

# Bipolar Bozukluk Hastalarının İlaç Kullanım Sürelerinin Sosyodemografik ve Hastalık Özellikleri ile İlişkisi



Dr. Cengiz AKKAYA<sup>1</sup>, Dr. Gülnihal DENİZ<sup>2</sup>, Dr. Şengül CANGÜR<sup>3</sup>, Dr. Selçuk KIRLI<sup>4</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Bipolar bozukluk (BB) hastalarının uzun süreli takibinde, psikotrop ilaç kullanım sürelerinin geriye dönük olarak belirlenmesi ve günlük klinik uygulamadaki yerinin hastaların sosyodemografik ve hastalık özellikleriyle ilişkilendirilerek araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçların yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ışık tutacağı düşünülmektedir.

**Yöntem:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Duygudurum Polikliniği tarafından BB tanısı ile izlenen 151 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Hastaların sosyodemografik ve hastalığa ait özellikleri ve kullandıkları ilaçların süreleri ilişkilendirildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşları 41,5±12,8 yıl olup %57'si kadındı. Tarafımızca izlem süresi ortalama 1985, 3±1933 [ortanca 1291 (15-9135)] gün olan hastaların bu sürenin %86'sını ötimik olarak geçirdikleri, tedaviye uyumsuz olmaları durumunda manik, tedavinin etkili olmaması durumunda ise depresif sürecin tetiklendiği belirlendi. Hastaların %95,4'ünün antipsikotik (AP) ve duygudurum düzenleyici (DDD), %3,3'ünün sadece DDD, %1,3'ünün ise yalnızca AP tedavi kullanmış olduğu saptandı. Çalışmamızın başlıca bulgusu; erken başlangıçlı (≤18 yaş), evlenmemiş, ilk hastalık dönemi mani olan, hastalığı mevsimsel özellik göstermeyen, psikotik belirtileri bulunan, hastaneye yatış öyküsü olan, mani ve hipomani dönemleri çoğunlukta hastaların daha fazla süre AP ilaç kullanımının olduğu yönündedir.

**Sonuç:** BB uzun dönem tedavisinde AP ilaçların kullanımının sıklığı ve kullanım sürelerinin arttığı kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar bozukluk, antipsikotikler, sosyodemografik özellikler, ilaçlar

## SUMMARY

### The Relationship Between the Duration of Drug Use and the Bipolar Disorder Patients' Sociodemographic and Clinical Characteristics

**Objective:** The purpose of this study was to determine the duration of psychotropic drug use in the long-term follow-up of bipolar disorder (BD) patients. In addition, this study aimed to investigate their role in the daily clinical practice in association with patient sociodemographic and clinical characteristics. The overarching goal for this study was to produce results that enlighten the development of new treatment strategies.

**Method:** Follow-up data acquired from the Psychiatry Department of Uludağ University Faculty of Medicine was used to retrospectively evaluate 151 patients diagnosed with BD. Socio-demographic data of the patients and information regarding the disease and the drugs used were analyzed.

**Results:** Of the patients studied, 57.0% were female with a mean age of 41.5±12.8. The mean duration of follow-up was 1985.3±1933 [median 1291 (15-9135)] days; euthymic period accounted for 86.0% of this duration. Interestingly, in compliance with the treatment triggered the switch to mania and ineffective treatment triggered the switch to depression. Medication distribution was as follows: 95.4% of the patients received antipsychotic and mood stabilizer treatments, 3.3% received only mood stabilizer treatment, and 1.30% received only antipsychotic treatment. The major findings of this study was that many sociodemographic as well as clinical manifestations including, early onset (aged ≤18 years), unmarried, first episode of mania, those with disease not showing seasonal features, psychotic symptoms, history of hospitalization, and higher number of manic or hypomanic episodes resulted in increased patient prescribed antipsychotic drugs

**Conclusion:** Our data suggests that antipsychotic drugs are being used more frequently and for longer durations in the treatment of BD.

**Key Words:** Bipolar disorder, antipsychotics, sociodemographic characteristics, drugs

**Geliş Tarihi:** 12.04.2013 - **Kabul Tarihi:** 31.07.2013

<sup>1</sup>Doç., <sup>2</sup>Uzm., <sup>4</sup>Prof., Psikiyatri AD., Uludağ Üniv. Tıp Fak., Bursa. <sup>3</sup>Yrd. Doç., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD., Düzce Üniv. Tıp Fak., Düzce.

Dr. Cengiz Akkaya, e-posta: cakkaya@uludag.edu.tr

## GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB); sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma, özkıyım riski, alkol/madde kullanımı, adli olaylara karışma gibi nedenlerle kişi ve çevresindekilerin yaşamını olumsuz yönde etkileyen, çok sayıda hastane yatışı ile sonuçlanan ve sıklıkla süregelenleşen bir ruhsal bozukluktur (Angst ve Sellaro 2000, Dünya Sağlık Örgütü 2001, Baldessarini ve Tondo 2008).

BB için %0,9–1,7 arası değişen yaygınlık oranları bildirilmiştir ancak BB'nin tüm alt tiplerinin yaşam boyu yaygınlığı toplamda %6 gibi yüksek bir orandadır (Goodwin ve Jamison 2007). BB'de genetik ve nörobiyolojik temellerin giderek daha iyi anlaşılmasına ve ilaç sağaltımındaki gelişmelere rağmen yinelenme oranları hala yüksektir (Çakır ve Özerdem 2010). Yirmi yıllık uzun süreli izleme verilerine göre, tam iyileşme gösteren hastaların oranı yalnızca %24'tür (Angst ve ark. 2005) ve ilaç uyumu iyi olduğunda bile 5 yıl içindeki yinelenme oranı %73'tür (Gitlin ve ark. 1995).

Bipolar bozuklukta lityum ve antikonvülzan ilaçlar duygudurum düzenleyici (DDD) olarak hastalık dönemlerinin tedavisi ve iyilik halinin sürdürülebilmesi için kullanılmaktadır (Smith ve ark. 2007). Ancak son dönemlerde yapılan doğal izleme çalışmaları bu hastalıkta beklenenin aksine kötü işlevsellik düzeyi ve DDD ile düşük koruma oranları bildirmektedir (Saka ve ark. 2001). İlaç reçetelendirme eğilimlerinin zaman içerisindeki değişimini inceleyen bir çalışmada; lityum ve birinci kuşak antipsikotik (AP) kullanımının azalmaya, antikonvülzan ve ikinci kuşak AP kullanımının ise artmaya başladığı saptanmıştır (Wolfsperger ve ark. 2007). Son yıllarda BB'nin koruyucu tedavisinde antikonvülzanların giderek artan bir biçimde lityuma tercih edildiğine işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (Blanco ve ark. 2002, Türkçapar 2003, Shulman ve ark. 2003, Calabrese ve ark. 2003, Maj 2005, Bozkurt ve Karlıdere 2006). Ayrıca DDD'lerin birleşik kullanımlarının veya DDD ile eş zamanlı kullanılan AP'nin etkisinin tek ilaç kullanımından daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (Blanco ve ark. 2002, Cookson 2005). Bununla birlikte artık klozapin dışındaki ikinci kuşak AP'lerin, maninin ek tedavisi için ilk sıra ilaçlar olarak tercih edilmeye başladığını görmekteyiz (Vacheron-Trystram ve ark. 2004, Perlis ve ark. 2006). Bazı AP'lerin ise BB'nin depresyon döneminde tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanımlarının yararlı olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır (Amsterdam ve Shults 2005, Thase ve ark. 2006, Endicott ve ark. 2007).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, BB'de geleneksel ilaç kullanım eğilimlerinde değişiklikler olduğunun ipuçlarını vermektedir. Dolayısıyla günlük klinik uygulamaların bu bağlamda ne noktada olduğunun araştırılmasının önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bu çalışmada BB hastalarının uzun süreli

takibinde, psikotrop ilaç kullanım sürelerinin geriye dönük olarak belirlenmesi ve günlük klinik uygulamadaki yerinin hastaların sosyodemografik ve hastalık özellikleriyle ilişkilendirilerek araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçların yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ışık tutacağı düşünülmektedir.

## YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Duygudurum Polikliniği tarafından izlenen ve DSM-IV-TR (Amerikan Psikiyatri Birliği 2001) tanı ölçütlerine göre "bipolar bozukluk" tanı ölçütlerini karşılayan 151 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alındı (09.06.2009/2009–11/53).

Hastaların sosyodemografik ve hastalığı ile ilgili bilgileri; kullanmış olduğu tedaviler ve süresi dosya kayıtlarından elde edildi. Bu çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların tümü, 2002 yılından beri Duygudurum Polikliniği sorumlusu olan aynı öğretim üyesi tarafından aynı dosya düzeni üzerinden izlenen hastalardır. Duygudurum Polikliniği'ne dahil olan hastalara, her kontrolleri sırasında ilaç tedavisinin etkinliğini ve yan etkileri ölçmek amacıyla çeşitli ölçekler uygulanmaktadır. Hastanın bir ilacı kullanma süresi, hasta bildirim ve doktor kanaati doğrultusunda kayıt edilmiş dosya bilgileri temel alınarak, önerilen tedavinin hasta tarafından kaç gün kullanıldığı hesaplanmak suretiyle bulundu. Hastanın tedaviye uyum gösterip göstermediği, hastanın ve ailesinin bu konudaki beyanları doğrultusunda, hastayı izleyen doktorun kanaatine dayanmaktadır. Hastalık dönemini tetikleyen etkenin ne olduğu, hastadan alınan ya da doktor kanaatine dayanılarak kayıt edilmiş bilgilerden elde edildi. Hasta ötimide (Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği puanı  $\leq 7$  ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı  $\leq 8$ ) ise uygulanan tedavinin etkili olduğu kabul edilmektedir. Hastalık tanısı, dönemleri ve ek tanı varlığı hastayı izleyen hekim tarafından klinik muayene ve izlemler sırasında, DSM-IV TR tanı sistemi göz önünde bulundurularak belirlendi.

Hastaların kullandığı AP (olanzapin 5 mg/g, ketiyapin 200 mg/g, risperidon 2 mg/g, haloperidol 5mg/g) ve antidepresan (AD) ilaçlar için tarife bilgilerinde önerilen etkili en düşük dozlar, etkili doz olarak kabul edildi. Birleşik tedavi aynı türden iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanımı olarak, etkili dozda birleşik tedavi ise hastanın ilaçlarının tümünü etkili dozda kullanmış olması durumu olarak kabul edildi. İlaç kullanım süreleri tüm tedavi boyunca her bir kullanım şeklinin devam ettiği süre olarak belirlendi (ör. Etkili dozda birleşik AP süresi: hastanın birden fazla AP'yi en düşük etkili dozda kullandığı süre anlamına gelmektedir.)

**TABLO 1.** Medeni Duruma Göre Tedavi Sürelerinin Tanımlayıcı Değerleri.

	Medeni durum			p	KW- $\chi^2$
	Evlenmemiş	Evli	Dul/boşanmış		
İlaç kullanma süreleri					
Ortanca (asgari-azami)					
AP	763 (0-5873)	738 (0-7117)	488 (60-4061)	0,351	2,093
Etkili dozda AP	555 (0-5873)	522 (0-4339)	488 (42-4058)	0,437	1,655
Birleşik AP	90 (0-2167)	0 (0-3232)	0 (0-1380)	0,008*	9,652
Etkili dozda birleşik AP	30 (0-921)	0 (0-2628)	0 (0-1047)	0,015*	8,441
DDD	735 (37-5525)	1343 (0-7812)	946 (0-3981)	0,024	7,474
Birleşik DDD	0 (0-2789)	0 (0-4733)	0 (0-2518)	0,952	0,099
Yalnızca DDD	0 (0-2686)	30 (0-4380)	0 (0-2496)	0,081	5,026
Yalnızca birleşik DDD	0 (0-1291)	0 (0-1517)	0 (0-1041)	0,705	0,700
AD	0 (0-3889)	150 (0-6417)	60 (0-1119)	0,038	6,560
Etkili dozda AD	0 (0-3889)	146 (0-6417)	30 (0-1191)	0,046	6,176
Birleşik AD	0 (0-509)	0 (0-5835)	0 (0-343)	0,060	5,629
Etkili dozda birleşik AD	0 (0-509)	0 (0-5835)	0 (0-343)	0,028	7,116
Tedavi uyum süresi	914 (53-5960)	1438 (15-9135)	1002 (60-4034)	0,037	6,575

Tüm süreler gün olarak belirtilmiştir.

AP: antipsikotik; DDD: duygudurum düzenleyici; AD: antidepresan.

pa ve pb evlenmemiş ile dul-boşanmış olan gruplar arasında da anlamlıdır.

## İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmeler için Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (Statistical Package for Social Sciences-SPSS Inc., version 13.0; Chicago, IL) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca, sıklık, asgari, azami olarak verildi. Ölçüm değişkenlerinin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle belirlendi. Sayısal değişkenlerde iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U, ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman bağıntı testiyle belirlendi. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ise Pearson ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testi uygulandı. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı için  $p < 0,05$  düzeyi esas alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 86'sı (%57) kadın ve ortalama yaşları  $41,5 \pm 12,9$  (19–83) yıl idi. Hastaların %68,9'u lise ve yükseköğretim mezunu, %57,6'sı evli ve %41,1'i çalışıyordu. Hastaların BB başlangıç yaşı  $26,3 \pm 9,1$  ve ortalama hastalık süresi  $15,3 \pm 10,8$  yıl idi. Hastaların büyük çoğunluğunda (%92,1) ek psikiyatrik tanının olmadığı, olanlarda ise en sık görülen ek tanının %2,6 ile alkol-madde kötüye kullanım

bozukluğu olduğu saptandı. Hastaların %72,2'sinde ek bir hastalık yokken, var olanlarda hipotiroidinin (%7,3) en çok saptanan ek hastalık olduğu görüldü. Hastaların %41,1'inin soygeçmişinde herhangi bir özellik saptanamamıştır. Unipolar depresyon %13,9 ile hastaların soygeçmişlerinin de en sık görülen hastalığıdır.

İlk hastalık döneminin hastaların %51,7'sinde ( $s=78$ ) mani, %45,7'sinde ( $s=69$ ) depresyon ve %2,6'sında ise ( $s=4$ ) karma olduğu belirlendi. Ortalama mani sayısı  $5,1 \pm 5,7$  [ortanca 4(0–52)], depresyon sayısı  $4,2 \pm 5,8$  [ortanca 3 (0–51)], karma dönem sayısı  $0,1 \pm 0,5$  [ortanca 0 (0–3)] ve hipomanik dönem sayısı da  $1,4 \pm 4,1$  [ortanca 0 (0–32)] olarak saptandı. Manik atağın ilk hastalık dönemi mani olan hastalarda %86 ( $s=67$ ), ilk hastalık dönemi mani olmayan hastalarda ise %70 ( $s=51$ ) oranında görüldüğü ( $p=0,017$ ) bulundu. Depresif atağın ilk hastalık dönemi depresyon olan hastalarda %72 ( $s=50$ ), ilk hastalık dönemi depresyon olmayan hastalarda ise %57 ( $s=47$ ) oranında görüldüğü ( $p=0,056$ ) belirlendi.

Bipolar bozukluğu olan hastaların tarafımızca takibi sırasında hızlı döngülülük gösterme, adli olay yaşama, özkıyım girişiminde bulunma, elektrokonvulsif tedavi görme, mevsimsel özellik ve psikotik belirti gösterme oranları sırasıyla %16,6, %4,6, %6,6, %3,3, %43,7 ve %51,7 şeklindeydi. Tarafımızca izlem süresi ortalama 1985,  $3 \pm 1933$  [ortanca

**TABLO 2.** İlk Hastalık Dönemine Göre Tedavi Sürelerinin Tanımlayıcı Değerleri.

	İlk hastalık dönemi			
	Mani	Depresyon	p	MW-z
İlaç kullanma süreleri Ortanca (asgari-azami)				
AP	810 (0-7117)	553 (0-4061)	0,012	-2,515
Etkili dozda AP	643 (0-5873)	280 (0-4538)	0,001	-3,458
Birleşik AP	89,5 (0-3232)	0 (0-2117)	0,001	-3,290
Etkili dozda birleşik AP	17,5 (0-2628)	0 (0-1205)	0,002	-3,055
DDD	1001,5 (0-7673)	1206 (0-7812)	0,969	-0,039
Birleşik DDD	0 (0-4733)	0 (0-1910)	0,037	-2,088
Yalnızca DDD	10 (0-2360)	14 (0-4380)	0,905	-0,120
Yalnızca birleşik DDD	0 (0-1517)	0 (0-486)	0,017	-2,392
AD	0 (0-1517)	239 (0-6417)	<0,001	-3,533
Etkili dozda AD	0 (0-3889)	207 (0-6417)	0,001	-3,386
Birleşik AD	0 (0-541)	0 (0-5835)	0,019	-2,342
Etkili dozda birleşik AD	0 (0-541)	0 (0-5835)	0,010	-2,563
Tedavi uyum süresi	1173 (52-9135)	1214 (15-8543)	0,995	-0,006

Tüm süreler gün olarak belirtilmiştir.

AP: antipsikotik; DDD: duygudurum düzenleyici; AD: antidepresan.

1291 (15–9135)] gün olarak saptandı. Hastaların yalnızca DDD, etkili dozda AD ve AP kullanım süreleri sırasıyla şu şekilde sıralanmaktaydı: 358,6±735,8 [ortanca 13 (0–4380)], 391,3±830,5 [ortanca 50 (0–5873)] ve 881, 3±1061,6 [ortanca 538 (0–5873)] gün. Hastaların toplam izlem süresinin %86,3'ünü ötimik olarak geçirdikleri, manik ve depresif dönemde geçirilen sürelerin ise sırasıyla %5,9 ve %5,0 oranlarında olduğu belirlendi. İzlem süresince ortalama bir mani döneminde geçirilen süre 52,7±49,7 gün, bir karma dönemde geçirilen süre 77,7±88,4 gün, bir depresif dönemde geçirilen süre 63,9±54 gün ve bir hipomanik dönemde geçirilen süre ise 39,3±32,5 gün olarak bulundu.

Hastaların ancak %37,7'sinin tedaviye uyum gösterdikleri saptandı. Tedaviye uyumsuzluk nedeniyle en fazla manik sürecin (%49,2), ilaç tedavisinin etkili olmaması nedeniyle de en fazla depresif sürecin (%53,6) tetiklendiği saptandı.

Hastaların 144'ünün (%95,4) birleşik olarak AP ve DDD, 5'inin (%3,3) sadece DDD ve 2'sinin (%1,3) de sadece AP tedavi kullandığı saptandı. Hastaların 34'üne (%22,5) ek olarak hipnotik ilaç verildiği, 70'inin (%46,4) tedavisine tarafımızca izlendiği süre içerisinde hiç AD ilaç eklenmediği belirlendi.

Cinsiyet, soygeçmişinde özellik olup olmaması, özkıyım girişimi, eğitim ve çalışma durumu ile verilen tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p>0,05).

Hastalık başlangıç yaşları ≤18 yaş, 19–29 yaş ve ≥30 yaş olarak gruplandırıldı. AP kullanma süresi ≤18 yaş grubunda 1287,9±1252,2 [ortanca 744,5 (0–4946)] gün, ≥30 yaş

grubunda ise 869,2±819,9 [ortanca 570,5 (0–2920)] gün olarak bulundu (p=0,01). Bu gruplar arasında tedaviye uyum süresi açısından herhangi bir fark saptanmadı. Hastaların çalışmanın yapıldığı tarihteki yaşı ile DDD (r=0,165; p=0,043),

**TABLO 3.** Ek Psikiyatrik Tanıya Göre Tedavi Sürelerinin Tanımlayıcı Değerleri.

	Ek psikiyatrik tanı			MW-z
	Var	Yok	p	
İlaç kullanma süreleri Ortanca (asgari-azami)				
AP	520 (0-2034)	743 (0-7117)	0,244	-1,166
Etkili dozda AP	183 (0-1211)	555 (0-5873)	0,008	-2,639
Birleşik AP	0 (0-807)	30 (0-3232)	0,009	-2,611
Etkili dozda birleşik AP	0 (0-779)	0 (0-2628)	0,043	-2,021
DDD	926,5 (159-6585)	1026 (0-7812)	0,744	-0,327
Birleşik DDD	0 (0-441)	0 (0-4733)	0,201	-1,280
Yalnızca DDD	13,5 (0-2686)	7 (0-4380)	0,701	-0,385
Yalnızca birleşik DDD	-	0 (0-1517)	-	-
AD	673,5 (0-2648)	10 (0-6417)	0,004	-2,851
Etkili dozda AD	557 (0-2648)	10 (0-6417)	0,005	-2,786
Birleşik AD	0 (0-1221)	0 (0-5835)	0,030	-2,168
Etkili dozda birleşik AD	0 (0-1221)	0 (0-5835)	0,023	-2,280
Tedavi uyum süresi	1159,5 (310-7345)	1200 (15-9135)	0,701	-0,385

Tüm süreler gün olarak belirtilmiştir.

AP: antipsikotik; DDD: duygudurum düzenleyici; AD: antidepresan.

**TABLO 4.** Tedavi Süreleri ile Dönem Sayısı Arasındaki Bağını.

	Dönem sayısı							
	Manik		Depresif		Karma		Hipomanik	
İlaç kullanma süreleri Ortanca (asgari-azami)	r	p	r	p	r	p	r	p
AP	0,212	0,009	0,740	0,366	-0,010	0,907	0,165	0,042
Etkili dozda AP	0,201	0,014	0,047	0,569	-0,009	0,913	0,108	0,188
Birleşik AP	0,366	<0,001	0,048	0,562	-0,006	0,943	0,455	<0,001
Etkili dozda birleşik AP	0,300	<0,001	-0,023	0,775	-0,066	0,421	0,222	0,006
DDD	0,233	0,004	0,169	0,038	-0,042	0,612	0,211	0,009
Birleşik DDD	0,460	<0,001	0,264	0,001	0,088	0,281	0,591	<0,001
Yalnızca DDD	0,192	0,018	0,106	0,195	-0,104	0,202	0,147	0,071
Yalnızca birleşik DDD	0,240	0,003	0,122	0,136	-0,042	0,611	0,145	0,076
AD	0,076	0,356	0,071	<0,001	0,028	0,735	0,029	0,725
Etkili dozda AD	0,080	0,329	0,442	<0,001	0,017	0,832	0,041	0,620
Birleşik AD	0,067	0,413	0,052	0,524	-0,018	0,824	-0,031	0,707
Etkili dozda birleşik AD	0,064	0,435	0,041	0,616	-0,016	0,848	-0,028	0,732
Tedavi uyum süresi	0,240	0,003	0,174	0,033	-0,034	0,681	0,224	0,006

AP: antipsikotik; DDD: duygudurum düzenleyici; AD: antidepresan.

yalnızca DDD ( $r=0,172$ ;  $p=0,035$ ), AD ( $r=0,248$ ;  $p=0,002$ ) ve etkili dozda AD ( $r=0,227$ ;  $p=0,005$ ) kullanım sürelerinin pozitif bağıntı gösterdiği saptandı.

Evlenmemiş hastaların birleşik AP kullanım sürelerinin evli olanlara göre daha uzun olduğu saptandı. Evli olan hastaların ise; etkili dozda birleşik AP, DDD, AD, etkili dozda AD ve etkili dozda birleşik AD tedavilerini daha uzun süre kullanmış oldukları görüldü. Evli olanların tedavi uyumlarının evlenmemiş olanlara göre daha iyi olduğu saptandı. Evlenmemiş hasta grubunda dul-boşanmış hasta grubuna göre birleşik AP ve etkili dozda birleşik AP kullanma süreleri daha fazla olarak bulundu. Evli ile dul-boşanmış olan grup arasında tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1).

İlk hastalık dönemi mani olan hastalarda AP, birleşik AP, etkili dozda birleşik AP, birleşik DDD ve yalnızca DDD ilaç kullanım sürelerinin daha uzun olduğu saptandı. İlk hastalık dönemi depresif olan hastalarda ise, etkili dozda AP ile tüm AD ilaç kullanım sürelerinin daha uzun olduğu belirlendi. Tedavi uyumları açısından herhangi bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Ek psikiyatrik tanısı olan hasta grubunda tüm AD ilaç kullanım süreleri, ek psikiyatrik hastalık olmayan grupta ise etkili dozda AP, birleşik AP ve etkili dozda birleşik AP ilaç kullanım sürelerinin daha uzun olduğu saptandı (Tablo 3). Depresif atak görülme oranı ek psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalarda %92 ( $s=11$ ) iken, olmayanlarda %62 ( $s=86$ ) idi ( $p=0,037$ ). Tedavisinde AD olan olgularda ise ek psikiyatrik tanı alma oranı %88 ( $s=71$ ) ile daha yüksekti ( $p<0,001$ ).

Manik dönem sayısı ile tüm AP ve DDD ilaçların kullanım süreleri; depresif dönem sayısı ile DDD, birleşik DDD, AD ve etkili dozda AD ilaçların kullanım süreleri; hipomanik dönem sayısı ile de birleşik AP, etkili dozda AP, DDD ve birleşik DDD ilaçların kullanım süreleri pozitif

**TABLO 5.** Mevsimsel Özelliğe Göre Tedavi Sürelerinin Tanımlayıcı Değerleri.

	Mevsimsel özellik			
	Var	Yok	p	MW-z
İlaç kullanma süreleri Ortanca (asgari-azami)				
AP	1056 (0-5873)	595 (0-7117)	0,011	-2,536
Etkili dozda AP	663,5 (0-5873)	398 (0-4538)	0,017	-2,391
Birleşik AP	7 (0-3232)	29 (0-2117)	0,781	-0,278
Etkili dozda birleşik AP	0 (0-2628)	0 (0-1324)	0,852	-0,187
DDD	1365 (75-7812)	868 (0-5355)	0,001	-3,404
Birleşik DDD	0 (0-4733)	0 (0-2518)	0,781	-0,279
Yalnızca DDD	33 (0-2496)	0 (0-4380)	0,248	-1,156
Yalnızca birleşik DDD	0 (0-1517)	0 (0-1291)	0,856	-0,181
AD	18 (0-6417)	90 (0-2648)	0,775	-0,285
Etkili dozda AD	18 (0-6417)	90 (0-2648)	0,717	-0,362
Birleşik AD	0 (0-5835)	0 (0-541)	0,838	-0,205
Etkili dozda birleşik AD	0 (0-5835)	0 (0-541)	0,955	-0,057
Tedavi uyum süresi	1487 (75-8543)	915 (15-9135)	0,007	-2,699

Tüm süreler gün olarak belirtilmiştir.

AP: antipsikotik; DDD: duygudurum düzenleyici; AD: antidepresan.

**TABLO 6.** Psikotik Belirtiye Göre Tedavi Sürelerinin Tanımlayıcı Değerleri.

	Psikotik belirti		p	MW-z
	Var	Yok		
İlaç kullanma süreleri				
Ortanca (asgari-azami)				
AP	934 (44-5873)	543 (0-7117)	0,002	-3,039
Etkili dozda AP	615 (0-5873)	377 (0-4538)	0,002	-3,039
Birleşik AP	95 (0-3232)	0 (0-2117)	<0,001	-4,955
Etkili dozda birleşik AP	30 (0-2628)	0 (0-1697)	<0,001	-4,900
DDD	1131,5 (0-7673)	1005 (0-7812)	0,644	-0,462
Birleşik DDD	0 (0-4733)	0 (0-2082)	0,493	-0,685
Yalnızca DDD	10 (0-4380)	14 (0-4142)	0,540	-0,612
Yalnızca birleşik DDD	0 (0-1291)	0 (0-1517)	0,510	-0,658
AD	18 (0-3889)	79 (0-6417)	0,304	-1,027
Etkili dozda AD	18 (0-3889)	60 (0-6417)	0,329	-0,977
Birleşik AD	0 (0-541)	0 (0-5835)	0,029	-2,182
Etkili dozda birleşik AD	0 (0-541)	0 (0-5835)	0,017	-2,389
Tedavi uyum süresi	1270,5 (53-8253)	1119 (15-9135)	0,647	-0,458

Tüm süreler gün olarak belirtilmiştir.

AP: antipsikotik; DDD: duygudurum düzenleyici; AD: antidepresan.

**TABLO 7.** Hastaneye Yatış Durumuna Göre Tedavi Sürelerinin Tanımlayıcı Değerleri.

	Hastaneye yatış			
	Var	Yok	p	MW-z
İlaç kullanma süreleri				
Ortanca (asgari-azami)				
AP	819,5 (0-7117)	498 (15-2606)	0,005	-2,806
Etkili dozda AP	616 (0-5873)	207 (0-914)	0,001	-3,406
Birleşik AP	31 (0-3232)	0 (0-498)	0,005	-2,789
Etkili dozda birleşik AP	5 (0-2628)	0 (0-498)	0,037	-2,081
DDD	1216 (0-7812)	578 (0-4703)	0,006	-2,769
Birleşik DDD	0 (0-4733)	0 (0-282)	0,445	-0,764
Yalnızca DDD	13,5 (0-4380)	0 (0-4142)	0,568	-0,570
Yalnızca birleşik DDD	0 (0-1517)	0 (0-72)	0,365	-0,906
AD	60 (0-6417)	0 (0-1941)	0,428	-0,793
Etkili dozda AD	55 (0-6417)	0 (0-1941)	0,439	-0,775
Birleşik AD	0 (0-5835)	0 (0-343)	0,162	-1,398
Etkili dozda birleşik AD	0 (0-5835)	0 (0-343)	0,188	-1,317
Tedavi uyum süresi	1365 (52-9135)	606 (15-4703)	0,004	-2,879

Tüm süreler gün olarak belirtilmiştir.

AP: antipsikotik; DDD: duygudurum düzenleyici; AD: antidepresan.

bağıntı gösterdi. Karma dönem sayısı ile ilaç kullanma süreleri arasında bir ilişki saptanamadı. Manik ve hipomanik dönem sayısı ile tedavi uyumlarının artış gösterdiği saptandı (Tablo 4).

Hızlı döngülü olan (s=25) ve olmayan (s=126) hastaların tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı tek farkın birleşik DDD ilaç kullanma süresinde olduğu saptandı. Hızlı döngülü olan hastaların olmayanlara göre daha fazla gün (401±791,9) [ortanca: 0 (0-2518)] (p=0,01) birleşik DDD kullandıkları belirlendi. Tedavi uyumları açısından herhangi bir fark saptanamadı.

Hastalığı mevsimsel özellik gösteren hastalarda AP ve DDD ilaç kullanma süresi, mevsimsel özellik göstermeyen hastalarda ise etkili dozda AP ilaç kullanma süresi daha uzun bulundu. Mevsimsel özellik gösteren hastaların tedavi uyumunun daha iyi olduğu saptandı (Tablo 5). Mevsimsel özellik gösteren hastalarda, manik atak görülme oranı %85 (s=66), göstermeyenlerde ise %73 (s=62) idi (p=0,077).

Psikotik belirtisi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tüm AP ilaç kullanım süreleri daha uzun olarak saptanırken, psikotik belirtisi olmayan hastalarda birleşik AD ve etkili dozda birleşik AD kullanım süreleri uzun olarak bulundu. DDD ilaçların kullanımı ve tedavi uyumu açısından

psikotik belirtisi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (Tablo 6). Manik atak görülme oranı psikotik özellik olan grupta %94 (s=73) iken, olmayan grupta %62 (s=45) idi (p<0,001). Depresif atak görülme oranı ise psikotik özellik olan (s=50) ve olmayan grupta (s=47) %64 idi (p=1,00). Psikotik özelliği olan grupta manik atakların daha sık görüldüğü saptandı.

Hastaneye en fazla yatışı olan hasta 13 kez hastaneye yatmış olup hastaların ortalama yatış sayısı 2,4±2,3 olarak bulundu. Tarafımızca izlendiği süre içinde hastaların ortalama hastaneye yatış süresi 40±55,7 gün idi. En uzun hastane yatışı olan hastanın toplam 352 gün yatışının olduğu saptandı. 151 hastanın 25'i (%16,6) takibimiz sırasında hiç hastaneye yatmamış, 126'sı ise (%83,4) yatırılarak tedavi edilmişti. Hastaneye yatışı olan grupta tüm AP kullanım süreleri ile DDD ilaç kullanma süreleri anlamlı olarak fazlayken, bu hastaların tedavi uyumlarının da yatışı olmayan gruba göre daha iyi olduğu saptandı (Tablo 7). Hastaneye yatışı olan-olmayan hastalarda mevsimsel özellik görülme oranları %49 (s=62)-%16 (s=4) (p=0,002), psikotik belirti görülme oranları %55 (s=69)-%36 (s=9) (p=0,08) ve manik atak görülme oranları ise %83 (s=104)-%56 (s=14) (p=0,003) idi.

## TARTIŞMA

Bu çalışma BB tedavisinde psikotrop ilaç kullanım süreleri hakkında yapılmış az sayıdaki çalışmalardan birisidir. Sonuç olarak tedavi kılavuzlarının önerilerinin günlük klinik pratikte nispeten az uygulandığını ortaya koyan bulgular elde edilmiştir. BB tedavisi ile ilgili yerleşmiş geleneksel klinik uygulama; hastalık dönemleri sırasında DDD, AP veya AD kullanmak, remisyon dönemlerinde ise tedaviyi yalnızca DDD ile sürdürmektedir (Sachs 1996). Ancak özellikle son yıllarda, ikinci kuşak AP'lerin keşfiyle gerek AP, gerek AD, gerekse de DDD olarak AP kullanımının arttığı ve kullanım sürelerinin ise uzadığı belirtilmektedir (Wolfsperger ve ark. 2007). BB tanısı alan 151 hastanın geriye dönük olarak dosyalarının incelendiği bu çalışmada, BB tedavisinde AP kullanımının yoğunlaştığına işaret eden verilere ulaşılmıştır.

### Demografik özellikler

Çalışmaya alınan hastalar sosyodemografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde; grubun daha çok erişkin yaş grubunda, lise ve yüksekokul mezunu, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşuna kolay ulaşan ve düzenli poliklinik izlemlerine uyumlu hastalardan oluştuğu gözlenmiştir. Yazında da BB tanılı hastaların diğer psikiyatrik hastalık gruplarına kıyasla daha üst sosyoekonomik düzeyde olduğu yönünde veriler bulunmaktadır (Güleç ve Köroğlu 2007). Hastalarımızın büyük çoğunluğunda ek psikiyatrik tanının olmadığı, belirtilen ek tanılar arasında en yüksek oranda görülenin alkol-madde kötüye kullanım bozukluğu olduğu saptanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre BB'de madde kullanım yaygınlığı %5 (Winokur ve ark. 1998), hayat boyu madde kullanım yaygınlığı ise %14-%45 olarak bildirilmektedir (Feinman ve Dunner 1996, Winokur ve ark. 1998, Suppes ve ark. 2001). Madde kullanımına sebep olabilecek risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, düşük eğitim düzeyi ve eşlik eden diğer eksen-I bozukluğunun varlığı sayılmaktadır (Sherwood Brown ve ark. 2001). Türkiye'de alkol kullanım sıklığının ise görece daha düşük olduğu bildirilmiştir (Özpoyraz ve ark. 1998). Bizim çalışmamızda da alkol-madde kullanım oranlarının düşük bulunması kültürel yapıımızda alkolün hoş karşılanmayan bir madde olmasından, hastalarımızın %57'sinin kadın cinsiyette ve görece yüksek eğitim düzeyinde olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu veri ülkemizde BB hastalarında alkol-madde ile ilişkili sorunların nispeten daha az görüldüğü yönündeki çalışmalar ile uyumludur (Akkaya ve ark. 2012). Ayrıca bu çalışmada DSM Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM Disorders /SCID) gibi yapılandırılmış bir görüşme uygulanmamış olması da, ek tanının beklenenden az bulunmasının nedeni olabilir.

Hastalarımızın psikiyatri dışı ek tıbbi hastalıkları incelendiğinde ise en sık hipotiroidizm ile karşılaşılmıştır. Bipolar

hastalarda lityum günümüzde hâlâ ilk tedavi seçeneğidir. Lityumun klinik ve klinik belirti oluşturmayan hipotiroidizme yol açabildiği göz önünde bulundurulursa (Lee ve ark. 1992, Deodhar ve ark. 1999, Kusalic ve Engelsmann 1999, Frye ve ark. 1999, Johnston ve Eagles 1999), çalışmamızda da en yüksek oranda ek tıbbi hastalık olarak hipotiroidi saptanması şaşırtıcı değildir.

Çalışma grubumuzda özkıyım girişimi oranları %6,6 olarak bulunmuştur. BB tanısı olan hastaların yaşamları boyunca ölümcül özkıyım riski %25-56 olarak bildirilirken (Jamison 2000, Slama ve ark. 2004, Valtonen ve ark. 2005); özkıyımın sosyal, kültürel ve dini özelliklerden etkilenebildiği de bilinmektedir (Braun ve Nichols 1997, Maharajh ve Abdool 2005). Ayrıca madde bağımlılığının özkıyım riskini arttırdığı ifade edilmektedir (Krishnan 2005). Çalışmamızda özkıyım girişim oranlarının düşük olması yazında vurgulandığı üzere, İslam ülkelerinde özkıyım girişim oranlarının daha düşük olması (Lester 2006), sosyokültürel yapı ve düşük bağımlılık oranları ile açıklanabilir (Jamison 2000).

Hastalarımızın aile öyküleri değerlendirildiğinde unipolar depresyonun soygeçmişte en sık bulunan hastalık olduğu görülmüştür. BB hastalarının aile öykülerinde, herhangi bir psikiyatrik hastalık görülme oranı %57,8 civarındayken (Gökbulut 2008), bu oran unipolar bozukluk için %14,8'dir (McInnis 1997). Hasta grubumuzun soygeçmiş özellikleri de bu yönüyle yazınla uyumludur.

### Klinik özellikler ve tedavi

Çalışmamızda hastaların yarısından fazlasının ilk hastalık dönemlerinin manik dönem olduğu saptanmıştır. Yazında bu konuda farklı sonuçlar bildiren çalışmalara rastlamak mümkündür. Hastaların yarısından fazlasında ilk hastalık döneminin depresyon olduğu şeklindeki yayınlara rağmen (Angst ve Sellaro 2000), bizim çalışmamıza benzer şekilde, ilk hastalık dönemini %65,7 oranında mani olarak saptayan bir çalışma da mevcuttur (Coşkun 2008). Çalışmamızda bulunan hastalık dönemlerinin sıklığı (Akiskal 2007) ve karma dönem süresinin diğer dönemlere göre daha uzun sürmesi ise yazınla uyumlu olan sonuçlardır (Secunda ve ark. 1985, Keller ve ark. 1986).

Çalışmamızda hastaların %95,4'ünün tedavisinde AP ve DDD ve %3,3'ünde sadece DDD uygulandığı saptanmıştır. BB'de DDD ilaçların yeterli dozda kullanıldığı durumlarda bile yineleme oranının yüksek olduğu iyi bilinmektedir (Gitlin ve ark. 1995, Fava 1999). DDD ilaçlarının yeterli dozda alınmasına rağmen kalıntı duygudurum belirtilerinin bulunması, hastalara ek psikotrop ilaç verilmesinin nedeni olabilir. Hatta DDD kullanımına rağmen mizacın dengelememesi klinisyenleri farklı arayışlar içerisine itmektir ve klinisyenler AP ile mizacı dengelemeye ya da ek AP kullanımı ile nüksü azaltmaya çalışmaktadır (Blanco ve ark. 2002,

Sachs ve ark. 2004, Yathman ve ark. 2004, Cookson 2005, Sachs ve ark. 2006, Uzun ve Doruk 2006). 2001 yılında 100 hasta ile yapılan bir çalışmada da hastaların %51'inin DDD dışında başka psikotrop ilaçları kullandığı saptanmıştır (Kara Özer ve ark. 2001). Günümüzde hemen tüm tedavi kılavuzlarında psikiyatrik hastalıkların tedavisinde tekli ilaç kullanımı şiddetle önerilmektedir. Ancak bu günlük klinik uygulamalarda gerçekleştirilemeyen bir öğüttür ve çoklu ilaç kullanımı neredeyse hastaların tümünde uygulanan bir yöntemdir (Yazıcı ve ark. 2009). BB için klasik bilgi bu hastalığın düzelme dönemleri ile giden bir hastalık olduğu ve iyilik dönemlerinde kişinin işlevselliğinin tamamen normal düzeye geldiği yönündedir. Ancak günümüzde düzelme dönemlerinde saptanan kalıntı belirtileri ve hastalığın kronik gidişinde gelişen işlev kaybını bildiren araştırmalar bulunmaktadır (Martinez-Aran ve ark. 2004, Malhi ve ark. 2007). Bu çalışmada hastaların, çok düşük oranlarda yalnızca DDD ile izlenmesi ve çoklu ilaç kullanımının bu boyutta olması bu veriler ile açıklanabilir.

Bipolar depresyonda AD kullanımı hâlâ üzerinde tartışılan bir konudur. Bu ilaçlar mani, hipomani, karma durumlar ve hızlı döngü gösteren dönemlere neden olabileceklerinden kılavuzlarda bu ilaçların dikkatli kullanılması önerilmektedir. Yazında AD kullanımının aleyhine veriler gün geçtikçe artmaktadır. Kısa ya da uzun süreli BB tedavisinde AD kullanımının etkisiz ya da oldukça kısıtlı bir etkisinin olduğu, DDD ile birlikte kullanılsa bile mani döngüsüne neden olabileceği gösterilmiştir (Ghaemi 2008). Bu çalışmada da hastaların %46,4'ünün tedavilerine izlem süresi içerisinde hiç AD ilaç eklenmemiş olması BB'de AD kullanımı ile ilgili endişenin bir göstergesi olabilir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, BB'de klinisyenlerin tedavi kılavuzlarına rağmen AD kullanımında çekingen davrandıklarını göstermektedir (Altınbaş ve ark. 2011).

Bipolar bozukluk sağaltımında ilaç uyumunun bozuk olması diğer önemli bir sorundur ve yazında hastaların ortalama %42'sinde tedaviye uyumsuzluk saptanmıştır (Perlick ve ark. 2004, Parikh ve ark. 1997). Bizim hastalarımızın da yarısından fazlasında tedaviye uyumsuzluk saptanmış olup, bu nedenle en fazla manik sürecin; ilaç tedavisinin etkili olmaması nedeniyle de en fazla depresif sürecin tetiklendiği belirlenmiştir.

Erken başlangıçlı BB'de genetik faktörlerin daha önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Psikotik özellikli ve karma dönemler, ek tanı durumlar, yaşam boyu panik bozukluk sıklığı, alkol-madde kullanımı ve özkıyım davranışı erken başlangıçta daha fazla görülür (Schurhoff ve ark. 2000, Yıldız ve Sach 2003). Erken başlangıç daha kötü prognoz gösterir ve bu durum bozukluğun kronik yapısı, DDD'ye direnç ve yüksek ek tanı ile ilişkilidir (Biederman ve ark. 2000, Craney ve Geller 2003). Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı  $\leq 18$  olanlarda,  $\geq 30$  olanlara kıyasla anlamlı olarak daha uzun süre AP ilaç

kullanımı saptanmıştır. Bu durum beklenildiği üzere, BB'de erken başlangıcın kötü prognoz göstergesi olması ile açıklanabilir (Perlis ve ark. 2004, Ernst ve Goldberg 2004). Nitekim BB'de lityum ile koruma sağlanamaması ve AP kullanılması kötü hastalık gidişi ile bağlantılı bulunmuştur (Saka ve ark. 2001). Ergenlik döneminde başlayan psikiyatrik hastalıkların, hastanın gelişimini olumsuz yönde etkilediği, dolayısıyla toplumsal rolleri edinmesinin zorlaştığı ve bu nedenle hastaların sonraki yaşamlarında daha ciddi duygudurum bozukluklarına yatkın hale gelebildikleri öne sürülmektedir (Boylan ve ark. 2004, Wozniak ve ark. 2002). Yazında genel olarak BB'de psikotrop ilaç kullanımı ile yaş arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar bulunmasına (Levine ve ark. 2000) rağmen bu çalışmada, yaş ile DDD, yalnızca DDD, AD ve etkili dozda AD ilaç kullanım sürelerinin pozitif bağıntı gösterdiği saptanmıştır. Yani yaş arttıkça AD ve DDD kullanım sürelerinin de artış gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum hastalığın ilerleyen dönemlerinde tabloya depresif atakların daha fazla hakim olması ya da hastalık sürecinde geçirilen ek psikiyatrik rahatsızlıklara bağlı olabilir.

BB'de tedavi ile medeni durum arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar bulunmasına rağmen (Levine ve ark. 2000) evli olmanın BB'de iyi prognoza işaret ettiği bilinmektedir (Keck ve ark. 1998). Bu çalışmada evli olan hastalarda tedavi uyumu, evlenmemiş hastalara göre daha iyi olarak bulunmuştur. Evli olan hastaların DDD, AD, etkili dozda AD ve etkili dozda birleşik AD tedavilerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun süre kullanmış oldukları görülmektedir. Evlilerde AD kullanım sürelerinin daha uzun olması evlilerde depresyon görülme ihtimalinin yüksek olduğunu ifade eden genel yazın bilgisi ile de uyumludur.

İlk hastalık dönemi depresyon olan hastaların, yanlış tanı alma oranı yüksektir ve bu hastalarda AD kullanımına bağlı manik kayma riski bulunmaktadır (Chun ve Dunner 2004, Tomruk ve ark. 2010). Bu çalışmada; ilk hastalık dönemi mani olan hastalarda AP ve DDD, ilk hastalık dönemi depresyon olan hastalarda ise AD ilaç kullanımı sürelerinin daha uzun olduğu belirlendi. Ayrıca ilk atağı mani olanlarda manik atakların, ilk atağı depresyon olanlarda ise depresif atakların daha sık görüldüğü saptanmıştır. İlk hastalık döneminin ilaç kullanım süreleri ve hastalığın seyri üzerine etki eden bir faktör olduğunu görüyoruz. Dolayısıyla hastalığın ne şekilde başladığının, hastalığın uzun vadede seyri üzerine etki ediyor olabileceği iddia edilebilir. Mani ile hastalıkları başlayan hastaların daha sık manik atak geçirdikleri ve daha sık dalgalanan bir duygudurum gösterdikleri söylenebilir. Bu nedenle de AP ve DDD'ler başta olmak üzere birleşik ilaç kullanımı daha uzun sürelidir. Depresyon ile hastalıkları başlayan hastaların uzun süreli AD kullanmaları ise, muhtemelen tabloya daha çok depresyonun hakim olması ile ilişkilendirilebilir.



Bipolar bozukluk ve anksiyete bozukluğu arasındaki birlikteliğin oldukça yaygın olduğu ve genel topluma göre BB hastalarında daha yüksek oranda ek bir anksiyete bozukluğu bulunduğu bilinmektedir (Bauer ve ark. 2005). BB tanısı alan hastalarda yaşam boyu anksiyete bozukluğu ek tanısı görülme sıklığının %24 ile %93 arasında değiştiği bildirilmektedir (Kessler ve ark. 1997, Pini ve ark. 1997, Henry ve ark. 2003). Boylan ve arkadaşları (2004), 138 BB hastasından %55,8’inde en az bir anksiyete bozukluğu ek tanısı bulunduğunu, %31,8’inde ise birden fazla anksiyete bozukluğu bulunduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir klinik çalışmada ise, 70 BB-I tanısı konmuş düzelme dönemindeki hastada, yaşam boyu en az bir anksiyete bozukluğu ek tanı sıklığının %61,4, çoğul anksiyete bozukluğu sıklığının ise %38,6 olduğu bulunmuştur (Tamam ve Özpoyraz 2002). Buna göre beklenildiği üzere; ek psikiyatrik tanısı olan hasta grubunda AD ilaç kullanım süreleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun çıkmıştır. Bu duruma etki eden diğer bir faktör ise ek psikiyatrik rahatsızlığı bulunan hastalarda depresif atak görülme sıklığının daha fazla olmasıdır. Bu durumda BB’de ek psikiyatrik hastalığın depresif atak ve daha uzun süre AD kullanımı için bir öngörücü olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda manik ve hipomanik dönem sayısı ile AP ilaç, depresif dönem sayısı ile ise AD ilaç kullanım sürelerinin artış gösterdiği görülmektedir. Karma dönem hariç diğer dönemlerin sıklaşmasının ise DDD kullanım sürelerini uzattığı dikkati çekmektedir. Manik dönem sayısı arttıkça AP ve/veya DDD birleşik kullanım süresinin artması doğaldır. Keza manik dönem sıklığının artışı hastalığın hızlı döngülülüğe doğru seyrettiğinin göstergesidir ve bu durum tedaviye yetersiz yanıt nedeniyle çoklu ilaç kullanımını gerektirir. Benzer bir durum artan hipomanik ataklar için de geçerlidir. Depresif atakların artmasının da doğal olarak AD kullanım sürelerini arttırması ve atakların engellenebilmesi için DDD’lerin birleşik kullanılması beklenen bir durumdur.

Bipolar bozuklukta hızlı döngünün kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir (Perlis ve ark. 2004, Ernst ve Goldberg 2004). Akut mani tedavisinde tek başına lityum uygulanan hastaların %70-80’i iyi yanıt verirken karma dönem, hızlı döngülü seyir, psikotik mani, madde kötüye kullanımı ile birliktelik ve serebral patolojilerin varlığında lityuma yanıt oranı düşer (Schou 1997). Valproat; özellikle hızlı döngülü BB, karma hastalık dönemleri, geç başlangıçlı mani ve organik hastalıkların eşlik ettiği manilerde ortalama %60 oranında etkilidir (Emrich ve Wolf 1992). Valproatın tek başına ya da lityumla birlikte kullanımının hızlı döngülü olgularda da etkili olduğu bildirilmiştir (Calabrese ve Delucchi 1990). Karbamazepin ise lityuma cevap vermeyen, hızlı döngülü, disforik manili hastalarda ve ailesinde duygudurum bozukluğu öyküsü olmayanlarda kullanılır (Ballenger ve Post 1980). Buna göre, bizim çalışmamızda da hızlı döngülü olan hastaların olmayanlara

göre daha fazla gün birleşik DDD kullanmış olmaları şaşırtıcı bir sonuç değildir.

Mevsim değişikliklerinin kişinin ruhsal durumunu etkileme derecesinin normale göre daha fazla olması mevsimsellik olarak tanımlanır. Stresli olaylara disforik tepki ile yüksek nörotisite gösteren kişilerde kış aylarında daha fazla depresyon görüldüğü düşünülmektedir (Osher ve ark. 2000). Çalışmamızda mevsimsel özellik gösteren hastalarda AP ve DDD ilaç kullanma süresi, mevsimsel özellik göstermeyen hastalarda ise etkili dozda AP ilaç kullanma süresi daha uzun bulundu. Mevsimsel özellik gösteren hastaların tedavi uyumunun daha iyi olduğu saptandı. Bu durum bu hastalarda nörotisitenin yüksek olması ile ilişkili olabilir. Mevsimsel özellik göstermeyen hastalarda tedavi uyumunun az olması, hastalığın kontrol altına alınabilmesi için yüksek dozda AP ilaç tercih edilmesinin nedeni olabilir.

Psikotik özelliklerin baskın olması, karma durumlar ve hızlı döngülülük lityuma yanıt olumsuz etkilemektedir. Lityum, duygudurumla uygunsuz psikotik belirtilerin ve ek tanıların eşlik etmediği BB hastalarında ilk tercihtir ve BB tedavisinde “altın standart” olmaya devam etmektedir (Tondo ve ark. 2001). Çalışmamızda, psikotik belirtisi olan hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tüm AP ilaç kullanım süreleri psikotik belirtisi olmayan hastalardan daha fazla çıkmıştır. Psikotik belirtisi olmayan hastalarda birleşik AD kullanım süreleri psikotik belirtisi olan hastalara göre daha uzun bulundu. DDD ilaçların kullanımını ve tedavi uyumu açısından psikotik belirtisi olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum psikotik belirtiler varlığının, DDD ilaçların tercihinde etkisi olmadığını gösteriyor olabilir.

Ağır şiddette ataklar yaşayan, sık hastaneye yatan ve kişilik bozukluğu ek tanısı olmayan hastalar ilaç tedavisine daha fazla uyum gösterirken, genç erişkinler, mani/hipomani dönemini daha iyi olarak algılayan ve yan etkilere hassas olan hastaların ilaç tedavisine daha az uyumlu olduğu düşünülmektedir. Markar ve Mander (1989), iki yıllık izlem çalışmaları sonucunda lityum alan ve almayan hastaların hastaneye yatış oranları arasında fark olmadığını bildirmiştir. Gitlin ve arkadaşlarının (1995) izleme çalışmasında fazla sayıda ve yüksek dozda ilaç kullanan hastalarda hastalığın yinelemesinin, daha az sayıda ve düşük dozda ilaç kullananlara göre daha kısa sürede olduğu bildirilmektedir. Goldberg ve arkadaşlarının (1995) çalışmasında, sadece lityum kullanan hastaların genel işlev düzeylerinin diğer hastalara göre daha iyi olduğu, daha az hastaneye yatırıldıkları, lityum yanında AP kullanan hastalarda ise hastalık sonuçlarının belirgin olarak daha kötü olduğu bildirilmektedir. Bu durum BB’de lityum ile korumanın başarılı olduğu ve BB’de iyi prognoz gösteren bir alt grup olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da; daha önce hastaneye yatış sayısı ile DDD kullanımı ilişkili bulunmuştur (Karaoğlan Kahiloğulları ve

ark. 2008). Bu çalışmada, hastaneye yatışı olan grubun AP ve DDD ilaç kullanma sürelerinin anlamlı olarak uzun olduğu, daha fazla oranda mevsimsel özellik gösterdiği, tedaviye uyumlarının daha iyi olduğu ve sıklıkla manik dönemde hastaneye yattıkları anlaşılmaktadır.

### Kısıtlılıklar

Çalışmaya alınan hastalar, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşuna kolay ulaşan ve düzenli poliklinik izlemlerine uyum gösteren hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle çalışma grubu toplumdaki tüm BB hastalarını yansıtmıyor olabilir. Çalışmanın geriye dönük bir yöntemle ve tek merkezli olarak yapılmış olması da bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçlarının bu kısıtlılıklar göz önünde bulundularak değerlendirilmesi uygun olacaktır. Ancak, bu konu ile ilgili benzer bir çalışmanın olmaması ve sonuçlarının klinik uygulamada yol gösterici özellikte olmasının, bir ön çalışma olarak, bu çalışmayı değerli kıldığı kanısındayız.

### KAYNAKLAR

- Akiskal HS (2007) Duygudurum Bozuklukları: Klinik Özellikler. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8. baskı, cilt 2, BJ Sadock, VA Sadock (Ed) (Çev. H Aydın, A Bozkurt), Güneş Kitabevi, Ankara, s. 1611-52.
- Akkaya C, Altın M, Kora K ve ark. (2012) Sociodemographic and clinical features of patients with bipolar I disorder in Turkey-HOME study. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 22:31-42.
- Altınbas K, Smith D, Oral ET (2011) Adherence To Turkish Psychiatric Association Guideline for Bipolar Depression Treatment in a Specialized Mood Disorders Outpatient Unit. *Psichiatria Danubina* 23:189-93.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (2001) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.
- Amsterdam JD, Shults J (2005) Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression-lack of manic induction. *J Affect Disorders* 87:121-30.
- Angst J, Gamma A, Neuenschwander M ve ark. (2005) Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. *Epidemiol Psichiatr Soc* 14:68-76.
- Angst J, Sellaro R (2000) Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiat* 48:445-57.
- Baldessarini RJ, Tondo L (2008) Lithium and suicidal risk. *Bipolar Disord* 10:114-5.
- Ballenger JC, Post RM (1980) Carbamazepine in manic depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiat* 137:782-90.
- Bauer MS, Altshuler L, Evans DR ve ark. (2005) Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disorders* 85:301-15.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV ve ark. (2000) Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiat* 48:458-66.
- Blanco C, Laje G, Olfson M ve ark. (2002) Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiat* 159:1005-10.
- Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M ve ark. (2004) Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiat* 65:1106-13.

### SONUÇ

Bipolar bozukluk tanısı ile izlenen hastalarda, psikotrop ilaç kullanım sıklık ve süresinin geriye dönük olarak değerlendirildiği bu çalışmada, uzun dönemli tedavilerde AP ilaç kullanım sıklığının ve süresinin arttığı görülmüştür. Bipolar bozukluğun düzelen ve bu dönemlerde işlevselliğin normale döndüğü bir bozukluk olduğu düşünülmekteydi. Mevcut tedavi kılavuzlarında tüm psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde tek ilaç tedavisinin kuvvetli bir şekilde öneriliyor olmasına rağmen, BB bozukluğun düzeme dönemlerinde sadece duygudurum düzenleyici ilaçlarla takibi bir mit olmaktan öteye geçemekte, çoklu ilaç kullanımı ise önerilmemesine rağmen klinik pratikte sıkça başvurulan bir yol olarak varlığını sürdürmektedir. Dolayısıyla bu veriler doğrultusunda günlük klinik uygulamaların geldiği noktada hastalık tanımlarında ya da ilaçla tedavi başarısı konusundaki beklentilerde düzenlemeye gidilmesinin gerekli olduğu kanaatindeyiz.

- Bozkurt A, Karlıdere T (2006) Bipolar bozukluğun tedavi ilkeleri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2:30-6.
- Braun KL, Nichols R (1997) Death and dying in four Asian American cultures: a descriptive study. *Death Stud* 21:327-59.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G ve ark. (2003) A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiat* 64:1013-24.
- Calabrese JR, Delucchi GA (1990) Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiat* 147:431-4.
- Chun BJ, Dunner DL (2004) A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord* 6:32-42.
- Cookson J (2005) Advantages and disadvantages of atypical antipsychotics or valproate in bipolar disorder. *Bipolar Disorder: The upswing in research and treatment*. C McDonald, K Schulze, R Murray, M Tohen (Ed), Boca Raton. Taylor and Francis Group s. 181-92.
- Coşkun KŞ (2008) Bipolar I bozukluğu olan hastalarda karma dönemlerin ve hızlı döngülü seyirin ortaya çıkışında afektif mizaç özelliklerinin rolü (Uzmanlık Tezi). İstanbul, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Craney JL, Geller B (2003) A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord* 5:243-56.
- Çakır S, Özerdem A (2010) İki uçlu bozuklukta psikoterapötik ve psikososyal sağaltımlar: Sistematik Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Derg* 21:143-54.
- Deodhar SD, Singh B, Pathak CM ve ark. (1999) Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients: a cross-sectional study. *Biol Trace Elem Res* 67:151-63.
- Emrich HM, Wolf R (1992) Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 16:691-701.
- Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M ve ark. (2007) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 22:29-37.
- Ernst CL, Goldberg JF (2004) Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disorders* 82:21-7.

- Fava GA (1999) Subclinical symptoms in mood disorders: Pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med* 29:47-61.
- Feinman JA, Dunner DL (1996) The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disorders* 37:43-9.
- Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL ve ark. (1999) Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiat* 156:1909-14.
- Ghaemi SN (2008) Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR\*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disord* 10:957-68.
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller T ve ark. (1995) Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiat* 152:1635-40.
- Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS (1995) Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiat* 152:379-84.
- Goodwin FK, Jamison KR (2007) *Manic Depressive Illness*. 2. Baskı. New York. Oxford University Press s. 175-6.
- Gökbülüt O (2008) Bipolar hastalarda alkol-madde kullanımı ve anksiyete bozukluğu arasındaki ilişkinin saptanması (Uzmanlık tezi). İstanbul, T.C Sağlık Bakanlığı Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Güleç C, Köroğlu E (2007) *Psikiyatri temel kitabı*. 2. Baskı, Ankara. MedicoGraphics Matbaası.
- Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F ve ark. (2003) Anxiety disorders in 318 bipolar patients: Prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiat* 64:331-5.
- Jamison KR (2000) Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiat* 61:47-51.
- Johnston AM, Eagles JM (1999) Lithium associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiat* 175:336-9.
- Kara Özer S, Uluşahin A, Kabakçı E (2001) Bipolar hastalarda ataklar arası dönemde tedavi ve gidiş ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 12:111-20.
- Karaoğlan Kahiloğulları A, Örsel S, Hatıoğlu U ve ark. (2008) Duygudurum bozukluğunda beş yıl içinde ilaç reçeteleme eğilimlerinde değişime. *Klinik Psikiyatri* 11:72-6.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM ve ark. (1998) 12-Month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiat* 155:646-52.
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W ve ark. (1986) Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 255:3138-42.
- Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C ve ark. (1997) The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 27: 1079-89.
- Krishnan KR (2005) Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 67:1-8.
- Kusalic M, Engelsmann F (1999) Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 24:227-33.
- Lee S, Chow CC, Wing YK ve ark. (1992) Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disorders* 26:173-8.
- Lester D (2006) Suicide and islam. *Arch Suicide Res* 10:77-97.
- Levine J, Chengappa KR, Brar JS ve ark. (2000) Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 2:120-30.
- Maharajh HD, Abdool PS (2005) Cultural aspects of suicide. *Scientific World Journal* 5:736-46.
- Maj M (2005) Lithium, the forgotten drug. *Bipolar Disorder: The upswing in research and treatment*. C McDonald, K Schulze, R Murray, M Tohen M (Ed), Boca Raton. Taylor and Francis Group s. 175-9.
- Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D ve ark. (2007) Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 9:114-25.
- Markar HR, Mander AJ (1989) Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *Br J Psychiat* 155:496-500.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M ve ark. (2004) Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiat* 161:262-70.
- McInnis MG (1997) Recent advances in the genetics of bipolar disorder. *Psychiatr Ann* 27: 482-8.
- Osher Y, Yaroslavsky A, el-Rom R ve ark. (2000) Predominant polarity of bipolar patients in Israel. *World J Biol Psychiatry* 1:187-9.
- Özpozraz N, Tamam L, Şentürk A (1998) Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları. *Galenos Aylık Tıp Dergisi* 1:58-66.
- Parikh SV, Kusumakar V, Haslam DR ve ark. (1997) Psychosocial interventions as an adjunct to pharmacotherapy in bipolar disorder. *Can J Psychiat* Suppl 2:74S-8S.
- Perlick DA, Rosenheck RA, Clarkin JF ve ark. (2004) Impact of family burden and affective response on clinical outcome among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 55:1029-35.
- Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB ve ark. (2004) Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiat* 55:875-81.
- Perlis RH, Welge JA, Vornik LA ve ark. (2006) Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiat* 67:509-16.
- Pini S, Cassano GB, Simonini E ve ark. (1997) Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disorders* 42:145-53.
- Sachs G, Chengappa KN, Suppes T ve ark. (2004) Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 6:213-23.
- Sachs G, Sanchez R, Marcus R ve ark. (2006) Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3 week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 20:536-46.
- Sachs GS (1996) Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiat Clin North Am* 19:215-36.
- Saka MC, Özer S, Uluşahin A (2001) Bipolar bozukluk bir yıllık izlem çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 12:283-92.
- Schou M (1997) Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiat* 54:9-13.
- Schurhoff F, Bellivier F, Jouvent R ve ark. (2000) Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disorders* 58:215-21.
- Secunda S, Katz MM, Swann A ve ark. (1985) Mania: diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. *J Affect Disorders* 8:113-21.
- Sherwood Brown E, Suppes T, Adinoff B ve ark. (2001) Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *J Affect Disorders* 65:105-15.
- Shulman KI, Rochon P, Sykora K ve ark. (2003) Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ* 326:960-1.
- Slama F, Bellivier F, Henry C ve ark. (2004) Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *J Clin Psychiatry* 65:1035-9.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A ve ark. (2007) Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord*, 9:394-412.
- Suppes T, Leverich GS, Keck PE ve ark. (2001) The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disorders* 67:45-59.
- Tamam L, Özpozraz N (2002) Comorbidity of anxiety disorder among patients with bipolar I disorder in remission. *Psychopathology* 35:203-9.
- Thase ME, Macfadden W, Weisler RH ve ark. (2006) Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 26:600-9.
- Tomruk N, Saatçioğlu Ö, Erim R ve ark. (2010) Bipolar I bozukluk ve antidepresana bağlı mani/hipomani klinik özelliklerinin karşılaştırılması. *Düşünen Adam - Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 23:85-91.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G (2001) Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiat* 178:S184-90.

Türkçapar MH (2003) Bipolar bozukluk manik atakta ilaç tedavisi. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi 11:29-38.

Uzun Ö, Doruk A (2006) Bipolar bozuklukta duygudurum düzenleyiciler ve atipik antipsikotikler. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2:37-45.

Vacheron-Trustam MN, Braitman A, Cheref S ve ark. (2004) Antipsychotics in bipolar disorders. Encephale 30:417-24.

Valtonen H, Suominen K, Mantere O ve ark. (2005) Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. J Clin Psychiat 66:1456-62.

Winokur G, Turvey C, Akiskal H ve ark. (1998) Alcoholism and drug abuse in three groups-bipolar I, unipolars and their acquaintances. J Affect Disorders 50:81-9.

Wolfspurger M, Greil W, Rössler W ve ark. (2007) Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric inpatients between 1994 and 2004. J Affect Disorders 99:9-17.

Dünya Sağlık Örgütü (2001) World health report. Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization.

Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC ve ark. (2002) Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. J Child Adol Psychop 12:101-11.

Yatham LN, Paulsson B, Mullen J ve ark. (2004) Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. J Clin Psychopharmacol 24:599-606.

Yazıcı O, Aydemir Ö, Guloksuz S ve ark. (2009) Treatment of manic patients during hospitalisation - a retrospective chart review in 2004-2008: what has changed? Eur Neuropsychopharm 19:S335.

Yıldız A, Sach GS (2003) Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. J Affect Disorders 74:197-201.

## ŞİZOFRENİ DERNEKLERİ RUH HEKİMLERİNİN İLGİ ve DESTEĞİNİ BEKLİYOR

### Şizofreni Dernekleri Federasyonu

Mareşal Fevzi Çakmak sokak 39/6 Beşevler-Ankara  
Tel. 0312 213 39 60 - 0312 212 11 12  
e-posta: sizderfed@yahoo.com.tr

### Ankara Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Mareşal Fevzi Çakmak sokak 39/6 Beşevler -Ankara  
Tel. 0312 213 39 60 - 0312 212 11 12  
e-posta: sizofrenihyd@yahoo.com

### Şizofreni Gönüllüleri ve Dayanışma Derneği

Ethemefendi Cad. Fırın Sok., Can Apt. No: 5/5, Erenköy, İSTANBUL  
Tel. 0216 363 77 26 • Faks. 0216 302 19 94  
www.sizofrenigonulluleri.org  
e-mail: bilgi@sizofrenigonulluleri.org

### Şizofreni Dostları Derneği

Lamartin Cad., 23/4, Talimhane, Taksim, İSTANBUL  
Tel. 0212 256 36 61 • Faks. 0212 256 53 91

### İzmit Bizimbahçe Şizofreni Yakınları Dayanışma Derneği

Yenimahalle, KOCAELİ  
Tel. 0262 226 69 54

### Şizofreni Dayanışma Derneği

1469 Sok. Alsancak, Konak, İZMİR  
Tel. 0232 465 05 15

### Şizofreni Gönüllüleri Derneği

Ferhuniye Cad., No:1, KONYA  
Tel. 0332 350 89 00

### Şizofreni ile Yaşam Derneği

Tunca Mah. İzmir Cad. No: 172/2, Karaköy, MANİSA  
Tel: 0 236 239 64 71

### Ankara Şizofreni ile Yaşamayı Öğrenme ve Destekleme Derneği (AŞ-DER)

Bayındır 1 Sokak Fazıl Bey İş Merkezi No 15/16 Kızılay, ANKARA  
Tel: 0312 432 57 87 • Faks: 0312 475 62 98

### Şizofreni ve Benzeri Bozukluklar Dayanışma Derneği

Tel: 0532 283 25 85 • Tel: 0224 452 66 66, Bursa