

Bipolar Bozuklukta Psikiyatrik Eş Tanı Varlığında Tedavi

Treatment of Comorbid Psychiatric Disorders with Bipolar Disorder

Kürşat ALTINBAŞ¹

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Mazhar Osman Duygudurum Merkezi, Konya, Türkiye

ÖZ

Bipolar bozuklukların diğer psikiyatrik bozukluklarla yaşam boyu eş tanısı oldukça yaygındır. Anksiyete bozuklukları, alkol-madde kullanım bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bipolar bozukluk ile birlikte en sık görülen psikiyatrik tablolardır. Bipolar bozukluk; psikiyatrik eş tanı varlığında daha kötü tedavi yanıtı, daha sık duygudurum dönemleri, intihar girişimleri, hızlı döngülülük, daha kötü yaşam kalitesi ve işlevsellikle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu nedenle, eş tanının bipolar bozukluk klinik seyri üzerine olan etkileri düşünüldüğünde, tedavi genellikle zordur. Bipolar bozukluğa eşlik eden psikiyatrik hastalık varlığında tedavinin asıl amacı duygudurumun dengelenmesi ve yeni ortaya çıkacak bipolar bozukluğa ilişkin hastalık dönemlerinden korunmak olmalıdır. Sonrasında, bipolar bozukluğa eşlik eden diğer özgül psikiyatrik hastalık için önerilen ilk sıra tedavi seçeneği

tercih edilebilir. Bu mantıkla, ketiypin bipolar bozuklukta anksiyete bozukluğu eş tanısında ilk sıra tedavi olarak sıralanabilirken, serotonerjik antidepressanlar ve olanzapin ikinci sırada önerilmektedir. Alkol-madde kullanım bozuklukları eş tanısının tedavisinde ise, lityum ve valproat gibi ilk sıra duygudurum dengeleyicileri ve yeni kuşak antipsikotiklerden ketiypin önde gelen seçenekler olarak görülmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk için serotonerjik antidepressanlar ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için stimülan ilaçlar temel tedavi seçenekleridir. Bununla beraber, her iki tedavi seçeneği de manik kayma ve duygudurum düzensizliğine neden olabilir. Bu nedenle, klinisyenlerin bu ajanları tercih ederken olası komplikasyonların farkında olmaları gerekir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluklar, psikiyatrik eş tanı, tedavi

ABSTRACT

Life time psychiatric comorbidities of bipolar disorders are highly prevalent. Anxiety disorders, alcohol-substance use disorders, obsessive-compulsive disorder and attention deficit and hyperactivity disorder are the most common comorbid psychiatric conditions in bipolar disorders. Psychiatric comorbidity of bipolar disorders is strongly associated with poor treatment response, higher recurrence of mood episodes, suicide attempts, rapid-cycling, worse general functioning and quality of life. Therefore, considering the huge impact of comorbidity on the bipolar disorder illness course, treatment is usually challenging. The primary aim of the treatment in psychiatric comorbidity of bipolar disorder should be mood stabilization and prevention of mood episodes. Then, first line treatment options recommended for the specific psychiatric disorders might be preferred for the treatment of bipolar disorder

comorbidity. With this rationale, quetiapine can be listed as a first line treatment for anxiety disorders comorbidity in bipolar disorders while serotonergic antidepressants and olanzapine are recommended as second line options. For the treatment of alcohol-substance use disorders comorbidity, first line mood stabilizers such as valproate and lithium and new generation antipsychotic quetiapine seem to be the leading options. Serotonergic antidepressants for obsessive-compulsive disorder and stimulants for the attention-deficit hyperactivity disorders are the key treatment choices. However, both treatment agents might cause to manic switch and mood destabilization. Thus, clinicians should be aware of these complications when prescribing in bipolar disorders comorbidity.

Keywords: Bipolar disorders, psychiatric comorbidity, treatment

Cite this article as: Altınbaş K. Bipolar Bozuklukta Psikiyatrik Eş Tanı Varlığında Tedavi. Arch Neuropsychiatry 2021; 58:(Ek 1):41-46.

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) yineleyici duygudurum dönemleri ile karakterize, yeterli tedavi edilemezse önemli yeti yitimine neden olabilecek kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur (1). BB olağan seyrinde yineleyen dönemler ve dönemler arası tam düzelme görülebilse de, yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen sistemik bir hastalıktır (2). Tüm sistemleri etkiliyor olması, BB için eş tanıyı istisnadan öte bir kural haline getirmektedir. Nitekim ulusal ve uluslararası yazına bakıldığında yaşam boyu diğer tıbbi ya da psikiyatrik hastalık eş tanı oranlarının yaklaşık %90 dolaylarında olduğu görülmektedir (3,4). Dahası, BB tanılı hastaların yaklaşık yarısının, en az üç eş tanı nedeniyle tedavi gördüğü bildirilmektedir (5).

BB tanısına başka bir psikiyatrik hastalığın eşlik ettiği hastalar, daha erken hastalık başlangıç yaşına sahiptirler ve bu durum daha sık yineleme ile ilişkilidir (3). Benzer biçimde, ilk kez manik dönem yaşayan hastalara kıyasla tekrarlayan hastalık dönemleri olanlarda da daha yüksek oranda eş tanı görülmektedir (6). Bunun yanı sıra, eş tanılı BB hastalarında klinik belirti içerikleri daha çok karma belirtilerden oluşmakta ve intihar girişimi de daha yüksek oranda görülmektedir (7,8). Eş tanılı BB hastalarında tüm bu yüksek yaygınlık oranları ve seyir üzerine olumsuz etki dikkate alındığında, tedavi yanıtının da eş tanısı olmayanlara kıyasla daha kötü olacağını tahmin etmek güç olmayacaktır (6).

Yazışma Adresi: Kürşat Altınbaş, Selçuk Üniversitesi Alaeddin Keykubat Kampüsü, Tıp Fakültesi Hastanesi, E Blok Psikiyatri Anabilim Dalı, Mazhar Osman Duygudurum Merkezi, Selçuklu, Konya Türkiye •

E-posta: kursataltinbas@gmail.com

Geliş Tarihi: 24.12.2020, **Kabul Tarihi:** 27.07.2021, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 20.09.2021

©Telif Hakkı 2021 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropsikiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

BB tanıli hastalarda en yaygın görülen psikiyatrik eş tanılar anksiyete bozuklukları, alkol-madde kullanım bozuklukları (AMKB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), kişilik bozuklukları ve yeme bozukluklarıdır (6). Bu yazı içerisinde tüm bu alt başlıkların tanı ve tedavisine ilişkin kapsamlı bilgi vermek güç olacağından, sadece en yaygın görülen ilk dördü üzerinde durulacaktır.

BİPOLAR BOZUKLUK VE ANKSİYETE BOZUKLUĞU EŞ TANISINDA TEDAVİ

Anksiyete bozuklukları hastalık grubu içerisinde en yaygın görülen panik bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğu ve genelleşmiş anksiyete bozukluğunu dikkate aldığımızda, BB ile yaşam boyu birliktelik oranları neredeyse %90'ları bulmaktadır (9). BB tanıli hastalarda anksiyete bozukluğu eşlik ettiğinde; depresif dönemlerin şiddeti ve madde kullanım bozukluğu oranları daha fazla, tedavi yanıtı daha kötü ve intihar girişimlerinin daha fazla olduğu bilinmektedir (10). Anksiyete belirtilerinin BB hastalarında depresif dönemde daha sık görüldüğü düşünülse de ötimik dönemde de anksiyete bozuklukları oldukça yaygındır. BB tanıli ötimi dönemindeki kişilerde herhangi bir anksiyete bozukluğu görülme oranı %7-50 aralığında bildirilmiştir (11,12). Bu araştırmaların meta-analizi sonucunda; ötimik dönemdeki BB tanıli hastaların %34,7'sinde, değerlendirme sırasında en az bir anksiyete bozukluğu tanısının da eşlik ettiği ve bipolar hastaların herhangi bir anksiyete bozukluğu açısından 4,6 kat artmış risk taşıdıkları saptanmıştır (10). Anksiyete bozuklukları alt başlıklarına bakıldığında, en yüksek oranda genelleşmiş anksiyete bozukluğu (%11,6) görüldüğü bildirilmiştir (10). Bir başka meta-analizde ise yaşam boyu herhangi bir anksiyete bozukluğu eş tanısının %40,5 olduğu ve en sık panik bozukluğunun (%18,1) BB'ye eşlik ettiği belirtilmiştir (9). BB ve anksiyete bozukluklarının yüksek birliktelik oranının, BB tanıli hastalarda klinik seyrin stresli yaşam biçimi ve olumsuz yaşam olaylarıyla ilişkili anksiyete gelişimini kolaylaştırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (13). Öte yandan, BB tanısı koyulmadan önce de yüksek oranda anksiyete bozuklukları saptanması ve hastaların ailelerinde de genel toplumdaki daha fazla anksiyete bozukluğu görülmesi dikkate alındığında, ortak etyolojik yolların sorumlu olabileceğini söylemek yanlış olmaz (14).

BB tanıli hastalarda yaşam boyu anksiyete bozukluğu oranlarının yüksekliği ve klinik seyir üzerine olumsuz etkisi tedavinin önemini daha da artırmaktadır. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde ilk sıra seçenekler olan antidepresanların, BB'de manik kayma ve döngü hızlanmasını uyarıma riskleri nedeniyle dikkatli kullanılması gerekmektedir. Anksiyete bozukluğu eş tanısı varlığında tedaviyi, mani-depresyon dönemleri ve ötimi olarak iki başlıkta ele almak daha doğru olacaktır. Nitekim duygudurum dönemine eşlik eden anksiyete belirtilerinin tedavisinde ağırlıklı olarak mani ya da depresyon tedavisinde etkililiği kanıtlanmış yeni kuşak antipsikotikler tercih edilmektedir. Bipolar bozukluğun depresif dönemine eşlik eden anksiyete belirtilerinde antidepresanlar da akla gelebilecek şekilde birlikte, depresif dönemde etkililiklerine ilişkin tutarsız bilgiler kullanımını kısıtlayabilir. Öte yandan ketiyapın bipolar bozuklukta hem depresif belirtilerde hem de anksiyete belirtilerinde etkili bir seçenek olması nedeniyle öne çıkmaktadır (15).

Bipolar bozukluğun ötimi döneminde anksiyete bozukluğu varlığında ise tedavide öncelik ötimi döneminin sürekliliği olmalıdır. Bu noktada randomize kontrollü çalışmaların azlığı tedavi ile ilgili net öneriler sunmayı zorlaştırmaktadır. 12 haftalık tek-kör bir pilot çalışmada; lityum ile ötimik dönemdeki bipolar bozukluk tanıli hastaların tedavisine olanzapin (ort. doz 7,7 mg/g) veya lamotrijin (ort. doz 96,7 mg/g) eklenmesi sonucunda, her iki ilacın da anksiyete belirtilerini azalttığı gösterilmiştir. Yine de, olanzapinin görece daha etkili olduğu belirtilmiştir (16). Bir başka randomize kontrollü çalışmada ise, BB tanıli hastalarda tedaviye risperidon (ort. doz 2,5 mg/g) eklenmesi, eşlik eden genelleşmiş

anksiyete bozukluğu ya da panik bozukluğunun anksiyete belirtilerini azaltmada plasebodan farksız bulunmuştur (17). Ketiyapın ve valproik asitle ilişkili veriler tutarsız ve çelişkili gibi gözükmektedir. Ancak tedavi kılavuzlarından bazıları, özellikle genelleşmiş anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğundaki etkililikleri nedeniyle ilk sıra seçenek olarak gabapentin ve ketiyapını önermektedir (18). Ayrıca bu hastalarda sadece farmakoterapinin değil, bilişsel davranışçı terapinin de etkili ve güvenli olduğunu akıldan tutmakta yarar vardır (19).

Sonuç olarak, bipolar bozukluğun hastalık dönemlerine ya da ötimik dönemine anksiyete bozukluğu belirtileri sıklıkla eşlik etmekte ve hastalığın seyrini ve tedavisini olumsuz etkilemektedir. Tedavide döneme ve hastalığa özgü öneriler sunacak zenginlikte randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, temel ilke ötiminin sağlanması ya da korunması olmalıdır. Farmakolojik tedaviden önce bilişsel davranışçı terapinin etkili ve güvenilir bir seçenek olduğu unutulmamalıdır. Farmakolojik tedavide ise akut dönemlerde hem mani-depresyon dönemlerinin hem de anksiyete belirtilerinin tedavisinde etkili seçenekleri öncelikle tercih etmekte yarar vardır. Ötimik dönemdeki anksiyete belirtilerinin tedavisinde olanzapin ve lamotrijinin etkili olduğu bildirilmiştir. Ketiyapın ve gabapentine ilişkin tutarsız bulgular olsa da özellikle genelleşmiş anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğundaki etkililikleri nedeniyle bu ilaçları ilk sıra seçenek olarak öneren tedavi kılavuzları da bulunmaktadır. Antidepresanlardan özellikle manik kayma açısından daha güvenli olmaları nedeniyle seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) tercih edilmesinin daha uygun olduğu söylenebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Bipolar Bozukluk ve Anksiyete Bozukluğu Eş Tanısında Farmakolojik Tedavi Önerileri*

Öneri derecesi	Farmakolojik Tedavi
İlk sıra ¹	Gabapentin ² , Ketiyapın ³
İkinci sıra	Divalproeks sodyum, lamotrijin, serotonerjik antidepresanlar ⁴ , olanzapin ³ , olanzapin-fluoksetin kombinasyonu ³
Üçüncü sıra	Lityum, risperidon ³ , aripiprazol ³ , pregabalin, orta veya uzun etkili benzodiazepinler ⁵

*Schaffer ve arkadaşlarından (18) uyarlanmıştır.

¹Duygudurum dengelenmesi sağlandıktan sonra anksiyete belirtileri için kullanımı önerilir.

²Düşük kanıt düzeyine rağmen, özellikle anksiyete bozukluklarında deneyimlere dayalı olumlu risk-yarar profili nedeniyle ilk sırada önerilmektedir.

³Metabolik yan etki riski unutulmamalı ve yeni kuşak antipsikotik reçete edilen tüm hastalarda kilo ve metabolik belirteçlerin izlemi yapılmalıdır.

⁴Antidepresan kullanımına ilişkin karar, primer anksiyete bozukluklarında ilacın etkinliği ve hastanın bilinen duygudurum dengeleme zorluğuna ilişkin klinik bilgiye göre yapılmalıdır. Özellikle Bipolar I bozukluk tanıli erişkin hastalar ve herhangi bir bipolar alt tipi tanıli genç hastalarda dikkatli olunmalıdır. Antidepresanların sadece yeterli anti-(hipo)manik tedavi ile duygudurum stabilizasyonu yapılan hastalarda kullanımı düşünülmelidir. Antidepresanlar arasında, seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, manik kayma açısından daha riskli olduğundan kullanımı sınırlandırılmalıdır.

⁵Bağımlılık veya istismar riski yüksek hasta için benzodiazepin kullanıp kullanmama kararı, tercih edilecek molekülün anksiyete bozukluğunda kısa ve uzun dönem anksiyolitik etkinlik verilerine göre yapılmalıdır. Klinik uygulamada benzodiazepinlerle anksiyete belirtilerinin kısa süreli ve hızla yatıştırılabildiği bilinmektedir. Ancak klinisyenler zararlı kullanımın erken dönem fizyolojik veya psikolojik belirtilerini dikkatle izlemelidirler.

BİPOLAR BOZUKLUK VE ALKOL-MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARI EŞ TANISINDA TEDAVİ

BB tanıli kişilerde yaygın görülen bir diğer psikiyatrik eş tanıların başında alkol-madde kullanım bozuklukları gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre hastaların yaklaşık yarısında en az bir alkol-madde kullanım bozukluğunun (AMKB) görüldüğü bildirilmektedir (20). Ülkemizde kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar olmaması nedeniyle

Tablo 2. Bipolar Bozukluk ve Alkol-Madde Kullanım Bozukluğu Eş Tanısında Farmakolojik Tedavi Önerileri

Öneri Düzeyi	Depresyon	Mani	Ötismi
1. sıra öneriler	Lityum Ketiypapin Valproat	Valproat Ketiypapin	Valproat, Valproat+Naltrekson Valproat+Disülfiram
2. sıra öneriler	Lamotrijin Olanzapin Aripiprazol	Lityum Karbamazepin	Lityum Karbamazepin Akamprosat

BB hastalarında AMKB eş tanısına ilişkin veriler kısıtlıdır. Kesitsel bölgesel çalışmalarda oranlar da uluslararası yazında bildirildiğinden daha düşüktür. Bu araştırmalarda yaşam boyu alkol kullanım oranı %32, madde kullanım oranları %14 bulunmuşken (21), ötimik BB hastalarında son 12 ayda alkol kullanım bozukluğu %5,14 ve madde kullanım bozukluğu ise %4,11 oranında bulunmuştur (22). Yine bir başka çalışmada ise ötimik BB hastalarında güncel alkol bağımlılığı oranının %3,2 ve madde bağımlılığı oranının ise %4,9 olarak saptandığı bildirilmiştir (23). Ancak bu araştırmaların hepsi DSM-5'te değişen tanı ölçütleri ve sınıflandırmadan önce yapıldığından, bugünkü haliyle ülkemizde BB'ye eşlik eden AMKB'nin boyutsal sınıflandırılmasına yönelik yaygınlık-sıklık verilerine ihtiyaç vardır. Sonuçta BB tanısına eşlik eden AMKB oranı ne olursa olsun hastalık seyri olumsuz etkilemektedir. AMKB eş tanısı varlığında BB tedavi yanıtı ve tedavi uyumu daha kötü, duygudurum dönemlerindeki belirti şiddetleri ve döngülenme daha fazla, yaşam kalitesi ve işlevsellik daha düşük düzeydedir (24). AMKB eş tanısında BB hastalarının özkıyım girişimi oranlarının daha yüksek olduğu da dikkate alındığında (25), tedavinin önemi bir kat daha artmaktadır.

BB ve AMKB eş tanısında tedavi akut, idame ve sürdürüm olarak basamaklandırılabilir. Akut dönem tedavisinde temel amaç BB hastalık döneminin düzeltilerek duygudurum stabilizasyonunun sağlanması, hastanın AMKB tedavi katılımının sağlanarak alkol-madde kullanımını arındırılmasıdır. İdame ve sürdürüm dönemlerinde ise; akut dönemde sağlanan iyiliğin güçlendirilmesi, ayıklığın sürdürülmesine ilişkin önlemlerin alınarak BB ve AMKB'nin her ikisinin de yinelenmesinin engellenmesi hedeflenir (26). BB'de hem akut hem de uzun dönem korumada tedavide etkili seçeneklerin başında gelen lityum ile AMKB eş tanısı varlığında yapılmış kontrollü ve açık çalışmalarda, özellikle alkol kullanımı ve depresyon dönemi varlığında lityumun etkili olduğu gösterilmiştir (26). Ancak lityumun madde kullanım bozukluklarında etkililiğine ilişkin kanıtlar kısıtlıdır (26). Sadece altı haftalık bir kontrollü çalışmada madde kullanımı sıklığını azaltarak işlevselliği artırdığı gösterilmiştir (27). Öte yandan, BB tedavisinde diğer önemli tedavi seçeneklerinden antiepileptik ajanlarla ilgili lityuma kıyasla daha fazla çalışma vardır. Valproat ile yapılmış 6-8 hafta aralığında dört izlem çalışmasının iki tanesinde, hem duygudurum belirtilerini hem de AMKB belirtilerini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (28). Yine valproat ile yapılmış tek randomize kontrollü çalışmada da alkol kullanılan gün sayısında anlamlı azalma tespit edilmişken (29); bir başka çalışmada hızlı döngülü BB hastalarında madde kullanımı üzerine etkisi incelenmiş, lityum ve valproat kombinasyonu lityum monoterapiden farksız bulunmuştur (30). Bir diğer duygudurum dengeleyici antiepileptik ajan olan karbamazepin ile yapılmış araştırmalarda; karbamazepin, özellikle alkol yoksunluğunu kontrol etmede lorazepam benzer etkinlikte bulunmuşken, madde (kokain) kullanım bozukluğunda etkisiz bulunmuştur (26). BB'de özellikle depresif yinelenmeleri engellediği etkililiği gösterilmiş olan lamotrijin ile yapılmış dört çalışmanın üçünde (üçü de açık etiketli), 300-400 mg/g dozlarında lamotrijinin, duygudurum belirtilerinde ve alkol ya da kokain aşermesinde azalma yaptığı ortaya konmuştur (28). Lamotrijinle yapılmış tek randomize kontrollü çalışmada ise 12 hafta sonunda, 400 mg/g dozuna madde kullanımı üzerine anlamlı etkisi olmadığı anlaşılmıştır (28). Bunun yanında, BB'de yaygın kullanılmayan okskarbazepin ve topirammat ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, alkol kullanım bozukluğu eş tanısında etkili olmadıkları saptanmıştır (31,32).

Özellikle son dekatta BB akut ve koruma dönemi tedavisinde ilk sıralara yerleşmeye başlayan yeni kuşak antipsikotikler, AMKB eş tanısında da

öne çıkmaya başlamıştır. Bu moleküllerin başında ketiypapin, olanzapin ve aripiprazol gelmektedir. Bu ilaçlardan en çok çalışılmış olan ketiypapin olup 8-20 hafta süreli sekiz araştırmada AMKB eş tanısında etkililiği değerlendirilmiştir (26,28). Beş randomize kontrollü çalışmanın dördünde ketiypapinin madde kullanımı ve duygudurum belirtileri üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak bir çalışmada 20 haftalık tedavi sonunda hem risperidon hem de ketiypapinin duygudurum belirtilerini, madde kullanımını ve aşermeyi azaltıcı etkisinin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (26,28). Ketiypapin ile yapılmış üç açık etiketli çalışmanın ikisinde alkol kullanım bozukluğu eş tanısında hem duygudurum belirtileri hem alkol kullanımı üzerine etkisi gösterilmişken, bir çalışmada kokain kullanımı üzerine etkisiz bulunmuştur (26,28). Aripiprazol ile yapılan bir araştırmada ise, duygudurum belirtileri ve aşermeyi azalttığı gösterilmiş ancak alkol/kokain kullanımı üzerine etkisiz bulunmuştur. Olanzapinin ise, hem duygudurum hem AMKB belirtilerini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (26,28).

AMKB'de onaylı olup BB tedavisinde yeri olmayan naltrekston, akamprosat ve disülfiram ile yapılmış araştırma sayısı kısıtlıdır. Naltrekston ile yapılmış iki araştırmanın birinde BB hastalarında alkol kullanım miktarını azalttığı bildirilmişken, diğerinde fark bulunmamıştır (26,28). Alkol kullanım bozukluğu hastalarında disülfiramın etkinliğini değerlendiren bir araştırmada aylık geçirilen gün sayısı açısından, plasebodan üstün naltreksona benzer bulunmuştur. Akamprosat ekleme tedavisinin alkol kullanım bozukluğu olan bipolar bozukluk tanılı hastalarda etkisini değerlendiren bir başka araştırmada ise, akamprosatın plasebodan farksız bulunduğu bildirilmiştir (26,28). Yine de AMKB tedavisindeki etkililikleri dikkate alınarak BB tedavisine ekleme tedavisi olarak kullanılabilirliği akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak BB ve AMKB birlikteliğinde akut ve koruma dönem tedavisinde valproat ve yeni kuşak antipsikotiklerden ketiypapin öne çıkan seçenekler arasında sayılabilir. Yukarıda özetlenen diğer duygudurum dengeleyici, antipsikotik veya AMKB tedavisinde onaylı seçeneklere ilişkin kanıtlar daha az olsa da uygun hastalarda kullanılabilirliği düşünülmelidir. Farmakolojik tedavinin her aşamasında motivasyonel görüşme teknikleri, bilişsel davranışçı terapi ve psikososyal destek müdahaleleri tedavinin olmazsa olmazı olup iyilik halini artırmaktadır (26,28).

BİPOLAR BOZUKLUK VE OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK EŞ TANISINDA TEDAVİ

BB tanılı hastalarda yaygın görülen bir diğer hastalık OKB'dir. OKB dönemsel hastalık seyri ve tekrarlayıcı doğası ile klinik seyir açısından BB'ye benzer olup dönemler örtüşüğünde klinisyenler için tanı ve tedavi süreci zorlaşmaktadır. BB hastalarında OKB görülme yaygınlığı klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda %1,5-62 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (33,34). Güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde ise bipolar bozukluk hastalarında OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı %10,9 ve kesitsel yaygınlığı ise %11,2 olarak hesaplanmıştır (35). Bipolar bozukluk alt tipine göre oranın değişmediği ancak yaşla birlikte yaşam boyu OKB eşlik etme oranının küçük bir oranda azalabileceği belirtilmiştir (35). Her ne kadar alt tipler arası fark olmadığı saptanmış olsa da manik hastalarda OKB yaygınlığının daha az olduğuna ilişkin bulgular da vardır (9). BB ve OKB'nin yaşam boyu ve kesitsel birlikte görülme yaygınlığının ortak genetik ve çocukluk çağı travmatik yaşam olayları gibi çevresel etkenlere bağlı olduğu iddia edilmektedir (36,37). Genetik ve çevresel etkenlerin birlikte limbik ve kortikal ağlardaki farklı nörobiyolojik yollar aracılığıyla stres duyarlılığını artırarak belirtilere neden olduğu düşünülmektedir (38).

BB tanıli bireylerin bazılarında, mani ve depresyon dönemleri sırasında obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı görülmektedir. Sıklıkla mani/hipomani döneminde silikleşen belirtiler depresif dönemde alevlenmektedir (39). OKB belirtileri akut duygudurum dönemlerine eşlik edip etmemesinden bağımsız olarak BB klinik seyri üzerine olumsuz etki göstermektedir. BB ve OKB birlikteliğinde, daha sık depresif yinelemeler ve intihar riskinde artış, tedavi yanıtında azalma ve sosyal ve mesleki işlevsellikte belirgin bozulma görülmektedir (40). Hastalık seyrini kötüleştiren etkenlerden bir tanesi de, OKB tedavisinde ilk sıra seçenек olarak kullanılan antidepresanların BB hastalarında manik kaymayı indüklemesi ve döngü hızlanmasına neden olması olabilir.

BB ve OKB birlikteliğinde tedavideki temel amaç manik kayma ve döngü hızlanmasına neden olmadan, BB tanıli hastanın duygudurumunun dengelenmesi ve obsesif kompulsif belirtilerin kontrol altına alınmasıdır. OKB tedavisinde yaygın kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGİ) bipolar bozuklukta kullanımı görece güvenli olsa da duygudurum dengeleyici olmaksızın kullanılmamalıdır (40). Eğer hasta manik dönemde değilse ve geçmişte kayma öyküsü yoksa en uygun tedavi, hali hazırda ötiminin sağlandığı tedaviye SSGİ eklenmesidir (40). SSGİ ilaçlar arasında olası manik kayma riskini de gözetenek uzun yarılanma ömürlü (örn; fluoksetin) ajanlar tercih edilirken daha dikkatli olunmalıdır. Ayrıca lityum ile SSGİ kullanımında paroksetinin lityum düzeyini artırdığına yönelik bildirimler olmakla birlikte sertralin ve fluvoksamin görece güvenli gözükmektedir (41). Fluvoksaminin sitokrom enzimlerinden CYP1A2 ve CYP2C19'un güçlü inhibitörü olduğu da akılda tutularak antiepileptik olan duygudurum dengeleyicilerle birlikte dikkatli kullanılmalıdır (41). Sitalopram ve essitalopram ise hem etkililik hem manik kayma açısından güvenli diğer seçeneklerdir (40,41). Ancak eğer hastanın antidepresan ile manik kayma öyküsü ya da eşik altı/üstü manik belirtileri varsa yeni kuşak antipsikotikler (YKA) tedaviye eklenebilir (40,41). YKA ilaçlardan özellikle klozapin ve kısmen olanzapin ile obsesif-kompulsif belirtilerde alevlenme bildirilmiş olduğundan dikkatli kullanılması önerilmektedir (41). YKA ilaçların OKB'nin güçlendirme tedavisinde etkili olmasının yanı sıra, duygudurum dengeleyici etkilerinin de gösterilmiş olması, BB ve OKB birlikteliğinde öncelikli tercih edilmelerini sağlamaktadır (40,41). Eğer YKA ile tedavi tercih edilecekse; ketiyapin, risperidon ve aripiprazol ile olumlu bildirimler olması nedeniyle bu ilaçlar kullanılabilir (40,41). Her ne kadar uluslararası tedavi kılavuzlarında haloperidol ve pimozid gibi birinci kuşak antipsikotiklerin kullanılabilirliği belirtilse de (40) bipolar bozukluk hastalarının ekstrapiramidal semptomlara (EPS) yatkınlığı ve bu ilaçların duygudurum üzerine olası depresyona yol açıcı etkileri dikkate alındığında ilk sırada tercih edilmemektedir.

Sonuç olarak bipolar bozukluk tanıli hastaların önemli bir bölümünde OKB tanısı bulunmakta ve hastalık seyrini olumsuz etkilemektedir. Tedavide duygudurum dengelenmesi öncelikli olmalı ve sonrasında uygun hastalarda tercihen SSGİ ya da YKA ilaçların tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Günümüze kadar yapılan araştırmalarda SSGİ ilaçlardan sertralin, sitalopram, essitalopram ve YKA ilaçlardan ise ketiyapin, risperidon, aripiprazol öne çıkan seçenekler olarak bildirilmektedir.

BİPOLAR BOZUKLUK VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU EŞ TANISINDA TEDAVİ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağı başlangıçlı nörogelişimsel bir bozukluk olup olguların yaklaşık üçte ikisinin erişkinlik döneminde de belirtiler yaşadığı bildirilmektedir (42). Dikkat eksikliği, impulsivite ve hiperaktivite belirti kümeleri DEHB ile BB'de ortak olup bu örtüşme zaman zaman tanısal ayırım yapmayı güçleştirmektedir (43). DEHB'nin çocukluk çağında ve BB'ye kıyasla daha erken yaşlarda başlaması nedeniyle öncelikli tanı gibi düşünülse de çocukluk çağında DEHB tanısının atlanması nedeniyle BB tanısından sonra da DEHB

tanısının konulabileceği gözlenmektedir (44). Ancak, temel ayırım klinik seyre göre yapılmaktadır; BB döngüsel seyir gösterirken DEHB süregelen belirtilerin olduğu bir klinik durumdur. Erişkinlik çağında BB ve DEHB eş tanısını değerlendiren araştırmalarda, BB tanıli hastalarda DEHB eş tanısının görülme yaygınlığı %20'leri bulmakta ve ergenlik döneminde ise, bu oranlar çok daha yüksek saptanmaktadır (45-48). Oranların geniş bir aralıkta bildirilmesi, kullanılan ölçme araçları ve araştırma desenlerine bağlı gözükmektedir. Görülme yaygınlığındaki değişkenliğe karşın, BB ve DEHB eş tanısında klinik seyrin daha kötü olduğu farklı araştırmalarda oldukça tutarlı bir biçimde bildirilmiştir. DEHB eş tanısı BB'de daha erken hastalık başlangıç yaşı, daha fazla depresif ve karma belirtili dönem, daha fazla alkol-madde kullanım oranları ve kötü tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (49-51).

DEHB tedavisinde en yaygın kullanılan ilk sıra tedavi seçeneklerinden olan stimülan ilaçların BB'de manik kayma ve döngü hızlanmasına neden olma riskleri tedavideki en önemli kısıtlayıcı etkenlerdendir. Bu nedenle BB ve DEHB eş tanıli hastalarda tedavide ilk kural duygudurumun dengelenmesidir. BB depresif dönemde stimülan ilaçların depresyon belirtilerini düzeltmede etkili olabileceği dikkate alındığında, hem DEHB hem BB depresif dönem tedavisi stimülan ilaçlar ile yapılabilir. Ancak yine de akut depresif dönem sonrası stimülan kullanımının BB uzunlamasına seyrinde olası etkilerine yönelik yeterince veri bulunmamaktadır (52). Öte yandan, akut mani döneminde stimülan kullanımının manik-psikotik belirtileri alevlendirme riski nedeniyle, bu dönemde çok daha dikkatli olunmasında yarar vardır (53,54). Bu noktada tedavi kılavuzları, kısıtlı kanıtları uzman görüşü ile harmanlayarak getirdikleri önerilerle klinik uygulamaya ışık tutabilir. Kanada Duygudurum ve Tedavi Ağı (CANMAT) kılavuzu BB ve DEHB birlikteliğinde kullanılacak tedavileri kanıta göre sıraladığında; metilfenidat ve amfetamini ilk iki sıraya yerleştirmiştir (55). Daha sonraki sıralarda bupropion ve atomoksetin yer alırken; BDT, venlafaksin, modafinil gibi seçenekleri kanıt sıralamasında aşağılarda listelenmiştir (55). Sonuç olarak; tüm bu bilgiler gözden geçirildiğinde, BB ve DEHB birlikteliğinde duygudurum dengeleyici tedavi olmaksızın stimülan ilaçlar kullanılmamalıdır (52). Duygudurum dengelenmesi sonrası yakın klinik izlem ile kanıt düzeyi yukarıdan aşağıya sıralanan tedavi seçenekleri kullanılabilir. Ancak bu alanda özellikle stimülan kullanımının BB klinik seyrine etkisini değerlendiren uzun dönem izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğu açıktır.

SONUÇ

BB, diğer psikiyatrik hastalıkların yüksek oranlarda eşlik ettiği, ciddi düzeyde yeti yitimine neden olan kronik seyirli bir hastalıktır. En yaygın görülen psikiyatrik eş tanıları anksiyete bozuklukları, alkol-madde kullanım bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve dikkat eksikliği hiperkativite bozukluğu olup, tümü BB klinik seyrini ve tedavi yanıtını kötüleştirmektedir. Tüm eş tanıli durumların tedavisinde ortak temel kural BB tanıli hastalarda akut dönemde duygudurumu dengelerken, izlemede kayma ve döngü hızlanmasından korumaktır. Bu temel kural çerçevesinde BB tanısına eşlik eden diğer psikiyatrik hastalığın tedavisindeki seçenekler kullanılabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Finansal Destek: Her hangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness –Bipolar Disorders and Recurrent Depression, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007.
2. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande I. Bipolar disorders. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18008. [Crossref]

3. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543–552. [Crossref]
4. Gültekin BK, Kesebir S, Tamam L. Türkiye’de Bipolar Bozukluk. *Curr Approaches Psychiatry* 2014;6:199–209. [Crossref]
5. Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, Bernstein EE, Friedman ES, Brody BD, McElroy SL, Singh V, Tohen M, Bowden CL, Ketter TA, Deckersbach T, Thase ME, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Rabideau DJ, Kinrys G, Kocsis JH, Bobo WV, Kamali M, McClinnis MG, Calabrese JR. Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord* 2015;17:212–223. [Crossref]
6. McIntyre R, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, Malhi GS, Nierenberg AA, Rosenblatt JD, Majeed A, Vieta E, Vinberg M, Young AH, Mansur RB. Bipolar disorders. *Lancet* 2020;396:1841–1856. [Crossref]
7. Pavlova B, Perlis RH, Mantere O, Sellgren CM, Isometsä E, Mitchell PB, Alda M, Uher R. Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:1107–1115. [Crossref]
8. Domingues-Castro MS, Torresan RC, Shavitt RG, Fontenelle LF, Ferrão YA, Rosário MC, Torres AR. Bipolar Disorder Comorbidity in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder: Prevalence and Predictors. *J Affect Disord* 2019;1;256:324–330. [Crossref]
9. Yapıcı Eser H, Kaçar AS, Kılıksız CM, Yalçınay-Inan M, Ongur D. Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Front Psychiatry* 2018;27;9:229. [Crossref]
10. Pavlova B, Perlis RH, Alda M, Uher R. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:710–717. [Crossref]
11. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 2001;3:253–258. [Crossref]
12. Zutshi A, Reddy YC, Thenarasu K, Chandrashekar CR. Comorbidity of anxiety disorders in patients with remitted bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:428–436. [Crossref]
13. Kendler KS, Hettema JM, Butera F, Gardner CO, Prescott CA. Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:789–796. [Crossref]
14. Song J, Bergen SE, Kujala H, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord* 2015;17:184–193. [Crossref]
15. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression-A double-blind, placebo-controlled study (The BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600–609. [Crossref]
16. Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:609–616. [Crossref]
17. Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, Keck PE Jr, Janavs J, Rogers J, Gonzalez R, Shivakumar G, Suppes T. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord* 2009;115:376–385. [Crossref]
18. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, Swinson R, Yatham LN; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:6–22. [Crossref]
19. van der Veen WAM, Renes JW, Kupka RW, Regeer EJ. The effects of pharmacological and psychotherapeutic treatment of comorbid anxiety disorders in patients with bipolar disorder. *Tijdschr Psychiatr* 2018;60:388–396. [Crossref]
20. Messer T, Lammers G, Müller-Siecheneder F, Schmidt R-F, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017;253:338–350. [Crossref]
21. Tekin Uludağ Y, Güleç G. Bir Psikiyatri Kliniğine Başvuran Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Alkol-Madde Kullanımının Değerlendirilmesi. *Bağımlılık Derg* 2015;16:134–143. https://www.researchgate.net/publication/299469509_Bir_Psikiyatri_Kliniğine_Basvuran_Bipolar_Bozukluk_Tanili_Hastaların_Alkol-Madde_Kullanımının_Değerlendirilmesi_Evaluation_of_Alcohol_and_Substance_Use_in_Patients_with_Bipolar_Disorders_who_Presented
22. Umüt G, Arslan Delice M, Cansız A, Can A, Kurt E, Evren C. Clinical Characteristics of Euthymic Bipolar Disorder Patients Comorbid with Alcohol and Drug Use Disorders and Psychometric Properties of the Assessment Tools. *Bull Clin Psychopharmacol* 2016;26:48–57. [Crossref]
23. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yasan A, Tomruk N, Kurt E. Sociodemographic and Clinical Features of Patients with Bipolar I Disorder in Turkey-HOME Study. *Bull Clin Psychopharmacol* 2012;22:31–42. [Crossref]
24. Swann AC. The strong relationship between bipolar and substance-use disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1187:276–293. [Crossref]
25. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:58–61. [Crossref]
26. Altınbaş K, Evren C. Pharmacotherapy Options in Comorbid Bipolar Disorder and Alcohol-Substance Use Disorders. *Bull Clin Psychopharmacol* 2013;23:378–389. [Crossref]
27. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimerman B, Frazier J, Williams M, Heath J. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1998;37:171–178. [Crossref]
28. Coles AS, Sasiadek J, George TP. Pharmacotherapies for co-occurring substance use and bipolar disorders: A systematic review. *Bipolar Disord* 2019;21:595–610. [Crossref]
29. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:37–45. [Crossref]
30. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, Findling RL, Calabrese JR. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin psychiatry* 2009;70:113–121. [Crossref]
31. Koethe D, Juelicher A, Nolden BM, Braunwarth W-D, Klosterkötter J, Niklewski G, Wodarz N, Klatt J, Burtscheidt W, Gaebel W, Leweke FM. Oxcarbazepine-efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1188–1194. [Crossref]
32. Sylvia LG, Gold AK, Stange JP, Peckham AD, Deckersbach T, Calabrese JR, Weiss RD, Perlis RH, Nierenberg AA, Ostacher MJ. A randomized, placebo-controlled proof-of-concept trial of adjunctive topiramate for alcohol use disorders in bipolar disorder. *Am J Addict* 2016;25:94–98. [Crossref]
33. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Hantouche EG, Hameg A, Lancrenon S, Akiskal HS. Psychopathological correlates of lifetime anxiety comorbidity in bipolar I patients: findings from a French national cohort. *Psychopathology* 2009;42:380–386. [Crossref]
34. Dilsaver SC, Benazzi F, Akiskal KK, Akiskal HS. Differential patterns of lifetime multiple anxiety disorder comorbidity between Latino adults with bipolar I and major depressive disorders. *Bull Menninger Clin* 2008;72:130–148. [Crossref]
35. Ferentinos P, Preti A, Veroniki AA, Pitsalidis KG, Theofilidis AT, Antoniou A, Fountoulakis KN. Comorbidity of Obsessive-Compulsive Disorder in Bipolar Spectrum Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis of Its Prevalence. *J Affect Disord* 2020;15;263:193–208. [Crossref]
36. Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2016;193:165–174. [Crossref]
37. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28–38. [Crossref]
38. Dienes KA, Hammen C, Henry RM, Cohen AN, Daley SE. The stress sensitization hypothesis: Understanding the course of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;95:43–49. [Crossref]
39. Amerio A, Tonna M, Odone A, Stubbs B, Ghaemi SN. Course of illness in comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder patients. *Asian J Psychiatr* 2016;20:12–14. [Crossref]
40. Amerio A, Maina G, Ghaemi NS. Updates in treating comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 2019;1;256:433–440. [Crossref]
41. Marazziti D, Mucci F, Avella MT, Dell’Oste V, Baroni S, Dell’Osso L. Treatment of the Obsessive-Compulsive and Bipolar Disorders Comorbidity: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Evaluation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15:619–631. [Crossref]
42. Turgay A, Goodman DW, Asherson P, Lasser RA, Babcock TF, Pucci ML, Barkley R; ADHD Transition Phase Model Working Group. Lifespan persistence of ADHD: the life transition model and its application. *J Clin Psychiatry* 2012;73:192–201. [Crossref]

43. Asherson P, Young AH, Eich-Höchli D, Moran P, Porsdal V, Deberdt W. Differential diagnosis, comorbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1657–1672. [\[Crossref\]](#)
44. Halmoy A, Helleland H, Dramsdahl M, Bergsholm P, Fasmer OB, Haavik J. Bipolar symptoms in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a cross-sectional study of 510 clinically diagnosed patients and 417 population-based controls. *J Clin Psychiatry* 2010;71:48–57. [\[Crossref\]](#)
45. McIntyre RS, Kennedy SH, Soczynska JK, Nguyen HT, Bilkey TS, Woldeyohannes HO, Nathanson JA, Joshi S, Cheng JS, Benson KM, Muzina DJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder or major depressive disorder: results from the international mood disorders collaborative project. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12. [\[Crossref\]](#)
46. Pataki C, Carlson GA. The comorbidity of ADHD and bipolar disorder: any less confusion? *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:372. [\[Crossref\]](#)
47. Perugi G, Ceraudo G, Vannucchi G, Rizzato S, Toni C, Dell'Osso L. Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in Italian bipolar adult patients: a preliminary report. *J Affect Disord* 2013;149:430–434. [\[Crossref\]](#)
48. Wingo AP, Ghaemi SN. A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1776–1784. [\[Crossref\]](#)
49. Karaahmet E, Konuk N, Dalkilic A, Saracli O, Atasoy N, Kurcer MA, Atik L. The comorbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in bipolar disorder patients. *Compr Psychiatry* 2013;54:549–555. [\[Crossref\]](#)
50. Tamam L, Karakus G, Ozpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. *Eur Archs of Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:385–393. [\[Crossref\]](#)
51. Tamam L, Tuglu C, Karatas G, Ozcan S. Adult attention-deficit hyperactivity disorder in patients with bipolar I disorder in remission: preliminary study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:480–485. [\[Crossref\]](#)
52. Perugi G, Vannucchi G, Bedani F, Favaretto E. Use of Stimulants in Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:7. [\[Crossref\]](#)
53. Scheffer RE. Concurrent ADHD and bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:415–419. [\[Crossref\]](#)
54. Klassen LJ, Katzman MA, Chokka P. Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010;124:1–8. [\[Crossref\]](#)
55. Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A, Weiss M; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:23–37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22303520/>