlendirilmesinde hastalığın başlangıç yaşı ve dönem sıklığı öncelikli olarak düşünülmüştür (McInnis ve ark. 1993). Başlangıç yaşı herhangi bir duygudurum dönemi ölçütlerinin karşılandığı, tanımlanabilen ilk dönemin yaşı şeklinde değerlendiril-

TABLO 1. Ortalama Yaş, Öğrenim Yılı, Cinsiyet, Medeni Durum ve Öğrenim Durumunun Karşılaştırılması.

	s1		s2		
Ortalama yaş	Ortalama	SS	Ortalama	SS	P
Genel	55.2	8.8	28.8	9.3	0.000
Erkek	54.2	7.5	29.1	10.5	0.000
Kadın	56.3	10.2	28.5	8.1	0.000
Öğrenim yılı					
Genel	9.1	5.3	11.5	3.1	0.094
Erkek	11.1	5.4	11.9	2.1	0.780
Kadın	6.9	4.3	11.1	3.9	0.019
Cinsiyet					
Erkek	16	51.6	16	51.6	1
Kadın	15	48.4	15	48.4	1
Medeni durum					
Evli	28	90.3	16	51.6	0.003
Boşanmış	2	6.5			
Dul	1	3.2			
Evlenmemiş			15	48.4	
Öğrenim durumu					
Okuryazar ya da değil	4	%12.9			
İlköğretim lise	18	%58.1	21	%67.8	0.931
Üniversite	9	%29	10	%32.3	

miştir (Geller ve ark. 2004). Dönem sayılarını tek başına hasta geçirilen süreden bağımsız değerlendirilmesi doğru olmayacağı için onun yerine dönem sıklığının daha uygun olacağı düşünülmüştür. Dönem sıklığı toplam dönem sayısının (depresyon, mani, hipomani, karma ve belirlenemeyen tip), hastalığın başlangıcından bu yana (görüşme tarihi ya da ölüm) geçen süreye (ay X 12) bölünmesi ile hesaplanmıştır. Birikme etkisi iki nesil arasında bu iki ölçütü beraber dönem tipleri ve sayıları, psikotik bulgu olup olmaması, kayma olup olmaması, duygudurum dengeleyicileri (DD) kullanımı öncesinde ve sonrasında hastaneye yatış (HY) ve özkıyım girişi olup olmaması gibi ölçütlerle de değerlendirilmeye çalışılmıştır. Karşılaştırma yaparken bu ölçütlerin bazılarının da sıklık olarak hesaplanmasının daha uygun olacağı düşünülmüştür.

Uygulama

Bu çalışma için uygun olanlar bireyler (anne ya da baba iki uçlu bozukluk tip 1 tanılı ve bu ebeveynin iki

uçlu bozukluk tip 1 tanılı çocuğundan oluşan çiftler) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Afektif Hastalıklar Birimi arşiv kayıtları ve poliklinik başvuruları taranarak belirlenmiştir. Olgularda en az bir yıldır birimde izleniyor olma şartı aranmıştır. Bu bireyler telefon ve mektupla çalışmadan bahsedilerek davet edilmiştir. Uygulamaya gelen olgulardan bilgilendirilmiş gönüllü onay formu alınmıştır.

Görüşmeler s2'den başlayarak SCID-I ile yapılmıştır. İki uçlu bozukluk tip 1 tanısı doğrulanmış olgulara ebeveynlerinde hastalık olup olmadığının anlaşılması için SCID-NP uygulandıktan sonra olası iki uçlu bozukluk tip 1 tanılı olgularla da SCID-I ile iki uçlu bozukluk tip 1 tanısı doğrulanmıştır. Hem çocuk (s2) hem ebeveyn (s1) iki uçlu bozukluk tip 1 tanılı olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılanların hastalık bilgileri hem kendilerinden hem arşiv kayıtlarından hem de hastalık öyküsünü bilen yakınları ile görüşülerek elde edilmeye çalışılmış, bu bilgilerin doğruluğu konusunda şüpheye düşülen olgular (s= 4) değerlendirilmemiştir.

TABLO 2. Başlangıç Yaşı, Toplam ve Tiplerine Göre Atak Sayıları ve Frekanslarının Karşılaştırılması.

		s	ortalama	SS	P
Başlangıç yaşı	s1	31	29.5	10.2	0.000
	s2	31	19.3	4.2	
Atak sayısı	s1	31	13.9	12.3	0.024
	s2	31	8.7	8	
Atak frekansı	s1	31	0.6	0.4	0.000
	s2	31	1.5	1.9	
Hasta geçirilen süre	s1	31	29.8	20.3	0.008
	s2	31	18.4	17.6	
Hasta geçirilen süre sıklığı	s1	31	1.4	1.3	0.003
	s2	31	2.7	2.1	
İlk psikotrop kullanma yaşı	s1	30	30.2	11.7	0.000
	s2	31	19.7	4.9	
İlk DD kullanma yaşı	s1	27	37.6	11.9	0.000
	s2	31	22.3	6.9	
Depresif dönem sayısı	s1	31	6.2	5.7	0.010
	s2	31	3.5	3.7	
Depresif dönem sıklığı	s1	31	0.3	0.2	0.050
	s2	31	0.4	0.3	
Manik dönem sayısı	s1	31	6	5.7	0.332
	s2	31	3.9	4.3	
Manik dönem sıklığı	s1	31	0.2	0.2	0.000
	s2	31	0.7	0.8	
Hipomanik dönem sayısı	s1	31	2.6	5.7	0.184
	s2	31	0.9	1.7	
Hipomanik dönem sıklığı	s1	31	0.1	0.2	0.54
	s2	31	0.1	0.3	
Karma dönem sayısı	s1	31	0.1	0.5	0.53
	s2	31	0.4	0.7	
Karma dönem sıklığı	s1	31	0.004	0.02	0.031
	s2	31	0.1	0.3	
Hastaneye yatış sıklığı	s1	19	0.1	0.8	0.004
	s2	18	0.4	0.5	

İstatistiksel değerlendirme

Sayısal değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile sınıfsal değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapılmıştır. Başlangıç yaşı ve dönem sıklığı değişkenlerini iki grup arasında karşılaştırmada spearman

testi uygulanmıştır. Duygudurum dengeleyici kullanımı öncesi ve sonrası özkıyım girişi ve hastaneye yatış sıklığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olup tüm testler iki uçludur.

TABLO 3. Kayma, Psikotik Bulgu, Özkıyım Girişimi, Duygudurum Dengeleyiciye Yanıtın Karşılaştırılması.

		Var		Yok		p
		s	%	s	%	
Kayma varlığı	s1	17	54.8	14	45.2	0.456
	s2	17	54.8	14	45.2	
Psikotik bulgulu dönem varlığı	s1	11	35.5	20	64.5	0.303
	s2	15	48.4	16	51.6	
Özkıyım girişi	s1	6	19.4	25	80.6	0.740
	s2	5	16.1	26	83.9	
DD kullanımından önce özkıyım girişi	s1	5	16.1	26	83.9	0.1
	s2	5	16.1	26	83.9	
DD kullanımından sonra özkıyım girişi	s1	2	6.5	29	93.5	0.641
	s2	3	9.7	28	90.3	
HY	s1	19	61.3	12	38.7	0.796
	s2	18	58.1	13	41.9	
DD kullanımından önce HY	s1	16	59.3	11	40.7	0.403
	s2	15	50	15	50	
DD kullanımından sonra HY	s1	10	38.5	16	61.5	0.825
	s2	12	41.4	17	58.6	

HY: Hastaneye yatış
DD: Duygudurum dengeleyici

BULGULAR

Sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

Öğrenim yılı ortalaması kadınlar arasında s2'de daha fazla bulunmuştur ($u=121$, $p=0.019$) (Tablo 1). s1'deki olguların % 90.3'ünün ($s=28$), s2' de % 51.6'sının ($s=16$) evli oldukları saptanmıştır ($\chi^2=2145$, $p=0.003$).

Birikme etkisi yönünden başlangıç yaşı ile dönem sayı ve sıklığının karşılaştırılması

s2'de hastalığın başlangıç yaşı (19.3 ± 4.2) s1'den (29.5 ± 10.2) küçük bulunmuştur ($u=345$, $p<0.001$) (Tablo 2). Birinci ve ikinci nesil olguların başlangıç yaşları arasında negatif yönde doğrusal bir ilişki mevcuttur ($r_s=0.554$, $p<0.001$).

Toplam dönem sayısı s1'de s2'den daha çok sayıda iken (13.9 ± 12.3 ve 8.7 ± 7), toplam dönem sıklığı s2'de

(s1 ve s2 sırasıyla 0.6 ± 0.3 ve 1.5 ± 1.2) daha yüksektir ($u=357$, $p<0.001$). Depresif, manik ve karma dönem sayı ve sıklıkları için benzer bulgular geçerlidir (Tablo 2). Dönem sayıları s1'de daha fazla iken, dönem sıklıkları s2'de daha yüksektir (depresif, manik, karma dönem sıklıkları sırasıyla $p=0.05$, $p<0.001$, $p=0.031$). Birinci ve ikinci nesil olguların toplam dönem sıklıkları arasında doğrusal bir ilişki vardır ($r_s=0.312$, $p<0.001$).

Başlangıç yaşı ile toplam dönem sayısının frekansı arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r_s=-0.254$, $p=0.023$).

Diğer klinik özellikler ve gidiş özelliklerinin karşılaştırılması

İlk dönem tipi yönünden depresif ve manik dönemlerin oranları s1'de (sırasıyla %67.7- $s=21$ ve %32.3- $s=10$) ve s2'de (sırasıyla % 51.6- $s=16$ ve % 45.2- $s=14$)

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.249$). s2'de % 3.2 ($s= 1$) olguda ilk dönem tipi karma olarak saptanırken s1'de karma dönemle başlayan hastalık öyküsü bulunmamıştır.

Manik ya da depresif kayma (s1: % 54.8, s2: % 54.8, $p=0.456$) ve psikotik bulgulu dönem yaşama (s1: % 35.5, s2: % 48.4, $p= 0.303$) yönünden değerlendirildiğinde s1 ve s2 arasında fark istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildir. Yalnızca 8 ebeveyn ve çocuk çiftinde (%25.8) psikotik semptomlar gözlenmiştir. 8 S1-S2 çiftinde (%72.7) hem ebeveynlerde ($n:11$) hem de çocuklarında ($n:8$) psikotik bulgu saptanmıştır. Buna karşın 7 (%35) S1-S2 çiftinde ebeveynlerde psikotik bulgu yok iken ($n:20$) çocuklarında saptanmıştır.

Özkıyım girişimi (s1: % 19.4, s2: % 16.1, $p= 0.740$) ile hastaneye yatış (s1: % 61.3, s2: % 58.1, $p= 0.796$) açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında fark istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildir. Hastaneye yatış sıklığı ise ikinci nesil iki uçlu bozukluk tip 1 tanı olgularında (0.4 ± 0.5) birinci nesilden (0.1 ± 0.8) yüksektir ($p= 0.004$).

İlk psikotrop kullanma yaşı (s1: 30.2 ± 11.7 , s2: 19.7 ± 4.9) ile ilk duygudurum dengeleyicisi kullanma yaşının (s1: 37.6 ± 11.9 , s2: 22.3 ± 6.9) s2'de s1'de yer alan olgulara göre daha erkendir ($p< 0.001$ ve $p< 0.001$) (tablo-3). Duygudurum dengeleyici kullanımının öncesinde ve sonrasında özkıyım girişimi ve hastaneye yatış oranları iki nesil iki uçlu bozukluk olguları arasında farklılık göstermemiştir. Ancak iki nesil arasında duygudurum dengeleyici kullanımının öncesinde ve sonrasında özkıyım girişimi ve hastaneye yatış oranları arasındaki fark karşılaştırıldığında, bu farkın birinci nesilde daha fazla olduğu bulunmuştur ($p= 0.035$ ve $p= 0.027$).

TARTIŞMA

Bu çalışma iki uçlu bozuklukta birikme etkisini araştıran, ülkemizde yapılmış ilk çalışmadır. Bu çalışmada hem kendilerinde (s2) hem de ebeveynlerinden birinde (s1) hastalık bulunan iki uçlu bozukluk tanı bireyler değerlendirilmiştir, iki uçlu bozukluğun klinik değişkenleri ardışık iki nesil arasında karşılaştırılmıştır. Hastalık öyküsünün geriye dönük sorgulanması bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı olmakla birlikte olguların en az bir yıldır birimde izleniyor olma şartı, bilgilere birim kayıtları, olgunun kendisi ve en az bir yakını ile görüşülerek ulaşılmış olması güvenilirliği artırmaya yönelik uygulamalardır.

Bu çalışmanın başka bazı kısıtlılıkları da vardır. BP da birikme etkisinin olduğunu öne süren çalışmalarda

çeşitli nedenlerle yanlılık oluşturan karıştırıcı faktörlerin bulunduğu bildirilmektedir (Goossens ve ark. 2001). Bu karıştırıcı faktörler 1- hastalığın erken yaşta başladığı ebeveynlerde doğurganlık azalmış olacağı için tercihli olarak geç başlangıçlı ebeveynleri seçmiş olma (Bassett ve Honer 1994), 2- henüz risk dönemini tamamlamamış olan çocukların daha ileri yaşta geç başlangıçlı hastalık sergileyebilecekken değerlendirme zamanında henüz hastalanmadıkları için atlanabilmesi (Merette ve ark. 2000), 3- yıllar içinde klinik bilgilerdeki ilerlemeler hem hastalık şiddetinin daha fazla hem de başlangıç yaşının daha erken saptanması (Merette ve ark. 2000), ya da etkilenmiş bir ebeveynin hastalığı bildiği için çocuğunu daha dikkatle gözlemlemesine dolayısıyla çocukta erken tanı konmasına neden olması, ayrıca ebeveynde hatırlama ile ilgili güçlükler nedeniyle kendi hastalığının tanı aldığı tarihte oynamalara yol açması (Goossens ve ark. 2001), 4- "cohort (kuşak) etkisi": 20. yüzyılda artan bir yaygınlık olduğunun bildirilmesi (Gershon ve ark. 1987). Özellikle ilk üçünün birikme etkisini araştıran çalışmalarda karıştırıcı etkileri olduğu üzerinde durulmaktadır (Goossens ve ark. 2001). Bu çalışmalar tasarlanırken sadece anne/baba ve çocukları değerlendiren çalışmalar yerine büyük soyağaçlarında her iki kuşaktan farklı kombinasyonlarda çiftler oluşturulmalıdır (Mc Innis ve ark. 1993, Macedo ve ark. 1999). Böylece her bir örnekleme yönteminde bulunabilecek karıştırıcı faktörlerin etkisine rağmen aynı sonuca ulaşıldığı sonucun gerçekten bu görüngünün etkisine bağlı olduğu test edilmelidir.

Bu çalışmada araştırılan iki uçlu bozuklukta birikme etkisi ikinci nesilde başlangıç yaşının daha erken ve dönem sıklığının daha fazla olması yönünde doğrulanmaktadır. Buna ek olarak bulgularımız, iki uçlu bozukluk tanı olguların çocuklarında hastalık ortaya çıktığında bu olguların klinik izlemine ilişkin önemli öngörüler sağlamaktadır. Bu çalışmanın bulguları kuramsal bir soruyu da ortaya atmaktadır. Hangi klinik değişken birikme etkisi, hangisi hastalığın gidiş özelliği ve hangisi hastalığın şiddet göstergesidir? Bir klinik değişkenin gerçek bir birikme etkisi olup olmadığını anlamak için iki nesil arasında o değişkenle ilgili bir ilişkinin var olup olmadığını ve aynı değişkenin hastalığın şiddetine ve gidişine etki eden diğer değişkenlerle ilişkisini değerlendirmek gerekmektedir (Alda ve ark. 2000).

Başlangıç yaşının geriye dönük olarak mutlak belirlenememesi nedeniyle bu değere göre oluşturulan grupların kesin bir tanımı olamamaktadır. Önceki çalışmalarda ilk hastaneye yatış ya da ilk tedavi başvurusu başlangıç yaşı kabul edilirken (Tsuang 1967) tanısal ölçütlerin gelişmesi ile birlikte başlangıç yaşı, bir duy-

gudurum dönemi ölçütlerinin karşılandığı tanımlanabilen ilk dönemin geçirildiği yaş olarak kabul edilmiştir (Geller ve ark. 2004). Çocukluk çağı başlangıçlı olgular için 12 yaş ve altı, ergenlik başlangıçlı olgular için 13-18, erken yetişkinlik başlangıçlı olgular için 19-29 ve geç erişkinlik başlangıçlı olgular için 30 yaş ve üzeri başlangıç yaşı olarak değerlendirilmektedir (Leverich ve ark. 2007).

Bir çalışmada birinci nesilde iki uçlu duygudurum bozukluğu tanımlı olguların ikinci nesillerinde hastalık görülme oranı % 50 ve ortalama başlangıç yaşı 25 olarak bildirilmiştir (Macedo ve ark. 1999). Hastalığın ikinci nesilde ortalama 8.9-13.5 yıl daha erken başladığı belirtilmektedir (McInnis ve ark. 1993). Bir başka çalışmada ikinci nesil iki uçlu bozukluk tanımlı olgularda erken başlangıçlı olguların oranı %79-83 olduğu söylenmektedir (Macedo ve ark. 1999). Bizim örneklemimizde hastalık ikinci nesilde 10.2±6.0 yıl daha erken başlamaktadır. Bu bulgu önceki çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte bizim ikinci nesilde bulduğumuz başlangıç yaşı önceki çalışmalarda bildirilen ortalamaların altındadır (19.3±4.2). Buna ek olarak birinci nesil olguların da başlangıç yaşı erken yetişkinlik yaşlarıdır (29.5±10.7). İkinci nesil olgular arasında erken başlangıç oranı % 42 olarak hesaplanmıştır. Birinci nesil olgular için bu oran % 18'dir. Buradan yola çıkarak ikinci nesildeki olumsuz gidişin sadece erken başlangıçla ilişkili olmayıp, olumsuz gidişi başlangıç yaşı ile birlikte etkileyecek başka etkenleri de akla getirmesi gerektiğini düşünebiliriz. Nitekim iki uçlu bozukluğun gidişi başlangıç yaşından etkilenmektedir (Kendell 1989), buna karşılık başlangıç yaşına göre homojen bir iki uçlu bozukluk gidişi tanımlanamamaktadır (Leboyer ve ark. 2005). Örneklemimizde birinci ve ikinci nesil olguların başlangıç yaşları arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Bu bulgu kalıtsal bir etkeni, birikme etkisini akla getirebilir. Başlangıç yaşı ile ilişkili bulunan bir diğer değişken toplam dönem sayısının sıklığıdır.

Dönem sıklığının iki uçlu bozukluk tanımlı ardışık kuşaklarda artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (McInnis ve ark. 1993). Bizim bulgularımız da bunu desteklemektedir. Ancak buradaki soru dönem sıklığının fenotipik bir gösterge olarak mı yoksa hastalığın şiddetiyle ilişkili bir özellik olarak mı kabul edileceğidir. Birinci ve ikinci nesil olguların toplam dönem sıklıkları arasında doğrusal bir ilişki vardır. Aynı doğrusal ilişki manik dönem sıklığı için de mevcuttur. Dönem sıklığı hastalığın şiddetinin arttığına bir göstergesi olmakla birlikte diğer başlangıç yaşı dışında şiddet göstergesi olabilecek başka değişkenlerle (kayma yaşanması, psi-

kotik bulgulu dönem yaşanması, özkıym girişimi gibi) arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Birinci ve ikinci nesil iki uçlu bozukluk tanımlı olgular arasında psikotik bulgulu dönem oranları benzer bulunmuştur. Ancak psikotik bulgulu ebeveynlerin % 72.7'ünün çocuklarının da psikotik bulgulu dönem yaşadığı saptanmıştır. Buna ek olarak psikotik bulgusu olmayan ebeveynlerin çocukları arasında da psikotik bulgulu dönem yaşayanların oranı % 35 olarak belirlenmiştir. İki uçlu bozuklukta hastalığın şiddetini gösteren bir bulgu olarak sayılan psikotik bulgulu dönemlerin erken başlangıçla ilişkisini araştıran çalışmalarda erken başlangıçlı olgularda daha yüksek oranda psikotik bulgulu dönem yaşandığı bildirilmiştir (McGlashan 1988, Apter ve ark. 1988, Carlson ve ark. 2000). Bunu desteklemeyen çalışmalar da vardır (Erkiran ve ark. 2003). Bizim çalışmamızda olgular erken başlangıçlı olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandığında psikotik bulgulu dönem yaşayanlar ve yaşamayanlarla yüksek oranda eşleşmektedir. Psikotik bulgulu dönem yaşayan ve yaşamayan olgularda hastalık şiddeti yönünden fark bulmayan çalışmalara karşılık (Potash ve ark. 2001) Bora ve arkadaşlarının çalışmasında (2007) psikotik bulgulu dönemleri olan olgularda bilişsel işlevlerin iyilik döneminde de bozuk olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada psikotik bulgular hem hastalığın şiddetini gösteren hem de olumsuz gidişe etki eden bir bulgu olarak yorumlanmıştır. Dizinde psikotik bulgularla ilişkilendirilen bir başka değişken de dönem sıklığıdır (Lange ve McInnis 2002). Biz çalışmamızda böyle bir ilişki bulamadık. Erken başlangıçlı olgularla ilişkisi ve iki nesilde ebeveyn-çocuk çiftlerinde görülme oranlarının yüksekliğinden yola çıkarak psikotik bulgulu dönem yaşamayan hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu ve olumsuz gidişi öngördüğü kadar, hastalığın kalıtılan özelliklerinden biri olduğunu, birikme etkisi ile ortaya çıktığını ya da birikme etkisine katkıda bulunan bir değişken olduğunu ileri sürebiliriz.

İlk dönem tipi yönünden iki nesil arasında bir farklılık bulunmamıştır. Ancak birinci nesilde yaşanmayan karma dönem ikinci nesilde % 3.2 oranında saptanmıştır. Dizinde hem erken başlangıçta (Krasa ve Tolbert 1994) hem de aile öyküsünün varlığında (Lish ve ark. 1994) daha çok izlendiği gösterilen karma dönemin daha olumsuz bir gidişle birlikte olduğu bilinmektedir (Moorhead ve Scott 2000). İki uçlu bozukluk tanımlı iki nesil arasında kayma ve özkıym girişimi varlığı ve sıklığı benzer bulunmuştur. İki nesil bireyler arasında kayma ve özkıym yönünden bir ilişki ise bulunmamıştır. Özkıym girişimi olan olgularda toplam dönem ve hasta geçirilen sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu özkıym girişiminin

hastalığın şiddeti ile ilgili olduğu yönünde bir bulgu olarak yorumlanmıştır. Kaymanın ise diğer şiddet değişkenleri ile arasında bir ilişki bulunmamıştır.

İki uçlu bozukluk tanılı ikinci nesilde hastaneye yatış ve hasta geçirilen süreler dizinle uyumlu olarak (Erkiran ve ark. 2003) daha yüksek bulunmuştur. Bu iki değişken de hastalığın ortaya çıktığı ikinci nesilde olumsuz gidiş göstergeleri olarak kabul edilebilir ancak bu değişkenler yönünden iki neslin bireyleri arasında bir ilişki gösterilememiştir.

İki uçlu bozukluğun şiddetini gösteren değişkenlerden biri de duygudurum dengeleyicilerine verilen yanıtıdır (Strober ve ark. 1998). Olguların ilk duygudurum dengeleyici kullanma yaşı başlangıç yaşıyla ilgili olarak ikinci nesilde daha küçüktür. Duygudurum dengeleyici kullanımından önce ve sonra özkıyım girişimi ve hastaneye yatış oranları iki nesil arasında farklılık göstermemektedir. Ancak duygudurum dengeleyici kullanımının öncesinde ve sonrasında özkıyım girişimi ve hastaneye yatış oranları arasındaki fark birinci nesilde daha fazladır. Bu iki değişken ilaca yanıtın bir göstergesi sayılacak olursa birinci nesilde bu yanıtın daha iyi olduğu ileri sürülebilir.

İki uçlu bozukluk süregelen doğası ve pek çok nedenle sosyal yıkıma neden olan bir bozukluktur (McElroy ve ark. 1997). Erken başlangıçlı yetişkin hasta grubunda ye-

tişkin başlangıçlı olgulara göre daha yüksek çalışamama ve boşanma oranları mevcuttur. Bu çalışmanın bu alandaki verilerini karşılaştırmak iki nesillin yaş farkı nedeniyle hatalı sonuçlar verecektir. Eğitim yılıyla ilgili olarak ikinci nesilde kadın olgular lehine olan artışın ise ülkemizde iyileştirilen eğitim hizmetlerine bağlanabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, iki uçlu bozuklukta birikme etkisi, ikinci nesilde başlangıç yaşının daha erken ve dönem sıklığının daha fazla olması yönünde doğrulanmaktadır. Dönem tipleri içerisinde manik dönem sıklığının birikme etkisi ile ikinci nesilde arttığını vurgulanmaktadır. Buna ek psikotik bulgulu dönemler birikme etkisinin bir değişkeni olarak önerilmektedir. Bulgularımız, iki uçlu bozukluk tanılı olguların çocuklarında ortaya çıktığında hastalığın belirtilerinin daha şiddetli olacağını öngörmektedir: hasta geçirilen süre frekansları, hastaneye yatış sıklığı, özkıyım girişimi gibi. Aile öyküsü ile gelen ikinci nesilde karma dönem, duygudurum dengeleyicilere kötü yanıt gibi olumsuz gidiş özelliklerini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Birikme etkisinin fenomenolojisini anlamak için bunun gibi pek çok klinik çalışmaya, kalıtsal doğasını anlamak içinse daha da çok genetik çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev Ed: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Alda M, Grof P, Ravidran L ve ark. (2000) Anticipation in bipolar affective disorder: is a age at onset a valid criterion? *Am J Med Genet*, 4:96(6):804-807.
- Apter A, Bleich A, Tyano S ve ark. (1988) Affective and psychotic psychopathology in hospitalized adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27(1):116-120.
- Bassett AS, Honer WG (1994) Evidence for anticipation in schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 54(5):864-870.
- Bellivier F, Goldmard JL, Henry C ve ark. (2001) Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58(5):510-512.
- Bora E, Vahip S, Akdeniz F ve ark. (2007) The effect of previous psychotic episodes on cognitive impairment. *Bipolar Disord*, 9(5): 468-77.
- Carlson GA (1984) Classification issues of bipolar disorders in childhood. *Psychiatr Dev*, 2(4):273-285.
- Carlson GA, Bromet EJ, Sievers S ve ark. (2000) Phenomenology and outcome of subjects with early-and adult-onset psychotic mania. *Am J Psychiatry*, 157:213-219.
- Erkiran M, Karamustafaloğlu N, Tomruk N ve ark. (2003) Ergen ve erişkin başlangıçlı maninin fenomenolojik farklılıkları: Karşılaştırmalı bir çalışma. *Türk psikiyatri dergisi*, 14:21-30.
- Geller B, Tillman R, Craney JL ve ark. (2004) Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry*, 61(5):459-467.
- Gershon ES, Hamovitt JH, Guroff JJ ve ark. (1987) Birth-cohort changes in manic and depressive disorders in relatives of bipolar and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry*, 44(4):314-319.
- Goossens D, Del-Favero J, Van Broeckhoven C ve ark. (2001) Trinucleotide repeat expansions: do they contribute to bipolar disorder? *Brain Res Bull*, 56(3-4):243-257.
- Kendell RE (1989) Clinical validity. *Psychol Med*, 19(1):45-55.
- Krasa NR, Tolbert HA (1994) Adolescent bipolar disorder: a nine-year experience. *J Affect Disord*, 30:175-184.
- Lange KJ, McInnis MG (2002) Studies of anticipation in BAD. *CNS Spectr*, 7(3): 196-202.
- Leboyer M, Henry C, Pailere-Martinot ML ve ark. (2005) Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord*, 7(2):111-118.
- Leverich GS, Post RM, Altshuler LL ve ark. (2007) The prognosis of childhood onset bipolar disorder. *J Pediatr*, 150(5): 459-460.
- Li R, el-Mallakh RS (1997) Triplet repeat gene sequences in neuropsychiatric diseases. *Harv. Rev. Psychiatry*, 5: 66-74.
- Lindblad K, Nylander PO, De Bryn A ve ark. (1995) Detection of expanded CAG repeats in bipolar affective disorder using the repeats expansion detection (RED) method. *Neurobiol Dis*, 2:55-62.
- Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC ve ark. (1994) The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*, 31:281-294.

- Macedo A, Azevedo H, Coelho I ve ark. (1999) Genetic anticipation in Portuguese families with bipolar mood disorder. *CNS spectrums*, 4(5):25–31.
- McElroy SL, Strakowski SM, West SA ve ark. (1997) Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 154(1):44–49.
- McGlashan TH (1988) Adolescent versus adult onset of mania. *Am J Psychiatry*, 145(2):221–223.
- McInnis MG, McMahon FJ, Chase GA ve ark. (1993) Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 53(2):385–390.
- Merette C, Roy-Gagnon MH, Ghazzali N ve ark. (2000) Anticipation in schizophrenia and bipolar disorder controlling for an information bias. *Am J Med Genet*, 96(1):61–68.
- Moorhead S, Scott J (2000) Clinical characteristics of familial and non-familial bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2(2):136–139.
- O'Donovan MC, Guy C, Craddock N ve ark. (1995) Expanded CAG repeats in schizophrenia and bipolar disorder. *Nat Genet*, 10:380–381.
- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen 1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *İlaç Tedavi Dergisi*, 12:233–236.
- Papadimitriou GN, Souery D, Lipp O ve ark. (2005) In search of anticipation in unipolar affective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15(5):511–516.
- Petronis A, Kennedy JL (1995) Unstable genes? Unstable mind? *Am J Psychiatry*, 152:164–172.
- Potash JM, Willour VL, Chiu YF ve ark. (2001) The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry*, 158(8):1258–1264.
- Schulze TG, Muller DJ, Krauss H ve ark. (2002) Further evidence for age of onset being an indicator for severity in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 68:343–345.
- Saleem Q, Sreevidya VS, Sudhir J ve ark. (2000) Association analysis of CAG repeats at the KCNN3 locus in Indian patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet*, 96(6):744–748.
- Sorias S, Saygılı R, Elbi H ve ark. (1990) DSM-III-R yapılandırılmış klinik görüşmesi, Türkçe versiyonu. Bornova, Ege Üniversitesi Basımevi.
- Strober M, Morrell W, Burroughs J ve ark. (1998) A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Dis*, 15:255–268.
- Strober M, Schmidt-Lackner S, Freeman R ve ark. (1995) Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(6):724–731.
- Tsuang MT (1967) A study of pairs of sibs both hospitalized for mental disorder. *Br J Psychiatry*, 113:283–300.
- Vincent JB, Kovacs M, Krol R ve ark. (1999) Intergenerational CAG repeat expansion at ERDA1 in a family with childhood-onset depression, schizoaffective disorder, and recurrent major depression. *Am J Med Genet*, 5:88(1):79–82.
- Yıldız A, Sachs GS (2003) Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord*, 74(2):197–201.