

Bipolar Hastalarda Ataklar Arası Dönemde Tedavi ve Gidiş İlişkisi

Dr. Suzan KARA ÖZER*, Dr. Aylin ULUŞAHİN^{†*}, Dr. Elif KABAKÇI^{***}

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada ataklar arası dönemde bipolar hastalarda, bazı tedavi değişkenleriyle, kalıntı belirtiler ve genel işlev düzeyi, yetiyitimi ve yaşam kalitesi gibi gidiş değişkenlerinin ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya bipolar bozukluk tanısı ile izlenen 100 hasta alınmıştır. Ataklar arası dönemde olan bu hastalara SADS (The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia), bunun içinde yer alan Genel Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment Scale/GAS) ile Kısa Yetiyitimi Anketi (KYA) ve Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire/Q-LES-Q) uygulanmış ve tedavi değerlendirme formu ile, doktorla görüşme sıklığı, yeterli duygudurum düzenleyici ilaç kullanıp kullanmadığı ve kullandığı diğer psikotrop ilaçlar öğrenilmiştir. **Bulgular:** Duygudurum düzenleyici ilacı yeterli kullanan hastalarda GAS puanının yüksek, antipsikotik ilaç kullananlarda ise GAS puanının düşük, yetiyitiminin yüksek olduğu ve manik belirtilerin fazla olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde antidepresan kullananlarda da depresif belirtilerin fazla olduğu saptanmıştır. Yaşam kalitesi açısından gruplar arasında hiçbir değişken ile ilgili olarak fark bulunmamıştır. **Sonuç:** Duygudurum düzenleyici ilacı yeterli kullanan hastalarda, genel işlev düzeyi daha yüksektir. Eşikaltı manik belirtiler ile ek antipsikotik kullanımı birlikte gitmiş ve bu kişilerde genel işlev düzeyi düşük ve yetiyitimi yüksek olarak bulunmuştur. Bipolar bozuklukta ataklar arası dönemde, bazı diğer tedavi yaklaşımları kullanılarak eşikaltı belirtilerin ve işlev düzeyinin iyileştirilmesi, duygudurum düzenleyicilerle sağlanan koruyucu tedaviden elde edilen yararı artırabilir.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, tedavi ile ilgili sonuçlar, ilaç tedavisi, yaşam kalitesi, afektif belirtiler

SUMMARY: Relation of Treatment and Outcome in Interepisode Bipolar Patients

Objective: Our aim was to study the correlations of several treatment variables with residual symptoms and outcome measures such as level of functioning, disability and quality of life in bipolar patients with the clinical features of an interepisode period. **Methods:** Interepisode bipolar patients (N=100) were included in the study. Patients were interviewed with the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) and, as outcome measures, the Brief Disability Questionnaire (BDQ), the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) and the Global Assessment Scale (GAS) were administered. They were also asked questions to check the frequency of regular assessments, by a physician, adequate usage of mood stabilizing agents and usage of other psychotropic drugs. **Results:** Adequate usage of mood stabilizers corresponded with higher GAS scores. Usage of antipsychotic drugs corresponded with lower GAS scores, higher BDQ scores and more severe manic symptoms. In the same way, usage of antidepressant drugs corresponded with more severe depressive symptoms. With respect to quality of life, there was no significant difference between the groups. **Conclusions:** Adequate usage of mood stabilizers may improve the level of functioning. In patients that use antipsychotic drugs there were more residual manic symptoms, a lower level of functioning and a higher level of disability. In interepisode bipolar disorder, a decrease in subsyndromal symptoms and an improvement in level of functioning by some other specific therapeutic strategies may add to the benefits provided by mood stabilizing prophylaxis.

Key Words: Bipolar disorder, treatment outcome, drug therapy, life quality, affective symptoms

* Uzm., **Doç., ***Klinik Psikolog, Hacettepe Ü. Tıp Fak., Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara.

GİRİŞ

Son yıllarda bipolar bozukluğun gidiş ve sonlanış özellikleri ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar bipolar bozukluğun gidiş açısından Kraepelin'in gözlemlediği kadar iyi bir hastalık olmadığını göstermektedir (Keller ve ark. 1993, Tohen ve ark. 1990, Maj ve ark. 1998). Bipolar bozuklukta farklı çalışmalar çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerin hastalığın gidişini ve sonlanışını etkilediğini göstermektedir (Suppes ve ark. 2000). Bipolar bozuklukta gidiş ve sonlanış çalışmaları ile ilgili kapsamlı kitaplarında Goldberg ve Keck (1999) tedaviye direnç, tipik olmayan atak özellikleri, ek tanı bulunması, sosyal desteğin yetersiz olması, ilaç uyumunun bozuk olması ve yetersiz tıbbi izlemin, yeni ataklara yol açtığını ve işlev düzeyini olumsuz etkilediğini bildirmektedirler. Bu sıralamada tedavi değişkenleri önemli yer tutmaktadır.

Sonlanışa tedavinin etkisini araştıran çalışmaların büyük çoğunluğu lityum kullanan hastalarda yapılan doğal izlem çalışmalarıdır. Bu çalışmalar genel olarak lityumun koruyucu olarak kullanılmasına rağmen atakların tekrarladığını ve hatta hastaların bir kısmında lityumun giderek etkinliğini kaybettiğini göstermektedir (Kukopulos ve ark. 1995, Maj ve ark. 1989). Yeterli tedaviye rağmen atak görülmesi ve psikososyal bozulma sadece lityum tedavisinde olan hastalar için söz konusu değildir. Gitlin ve arkadaşlarının (1995) yaptıkları doğal izlem çalışmasında hastaların önemli bir kısmı yeterli dozda lityum, karbamazepin ve valproat kullanmakta iken 5 yıllık mani ya da depresyon riski %73 olarak bulunmuştur. Atak görülmeyen hastaların önemli bir kısmında eşikaltı belirtiler olduğu saptanmıştır (Gitlin ve ark. 1995).

Gidiş ve sonlanış, belirli bir zaman dilimi içerisindeki atak sıklığı, bazen de hem atakların hem de eşikaltı belirtilerin değerlendirilmesi ve psikososyal işlev düzeyi şeklinde farklı alanlarda değerlendirilmektedir. Farklı değerlendirme alanlarının birbiri ile ilişkisi konusunda yapılacak en kolay yorum, birçok çalışmada (Goldberg ve ark. 1995, Harrow ve ark. 1990, O'Connell ve ark. 1991) da gösterildiği gibi, çok sayıda atak görülen ya da belirtilerin sürekli olduğu hastalarda psikososyal işlev düzeyinin olumsuz etkileneceği şeklindedir. Uzun dönemli izleme çalışmaları manik hastaların üçte birinin iş başarısının düşük

olduğunu ve diğer işlev alanlarında da uyum bozuklukları gösterdikleri sonucunu vermektedir (Goldberg ve ark. 1995). Ancak bu ilişkinin daha karışık olduğu sanılmaktadır. Nitekim belirtiler yatışsa bile mesleki işlev düzeyi ve evlilik ilişkilerinde belirgin bozukluk olduğunu ve bu alanlardaki düzelmenin çok daha geç ortaya çıktığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Coryell ve ark. 1993, Mintz ve ark. 1992). Son çalışmaların gösterdiği önemli bir bulgu, akut atağın üzerinden geçen sürenin uzamasıyla psikososyal uyumun daha iyi sağlandığı şeklindedir. Atakların sıklığı ve psikososyal işlev düzeyi arasındaki ilişkiyi tartışırken elbette etkileşimin iki yönlülüğünü hesaba katmak gerekir. Psikososyal işlev bozulması ve çeşitli stresli yaşam olayları yeni atakları uyandırabilir. Ortaya çıkan ataklar ise bir kısır döngü oluşturarak işlev düzeyini daha da aşağı çekebilir (kötü işlev düzeyi-sendromal alevlenme-daha kötü işlev düzeyi).

Ataklar arasındaki dönemde psikososyal işlev düzeyinin zayıf olması da yeni atak ortaya çıkma hızını arttırmaktadır. Gitlin ve arkadaşları (1995) mesleki başarıda düşüşün bipolarlarda çok belirgin olduğunu ve bu kaybın aynı zamanda kısa sürede yeni atak görülmesini yordayıcı bir etmen olduğunu vurgulamaktadır. Aile ve sosyal işlev alanlarındaki psikososyal bozulma maniden çok depresyon atakları ile ilişkili bulunmuştur (Gitlin ve ark. 1995).

Gitlin ve arkadaşları (1995) sık aralıklarla izleyerek, ataklar arasındaki belirtileri derecelendirdikleri çalışmalarında, bu dönemlerdeki belirtiler düzeyinin psikososyal işlev düzeyi ile atak sayısından daha fazla ilişkili olduğunu da belirtmektedirler. Yani sendromal düzeye ulaşmayan eşikaltı belirtiler yine de psikososyal sonlanışı etkilemektedir. Subklinik dalgalanmaların özgül tedavi stratejileri ile azaltılması sağlanabilirse, hastalığın uzun dönem sonlanışı olumlu etkilenebilir (Fava 1999).

Gidiş ile ilgili değişkenlerin hastalık dönemleri arasında değerlendirilmesi, sendromu oluşturan belirtilerin karıştırıcı etkisinden bağımsız olarak, ataklar arasında psikososyal işlev düzeyinin nasıl olduğunu anlamayı sağlar. Ancak ataklar arası dönemin değerlendirildiği durumlarda bile birçok hastada eşikaltı belirtilerin bulunduğu, bu dönemdeki kalıntı belirtilerin önemli prognostik rolü olduğu bilinmektedir (Fava

1999). Bu nedenle tedavinin kalıntı belirtiler ile ilişkisinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Kliniğimizde bipolar duygudurum bozukluğu tanısıyla yatmış olan ya da poliklinikten aynı tanıyla izlenen hastaların çağırılarak o sırada atağı olmayanlarda, hastalıklarının gidişi ile ilgili özelliklerinin, yetiyitimi düzeylerinin ve yaşam kalitelerinin kesitsel bir değerlendirme ile belirlenmesi planlandı. Bu çalışmada düzenli doktor kontrolü altında olup olmama, halihazırda yeterli düzeyde duygudurum düzenleyici ilaç kullanıp kullanmama, kullanılan diğer psikotrop ilaçların niteliği gibi tedavi değişkenleriyle i. kalıntı depresyon, mani ve anksiyete belirtileri ii. genel işlev düzeyi iii. yetiyitimi ve iv. yaşam kalitesinin ilişkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

YÖNTEM

Örneklem

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde son on yıl içinde bipolar duygudurum bozukluğu tanısı ile yatarak ya da ayaktan izlenen 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 62'si kadın 38'i erkek, yaş aralığı 17-66 (ortalama 37.3 ± 11.74), ortalama hastalık süreleri 13.84 ± 9.03 yıldır.

İşlem

Son on yıl içinde hastane kayıtlarında DSM ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı konulan Ankara'da yaşayan 182 kişiye mektup ya da telefonla ulaşılarak değerlendirme için hastaneye gelmeleri istenmiştir. Çağrımıza yanıt veren 113 hastadan 7 tanesi muayene sırasında RDC manik dönem, hipomanik dönem, major ve minör depresyon dönem ölçütlerine uydukları için çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya katılmak istemeyen (n=3) ve okuma yazma bilmeyen (n=3) hastalar da araştırma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerin hepsi çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve sözel onay vermişlerdir.

Araçlar

Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi (The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia/SADS) Ölçeği: Endicott ve Spitzer (1978) tarafından Araştırma Tanı Ölçütleri (Research Diagnostic Criteria/RDC)'ne uygun tanı koymak amacıyla geliştirilen yarı yapılandırıl-

mış bir görüşme çizelgesidir. Çizelgenin Türkçe çevirisi, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (Saka ve ark. 1998, Uluşahin ve ark. 2000). SADS iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm son bir yıla odaklanmakta, ruhsal belirtiler bu süre içinde hastalık dönemi varsa hastalık dönemindeki, yoksa son bir yıldaki en şiddetli haline göre derecelendirilmektedir. İkinci bölüm ise hastanın psikiyatrik özgeçmişi, ilk ve en şiddetli psikiyatrik hastalığı, tedavi ve hastane yatışları ve tüm RDC tanıları ile ilgili bilgileri kapsamaktadır. Birinci bölümün sonunda genel işlev düzeyinin görüşmeci tarafından 1-100 arasında değerlendirildiği Genel Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment Scale/GAS) yer almaktadır. GAS değerlendirmesi hem son bir yıl içindeki en kötü durum hem de geçen haftaki durumuna göre yapılmaktadır. SADS doldurulurken hastayla görüşmenin yanısıra yakınlarından, doktorlarından ve dosya kayıtlarından alınan bilgilerden yararlanılmaktadır. SADS Türkçe formunun geçerlik güvenilirlik çalışması için yapılan faktör analizinde 8 faktör belirlenmiştir (Uluşahin ve ark. 2000). Bu faktörler varyansta kapsadıkları pay sırasıyla sanrı; depresyon belirtileri; manik belirtiler; varsanılar; intihar düşüncesi ve eylemi; formel düşünce bozuklukları; bunaltı belirtileri; iştah ve kilo kaybı ile ilgilidir. Bu çalışmada depresyon, mani ve bunaltı ile ilgili belirti faktörleri dışındaki faktörlerden alınan puanlardaki dağılımın analizler için uygun olmaması nedeniyle bu üç faktör kullanıldı. Özellikle psikozla ilgili faktörlerdeki belirtiler tedavi gruplarına ayrıldığı zaman bir grupta sadece 1-3 kişi tarafından (sanrılar için N= 3, varsanılar için N=1, formal düşünce bozukluğu için N=3) var olarak işaretlenmiş olduğu için analizlere dahil edilmemişlerdir.

Kısa YetiYitimi Anketi (KYA) (Brief Disability Questionnaire): Dünya Sağlık Örgütü tarafından fiziksel ve sosyal yetiyitimini değerlendirmek amacıyla geliştirilen, hastanın kendisinin doldurduğu kısa bir ankettir. İlk 6 sorudaki 11 madde "0" (hayır, hiç), "1" (evet, bazen ya da biraz), "2" (evet, her zaman ya da oldukça) olarak derecelendirilmektedir. Bunların toplanması ile yetiyitimi toplam puanları elde edilir. 0-4; yetiyitimi yok, 5-7; hafif yetiyitimi, 8-12; orta düzeyde yetiyitimi, 13 ve üstü; ağır düzeyde yetiyitimi olarak değerlendirilir. Son iki madde ise son bir ay içinde işe gidilmeyen ve yatakta geçirilen gün sayılarını belirlemektedir. Anketin geçerli ve

TABLO 1. Hastaların Tedavi Alma ve İlaç Kullanma Oranları.

	Var (N)	Yok (N)
Doktor görüşmesi (*)	80	20
Duygudurum düzenleyici(**)	62	38
Antipsikotik	31	69
Antidepresan	16	84
Anksiyolitik	4	96

(*) Son bir yıl içinde 2 ya da daha fazla doktor görüşmesi

(**) Yeterli kullanım (yeterli kan düzeyi lityum için 0.6 mEq/lit'nin, karbamazepin için 6 mgr/dl'nin, valproik asit için ise 50mg/ml'nin üzeri) ya da en az bir tanesi yeterli kan düzeyinde olacak şekilde birden çok duygudurum düzenleyici ilaç kullanan hastalar)

güvenilir olduğu Stewart ve arkadaşları tarafından (1988) gösterilmiş, Türkçe çevirisinin güvenilirlik çalışması Kaplan (1995) tarafından yapılmıştır.

Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi/Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q): Endicott ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilen, hasta tarafından doldurulan bir anketir. Toplam 93 madde 6 yaşam alanını kapsamaktadır. Bu alanlar fiziksel sağlık ve aktiviteler, duygular, iş, evişleri, okul/kurs çalışmaları, boş zaman faaliyetleri ve sosyal ilişkilerdir. Yüksek puanlar yüksek hoşnutluk ve doyum düzeyini gösterir. Anketin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları halen sürmektedir.

Tedavi Değerlendirme Formu: Çalışmada araştırmacılar tarafından geliştirilen hastanın doktor ile görüşme sıklığı görüşmelerin niteliği ve kullanmakta olduğu ilaçların adları, dozları ve kan düzeylerinin belirtildiği tedavi değerlendirme formu kullanıldı. Doktorla görüşme sıklığı, son bir yıl içinde hastanın gelmiş olduğu doktor tarafından verilen görüşme randevuları ve ayrıca belirtilerinin alevlenmesi yüzünden randevu dışı başvuruları da kapsamaktadır. Geriye dönük değerlendirme içinde bu iki farklı nitelikteki başvuruların ayırımı yapılamamıştır. İstatistik değerlendirme sırasında hastalar düzenli doktor görüşmesi olup olmaması, herhangi bir psikotrop ilaç alıp almamaları ve antipsikotik, antidepresan, anksiyolitik, duygudurum düzenleyici kullanma durumları açılarından gruplandırıldı. Duygudurum düzenleyici ilaç kullanımı ile ilgili olarak bütün hastalar yeterli kullananlar ve kullanmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Yeterli duygudu-

rum düzenleyici kullanımı düzenli olarak lityum, karbamazepin ve valproik asit kullanan ve yeterli kan düzeyi sağlanmış olan (yeterli kan düzeyi lityum için 0.6 mEq/lit'nin, karbamazepin için 6 mg/dl'nin, valproik asit için ise 50mg/ml'nin üzeri) ya da en az bir tanesi yeterli kan düzeyinde olacak şekilde birden çok duygudurum düzenleyici ilaç kullanan hastalar için tanımlanmıştır. Duygudurum düzenleyicisi kullanmayan, kan düzeyi yetersiz ya da bilinmeyen hastalar yeterli duygudurum düzenleyicisi kullanmayanlar olarak gruplandırılmıştır (Tablo 1).

İstatistik değerlendirme: Sürekli değişkenler için Student's t test uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen bazı verilerin analizinde Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır. Gruplar arası kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığı ise ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Grup ortalamalarının karşılaştırılması sırasında gerektiğinde kovaryans analizi (ANCOVA) yöntemine başvurulmuştur. İstatistik analizler "SPSS for Windows 8.0" bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Ataklar arasında değerlendirilen 100 bipolar bozukluğu olan hastanın halihazırda aldıkları tedavi ile kalıntı belirtilerin, genel işlev düzeylerinin, yetiyetiminin ve yaşam kalitesinin ilişkisi araştırıldı. Hastalar aldıkları tedaviye göre son bir yıl içinde iki ya da daha fazla doktor görüşmesi olan/olmayan, yeterli duygudurum düzenleyicisi kullanan/kullanmayan, antipsikotik kullanan/kullanmayan, antidepresan kullanan/kullanmayan, anksiyolitik kullanan/kullanmayanlar olarak ayrıldı. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasında GAS, Q-LES-Q, KYA toplam puanları ve KYA'nın bir parçası olan yatakta geçirilen ve işten uzak kalınan günlerin ortalaması açısından fark bulunup bulunmadığına bakıldı. İşlev düzeyi iki ayrı zaman dilimi için belirlenmiş olmakla beraber görüşmeden önceki son hafta ve son bir yıllık işlev düzeyleri birbirleriyle korelasyon göstermekteydi ($r=0.42$, $p<.01$). Dolayısıyla analizlere sadece görüşmeden önceki haftanın işlev düzeyi katıldı.

Tablo 1'de hastaların doktor görüşmeleri ve aldıkları ilaçlar özetlenmektedir. Hastaların %80'inde son bir yıl içinde iki ya da daha fazla

TABLO 2. Kalıntı Belirtiler Faktör Puanları ile Tedavi Değişkenlerinin İlişkisi.

		Depresif bel. fak. puanı		Manik bel. fak. puanı		Anksiyete bel. fak. puanı	
		Ort±SS	t	Ort±SS	t	Ort±SS	t/U
Tedavi sıklığı	2 gör ↓	1.77±0.87	0.73	1.73± 1.55	-1.1	0.74 ±0.31	-0.46
	2 gör veya ↑	1.59 ±1.01		1.37± 1.39		0.82±0.78	
Yeterli	Var	1.54± 0.86	-1.036	1.53 ±1.4	1.1	0.82 ±0.81	-0.36
duygudurum düzenleyici	Yok	1.76 ±1.14		1.73 ±1.6		0.77± 0.52	
Antipsikotik	Var	1.56 ±0.85	0.48	2.86 ±1.47	-6.27**	0.9 ±1.06	0.51
	Yok	1.66 ±1.04		1.1 ±1.21		0.76± 0.48	
Antidepresan	Var	2.54± 1.11	-4.4**	1.54 ±1.33	0.32		U=
	Yok	1.45 ±0.86		1.67± 1.56			358**

*p<.05

**p<.001

doktor görüşmesi vardı. Muayene sırasında 100 hastadan 62'si yeterli duygudurum düzenleyicisi kullanmaktaydı. 31 kişi antipsikotik, 16 kişi antidepresan ve 4 kişi de anksiyolitik ilaç almaktaydı. Anksiyolitik ilaç alan hasta sayısı çok düşük olduğu için analizlere dahil edilmedi.

Kalıntı belirtilerden normal dağılım gösteren üç belirti grubu yani depresyon, mani ve anksiyete belirtileri faktör puanları ile tedavi değişkenlerinin ilişkisi t testi ile incelendi. Son bir yıl içinde iki ya da daha fazla doktor görüşmesi olanlarda olmayanlara göre kalıntı belirti puanları farklılık göstermedi. Benzer şekilde yeterli duygudurum düzenleyici kullananlarda kullanmayanlara göre depresyon, mani ve anksiyete faktör puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Antipsikotik kullanan hastalarda kullanmayanlara göre manik belirti puanları daha yüksek bulundu ($t=6.27$ $sd=98$ $p<.001$). Ancak depresyon ve anksiyete puanları antipsikotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında farklılık göstermedi. Antidepresan kullanan hastaların depresyon ($t=4.4$ $sd=98$ $p<.001$) ve anksiyete ($U=358.00$ $p<.001$) puanları kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu. Ancak, mani puanları açısından iki grup farklı değildi. Normal dağılım istatistikleri yapıldığında antidepresan kullanan ve kullanmayan hastalarda anksiyete puanlarının normal dağılıma uymadığı görüldüğü için bununla ilgili analiz Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı (Tablo 2).

Tablo 3'de görüldüğü gibi son bir yıl içinde iki ya da daha fazla doktor görüşmesi olanlar ve olmayanlar arasında genel işlev düzeyi, yetiyitimi, yatakta geçirilen ve işten uzak kalınan günle-

rin ortalaması ve yaşam kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. İki ya da daha fazla doktor görüşmesi olanlarda (81.37 ± 11.68), olmayanlara (76.3 ± 11.92) göre genel işlev düzeyi ortalamasının daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü ($p=0.087$). Yeterli duygudurum düzenleyici kullanan hastalarda GAS puanları ile değerlendirilen genel işlev düzeyinin kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek düzeyde olduğu bulundu ($t=2.4$ $sd=98$, $p<.05$). Burada son bir yıl içinde iki ya da daha fazla doktor görüşmesi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da genel işlev düzeyi ortalamasının daha yüksek olduğu ve yeterli duygudurum düzenleyici kullanan hastalarda GAS puanlarının daha yüksek olduğunun bulunması, doktorla görüşme sıklığı daha yüksek olan hastaların yeterli duygudurum düzenleyici kullanma oranının da daha yüksek olabileceğini akla getirmiştir. Bunu araştırmak amacı ile doktorla görüşme sıklığı ve duygudurum düzenleyici ilacı yeterli kullanıp kullanmama oranları karşılaştırıldığında son bir yıl içinde iki ya da daha fazla doktor görüşmesi olanlarda duygudurum düzenleyici ilacı yeterli kullanma oranı daha yüksek olarak bulundu ($\chi^2=7.73$, $sd=1$, $p<0.01$). Yeterli duygudurum düzenleyici kullanan hastalar kullanmayanlardan yetiyitimi, yatakta geçirilen gün sayısı ve yaşam kalitesi açısından farklılaşmadı. Ancak GAS puanı ile yetiyitimi toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($r=-0.379$, $p=.01$) korelasyon olduğu bulundu. Duygudurum düzenleyici ilacı yeterli kullananlarda (5.26 ± 5.5) kullanmayanlara (6.34 ± 4.7) göre yetiyitimi puan ortalamasının

TABLO 3. Tedavi ve Gidiş Değişkenlerinin İlişkisi.

		GAS ¹		KYA ²		KYA-gün ³		Q-LES-Q ⁴	
		Ort±SS	t/U	Ort±SS	t	Ort±SS	t	Ort±SS	t
Tedavi sıklığı	2 gör ↓	76.3±11.9	-1.73	5.8 ±4.9	0.09	1.62± 4	-0.59	3.8 ±0.5	0.79
	2 gör veya ↑	81.4 ±11.7		5.6 ±5.3		2.3± 4.3		3.7± 0.4	
Yeterli	Var	82.7± 10.1	-2.4*	5.26 ±5.5	-.93	1.68± 3.6	1.43	3.76± 0.37	-0.9
duygudurum düzenleyici	Yok	76.5 ±13.6		6.34 ±4.7		2.96± 4.9		3.69 ±0.4	
Antipsikotik	Var	75.5 ±12.6	2.8**	7.7 ±5.6	-2.2*	3.1± 5.1	-1.26	3.7 ±0.2	0.04
	Yok	82.6 ±10.9		4.9 ±5		1.8± 3.8		3.7 ±0.5	
Antidepresan	Var		U=	7.8± 5.1	-1.68	3.13± 5.2	-0.97	3.6 ±0.3	1.4
	Yok		569.5	5.2 ±5.2		1.97± 4		3.7 ±0.4	

*p<.05

**p<.01

1. Genel Değerlendirme Ölçeği puanı

2. Kısa Yetiyitimi Anketi toplam puanı

3. KYA'nın bir parçası olan yatakta geçirilen ve işten uzak kalınan günlerin ortalaması

4. Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi puanı

daha düşük olduğu, ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı bulundu. Antipsikotik kullanan hastalarda ise kullanmayanlara oranla daha düşük işlev düzeyi ($t=2.8$, $sd=98$ $p<0.01$) ve daha fazla yetiyitimi ($t=2.2$, $sd=84$ $p<0.05$) saptandı. Antidepresan kullanan ve kullanmayan hastalar arasında gidiş ile ilgili değerlendirmelerin hiç birinde fark bulunamadı (Antidepresan kullanan ve kullanmayan hastalarda, genel işlev düzeyleri ile ilgili verilerin normal dağılıma uymadığı görüldüğü için bununla ilgili analiz Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır).

Yöntem bölümünde de değinildiği gibi, ataklar arası dönemde değerlendirilmiş olmalarına rağmen hastalar kalıntı (eşikaltı) belirtiler sergilemektedir. Bu nedenle sırası ile tüm tedavi değişkenlerinin genel işlev düzeyi, yetiyitimi ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisi araştırılırken kalıntı belirtilerin etkisi istatistiksel olarak kontrol edildi. Tüm faktör puanlarının etkisi kovaryant olarak analize sokulduğunda (ANCOVA yapıldığında), yine son bir yıl içinde iki ya da daha fazla doktor görüşmesi olanlar ve olmayanlar arasında genel işlev düzeyi, yetiyitimi, yatakta geçirilen gün sayısı ve yaşam kalitesi açısından fark olmadığı görüldü. Yeterli duygudurum düzenleyici kullanan hastalarda genel işlev düzeyi kullanmayanlara göre yine daha yüksek olarak bulundu [$F(1,99)=6.931$, $p<0.01$]. Diğer gidiş değişkenleri açısından fark yoktu. Belirti faktör puanları istatistiksel olarak kontrol edildiğinde, antipsikotik

kullanımı ile ilgili olarak gidiş değişkenleri açısından anlamlı bir fark görülmedi. Belirtiler kontrol edildiğinde antidepresan kullanan ve kullanmayan hastalar arasında da değerlendirmelerin hiç birinde yine fark yoktu.

TARTIŞMA

Bu çalışmada bipolar duygudurum bozukluğu tanısıyla izlenen ve ataklar arası dönemde olmalarına karşın kalıntı (eşikaltı) belirtileri olan 100 kişilik bir hasta grubunda, tedavi alan ve almayanlar, bu belirtiler ve gidiş değişkenleri açısından karşılaştırılmıştır.

Kalıntı Belirtiler ve Tedavi Değişkenlerinin İlişkisi

Ataklar arası dönemde olmalarına karşın eşikaltı belirtiler sergileyen hastalarda bu belirtilerle, aldıkları tedavinin ilişkisi araştırılmıştır. Tedavi değişkenlerinden, ilk olarak, doktorla sık görüşen ve görüşmeyen hastalardaki klinik belirtilerin farkına bakılmıştır. Plasebo cevap oranının oldukça düşük olduğu (10.5%-21%) çeşitli çalışmalarla gösterilen (Pope ve ark. 1991, Bowden ve ark. 1994) bipolar bozuklukta sadece doktorla görüşmenin eşikaltı belirtiler açısından anlamlı bir fark yaratması beklenmeyebilir. Ancak doktorla sık ve düzenli görüşme hastalığa yönelik içgörü, tedaviye uyum gibi hastalığın gidişi için çok önemli başka etmenlerle (Rothbaum ve Astin

2000) de bağlantılı olabilir. Öte yandan eşikaltı da olsa klinik belirtilerin sürmesi hastanın yardım aramasına, doktora başvurmaya neden olabilir. Bu çalışmada biz son bir yıl içinde doktorla iki kez ya da daha fazla görüşen hastalarla, görüşmeyenler arasında klinik belirtiler açısından bir fark bulamadık. Bu değerlendirmede doktorla sık görüşme SADS'da yer alan "son bir yıl içinde iki kez ya da daha fazla muayene" ölçütünü kullanmış olmamız, kategorik ve bir noktada keyfi bir gruplandırma yapmamıza yol açmış olabilir. Doktorla görüşmenin sürekli bir değişken olarak kullanılması ya da başka kesme noktaları alınması farklı bulgular sağlayabilirdi. Ancak her ne kadar kliniğimizde izlenen hastalarla çalışsak ve dosya bilgilerini gözönüne alsak da son bir yıl için geriye doğru bilgi alınırken doktorla görüşme sayısının kesin olarak belirlenebilmesi güç görünmektedir.

Bizim çalışmamızda duygudurum düzenleyici ilacı yeterli kullanmakla, kullanmamak belirtiler açısından anlamlı fark yaratmamaktadır. Keller ve arkadaşlarının (1992) bir çalışmaları kalıntı belirtilerle duygudurum düzenleyicilerin yetersiz kullanımı arasında ilişki göstermektedir. Yazarlar bu çalışmalarında düşük serum lityum düzeyinde (0.4-0.6 mEq/L) izlenen hastaların yarısından fazlasında eşikaltı belirtilerin bulunduğunu ve bunun da major bir duygudurum nöbetinin ortaya çıkma riskini dört kat artırdığını bildirerek uyarıcı bir tartışma yapmışlardır. Ancak bipolar bozuklukta duygudurum düzenleyici ilaçların düşük değil, yeterli dozda kullanıldığı durumlarda da atak görülme oranının yüksek olduğu, daha ötesi ataklar arası dönemlerde de kalıntı belirtilerin birçok hastada bulunduğu iyi bilinmektedir (Fava 1999, Gitlin ve ark. 1995). Gitlin ve arkadaşları (1995) yeterli kan düzeyinde ilaç kullanan hastalarda da kalıntı belirtilerin tahmin edilenden daha fazla olduğu halde, geriye dönük olarak alınan bilginin çok güvenilir olmaması yüzünden ve uzun bir aradan sonra hafif belirtilerin hatırlanmasının güçlüğü nedeniyle, eşikaltı durumların belirlenmesinin güçlüğü üzerinde durmaktadırlar (Gitlin ve ark. 1995). Kesitsel olarak yeterli duygudurum düzenleyici kullanan ve kullanmayan hastaları ataklar arası dönemde değerlendirdiğimiz ve eş zamanlı olarak kan düzeylerini saptadığımız bizim çalışmamızın bu kısıtlılığı taşımadığı kanısındayız. Duygudurum düzenleyicilerinin yeterli dozda alınmasına rağmen kalıntı belirtile-

rin sürmesi hastalara ek psikotrop ilaç verilmesine neden olmaktadır. Nitekim bizim örnekleminizin %51'i duygudurum düzenleyici dışında ilaç kullanmaktadır. Ayrıca, kalıntı belirtilerin, hastalığın seyri (Fava 1999) ve kişinin işlev düzeyi ile olan olumsuz ilişkisi (O'Connell ve ark. 1991) gözönüne alınırsa bipolar bozuklukta yeni tedavi yaklaşımlarına olan gereksinim açıkça ortaya çıkmaktadır.

Ek ilaç kullanan hastalardan antipsikotik ilaç kullananlarda kullanmayanlara göre, depresyon veya anksiyete belirti faktör puanları farklılık göstermezken, manik belirti puanı daha yüksek olarak bulunmuştur. Benzer şekilde antidepresan ilaç kullanan hastalarda kullanmayanlara göre, manik veya anksiyete belirti faktör puanları farklılık göstermemiş, ancak depresif belirti puanının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Beklenildiği gibi eşikaltı manik belirtileri süren hastalarda antipsikotik, eşikaltı depresyon belirtileri olanlarda antidepresan kullanımı yaygın olarak bulunmuştur. Ancak eşikaltı belirtilerin ek ilaç kullanımına rağmen sürmesi bu uygulamanın ne ölçüde başarılı olduğu sorusunu doğurmaktadır. Bu konu da araştırılması gereken alanlardan biridir.

Keck ve arkadaşları (1996) bipolar bozukluğu olan yetmiş yedi hasta ile yaptıkları altı aylık bir izlem çalışmasının sonucunda, antipsikotik ilaç ile idame tedavisinin, manik belirtilerin şiddeti ve erkek olma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda cinsiyet ile antipsikotik ilaç kullanımı arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Bipolar depresyondaki antidepresan tedavi uygulamaları ise hala netleşmemiş bir konudur. Son yıllarda bipolar depresyon tedavisi için önerilen, duygudurum düzenleyici ilaç dozunu yükseltmek, daha sonra duygudurum düzenleyici ilaca ek olarak antidepresan başlamak (Nolen ve Bloemkolk 2000, Compton ve Nemeroff 2000). Bipolar bozuklukta antidepresan tedavinin uzun dönem etkinliği çok tartışmalı bir konudur. Antidepresan ilaç kullanımı geçici (remisyon sonrası 2-6 ay) olmalıdır. Ancak bu sürenin belirlenebilmesi için hastanın antidepresan ilaç kesilmesini tolere edebiliyor olması gerekmektedir (Montgomery ve ark. 2000). Bazı bipolar hastalar duygudurum düzenleyici ve antidepresan tedavinin birarada kullanılmasından yarar görmekte ise şu anki bilgiler yarar görebilecek olan bu hastaların

güvenle seçilebilmesine imkan sağlamamaktadır (Sachs ve Thase 2000).

Gidiş ve Tedavi Değişkenlerinin İlişkisi

Son bir yıl içindeki doktorla görüşme sayısının gidiş değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Doktorla görüşme sayısının daha yüksek olduğu hasta grubunda aslında genel işlev düzeyi ortalamasının daha yüksek olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmadığı görülmektedir. Genel işlev düzeyinin daha yüksek olması, büyük olasılıkla doktorla görüşme sayısının fazla olduğu grupta yeterli duygudurum düzenleyici ilacı kullanmanın da fazla olması ile ilişkilidir. Yani doktorla görüşme sıklığının fazla olması ilaca uyumu artırıyor olabilir. İlaç tedavisinin bipolar bozuklukta en önemli tedavi yaklaşımı olduğu bilinmektedir. Ancak ilaç uyumunu artırmak için psikoterapötik yaklaşımlar ve psikoeğitimin (psychoeducation) yararlı olabileceği iyi bilinmektedir (Goldstein 1992, Parikh ve ark. 1997). Psikoterapötik tekniklerin ilaç tedavisi ile entegrasyonu bipolar bozukluğun tedavisi için Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) geliştirdiği rehberde de önerilmektedir (Rothbaum ve Astin 2000). Uzun dönem koruyucu tedavi ile ilgili olarak uyumu bozuk olan hastaların koruyucu tedaviyi ve onun etkinliğini kabul etmedikleri, hastalığın şiddetini görmezden geldikleri ve hastaların uzun dönem koruyucu tedaviye bağlı kalmaları için psikoeğitimin yararlı olabileceği bildirilmiştir (Schuman ve ark. 1999). Doktorla görüşme sayısının artırılması ilaç uyumunu ve dolayısı ile işlev düzeyini artırabilir.

Duygudurum düzenleyici ilacı yeterli kullananlarda genel işlev düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu konuda öncelikle vurgulanması gereken, hastaların zaman içinde belli noktalarda ilaç alıp almadıklarını ya da ilaç kan düzeylerinin yeterli olup olmadığını kontrol etmek, tam olarak idame tedavisinin gidiş değişkenlerine etkisini araştırmak anlamına gelmediğidir. Bu, çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biridir.

Tedavinin işlev düzeyi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, ilaç kan düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi ve yeterli olup olmadığının netleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Harrow ve ark. 1990). Bizim çalışmamızda yeterli duygudurum düzenleyici kullanımını tanımlarken, lit-

yum kan düzeyi için 0.6 ve daha üzeri değerler alınmıştır. Benzer şekilde Solomon ve arkadaşları (1996) koruyucu olarak verilen lityum kan düzeyinin düşük (0.4-0.6 mmol/l) ya da yüksek (0.8-1.0 mmol/l) oluşuyla psikososyal işlevsellik ilişkisini araştırmışlar ve sonuç olarak yüksek serum lityum düzeyi olan hastaların işlev düzeylerinin daha iyi olduğu bulmuşlardır. Buna karşın, O'Connell ve arkadaşlarının (1991) en az bir yıl veya daha fazla zamandır lityum kullanan hastalardaki izleme çalışmalarında, yine GAS ile değerlendirilen genel işlev düzeyi, serum lityum düzeyinin 0.5 olduğu hasta grubunda daha yüksek, buna karşın 0.7 olan hasta grubunda ise daha kötü olarak saptanmıştır.

Solomon ve arkadaşları (1996) ayrıca yukarıda söz edilen bulgularının, atak tekrarlamalarının işlev düzeyine olan etkisinden kısmen bağımsız olduğunu vurgulamaktadırlar. Oysa O'Connell ve arkadaşları (1991) yukarıda belirtilen sonuçlarını tartışırken genel işlev düzeyi daha kötü olan hastalarda serum lityum düzeyinin yüksek bulunmasını hastalar manik oldukça ilaç dozlarının artırılması ile açıklamışlar, ancak genel işlev düzeyine tedavinin etkisini değerlendirirken manik belirtilerin etkisini kontrol etmemişlerdir.

Bizim çalışmamızda hastaların kesitsel olarak değerlendirilmiş olması nedeni ile önceki atakların işlevsellik üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir. Ancak ataklar arası dönemdeki kalıntı belirtilerin etkisi kontrol edildikten sonra da yeterli duygudurum düzenleyici kullanan hastalarda kulanmayanlara göre, benzer şekilde genel işlev düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yani genel işlev düzeyi, kalıntı belirtilerden bağımsız olarak, duygudurum düzenleyici kullanmakla ilintili görünmektedir. Yeterli duygudurum düzenleyici kullanımı hastaların kalıntı belirtileri olmasını önlemeyebilir, ancak kalıntı belirtiler olsun ya da olmasın ara dönemleri uzatabilir, yani atak sıklığını azaltabilir. Her yeni atak ile başka ataklarla ilgili riskin arttığı ve gidişin kötüleştiği iyi bilinmektedir (Kessing ve Andersen 1999). Atak sıklığının fazla olması işlev düzeyindeki bozulmayı en iyi şekilde yordamaktadır (O'Connell ve ark. 1991). Ataklar arasındaki sürenin daha uzun olması da genel işlev düzeyini olumlu yönde etkileyecektir. Eşikaltı bazı belirtileri olsa bile uzun süredir nöbet geçirmemiş olmak kişinin hastalıktan korunduğunu, hastalığı kontrolü altında tutabileceğini düşünmesini sağ-

layabilir ve bu da kişiye çeşitli yaşam olayları ile başa çıkabileceği, gerekirse çeşitli riskler göze alabileceği gibi olumlu bir bakış açısı kazandırabilir. “Hayatın bütün alanlarında ilgisini sürdürme ve sosyal olarak verimli olma” koşullarını karşılayarak GAS değerlendirmesinden yüksek puan almış olma, bu olumlu bakış açısı ile açıklanabilir. Kesitsel değerlendirmenin yapıldığı bu çalışmada atak sıklığı veya ara dönem uzunluğu bilinmemekle birlikte, tedavinin genel işlevselliği nasıl etkilediği araştırılmıştır.

Duygudurum düzenleyici ilacı yeterli kullanma ile ilgili olarak yetiyitimi ve yaşam kalitesi açısından aynı ilişki saptanamamıştır. Ancak öte yandan bipolar hastalarda işlev düzeyi ile yetiyitiminin birbiriyle ilişkili olduğu bilinmektedir (Robb ve ark. 1998). Bizim çalışmamızda da yetiyitimi toplam puanı ve genel işlev düzeyi arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı olduğu görülmektedir. Nitekim genel işlev düzeyi ölçülürken, yetiyitimine benzer şekilde ev işlerini yapmama ya da hiçbir alanda işlev görememe gibi konular değerlendirilmektedir. Duygudurum düzenleyici ilacı yeterli kullananlarda kullanmayanlara göre yetiyitimi puan ortalamasının daha düşük olduğu ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görülmektedir.

Klasik antipsikotik kullanan hastalarda genel işlev düzeyi daha düşük ve yetiyitimi daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu ilaçların bilinen yan etkileri nedeniyle uzun dönem kullanıldıklarında genel olarak bipolar hastalarda işlev düzeyini olumsuz etkileyebildiği bildirilmektedir (Zarate 2000). Bu çalışmada ayrıca antipsikotik ilaç kullanan hastalarda kullanmayanlara göre, manik belirti puanı daha yüksek olarak bulundu. Bu durum akla antipsikotik kullanan hastalarda genel işlev düzeyindeki düşüklüğün kalıntı (manik) belirtiler yüzünden olabileceğini getirmektedir. Bu nedenle belirtilerin etkisi kontrol edilmiş, nitekim sonrasında genel işlev düzeyi ve yetiyitimi açısından antipsikotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasındaki farkın kaybolduğu görülmüştür. Bu sonuç gözönüne alındığında, genel işlev düzeyindeki düşüklüğe ve yetiyitimindeki yüksekliğe, antipsikotik ilaçların yan etkilerinin değil, değerlendirmenin yapıldığı dönemde hastalara antipsikotik ilaç verilmesine temel oluşturan manik belirtilerin neden olduğu söylenebilir. Benzer şekilde O’Connell ve arkadaşları (1991) antipsikotik ilaç alan hastaların işlev düze-

yerinin daha kötü olduğunu saptamışlar ve hastalar manik oldukça antipsikotik ilaç eklendiği şeklinde bulgularını tartışmışlardır. Mani ve özellikle mesleki işlevsellik arasındaki ters yöndeki ilişki başka çalışmalarla da gösterilmiştir (Goldberg ve ark. 1995, Gitlin ve Hammen 1999).

Antidepresan kullanan ve kullanmayan hastalar arasında gidiş ile ilgili değerlendirmelerin hiç birinde fark bulunamadı. Belirtilerin etkisi kontrol edildikten sonra da aynı sonuç alındı. Antidepresan kullanan hastalarda kullanmayanlara göre depresyon belirtileri daha fazla idi. Bipolar bozuklukta işlev düzeyinin korunması için özellikle depresyon ataklarının önlenmesi gerektiği, hastalığın gidiş ve sonlanışını, önceki depresyon atağı sayısının, mani atağı sayısından daha kuvvetle yordadığı bildirilmektedir (Mac Queen ve ark. 2000). Yine bir izleme çalışmasında depresif belirtilerin ilk iki yıl boyunca devam etmesinin uzun dönemdeki kötü gidişle ilişkili olduğu saptanmıştır (Coryell ve ark. 1998). Ancak bu çalışmada kesitsel bir değerlendirilme yapıldığı ve hastaların sendromal değil eşikaltı belirtileri olduğu için, mevcut verilerle bir yorum yapılması mümkün değildir.

Genel olarak bu çalışmada hiçbir tedavi değişkeni ile yaşam kalitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bipolar bozuklukta ataklar arası dönemlerde bile yaşam kalitesinin çeşitli kronik tıbbi durumlardakine benzer şekilde etkilendiği (Robb ve ark. 1997) ve etkili bir idame tedavisinin hastaların yaşam kalitesini artırabileceği (Sharma ve ark. 1997) öne sürülmektedir. Literatürde bipolar bozuklukta tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak duygudurum düzenleyici ilaçların yeterli kullanımı ataklar arası dönemdeki bipolar hastalarda genel işlev düzeyini olumlu etkilemektedir. Antipsikotik alan hastalardaki genel işlev düzeyinin düşük ve yetiyitiminin yüksek olması ilaç kullanımı ile değil, subklinik manik belirtilerle ilişkilidir. Bu nedenle bazı diğer tedavi yaklaşımları kullanılarak eşikaltı belirtilerin ve dolayısı ile işlev düzeyinin iyileştirilmesi, duygudurum düzenleyicilerle sağlanan koruyucu tedaviden elde edilen yararı artırabilir.

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (1994) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 151(suppl): 12.
- Bowden CL, Brugger AM, Swan AC ve ark. (1994) Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*, 271:918-924.
- Compton MT, Nemeroff CM (2000) The treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 61 (suppl 9): 57-67.
- Coryell W, Scheftner W, Keller M ve ark. (1993) The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*, 150:720-727.
- Coryell W, Turvey C, Endicott J ve ark. (1998) Bipolar I affective disorder: Predictors of outcome after 15 years. *J. Affect. Disord*, 50:109-116.
- Endicott J, Spitzer RL (1978) A Diagnostic Interview: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 35:837-844.
- Endicott J, Nee J, Harrison W ve ark. (1993) Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol. Bull.* 29: 321-326.
- Fava GA (1999) Subclinical symptoms in mood disorders: Pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med* 29:47-61.
- Gitlin MJ, Hammen C (1999) Syndromal and psychosocial outcome in bipolar disorder: A complex and circular relationship. *Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome*, JF Goldberg, Harrow M (ed). Washington, American Psychiatric Press, s. 39-55.
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL ve ark. (1995) Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 152:1635-1640.
- Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS (1995) Course and outcome in bipolar affective disorder: A longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry*, 152:379-384.
- Goldberg JF, Keck PE (1999) Summary of findings on the course and outcome of bipolar disorders. *Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome*, JF Goldberg, Harrow M (ed). Washington, American Psychiatric Press, s. 275-288.
- Goldstein MJ (1992) Psychosocial strategies for maximizing the effects of psychotropic medications for schizophrenia and mood disorder. *Psychopharmacol Bull*, 28:237-240.
- Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS ve ark. (1990) Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 47:665-71.
- Kaplan İ (1995) Yarı kırsal alanda bir sağlık ocağına başvuran hastalarda ruhsal bozuklukların yetiyitimi ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 6:169-179.
- Keck PE, Strakowski SM, West SA ve ark. (1995) Outcome and comorbidity in first-compared with multiple-episodes of mania. *J Nerv Ment Dis*, 183: 5, 320-4.
- Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM ve ark. (1996) Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 57:147-151.
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W ve ark. (1993) Bipolar I: a five year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis*, 181:238-245.
- Keller MB, Lavori PW, Kane JW ve ark. (1992) Subsyndromal symptoms in bipolar disorder: a comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry*, 49:371-376.
- Kessing LV, Andersen PK (1999) The effect of episodes on recurrence in affective disorder: a case register study. *J Affect Disord*, 53:225-231.
- Kukopulos A, Reginaldi D, Minnai G ve ark. (1995) The long term prophylaxis of affective disorders. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 49: 127-147.
- Lam D, Wong G (1997) Prodromes, coping strategies, insight and social functioning in bipolar affective disorders. *Psychological Medicine*, 27:1091-1100.
- MacQueen GM, Young LT, Robb JC ve ark. (2000) Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 101:374-381.
- Maj M, Pirozzi R, Kemali (1989) Long-term outcome of lithium prophylaxis in patients initially classified as complete responders. *Psychopharmacology*, 98:535-538.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L ve ark. (1998) Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry*, 155:30-35.
- Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ ve ark. (1992) Treatment of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry*, 49:761-768.
- Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD ve ark. (2000) Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar. *J Affect Disord*, 59 Suppl: 39-56.
- Nolen WA, Bloemkolk D (2000) Treatment of bipolar depression, a review of literature and a suggestion for an algorithm. *Neuropsychobiology* 42 (suppl): 11-12.
- O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L ve ark. (1991) Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry*, 159:123-9.
- Parikh SV, Kusumakar V, Haslam DR ve ark. (1997) Psychosocial interventions as an adjunct to pharmacotherapy in bipolar disorder. *Can J Psychiatry*, 2:74-78.
- Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr ve ark. (1991) Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 48:62-68.
- Robb JC, Cooke RG, Devins GM ve ark. (1997) Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Res*, 31:509-517.
- Robb JC, Young LT, Cooke RG ve ark. (1998) Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord*, 49: 189-193.
- Rothbaum BO, Astin MC (2000) Integration of pharmacotherapy and psychotherapy for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry Suppl*, 9:68-75.
- Sachs GS, Thase ME (2000) Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry*, 48:573-581.
- Saka MC, Uluşahin A, Batur S ve ark. (1998) Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi Türkçe formu güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9: 4, 265-68.
- Schumann C, Lenz G, Berghofer A ve ark. (1999) Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res*, 89:247-257.
- Sharma V, Yatham LN, Haslam DR ve ark. (1997) Continuation and prophylactic treatment of bipolar disorder. *Can J Psychiatry*, 42 Suppl, 2: 92-100.
- Solomon DA, Ristow WR, Keller MB ve ark. (1996) Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 153: 1301-1307.
- Stewart AL, Hays RD, Ware JEJ (1988) The MOS short form general health survey: reliability and validity in a patient population. *Med. Care*, 26:724-735.
- Suppes T, Dennehy EB, Gibbons EW ve ark. (2000) The longitudinal course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 9): 23-30.
- Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT ve ark. (1990) Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 47:1106-11.
- Uluşahin A, Özer Kara S, Batur S ve ark. (2000) Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (Türkçe Formu Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması) 3 P Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 8:100-105.
- Zarate CA Jr (2000) Antipsychotic drug side effect issues in bipolar manic patients. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 8): 52-61.