

İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları

Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU,¹ N. Buket TOMRUK,² Nihat ALPAY³

ÖZET

İki uçlu mizaç bozukluğundaki cinsiyet farklılıkları nispeten ihmal edilmiş bir konudur ve bu konudaki çalışmaların çoğu yöntemsel zayıflıklar içerir. Bipolar bozukluk kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülmekle birlikte, hastalık gidişinde önemli cinsiyet farklılıkları vardır. Bipolar kadınlarda depresyon ve hızlı döngü daha sıktır. Ayrıca hastalığın daha geç (yaşamın beşinci dekadında) başlaması ve öforikten daha çok disforik mani görülmesi kadında daha sıktır. Kadının üreme döngüsünün çeşitli evreleri yalnız hastalık gidişini etkilemekle kalmayıp tedaviyi de etkiler. Bu makalede iki uçlu mizaç bozukluğundaki cinsiyet farklılıklarına ait güncel veriler tartışılmıştır. Cinsiyet farklılıklarının belirlenmesi, hem bozukluğun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasında yararlı olacak, hem de tedavide önemli ipuçları sağlayacaktır. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5:28-36)

Anahtar sözcükler: İki uçlu mizaç bozukluğu, cinsiyet farklılıkları, üreme döngüsü

Gender differences in bipolar disorder and treatment implications

ABSTRACT

Gender differences in bipolar disorder have been relatively neglected and most of the studies regarding this issue have numerous methodological problems. Although the illness is equally common in women and men, there seems to be important gender differences in the course of the illness. Bipolar women are more likely to develop a rapid cycling course and may be more likely to experience depression. Also onset of the illness in the fifth decade of life and dysphoric, rather than euphoric mania are more prevalent in bipolar women. Female reproductive events not only affect the course of bipolar disorder, but also influence the treatment in various phases of women's life. This article reviews the current data on gender differences in bipolar disorder. Identifying these gender differences may provide us with a better understanding of the pathophysiology of this disorder and may have significant treatment implications. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2004; 5:28-36)

Key words: Bipolar disorder, gender differences, reproductive cycle

GİRİŞ

Psikiyatrik bozukluklarda cinsiyet farklılıkları

literatürde yıllardır sıkça irdelenen bir konu olmasına rağmen, iki uçlu mizaç bozukluklarındaki

¹ Klinik Şef Yardımcısı, Doç.Dr., ² Klinik Şef Yardımcısı, Uzm.Dr., ³ Klinik Şefi, Uzm.Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Psikiyatri Birimi, İSTANBUL

Yazışma adresi: Dr. N. Buket TOMRUK, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Psikiyatri Birimi, Bakırköy-İSTANBUL

E-posta: tomrukn@superonline.com

Anatolian Journal of Psychiatry 2004; 5:28-36

(İUMB) cinsiyet farklılıkları çok fazla ilgi görmemiş ve nedenleri yeterince incelenmemiştir. Bu durumun temelinde majör depresif bozukluk ve distiminin, kadınlarda erkeklere kıyasla önemli ölçüde daha sık görülmesinden farklı olarak, İUMB'nin her iki cinste yaklaşık eşit oranda görülmesinin rolü olabileceği düşünülebilir. Epidemiyolojik bir çalışmada maninin yaşam boyu prevalansının kadınlarda %1.7 ve erkeklerde %1.8 olduğu gösterilmiştir.¹ Dunner ise, hipomani ve depresyon epizotları ile karakterize bipolar II bozukluğunun kadınlarda daha sık görüldüğünü bildirmiştir.²

Bipolar bozukluğun yaşam boyu prevalansı kadın ve erkek arasında farklılık göstermemekle birlikte, hastalığın fenomonoloji ve gidişinde çeşitli cinsiyet farklılıkları bulunmaktadır. İUMB gidişindeki cinsiyet farklılıklarının belirlenmesi, bozukluğun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir ve tedavi konusunda da önemli ipuçları sağlayabilir. Bipolar bozuklukta cinsiyet farklılıkları üzerine yapılmış çalışmalar hem az sayıdadır hem de çoğu retrospektif yöntem içermesi ve temsil gücü zayıf örneklem seçimi gibi çeşitli yöntemsel sorunlar içerir. Ancak veriler dikkatle değerlendirildiğinde İUMB'deki cinsiyet farklılıklarının bazı temel noktalarda yoğunlaştığı ortaya çıkmaktadır. Bipolar kadınlarda hızlı döngü erkeklere göre daha sıktır. Depresyon atakları kadınlarda daha sıktır, manik atak görülme sıklığı ise erkeklerden daha azdır. Yanı sıra kadınlarda öforikten çok disforik maninin ve mikst durumların görülmesi daha olasıdır. Yine kadınlarda erkeklere göre İUMB'nin 45-49 yaşları arasında başlaması da daha sık görülür.^{3,4}

Bipolar bozukluklarda cinsiyete dayalı bakış açısı, yalnız fenomenolojik ve gidiş özelliklerinden değil; kadının yaşam boyu üreme sürecinde yer alan menarj, puberte, adet döngüsü, gebelik, doğum sonrası, emzirme ve menopoz gibi evrelerin hastalığın gidişi ve tedavisi üzerine önemli etkileri olabileceğinden de büyük bir önem taşımaktadır.

KLİNİK ÖZELLİKLER VE GİDİŞ

Bipolar bozukluğu olan kadınların erkeklere kıyasla depresyona daha yatkın oldukları biçiminde yaygın bir klinik görüş vardır. Bu görüşü destekleyen çeşitli araştırma sonuçları da bildirilmiştir.^{5,6} Angst, 16 yıllık bir izleme çalışmasında, bipolar erkek hastaların ataklarının %35'ini mani, %36'sını

depresyon olarak bildirdiklerini; kadınların bu oranları sırasıyla %14 ve %60 olarak belirttiğini saptamıştır.⁵ Roy-Byrne ve arkadaşları da benzer şekilde bipolar kadınlarda depresyon nedeniyle daha fazla hastaneye yatış ve daha çok sayıda depresif epizot bildirmişlerdir. Ayrıca kadınlara göre bipolar bozukluğu olan erkeklerin mani nedeniyle daha çok hastaneye yattıklarını saptamışlardır.⁶ Bu çalışmalardaki sonuçların tersine, Hendrick ve arkadaşlarınca yürütülen retrospektif, naturalistik bir çalışmada, kadınlar ve erkekler arasında toplam depresif ve manik atak sayıları ile depresyon nedeniyle hastaneye yatış sayıları açısından farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada kadınların mani nedeniyle erkeklerden daha fazla hastaneye yatırıldıkları da saptanmıştır.⁷ İlk mizaç atağının depresyon olma olasılığı kadınlarda (%75), erkeklere göre (%67) daha yüksektir; ancak aradaki fark çok belirgin değildir.⁸ Kadında depresif epizot sıklığının artma nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bu epizodların daha uzun sürebildiği ve tedaviye dirençli olabildikleri de düşünülmektedir.^{9,10} Aslında unipolar depresyonun kadınlarda erkeklere kıyasla neden daha sık görüldüğü de karmaşık bir konudur; kültürel, psikolojik ve gonadal steroid ve tiroid ekseni gibi hormonal sistemlere odaklanan çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir.¹¹ Bipolar kadınlarda görülen depresif semptomatoloji artışı da bu bağlamda değerlendirilebilir. Kadınlarda depresyon riskini artıran genetik ya da çevresel etkenler bipolar kadınlarda da söz konusudur ve hastalığın fenotipik görünümünü depresif eksene yönleltebilir. Bipolar kadınlarda depresyon ataklarının daha sık olması, daha fazla antidepresan kullanımını gündeme getirmektedir. Bunun da, aşağıda daha ayrıntılı biçimde söz edilecek olan hızlı döngülülük gelişiminde rol oynayan etkenlerden biri olabileceği düşünülmektedir.^{12,13} İlginç bir nokta da, mizaç bozukluklarında görülen mevsimsel paternin, kadınlarda erkeklerden daha sık olmasıdır. Kadınlarda depresif ataklar ilkbahar ve yaza kıyasla, sonbahar ve kış aylarında daha sık görülür.¹⁴ Bipolar bozukluğu olan kadınlarda ilkbahar ve sonbaharda hastaneye başvurularda bimodal pik görüldüğü de bildirilmiştir.¹⁵

Mizaç bozukluklarında görülen temel fenomenolojik cinsiyet farklılıklarından biri, kadınlarda öforikten çok disforik mani ve mikst atakların görülmesidir.¹⁴ Literatürde bu konudaki verilerin yorumlanması mikst manik atak tanımındaki farklı-

lıklar nedeniyle oldukça güçtür. DSM-IV'e göre en az bir hafta süreyle yaklaşık her gün majör depresyon ve mani ölçütlerinin karşılanması gerekirken,¹⁶ bu tanım pek çok araştırmacı tarafından katı bulunarak genelde daha geniş bir yaklaşımla, mani ve depresyon semptomlarının birlikte bulunduğu mizaç atakları, mikst ataklar olarak değerlendirilmektedir. Disforik mani, ajite mani ya da disforik özellikleri olan mani gibi diğer çeşitli terimler de mikst durumları tanımlamak için kullanılmaktadır.¹⁷ Tanımdaki görüş ayrılıkları ve belirsizlikler nedeniyle, mikst durumdaki cinsiyet farklılıkları konusunda net bir sonuca varılamamakla birlikte kadınlarda mikst ve disforik durumlar daha sık görülmektedir.¹⁷⁻¹⁹

Akiskal, kadınlarda daha yüksek mikst atak prevalansı bildirmiştir.¹⁸ Benzer şekilde mikst durumların gözden geçirildiği geniş bir literatür taramasında, kadınlarda %57-90 (ortalama %68) arasında değişen yüksek oranlarda mikst mani bildirilmiştir.¹⁷ Alkol ve madde kötüye kullanımı ve erken hastalık başlangıcı gibi etkenlerin mikst ve disforik mani riskini özellikle artırdığı düşünülmektedir.²⁰ Erken başlangıçlı bipolar bozukluğu olan kadınlar, mikst afektif bozukluk açısından özellikle risk altında olabilir. Ayrıca mikst durumlarda psikotik semptomlar ve intihar davranışı yönünden risk arttığından, genç kadınlar bu açılarından da değerlendirilmelidir.^{17,21,22} Ancak Strakowski ve arkadaşları mikst manisi olan hastaların intihar oranlarında cinsiyet farklılığı saptamışlardır.²³

Depresif semptomlar bipolar kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Ancak genel nüfustaki intihar oranlarında görülen cinsiyet farklılığına benzer şekilde, tamamlanmış intihar bipolar erkeklerde kadınlardan daha sıktır. Finlandiya'da yapılmış olan tamamlanmış intiharlara ait bir çalışmada İUMB tanılı olguların %58'inin erkek olduğu saptanmıştır.²⁴ Bipolar erkeklerde artmış intihar riskinin, komorbid alkol bağımlılığı riskiyle ilişkili olabileceği düşünülebilir. Yine bu çalışmada bipolar erkeklerin, hastalığın daha erken döneminde intihar etme eğiliminde oldukları ve intihar öncesi haftada stresli yaşam olaylarının kadınlardan daha sık olduğu belirlenmiştir.²⁴

Yılda dört ya da daha fazla mizaç atağı geçirilmesi olarak tanımlanan hızlı döngülülük,²⁵ tüm bipolar hastaların %15-20'sinde görülür ve ağır morbidite ve tedavi yanıtızlığına yol açar.²⁶ Leibenluft

çeşitli çalışmaların verilerini gözden geçirerek hızlı döngülü bipolar bozuklukta kadın-erkek oranının yaklaşık 3:1 olduğunu bildirmiştir.¹⁸ Tondo ve Baldessarini ise, Dunner ve arkadaşlarının hızlı döngülülük ölçütlerini kullanarak, bu konuda yapılmış olan on çalışmanın verilerini değerlendirmiş ve hızlı döngülü hastaların %58-92'sinin kadın olduğunu saptamışlardır.¹³ Yine de yazarlar söz konusu on çalışmanın dördünde hızlı döngülülük açısından cinsiyet farkı bulunmadığını vurgulayarak, verilerin ihtiyatla yorumlanması gerektiğine işaret etmişlerdir. Ayrıca hızlı döngülü hastalar içindeki kadın hasta oranına dayanarak risk tahmini yapılmasının, örneklem seçimine ait etkenler (majör mizaç bozuklukları nedeniyle tedavi gören hastalar arasında kadınların büyük olasılıkla daha fazla temsil edilmesi) nedeniyle yanıltıcı olabileceğini vurgulamışlardır. Benzer şekilde, çalışma sonuçları atak sıklığındaki artışa paralel örneklemedeki kadın hasta oranının arttığını göstermektedir. Öyle ki, yılda 24'ten fazla atak geçiren hastaların tümü kadınlardan oluşmaktadır.²⁸

Hızlı döngülülük ile ilgili araştırma sonuçları değerlendirilirken, bu grup hastaların İUMB olan hastaların ayrı bir alt grubu olmadığı unutulmamalıdır. Yapılan çeşitli izleme çalışmalarında, hızlı döngülü tanısı konduktan sonraki 1-4 yıl içinde, hastaların ancak küçük bir bölümünün yılda dört ya da daha fazla atak geçirmeyi sürdürdükleri gösterilmiştir.^{29,30} Araştırmacılar bipolar hastaların hızlı döngü geliştirme nedenlerini ve olası risk faktörlerini incelemişlerdir. Hastalık başlangıç yaşı, klinik görünüm ve aile öyküsü gibi çeşitli risk etmenleri üzerinde çalışılmış; ancak bunlardan yalnız cinsiyet tüm çalışmalarda hızlı döngülülük ile ilişkili bulunmuştur.

Hızlı döngülü İUMB prevalansında gözlenen cinsiyet farklılığının nedenlerine yönelik çeşitli varsayımlar öne sürülmüştür. Bu konu birçok nedenle önem taşımaktadır. Öncelikle hızlı döngülülük bipolar bozukluğun ayrı bir alt tipi olmadığından; hızlı döngü gösteren kadınlarda bunun altında yatan mekanizma, diğer bipolar hastalardaki döngüsellüğün altında yatan mekanizmalarla benzer olacaktır. İkinci önemli nokta, hızlı döngülülüğün morbiditesinin yüksek olmasıdır. Hızlı döngülülüğün patogenezinin anlaşılabilmesi yeni ve daha etkin tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilecektir.

Kadınlardaki artmış hızlı döngülülük riskini açıklamaya yönelik temel görüşler hipotiroidizm,

üreme hormonları ve antidepresan ilaç kullanımıdır.⁴ Bunlar arasında en çok ilgiyi hipotiroidizm çekmiştir. Çeşitli araştırmacılar hızlı döngülü olmayan İUMB hastalarında %0-2 oranlarına karşılık, hızlı döngülülerde %31-50'e varan oranlarda hipotiroidi saptamışlardır.³¹⁻³³ Bu yazarlardan Bauer genel olarak kadınlarda erkeklerden daha sık hipotiroidi geliştiğini, hızlı döngü gelişme oranının da kadınlarda daha fazla olduğunu; ancak hipotiroidinin hızlı döngü gelişmesinde bağımsız bir faktör olduğunu ileri sürmüştür.³¹ Literatürde hızlı döngülülükte tiroid patolojisinin saptanmadığı çalışmalar da yer almaktadır. Örneğin, Wehr ve arkadaşları hızlı döngülü olmayan hastalarda da %40 oranında hipotiroidi bildirmişlerdir.³⁴ Bu alandaki farklı sonuçların yorumlanması; bipolar hastaların, özellikle hızlı döngülülerin çoğunun lityum kullanmış olma olasılıkları nedeni ile güç ve karmaşıktır. Yapılacak çalışmaların yöntem seçiminde cinsiyet, yaş ve lityum kullanma süresi gibi değişkenlerin kontrollü olmasına özen gösterilmelidir. Aşağıda söz edileceği gibi, tedavide egzogen tiroid hormonunun kullanımına ait bazı veriler de, hızlı döngülülükte hipotiroidi varsayımını desteklemektedir.^{31,35}

Hızlı döngülülük fenomeninde hipotiroididen sonra üzerinde durulan ikinci önemli nokta, kadın üreme hormonlarının mizaç döngüselliği patogenezindeki olası rolüdür. Premenstrüel disforik bozukluk adet döngüsü ve mizaç ilişkisinin belirgin olduğu bir klinik tablodur.¹⁶ Bipolar kadınlardaki hızlı döngülülük prevalansındaki artışta benzer bir mekanizmanın söz konusu olabileceği düşünülmektedir. Hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin incelendiği çeşitli çalışmalarda, kadınlarda adet siklusunun değişik fazlarında döngü oranı açısından farklılık saptanmamıştır.³⁶ Ayrıca erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda da hızlı döngü görülebilmesi bu varsayımı zayıflatan unsurlardır.³⁴ Yine de gonadal steroidlerin uzak erimli etkileriyle uyku-uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen ritm üzerinden dolaylı biçimde, mizacı etkileyebilecekleri de ileri sürülmüştür.³⁷

Daha önce söz edildiği gibi, bipolar kadınlarda depresyon ataklarının daha sık olması daha fazla antidepresan kullanımını gündeme getirmektedir. Araştırmacılar, antidepresan tedavinin bipolar hastalarda maniye tetikleyebileceği gibi, hızlı döngüye de neden olabileceğine ya da hızlandırabileceğine inanmaktadır.¹² Wehr ve Goodwin hızlı

döngülü hastalarının yaklaşık yarısında, hızlı döngüyü trisiklik antidepresanların ortaya çıkarıldığını saptamışlardır.³⁸ Antidepresanların maniye kayma yan etkilerine kadınların daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir.^{12,34} Wehr ve arkadaşları antidepresan tedavinin kesilmesiyle çoğu olguda döngülerin yavaşladığını ya da ortadan kalktığını belirlemişlerdir.³⁴ Coryell ve arkadaşları ise hızlı döngülülük için antidepresan kullanımının değil, depresyon varlığının bağımsız bir belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir.²⁹

Yukarıda özetlendiği gibi, bipolar hastalarda hızlı döngülülük prevalansında gözlenen cinsiyet farklılığını açıklamaya yönelik hipotezler tümüyle birbirini dışlayıcı nitelikte değildir. Örneğin, lityumun tirotoksik etkilerine erkeklerden daha duyarlı olmaları nedeni ile, en azından bazı bipolar kadınlarda lityumun mizaç düzenleyici etkileri tirotoksik ve bu nedenle mizaç destabilize eden etkileriyle dengelenerek, lityuma daha az yanıt ve hipotiroidi gelişmekte, tedavi yanıtı zayıflamaktadır. Özellikle antidepresan kullanımı da olduğunda, hızlı döngü riski artmaktadır.³⁹

Unipolar bozuklukta ergenlik öncesi depresyon oranları kız ve erkeklerde benzerdir, hatta erkeklerde hafif daha yüksektir. Depresyonda cinsiyet oranı, puberte başlangıcıyla dramatik biçimde kızlarda erkeklere göre 2:1'e çıkar.⁴⁰ İUMB'de ise, hastalık başlangıcı açısından cinsiyet farklılığı gösterilememiştir.^{7,41} Ayrıca ilk hastaneye yatış yaşı, şizofreni benzeri semptomların varlığı ve aile öyküsü değişkenleri açısından da cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir.^{3,4}

KOMORBİDİTE

Alkol/madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve yeme bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklar sıklıkla bipolar bozukluk ile komorbidite gösterir. Bipolar bozuklukta komorbidite kadınlarda erkeklerden daha sıktır ve iyileşmeyi olumsuz etkiler.⁴²⁻⁴⁴ Bipolar bozukluğu olan kadın ve erkeklerde komorbid alkol ve madde bağımlılığı oldukça sıktır.^{45,46} Toplumda yaygın çalışmalarda bipolar olguların %60-70'inde yaşam boyu alkol/madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı öyküsü olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde prevalans kadınlardan daha yüksektir.^{1,47} Frye ve arkadaşları ise, bipolar bozuklukta komorbid alkolizmin kadın-

larda erkeklerden daha sık görüldüğünü saptamışlardır.⁴⁸ Yazarlar ayrıca bipolar kadınların genel nüfustaki kadınlara oranla alkol kötüye kullanım ve bağımlılık prevalansının çok daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır.

İKİ UÇLU MIZAÇ BOZUKLUĞUNUN GİDİŞİ ÜZERİNE KADIN ÜREME SÜRECİNİN ETKİLERİ

Kadın yaşamının puberte, menarj, gebelik, doğum sonrası, emzirme, perimenopoz ve menopoz gibi tüm üreme evrelerinin İUMB semptomatolojisi ve gidişi üzerine çeşitli etkileri söz konusu olabilir. Doğum sonrası dönem dışında bu etkileşimle ilgili pek az şey bilinmektedir. Adet döngüsünün bipolar bozukluğun gidişi üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların çoğu retrospektif nitelikte, hasta sayısı az ve hızlı döngülü olgular üzerine odaklanmıştır. Semptomlarda premenstruel ve menstruel alevlenme⁴⁹ ve ağır premenstruel semptomları olan hastalarda daha sık mani ve depresyon atakları⁵⁰ bildirilmiştir. Diğer yandan Wehr ve arkadaşları³⁴ ile Leibenluft ve arkadaşları³⁶ hızlı döngülü kadın hastalarında mizaç döngüleri ile adet döngüsü arasında herhangi bir ilişki bulmamışlardır. Leibenluft ve arkadaşlarının çalışması prospektif olması nedeniyle önem taşımaktadır. Bipolar hastalığın gebelikte gidişi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak gebeliğin bipolar kadınlarda rekürrens riskini değiştirmediği düşünülmektedir. Menopoz ve İUMB ilişkisi konusunda da veriler sınırlı olmakla birlikte,⁵¹ yapılan bir çalışmada⁴⁴ bipolar kadınların menopoz sonrası dönemde, başta depresyon olmak üzere %19.3 oranında mizaç semptomlarında kötüleşme bildirdikleri kaydedilmiştir. Wehr ve arkadaşları hızlı döngülü bipolar bozukluk gidişine menopozun etkisi olmadığını saptamışlardır.³⁴ Major depresyonda perimenopozal ve menopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin (HRT) etkinliğine ilişkin çalışmalar varsa da, HRT'nin bipolar depresyon ya da bipolar bozukluk gidişine etkileri konusunda sistematik bir çalışma bulunmamaktadır.

Üreme evreleri içinde bipolar bozukluk gidişi ile ilişkisi en açık şekilde ortaya konmuş olan dönem doğum sonrasıdır. Bipolar kadınlar doğum sonrası dönemde akut ve sıklıkla psikotik mizaç atağı açısından yüksek risk altındadırlar. Bu riskin %20-

50 arasında değiştiği bildirilmiştir.⁵² Çeşitli çalışmalar doğum sonrası dönemde psikiyatrik yatış gerektiren kadınların yaklaşık yarısına sonuçta bipolar bozukluk tanısı konduğunu göstermektedir. Marks ve arkadaşları mizaç bozukluğu öyküsü olan kadınların doğum sonrasında %46'sının psikotik, %19'unun nonpsikotik atak geçirdiğini; %35'inin ise remisyonunda kaldığını belirlemişlerdir.⁵³

Cohen ve arkadaşları mizaç düzenleyicilerin doğum sonrası dönemde koruyuculuğunu araştırdıkları çalışmalarında; gebelik ve doğum sonrası dönem boyunca izledikleri 27 bipolar kadında akut puerperal dönemde koruyucu ilaç kullanan 14 hastadan yalnız birinin doğum sonrası ilk üç ayda hastalandığını, ilaç almayan 13 kadından ise sekizinin ilk üç ayda rekürrens işaretleri gösterdiğini saptamışlardır.⁵⁴ Viguera ve arkadaşlarının gebelik ve ardından doğum sonrası dönemde izledikleri bipolar kadınları, gebe olmayanlarla karşılaştırdıkları ve her iki grupta lityumun yavaş ya da hızlı kesildiği çalışmalarında; bipolar bozukluklu kadınların gebelik sırasında rekürrens riskinin, gebe olmayan kadınlara eşit olduğu ve lityumun yavaş kesilmesinin tercih edilmesi gerektiği belirlenmiştir.⁵⁵ İUMB ya da postpartum psikoz öyküsü olan kadınlarda doğum sonrası erken dönemde lityum ile koruyucu tedavinin etkinliğini araştıran Stewart ve arkadaşları da lityum ile relaps oranının %50'den %10'a düştüğünü bildirmişlerdir.⁵⁶

Bipolar kadınlarda doğum sonrası atak prevalansının yüksek olması genelde mizaç ataklarının patofizyolojisine ait önemli ipuçları verebilir. İUMB patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen hipotalamo-hipofizer-adrenal/gonadal/tiroid eksenleri ve uyku-uyanıklık döngüsü gibi tüm fizyolojik sistemler doğum sonrası dönemde yoğun değişiklikler gösterir. Bunlardan uyku-uyanıklık siklus değişimlerinin, mani ataklarını tetiklemekdeki rolü açısından özel bir önemi olduğu düşünülmektedir.

CİNSİYET FARKLILIKLARININ TEDAVİYE YANSIMALARI

İlaç dağılımı, metabolizması, eliminasyonu ve tedavi yanıtı gibi farmakokinetik özellikler açısından çeşitli cinsiyet farklılıkları söz konusudur.⁵⁷ Klinik olarak İUMB olan kadınlarda farklı plazma düzeyleri, daha uzun ilaç yarı ömürleri, daha fazla

yan etki ve ilaç toksisitesinde artış görülebileceği bildirilmektedir.³⁶

Cinsiyetin mizaç düzenleyicilerine olan tedavi yanıtını etkilediği düşünülmektedir. İUMB'de lityum profilaksisine ait Berghofer ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında cinsiyetin morbidite üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır.⁵⁸ Diğer bir çalışmada da lityuma yanıtın ve lityum kesilmesinin etkilerinin kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir.⁵⁹

Kadınlarda daha sık görülen hızlı döngü ve mikst durumların tedavisine ait çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, atak sıklığını azaltmada karbamazepin ve valproatın lityuma göre daha üstün olduğu yönünde bulgular vardır.²⁷ Yine mikst maninin lityum tedavisine daha az yanıt verdiğiine ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.⁶⁰⁻⁶³ Mani sırasında depresif semptomların da olması durumunda, valproata lityumdan daha iyi yanıt alınabileceğini gösteren çalışmalar vardır.^{61,63} Post ve arkadaşları da mikst manide karbamazepine lityumdan daha iyi yanıt alındığını saptamışlardır.⁶⁴ Arnold ve arkadaşları ise, mikst mani olan bir grup hastada valproat ya da karbamazepine yanıtın cinsiyetten bağımsız olduğunu bulmuşlardır.¹⁹

Bipolar bozukluğu olan kadınların tedavisinde dikkate alınması gereken bir diğer önemli konu olası ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileridir. Mizaç düzenleyici antikonvülzanlardan karbamazepin, okskarbazepin ve topiramet oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.⁶⁵⁻⁶⁷ Lityum, valproat, gabapentin ve lamotrijinin ise oral kantraseptiflerle etkileşimi yoktur.^{66,68} Epileptik hastalarda valproat kullanımıyla polikistik over, hiperandrojenizm ve obesite ilişkisi bildirilmişse de,⁶⁹ İUMB tedavisinde valproat kullanımı ve polikistik over ilişkisi net değildir.⁷⁰

Hızlı döngülülüğün morbiditesi dikkate alındığında, özellikle bipolar kadınlarda bunun önlenmesi ve tedavisi önem taşımaktadır. Bu bağlamda atipik antipsikotikler, hem daha az oranda hiperprolaktinemi yan etkisi görülmesi, hem de hızlı döngülü hastalarda tek başlarına ya da mizaç stabilizatörlerine ek olarak kullanımlarında etkinlikleri ile yeni seçenekler sunmaktadırlar.^{27,71} Hızlı döngülü ve mikst tabloların tedavisindeki güçlüğü bir diğer nedeni depresif semptomların antidepresanlarla tedavisinin döngüsellığı artırmasıdır.⁷² Zornberg ve Pape çeşitli çalışmaların verilerini

değerlendirerek, trisiklik antidepresanların, serotonin geri alım inhibitörlerine göre anlamlı oranda daha sık maniye kaymaya neden olduğunu göstermişlerdir.⁷³ Bupropionun daha az sıklıkla hipomani ya da mani indüklemeye olasılığı olduğunun bildirilmesine^{74,75} karşın, bu bulgu tüm çalışmalarda doğrulanmamıştır.⁷⁶ Lamotrijinin bipolar depresyon tedavisinde etkin olabileceği görüşü, hızlı döngülü ve mikst durumların yönetiminde iyi bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.⁷⁷ Hipotiroidinin hızlı döngülülükteki olası rolü nedeniyle, etkinliği klinik çalışmalarla ortaya konmamış olmakla birlikte, özellikle tedaviye dirençli hızlı döngülü olgularda levotiroksin kullanılması önerilmektedir.³⁵

Üreme evrelerine ait çeşitli özellikler tedavide göz önüne alınması gereken güçlükler yaratabilir. Kadının adet döngüsü, gastrik eliminasyon ve su tutulumu üzerine etkileriyle, tedavide özellik yaratır.⁷⁸ Örneğin, lityum düzeylerinin adet siklusu boyunca değişkenlik gösterdiği olgular bildirilmiştir.⁷⁹ Gebelik ve doğum sonrası dönemde İUMB tedavisi ve yönetimi pek çok nedenle özellik gösterir ve güç olabilir. Lityum, valproat ve karbamazepin gebelikte görece kontrendikedir.⁸⁰ Perimenopozal ve menopozal dönemlerde gerek depresyonda, gerekse hızlı döngülülükte tedaviye direnç görülebilir; ancak bu konudaki veriler çelişkilidir.³⁴ Yine bu ileri yaş dönemlerinde, depresyon dışında, bipolar bozukluk tedavisinde HRT'nin rolü net değildir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

İki uçlu mizaç bozukluğundaki cinsiyet farklılıklarına ait veriler yetersiz olmakla birlikte; cinsiyetin, hastalığın gidişi ve tedavisinde önemli rolü olabileceği şeklinde fikir birliği oluşmaktadır. Literatürde yer alan çalışmalar çoğunlukla retrospektif nitelik ve örneklem seçimindeki özellikler gibi çeşitli yöntemsel zayıflıklar içerdiğinden, bu konuda prospektif nitelikte sistematik çalışmalara gereksinim vardır. Kadınların hızlı döngülülüğe yatkınlığı ile ilgili nedenlerin belirlenebilmesi, bipolar bozukluk tedavisine katkıda bulunacaktır. Özetle kadın ve erkekler arasında bipolar bozukluk görünümü, gidişi ve tedaviye yanıt açısından farklılıklar söz konusudur. Bipolar bozukluğu olan kadınlarda tedavi algoritmaları geliştirilirken ve tedavi sonuçları değerlendirilirken kadınlara özgü özellik ve sorunlar göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S ve ark: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
2. Dunner DL: Bipolar disorders in DSM-IV: impact of inclusion of rapid cycling as a course modifier. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:189-193.
3. Bardenstein KK, McGlashan TH: Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders: a review. *Schizophr Res* 1990; 3:159-172.
4. Leibenluft E: Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153:163-173.
5. Angst J: The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978; 226:65-73.
6. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D: The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 317(Suppl.):1-34.
7. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C: Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:393-396.
8. Marsch L, Casper RC: Gender differences in brain morphology and in psychiatric disorders. RC Casper (ed): *Women's Health: Hormones, Emotions and Behavior'da*. New York, Cambridge University Press, 1998, s.53-82.
9. Goodwin FK, Jamison KR (eds): *Manic-depressive Illness*. New York, Oxford University Press, 1990.
10. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB: Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I. Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29:85-96.
11. Leibenluft E: Sex is complex. *Am J Psychiatry* 1996; 153:969-972.
12. Wehr TA, Goodwin FK: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:555-559.
13. Tondo L, Baldessarini RJ: Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1434-1436.
14. Faedda GL, Tondo L, Teicher MH, Baldessarini RJ, Gelbard HA, Floris GF: Seasonal mood disorders: patterns of seasonal recurrence in mania and depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:17-23.
15. D'Mello DA, McNeil JA, Msibi B: Seasons and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7:11-18.
16. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Dördüncü baskı, Washington DC., American Psychiatric Press, 1994.
17. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC: Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1633-1644.
18. Akiskal HS: The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(Suppl 1):45-145.
19. Arnold LM, McElroy SL, Keck PE Jr: The role of gender in mixed mania. *Compr Psychiatry* 2000; 41:83-87.
20. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ: Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord* 1998; 50:187-201.
21. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF ve ark: Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998; 50:175-186.
22. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L: Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1753-1755.
23. Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr, West SA: Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153:674-676.
24. Isometsa E, Heikkinen M, Henriksson M, Aro H, Lonnqvist J: Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder: a comparison with major depressive suicides. *J Affect Disord* 1995; 33:99-106.
25. Dunner DL, Fieve RR: Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30:229-233.
26. Dunner DL, Patrick V, Fieve RR: Rapid cycling manic depressive patients. *Compr Psychiatry* 1977; 18:561-566.
27. Leibenluft E: Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 15):5-11.
28. Bauer MS, Whybrow PC: Rapid cycling bipolar disorder: clinical features, treatment and etiology. CA Tamminga, SC Schulz (eds): *Schizophrenia Research'de*. New York, Raven Press, 1991, s.191-208.

29. Coryell W, Endicott J, Keller M: Rapid cycling affective disorder: demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:126-131.
30. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L ve ark: Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994; 151:506-515.
31. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A: Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:427-432.
32. Bartalena L, Pellegrini L, Meschi M, Antonangeli L, Bogazzi F, Dell'Osso L ve ark: Evaluation of thyroid function in patients with rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1990; 34:13-17.
33. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA: The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:215-223.
34. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW: Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145:179-184.
35. Bauer MS, Whybrow PC: Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:435-440.
36. Leibenluft E, Ashman SB, Feldman-Naim S, Yonkers KA: Lack of relationship between menstrual cycle phase and mood in a sample of women with rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46:577-580.
37. Shibui K, Uchiyama M, Okawa M, Kudo Y, Kim K, Liu X ve ark: Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biol Psychiatry* 2000; 48:1062-1068.
38. Wehr TA, Goodwin FK: Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144:1403-1411.
39. Lee S, Chow CC, Wing YK, Shek CC: Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord* 1992; 26:173-178.
40. Angold A, Worthman CW: Puberty onset of gender differences in rates of depression: a developmental, epidemiologic and neuroendocrine perspective. *J Affect Disord* 1993; 29:145-158.
41. Benazzi F: Gender differences in bipolar II and unipolar depressed outpatients: a 557-case study. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11:55-59.
42. Black DW, Winokur G, Bell S, Nasrallah A, Hulbert J: Complicated mania: comorbidity and immediate outcome in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:232-236.
43. Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Goodwin DC: Comorbidity in mania at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1992; 149:554-556.
44. Blehar MC, DePaulo JR Jr, Gershon ES, Reich T, Simpson SG, Nurnberger JI Jr: Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34:239-243.
45. Strakowski SM, DelBello MP: The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clin Psychol Rev* 2000; 20:191-206.
46. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ: Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3:181-188.
47. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL ve ark: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264:2511-2518.
48. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K ve ark: Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:883-889.
49. Young EA, Midgley AR, Carlson NE, Brown MB: Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:1157-1162.
50. Price WA, DiMarzio L: Premenstrual tension syndrome in rapid-cycling bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:415-417.
51. Pariser SF: Women and mood disorders: menarche to menopause. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5:249-254.
52. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C: Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150:662-673.
53. Marks MN, Wieck A, Checkley SA, Kumar R: Contribution of psychological and social factors to psychotic and non-psychotic relapse after childbirth in women with previous histories of affective disorder. *J Affect Disord* 1992; 24:253-263.
54. Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, Heckscher E, Rosenbaum JF: Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1641-1645.
55. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ: Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157:179-184.

56. Stewart DE: Prophylactic lithium in postpartum affective psychosis. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176:485-489.
57. Kornstein SG: Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(Suppl 15):12-18.
58. Berghofer A, Kossmann B, Muller-Oerlinghausen B: Course of illness and pattern of recurrences in patients with affective disorders during long-term lithium prophylaxis: a retrospective analysis over 15 years. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:349-354.
59. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, Rudas N: Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154:548-550.
60. Cohen S, Khan A, Cox G: Demographic and clinical features predictive of recovery in acute mania. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177:638-642.
61. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC: A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149:108-111.
62. Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC, Halle MT: Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1548-1551.
63. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J ve ark: Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:37-42.
64. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT: Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987; 21:71-83.
65. Orme M, Back DJ: Oral contraceptive steroids: pharmacological issues of interest to the prescribing physician. *Adv Contracept* 1991; 7:325-331.
66. Shenfield GM: Oral contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? *Drug Saf* 1993; 9:21-37.
67. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK: Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:317-323.
68. Elwes RD, Binnie CD: Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs: lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30:403-415.
69. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383-1388.
70. Rasgon NL, Altshuler LL, Gudeman D, Burt VK, Tanavoli S, Hendrick V ve ark: Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:173-178.
71. Dickson RA, Seeman MV, Corenblum B: Hormonal side effects in women: typical versus atypical anti-psychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 3):10-15.
72. Yıldız A, Sachs GS: Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:814-818.
73. Zornberg GL, Pope HG Jr: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:397-408.
74. Wright G, Galloway L, Kim J, Dalton M, Miller L, Stern W: Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. *J Clin Psychiatry* 1985; 46:22-25.
75. Haykal RF, Akiskal HS: Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:450-455.
76. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosenbaum JF: A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:391-393.
77. Calabrese JR, Fatemi SH, Woysville MJ: Antidepressant effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1236.
78. Pollock BG: Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:235-241.
79. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S: Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992; 149:587-595.
80. Leibenluft E: Women and bipolar disorder: an update. *Bull Menninger Clin* 2000; 64:5-17.