

Bipolar Bozukluk Bir Yıllık İzlem Çalışması

Dr. Meram Can SAKA*, Dr. Suzan ÖZER**, Dr. Aylin ULUŞAHİN***

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, remisyonda olan bipolar hastaların bir yıl süreyle takibi ile hastalığın gidiş özellikleri ve sonuçlarının ele alınması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada altı ayda bir, toplam üç kez değerlendirilmiş 48 hastanın verileri ele alınmıştır. Çalışma başında iyilik döneminde olan bu hastaların hepsine Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia / SADS) verilmiş, kontrolleri aynı çizelgenin İzlem Formu ile yapılmış, tüm görüşmelerde Genel Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment Scale / GAS), Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Kalitesi Ölçeği (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire), Kısa Yetiştirimi Anketi ve Tedavi İzlem Formu verilmiştir.

Bulgular: Psikososyal bozukluğu değerlendiren ölçeklerde düzelme olduğu, belirti gruplarının çoğunda ise istatistiksel anlamlılığa ulaşan değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. Birinci sene sonunda örneklemin %31.2'sinde hastalığın tekrarladığı gözlenmiştir. Örneklem GAS ortalamalarına göre iyi, orta, kötü gidiş gruplarına ayrılmış; iyi gidiş grubunda kötü gidiş grubuna göre daha az kalıntı belirti olduğu, yalnızca lityumla daha yüksek oranda koruma sağlandığı tespit edilmiştir. İzlem sonundaki GAS puanının ara dönem kalıntı depresyon belirtileri ile yordanabildiği bulunmuştur.

Sonuç: Örneklemimizde, hastalık tekrarı literatürde bildirilen oranlara göre düşük bulunmuştur. Ara dönem depresyon belirtileri ve yalnızca lityum ile koruma sağlanamaması kötü seyir ile bağlantılı bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, izlem çalışması, gidiş, hastalık sonuçları

SUMMARY: Bipolar Disorder One Year Follow Up

Objective: Bipolar disorder is known to involve multiple relapses and impaired psychosocial functioning, and is best examined by naturalistic assessments. The aim of this study was to investigate the course and outcome of bipolar disorder in a one-year naturalistic follow-up of interepisode patients.

Method: The data of 48 patients, who were evaluated once every 6 months a total of three times, was analysed. Interepisode bipolar patients were first interviewed with the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS), during follow-up with the SADS-Change version and at every session with Global Assessment Scale, the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, the Brief Disability Questionnaire and a form for the follow-up of the treatment.

Results: There were no statistically significant changes in most symptom scores but there was a positive change in psychosocial scale scores. The relapse rate after one year was 31.2%. Interepisode symptom levels and the success of maintenance lithium monotherapy differed significantly between GAS-based good, medium and bad course groups. Interepisode depressive symptoms could predict the GAS at the end of the follow-up.

Conclusion: The relapse rate of our sample was relatively low compared to earlier reports. Interepisode depressive symptoms and the failure of maintenance lithium monotherapy were associated with a less favourable course.

Key Words: Bipolar disorder, follow-up, course, outcome

*Uzm., Sağlık Merkezi. **Öğr. Gör., ***Doç., Psikiyatri B1., Hacettepe Ü. Tıp Fak., Ankara.

GİRİŞ

Bipolar bozukluk uzun süreli, hastalık ve iyilik dönemleri ile giden, belirgin psikososyal bozulmaya ve yeti yitimine yol açabilen bir hastalıktır. Hastalığın sonuçları ile ilgili birçok çalışmaya yapıyor olmasına rağmen hala hastalıkla ilgili kesin sonuçlardan bahsedilememektedir. Son dönemlerde yapılan doğal izlem çalışmaları daha önce zannedilenden çok daha yüksek morbidite ve duygudurum koruyucuları ile daha düşük korruma oranları bildirmektedirler. Bu çalışmalarda bir yılda görülen hastalık tekrarlama oranı %37 (Gitlin ve ark. 1995) ile %44 (O'Connel ve ark. 1991), 5 yıla kadar olanlarda ise %87 (Keller ve ark. 1993) olarak bildirilmektedir. Lityum tedavisinin ilk bir-iki senesinde hastaların %50'sinden fazlasında hastalığın tekrar ettiği görülmüştür (Goldberg ve Harrow 1999).

Bipolar bozuklukta sonuçların öngörülebilmesi ile ilgili birçok klinik özellik ele alınmıştır. Kötü sonuçları öngördüğü öne sürülen klinik özelliklerden bazıları şunlardır: Erkek olmak (Tohen ve ark. 1990), ırk (Strakowski ve ark. 1998), kötü iş durumu (Tohen ve ark. 1990, Gitlin ve ark. 1995), düşük sosyoekonomik düzey (Harrow ve ark. 1990, O'Connel ve ark. 1991), geçirilmiş hastalık dönemi sayısı (Tohen ve ark. 1990, Gitlin ve ark. 1995), hastaneye yatış sayısı (Harrow ve ark. 1990, O'Connel ve ark. 1991), toplam hastalık süresi (Mander 1986, Keck ve ark. 1998), depresyon belirtilerinin süresi (Coryell ve ark. 1998), hastalık döneminin depresyonla başlaması (Turvey ve ark. 1999a), karışık hastalık dönemleri olması (Keller ve ark. 1986, Keller ve ark. 1993, Turvey ve ark. 1999b), manik hastalık dönemleri sırasında depresyon belirtilerinin olması (Tohen ve ark. 1990, Gitlin ve ark. 1995), hastalık dönemleri arasında kalıntı belirtilerin bulunması (Tohen ve ark. 1990, Gitlin ve ark. 1995), psikoz (Tohen ve ark. 1990, Gitlin ve ark. 1995), duygudurumla uyumlu olmayan psikotik belirtilerin bulunması (Tohen ve ark. 1992, Fenning ve ark. 1996) ve alkol-madde kullanım bozuklukları ektanısı (Tohen ve ark. 1990, O'Connel ve ark. 1991, Winokur ve ark. 1994, Gitlin ve ark. 1995, Keck ve ark. 1998). Bu klinik özelliklerden birçoğunun hastalığın sonlanışı açısından önemli olmadığı yönünde de veriler bulunmaktadır. Erkek olmak (Weissmann ve ark. 1991), ırk (Blazer ve ark. 1985, Weissmann ve ark. 1991), geçirilmiş hastalık dönemi

sayısı (Goldberg ve ark. 1995), hastaneye yatış sayısı (Goldberg ve ark. 1995) ve psikoz (Goldberg ve ark. 1995, Harrow ve ark. 1990) bunlardan bazılarıdır. Hastalığın sonuçlarına dair bu çalışmalardaki metodolojik farklılıklar sonuçların çeşitliliğine ve yorumlamadaki güçlüğe neden olmaktadır. Bazı çalışmaların sadece belli ilaç tedavisindeki hastaları değerlendirmeye alması (O'Connel ve ark. 1991, Mander 1986), modern tanı ölçütlerinin, yapılandırılmış tanı koydurucu görüşme ölçeklerinin bu çalışmaların sadece bir kısmında kullanılmış olması, kötü sonuçlanma ile yakın ilgisi olan hızlı döngülü veya karışık nöbeti olan hastaların bazı çalışmalarda izlem dışı bırakılmış olması (Tohen ve ark. 1992) bu farklılıklardan bazılarıdır.

Bipolar bozukluk kişinin evliliğini, mesleki yaşantısını ve yaşamının istisnasız her yönünü etkilemekte, şiddetli ve oldukça kalıcı bozukluklara yol açmaktadır. Coryell ve arkadaşları (1993) 6 sene boyunca izledikleri 148 bipolar hastayı normal kontrollerle karşılaştırdıklarında anlamlı olarak farklı bir şekilde eğitimlerini ve mesleki durumlarını ilerletemediklerini ve izlemin son senesinde anlamlı oranda daha fazla işsiz olduklarını görmüşlerdir. Yaş olarak normal kontrollerle eşleştirilmiş olmalarına rağmen evlenme oranları yarı yarıya düşük, evli olanlarda boşanma veya ayrılma oranları iki kat yüksek bulunmuştur. Kişiler arası ilişkiler, cinsel işlevler, eğlenme-dinlenme uğraşları ve hayattan genel tatmin açılarından da kontrollere göre daha kötü durumda oldukları bildirilmektedir.

İyilik dönemindeki psikososyal işlev düzeyinin düşük olması hastalığın tekrar hızını arttırmakta, mesleki işlevlerdeki bozukluğun şiddeti hastalığın tekrarını öngörmektedir (Gitlin ve ark. 1995). Psikososyal işlev bozukluğu duygudurum bozukluğunun hem sonucu, hem de daha sonraki hastalık tekrarlarına yol açan bir etkidir.

Bu çalışmanın amacı remisyonunda olan bipolar hastaların bir yıl süreyle takibini yaparak hastalığın gidiş özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirmektir. Hastaların bir yıl süresince klinik özelliklerinde, genel durumlarında ve yetiyitiminde olabilecek değişiklikler ele alınacaktır. Hastaların sosyodemografik özellikleri, psikiyatrik özgeçmişleri, klinik özellikleri ve yetiyitimi ile gidiş özellikleri arasındaki bağ incelenecektir. Hastaların izlem süresi sonundaki genel durumu ile

TABLO 1. İlk Değerlendirme Ölçek Puanları.

Ölçekler	Ortalama	SS	Min.	Mak.
GAS-son 1 sene için (0-100 arası)	59.5	22.8	10	90
GAS-geçen hafta için (0-100 arası)	75.2	14.8	40	95
Q-LES-Q genel ölçek (13-65 arası)	48.3	6.6	29	64
KYA (maksimum 20 puan)	5.5	5.0	0	16

izleme alındığındaki özellikleri arasındaki bağıntı araştırılacaktır.

YÖNTEM ve ARAÇLAR

Denekler

Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Kliniğinde son 10 yılın hasta kayıtları taranmış ve bipolar bozukluk tanısı konmuş bütün hastalar telefon veya mektupla çalışmaya davet edilmişlerdir. Ulaşılabilenlerden, SADS görüşmesi sonucunda, değerlendirme sırasında bir hastalık döneminde olmayan ve Araştırma Tanı Ölçütlerine (Research Diagnostic Criteria / RDC) göre bipolar I, bipolar II ve şizofrenik bozukluk-esas olarak affektif tip tanısı konmuş tüm hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir. Hastalardan kendilerinin doldurması beklenen ölçekleri doldurabilecek kadar okuma yazma bilmeyenler (3 kişi) çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların ilk değerlendirmeleri Mayıs 1997-Ekim 1998 tarihleri arasında yapılmış, arandıkları özelliklere sahip 103 hasta tespit edilmiştir. Bu grupta eş zamanlı başka çalışmalar da devam ettiği için (kesitsel değerlendirme ve genetik çalışma) grup oluşturulurken kontrollere gelebilmesi dikkate alınmadan oluşturulmuştur. Hasta grubunda Ankara dışında yaşayan (17 kişi) veya rutin kontrollerine hastanemiz dışında merkezlerde devam eden hastalar da yer almıştır. Kontrol görüşmelerinde toplam 66 kişi görülmüş, bu hastalar en az bir en çok 5 kez, toplam 173 kontrol görüşmesinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ilk iki kontrolü bir önceki görüşmeden 6-8 ay sonra yapılabilmiş 48 kişinin ilk iki kontrole ait verileri değerlendirilmiş, kontrol görüşmeleri arasındaki süre 6-8 aydan uzun olan veya birinci veya ikinci görüşmesi yapılamamış 18 kişinin verileri, ve bu 48 kişinin daha sonraki kontrolleri değerlendirme dışında bırakılmıştır. İlk değerlendirilmesi yapılan hastaların hepsine Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi, Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Kalitesi Ölçeği,

TABLO 2. Hastalık Tekrarı.

Süre	Tekrar sayısı	Hasta	%
1. Kontrol (ilk 6 ay)	0	37	77.1
	1	10	20.8
	2	1	2.1
2. Kontrol (ikinci 6 ay)	0	42	87.5
	1	6	12.5
	2	0	0
Toplam (bir sene süresince)	0	33	68.8
	1	13	27.1
	>1	2	4.1

Kısa Yetiyitimi Anketi ve Tedavi İzlem Formu verilmiştir. Değerlendirmeye alınan 48 kişi ile kontrollerde görülemeyen veya değerlendirme dışında bırakılan 55 kişi demografik özellikleri, hastalık özellikleri, işlevsellikleri ve yetiyitimi açısından karşılaştırılmıştır. Demografik özelliklerden yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi; hastalık özelliklerinden tedaviye başlangıç yaşı, depresyon ve mani hastalık dönemi sayısı, toplam yatış süresi ve sayısı karşılaştırılmıştır. İşlev düzeyleri SADS'da son beş yıldaki sosyal özelliklerin, genel işlev düzeyinin puanlandırıldığı maddeler ve Genel Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment Scale) puanları; yetiyitimi Kısa Yetiyitimi Anketi puanları kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu özellikler açısından çalışmaya dahil olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış, değerlendirmeye alınan 48 kişilik grubun, izlenmeye aday 103 kişilik gruptan farklı özellikler taşımadığı görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların ilk değerlendirilmesi Mayıs 1997-Ekim 1998 tarihleri arasında yapılmıştır. Hastaların 24'ü kadın, 24'ü erkek, yaş aralığı 17-60 (ortalama 36.8±11.74) idi. Medeni duruma bakıldığında 28 kişi olan evliler grubun %58.3'ünü, 15 kişi olan bekarlar %31.3'ünü, 5 kişi olan boşanmış veya dul kalmış kişiler %10.3'ünü oluşturuyordu. Hastaların 3'ü (%6.3) ilköğretim mezunu veya okuryazar, 6'sı (%12.6) ortaokul mezunu, 18'i (%37.5) lise mezunu, 21'i (%43.7) yüksek okul mezunu idi. Hastaların 37'si bipolar I bozukluk, 4'ü bipolar II bozukluk, 7'si ise şizofrenik bozukluk-esas olarak affektif tip tanısı ile çalışmaya dahil edilmiştir. RDC ölçütlerine göre şizofrenik bozukluk-esas olarak affektif tip tanısı alan hastaların bipolar

TABLO 3. GAS ve KYA Puanları Gidişi.

Ölçek	Ortalama	SS
1. Görüşme GAS	59.54	22.87
2. Görüşme GAS	69.58	19.02
3. Görüşme GAS*	77.38	14.61
1. Görüşme KYA	5.77	4.02
2. Görüşme KYA	3.85	3.40
3. Görüşme KYA**	4.74	4.20

*p<0.01 F=16.85 **p<0.05 F=3.45

hasta grubuna dahil olduğu düşünüldüğünden (Goldberg ve ark. 1995, Coryell ve ark. 1998) verileri bu grup dahilinde değerlendirilmiştir. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 22.3 ± 6.2 , hastalık süresi 14.4 ± 8.3 , depresyon ve mani sayısı sırasıyla 4.2 ± 4.8 ve 4.5 ± 4.4 ve yatış sayısı ortalama 2.5 ± 4.6 bulunmuştur. Hastaların yatış sürelerine bakıldığında 13 hastanın (%27) hiç yatmadığı, 25'inin (%52.1) üç aydan kısa, 10'unun (%20.9) 3 aydan uzun süre hastanede yattığı tespit edilmiştir. Araştırma ileriye dönük izlem çalışması olarak tasarlanmıştır.

Araçlar

1. Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi

Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia / SADS) Spitzer ve Endicott (1978) tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir tanı aracıdır. Türkçe formu geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Saka ve ark. 1998, Uluşahin ve ark. 2000). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında da orijinal çalışma ile paralellik gösteren bir faktör yapısı elde edilmiş, SADS'ta sorgulanan maddelerin 8 faktöre yüklendiği (1. depresyon 2. mani 3. intihar düşünce veya girişimleri 4. iştah 5. bunaltı 6. sanrılar 7. varsanılar 8. formel düşünce bozukluğu) görülmüştür. Kontrol görüşmelerinde kullanılan ölçek olan Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – İzlem Formu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version / SADS-C) ise değerlendirme sırasında ve öncesindeki haftada belirtilerin ve genel durumun puanlandığı maddeleri içeren, SADS ana formundan farklı olarak tanıların ve psikiyatrik özgeçmişin değerlendirildiği maddelerin bulunmadığı ana forma göre kısa bir formdur. Bu ça-

lışmada, SADS-C tarafımızdan depresyon, mani ve hipomani tanıları konabilecek şekilde SADS'tan maddeler eklenerek genişletilmiştir.

SADS geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında elde edilen belirti kümelerine ait faktörlerden depresyon ve mani faktörlerini oluşturan maddelerin çoğunluğu SADS-C'de de mevcuttur. Bu maddelerde hastalık belirtileri şiddetlerine göre 1-6 arasında puanlanmaktadır. Bu belirti kümelerinin ortalamaları alınarak her değerlendirmedeki depresyon ve maniyi oluşturan maddelerin ortalama puanı hesaplanmıştır. İntihar düşünce veya girişimleri belirti kümesinin tüm maddeleri SADS-C'de bulunmasına rağmen 1 yıllık izlemimiz sırasında toplam iki intihar girişimi ile karşılaşmamız bu verilerle analiz yapmamıza olanak vermemiştir. Takipte intihar eğilimi maddesi kullanılmıştır. İştah, bunaltı, sanrılar, varsanılar ve formel düşünce bozukluğu kümelerinden SADS-C'de bulunan birer madde kullanılarak değerlendirme yapılmıştır.

2. Genel Değerlendirme Ölçeği

Genel Değerlendirme Ölçeği (Global Assessment Scale / GAS) hastalık belirtileri, sosyal ve mesleki işlevler ve sorunlarla baş edebilme gibi değişkenleri kullanarak hastanın genel iyilik ve işlevselliğinin değerlendirildiği bir ölçektir (Spitzer ve ark. 1976). SADS ve RDC'yi geliştiren ekip tarafından geliştirilen GAS'ta (Endicott ve ark. 1976) hastaya yukarıda bahsedilen özellikler dikkate alınarak 100 üzerinden puan verilir. Yüksek puanlar iyi genel durum ve işlev düzeyini göstermektedir. Özellikle affektif bozuklukların gidiş ve sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Deister ve Marneros 1993, Gitlin ve ark. 1995, Solomon ve ark. 1996, Turvey ve ark. 1999b). Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia / SADS) Türkçe formu geçerlik ve güvenilirlik çalışması sırasında GAS için sınıf içi korelasyon katsayısı yüksek ($ICC=0.92$, $p=0.0000$) bulunmuştur.

3. Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Kalitesi Ölçeği

Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Kalitesi Ölçeği (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire / Q-LES-Q) Endicott ve arkadaşları (1993) tarafından geliştirilmiştir. Bir kendini

TABLO 4. İyi, orta ve kötü gidiş grup özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup	Ortalama±SS	Standart Hata	F
Son hafta depresyon belirtileri	Kötü	16.76±6.86	1.66	6.16*
	Orta	12.13±1.68	0.43	
	İyi	12.12±2.09	0.52	
	Toplam	13.77±4.83	0.69	
Son altı aydır mani belirtileri	Kötü	25.11±16.81	4.07	6.36*
	Orta	20.80±15.42	3.98	
	İyi	7.93±9.41	2.35	
	Toplam	18.04±15.83	2.28	
Sanrılar	Kötü	6.17± 9.08	2.20	3.34**
	Orta	3.66±7.61	1.96	
	İyi	0.00 ± 0.00	0.00	
	Toplam	3.33 ± 7.21	1.04	
KYA	Kötü	8.31± 4.06	1.01	5.66*
	Orta	5.00±3.21	0.85	
	İyi	3.71±4.26	1.14	
	Toplam	5.79±4.28	0.65	
Hastalık tekrarı	Kötü	1.41±1.80	0.43	6.23*
	Orta	0.46 ± 0.83	0.21	
	İyi	0.00 ±0.00	0.00	
	Toplam	0.64 ±1.29	0.18	
Son beş yıldır olan en iyi işlev düzeyi	Kötü	2.88 ±1.21	0.29	5.31*
	Orta	2.13 ±0.91	0.23	
	İyi	1.75 ±0.85	0.21	
	Toplam	2.27±1.10	0.15	

*P<0.01 **p<0.05

bildirim ölçeği olarak geliştirilmiştir. Fiziksel sağlık ve aktiviteler, duygular, çalışma hayatı, ev işleri, okul veya kurs çalışmaları, boş zaman faaliyetleri, sosyal ilişkiler ve genel durumun değerlendirildiği 8 alt grup ve 84 sorudan oluşmaktadır. Her soru 1-5 arasında puanlanır (hiçbir zaman:1, nadiren:2, bazen:3, çoğu zaman:4, hemen hemen her zaman:5) ve her alt ölçek için toplam puanlar hesaplanır. Yüksek puanlar yüksek hoşnutsuzluk ve doyum gösterir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları halen sürmektedir. Verilerin değerlendirilmesinde Q-LES-Q'nun yalnızca genel değerlendirme bölümü kullanılmıştır.

4. Kısa Yetiyitimi Anketi

Kısa Yetiyitimi Anketi (KYA) hastaların bedensel ve sosyal yeti yitimini soruşturan, Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiş kısa bir ankettir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Tedavi Sonuçları Çalışmalarında (Medical Outcome Study / MOS) (Tarlov ve ark. 1989) kullanılan Genel Sağlık Taraması Kısa Formu'ndaki (MOS Short Form General Health Survey) yeti yitimine ilişkin sorular temel alınarak geliştiril-

miştir (Stewart ve ark. 1988, Ware ve Sherbourne 1992). Son bir aylık dönemin değerlendirildiği kısa yetiyitimi anketinde ilk 6 soruda 11 madde bulunmaktadır. Bu alanlardaki yetiyitimi hasta tarafından hiç, bazen-biraz veya her zaman-oldukça şeklinde 0, 1 veya 2 olarak puanlanır ve bu puanların basitçe toplanması ile KYA puanı elde edilir. Son iki madde ise son bir ayda işlerin aksadığı ve yatakta geçirilen gün sayılarını soruşturmaktadır. KYA puanının yüksek olması yeti yitiminin fazla olduğunu gösterir. Anketin Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Kaplan 1995).

5. Tedavi İzlem Formu

Tedavi izlem formu hastanın izlem süresince aldığı tedavileri belirlemek üzere tarafımızdan düzenlenmiştir. Hastanın kullandığı ilaçların dozu, düzeni, kan seviyesi, kontrol görüşmelerinin sıklığı, süresi, içeriği, varsa elektrokonvulsif terapi ile ilgili bilgileri ve hastanın farklı tedavilerin faydasını 6 puan üzerinden değerlendirmesi istenen maddeleri kapsamaktadır. Görüşmeci tarafından doldurulmaktadır.

TABLO 5. Ara Dönem Depresyon Belirtilerinin, İzlem Sonundaki Genel Durum Üzerindeki Yordayıcı Etkisi.

Model	Standarize edilmemiş katsayıları		Standarize katsayıları		P
	B	Standart Hata	Beta	T	
1 (sabit)	93.52	7.71		12.12	<0.01
dep*	-1.30	0.52	-0.34	-2.46	0.01

R=0.34 R²=0.12 * bir haftadır olan depresyon belirtileri ortalama puanı

İşlem

Araştırmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalara ilk görüşmede SADS, kontrol görüşmelerinde SADS-C verildi. Kontrol görüşmeleri bir önceki görüşmeden 6-8 ay sonra yapıldı. İlk görüşmede detaylı, sonraki görüşmelerde ise sadece ilaçlar ve dozlarının kaydedildiği tedavi izlem formu dolduruldu. Tüm görüşmelerden sonra hastalara Q-LES-Q ve KYA verilerek, kendilerinin doldurması istendi.

Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistikler

Verilerin analizi 'SPSS for Windows' istatistik paket programının 9.0 sürümü ile yapılmıştır. Değerlendirmeye alınan ve alınmayan grupların özelliklerinin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için students t testi, kategorik değişkenler için ki kare testi yapılmıştır. Takip süresince izlenen belirti ve ölçek puanlarındaki değişim genel lineer model tekrarlayan ölçümler yöntemiyle (general linear model repeated measures) değerlendirilmiştir. GAS puanlarına göre ayrılmış iyi, orta ve kötü gidişli grupların özellikleri varyans analizi ile karşılaştırılmış, gruplar arası farklılıklara posthoc testlerden Tukey ile bakılmıştır. İyi, orta ve kötü gidişli gruplarda cinsiyet ve ilaç kullanımına dair farklar için Eta katsayısı hesaplatılmıştır. Son GAS değerini öngörebilen ilk muayene değişkenleri regresyon analizi ile araştırılmıştır.

BULGULAR

İlk değerlendirme

Hastaların ilk değerlendirilmelerinde SADS depresyon ve mani belirti grupları ortalama puanı sırası ile 1.79±0.96 ve 1.76±1.57 bulunmuştur. Belirti gruplarının değerlendirmesinde 2 çok ha-

fif, klinik önemi şüpheli belirti anlamına gelmektedir. Sanrı, varsanı ve formel düşünce bozukluğu belirti gruplarından herhangi bir maddeden 2 üzerinde puan alan hastaların psikotik belirtisi olduğu kabul edilmiştir. İlk muayenede 8 hastada (%16.7) psikotik belirtiler olduğu tespit edilmiştir. Psikotik belirtileri olan hastalardan 3'ü şizofreniyet bozukluk-esas olarak affektif tip, 5 kişi bipolar I tanısı ile izlenen hastalardır. Hastaların GAS ile yapılan değerlendirmelerinde son 1 sene içindeki en kötü halleri ortalama 100 üzerinden 59.5±22.8 bulunmuştur. Bu orta şiddette belirtiler ya da işlevlerde genel bazı zorluklar olduğuna işaret etmektedir. Son hafta içindeki en kötü hal içinse 100 üzerinden 75.2±14.8 ortalama elde edilmiştir, ki bu da minimal-hafif belirtiler ve işlevlerde hafif bozukluk anlamındadır. İlk değerlendirmede son beş yıl için hastanın en sağlıklı olduğu döneme göre genel durumu puanlayan SADS maddesi sonuçlarında, hastaların 11'i (%22.9) tamamen belirtisiz ve işlev düzeyi iyi iken, 20'sinin (%41.7) belirti olmamasına rağmen hafif işlev bozukluğu, 10'unun (%20.8) hafif düzeyde belirtileri, 7'sinin (%14.6) ise orta veya ciddi derecede belirtileri ve işlev bozukluğu olduğu görülmüştür. Q-LES-Q puanlanmasında genel hoşnutsuzluk ve doyumun sorgulandığı 13 soruluk anketten 13-65 arasından ortalama 48.3±6.6 (100 üzerinden hesaplandığında 72.16±11.0'a eşdeğerdir) elde edilmiştir. KYA sonuçları 20 üzerinden 5.5±5.0 bulunmuştur (Tablo 1).

Hastaların 3'ü (%6.2) duygudurum düzenleyici kullanmazken 26'sı (%54.2) lityum, 5'i (%10.4) karbamazepin, 5'i (%10.4) valproat ve 9'u (%18.7) birden fazla duygudurum düzenleyici kullanıyordu. Duygudurum düzenleyici kullanan hastaların 12'si (%25) beraberinde antipsikotik kullanıyor, 6'sı antipsikotik tedavi edici etkinin söz konusu olması için düşük dozlar (100 mg klorpromazin eşdeğeri), 6'sı daha yüksek dozlar kullanıyordu. Duygudurum düzenleyici olarak yalnızca lityum kullanan 26 hastanın 3'ü, diğer 22 hastanın 9'u antipsikotik kullanıyordu ve iki grup arasında antipsikotik kullanımı açısından anlamlı fark vardı (p=0.02 $\chi^2=5.48$ df=1). Hastalardan 6'sı (%12.5) duygudurum düzenleyici beraberinde antidepresan da kullanıyordu.

Ektanılara bakıldığında 6 hastada (%12.5) alkol kötüye kullanımı belirtilerinin olduğu, 1 hastaya RDC'ye göre alkolizm tanısı konduğu

belirlenmiştir. Bir kişiye labil kişilik, 2 kişiye siklotimik kişilik, 1 kişiye antisosyal kişilik tanısı konmuş başka ektanı tespit edilmemiştir.

Gidiş özellikleri

Hastalık tekrarlarına bakıldığında ilk altı ayda 11 kişide (%22.9), ikinci altı ayda 6 kişide (%12.5), bir sene sonunda toplam 15 hastada (%31.2) 18 hastalık tekrarı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Hastaların her üç değerlendirmedeki belirti puanları, belirtilerin izlem süresince değişimi açısından değerlendirildiğinde, tüm belirti gruplarında azalma eğilimi görülmekte ise de, değişkenlerden sadece mani belirtilerinde ($p<0.01$, $F=5.33$) ve iştah faktörüne ait iştah kaybı maddesinde ($p<0.01$, $F=5.31$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Hastaların GAS puanları izlem süresince anlamlı olarak yükselmiş, KYA puanları düşmüştür (Tablo 3). Yatakta geçen ve işlerin aksadığı gün sayısında ve Q-LES-Q puanlarında herhangi anlamlı değişme olmamıştır.

İyi, Orta ve Kötü Gidişli Grup Özellikleri

Hastalar, izlem süresi boyunca genel durumlarını temsil edecek şekilde gruplandırılmak için, üç kontroldeki GAS ortalamalarına göre iyi, orta ve kötü gidişli olarak üç gruba bölünmüştür. Üç görüşmedeki GAS ortalamaları 62 altında olan hastalar nispeten kötü (grup I, 17 kişi), 62-78 arasında olan hastaları orta (grup II, 15 kişi) ve 78 üzerindeki hastaları nispeten iyi (grup III, 16 kişi) gidişli hastalar olarak kabul edilmiştir. Üç gruptaki hastalar sürekli değişkenler (hastalığın başlangıç yaşı, kaç yıldır hasta olduğu, bir sene öncesine kadar kaç kez hastalık tekrarı olduğu, mani, hipomani ve depresyon hastalık dönemi sayıları, ilk tedavi görmeye başladığı yaş, ilk hastaneye yatırıldığı yaş, her üç görüşmedeki belirti puanları, izlem sırasında hastalık tekrarı, Q-LES-Q, KYA, son beş yıldır olan en iyi işlev düzeyi) açısından karşılaştırılmıştır. Hastaların ilk değerlendirmelerinde son bir haftadır olan depresyon belirtileri, son altı aydır olan mani belirtileri ve sanrıları değerlendiren maddeler açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Depresyon belirtilerindeki gruplar arası farklılık son altı aylık depresyon belirtileri açısından ikinci ve üçüncü görüşmelerde (sırasıyla $F=15.40$, $p<0.001$ ve $F=6.68$, $p=0.03$), görüşmeden önceki haftadaki

depresyon belirtileri için gene ikinci ve üçüncü görüşmelerde (sırasıyla $F=10.68$ $p<0.001$ ve $F=4.99$ $p=0.01$), son 6 aylık mani belirtileri içinse ikinci görüşmede ($F=3.39$, $p=0.04$) anlamlı olarak farklı olmayı sürdürmektedir. Hastaların KYA puanları, izlem sırasında hastalık tekrarı gözlenmesi ve son 5 yıl içindeki en iyi işlevlerinin puanlandığı SADS maddesi puanları açısından da istatistiksel anlamlılığa sahip farklılıklar bulunmuştur. Diğer değişkenler içinse anlamlı herhangi farklılık olmadığı görülmüştür. Tablo 4’de karşılaştırılan sürekli değişkenlerden sadece gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan maddeler ve depresyon ve mani belirtilerinden ilk değerler verilmiştir. Yapılan post-hoc testlerde tüm anlamlı fark bulunan değişkenlerde iyi ve kötü gidiş gösteren grupların ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunduğu, orta grup ile diğer gruplar arasında bu değişkenlerden sadece bazılarının (depresyon belirtileri 1. ve 2. görüşme son hafta, 1. görüşme son altı ay, mani belirtileri 1. görüşme son 6 ay) anlamlı farklılığa sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle bulgular tartışılırken yalnızca iyi ve kötü gidiş grupları kullanılacaktır. Hastalar gidiş gruplarına göre cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, toplam yatış süreleri, tanı alt grupları, kullanılan ilaçlar, ilk değerlendirmede psikotik belirti olup olmaması ve sosyal ilişki düzeyi gibi sürekli olmayan değişkenler açısından da karşılaştırılmıştır. Sadece lityum kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p=0.02$ $\chi^2=7.19$ $df=2$). Antipsikotik kullanan 12 hastanın 9’unun (%75) kötü, 2’sinin (%16.7) orta, 1’inin (%8.3) iyi gidiş grubunda olduğu görülmüştür.

İzlem Sonundaki Durumun Yordanması

İlk muayenedeki belirti puanları hastanın izlem sonundaki genel halini yordaması açısından değerlendirildi. İlk muayene haftasında bulunan belirtilerden sadece depresyon belirtileri son GAS’ı öngörüyordu (Tablo 5).

TARTIŞMA

Bu kısa süreli doğal izlem çalışmasında bipolar bozukluğun gidiş ve sonlanış özellikleri ele alınmaya çalışılmıştır. Hastaların ara dönemde oldukları ilk değerlendirilmelerindeki depresyon, mani, psikotik belirti ve GAS puanlarından, bir kısmında kalıntı belirtilerin ve psikososyal bozukluğun devam ettiği anlaşılmaktadır.

Literatürde ara dönem hastalarının %50-56'sında belirgin affektif belirtiler olduğu bildirilmektedir (Gitlin ve ark. 1995, Harrow ve ark. 1990). Bulgularımız daha önce hastalık dönemi arkasından uzun süre mesleki ve sosyal bozuklukların devam ettiğini gösteren çalışmalarla da uyumludur (Mintz ve ark. 1992, Coryell ve ark. 1993, Gitlin ve ark. 1995).

Hastalık tekrar oranı bir yıl sonunda toplam %31.2 (15 kişi) bulunmuştur. Yalnızca iki hasta (%4.1) birden fazla hastalık dönemi geçirmiştir. Son yıllarda yapılan bir yıllık izlemlerde bulunan hastalık tekrar oranları %37 (Gitlin ve ark. 1995) ile %44 (O'Connel ve ark. 1991) civarındadır. O'Connel ve arkadaşlarının çalışmasında (1991) tekrar görülen hastaların %22'si hem mani hem depresyon geçirmişlerdir. Bu çalışmada tekrar oranının ve birden fazla hastalık tekrarı olan hasta sayısının nispeten düşük bulunmasının, bizim örneklemimizin diğer çalışmalardaki örneklemelerden sosyodemografik özellikler ve ektanılar açısından farklı olması ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Hasta grubumuzda, hastalığın gidişini belirgin etkilediği bilinen alkol-madde kullanım bozuklukları (Tohen ve ark. 1990, Goldberg ve Keck 1999, Yazıcı ve ark. 1999, Winokur 1999) çok düşük oranda görülmüştür (alkol bağımlılığı 1 kişi (%2.1), madde kullanım problemi hiç yok). Hasta grubumuzun %58.3'ü evli iken %41.7'si evli değildir (bekar, boşanmış, dul). Tekrar oranlarını karşılaştırdığımız çalışmalarda %74-87 gibi evli olmama yüzdeleri bildirilmektedir (Gitlin ve ark. 1995, O'Connel ve ark. 1991). Hastalarımızın %43.7'si lise veya üzeri eğitim seviyesine sahipken, sadece %18.9'u liseyi bitirmemiştir. Bu farklılıklar hasta grubumuzun sosyal destek ve sosyoekonomik durum açısından diğer çalışmalardan daha olumlu özelliklere sahip bir grup olabileceğini düşündürmektedir. Sosyoekonomik durumu ve sosyal desteği iyi olan hastaların daha iyi gidiş gösterdiği bilinmektedir (Harrow ve ark. 1990, Keck ve ark. 1998). Özerdem ve arkadaşları (2001) da bahsedilen çalışmalarla karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar bulmuşlar ve farklılığı benzer sebeplerle tartışmışlardır.

Sosyodemografik özellikler ve hastalık özgeçmiş özellikleri açısından gidiş grupları arasında anlamlılık düzeyine ulaşan herhangi farklılık tespit edilmemiştir. Bu özellikler bipolar bozukluğun gidiş ve sonuçları açısından pek çok kez ele alın-

mıştır ama daha önce geçirilmiş hastalık sayısı gibi genel kabul gören (Goldberg ve Harrow, 1999) bazı değişkenler dışında bulgular genelde çelişkilidir. Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün Çok Merkezli Depresyon Çalışması 15 yıl izlem sonuçlarında da (Coryell ve ark. 1998) hiçbir sosyodemografik veya özgeçmiş değişkeni ile hastalığın sonuçları arasında bağlantı kurulamamıştır.

Depresyon belirtilerinin hemen her ölçümü, gruplar arasında farklı bulunmuştur. Literatürde ara dönem belirtilerinin kötü gidiş ve sonlanış özellikleri ile bağlantısı birçok kez gösterilmiştir (Tohen ve ark. 1990, Gitlin ve ark. 1995). Mani belirtileri için üçüncü görüşmede, sanrılar için ise ikinci ve üçüncü görüşmelerde gruplar arası farklılığın kaybolması son hastalık döneminden uzaklaşıldıkça belirtilerde azalma olması ile açıklanabilir. Tüm değerlendirmelerdeki depresyon belirtileri açısından gruplar arasında anlamlı fark olması dikkat çekicidir. Diğer psikososyal ölçümlerdeki farklılıklar ise grupların tanımlanması ile bağlantılı olduğu için beklenen bir bulgudur.

Antipsikotik kullanımı yalnızca lityum kullanan hastalara göre, lityum dışında duygudurum düzenleyici kullanan hastalarda anlamlı olarak fazla görülmüştür. Kliniğimizde bipolar bozukluk koruma tedavisinde lityum halen ilk seçenek olarak kullanıldığından yalnızca lityum ile koruma sağlanamayan hastaların tedaviye daha az cevap veren hastalar olması beklenen bir bulgudur. Nitekim lityum ile koruma sağlanamaması ve antipsikotik kullanılması kötü hastalık gidişi ile bağlantılı bulunmuştur. Gitlin ve arkadaşlarının izlem çalışmasında (1995) fazla sayıda ve yüksek dozda ilaç kullanan hastalarda hastalık tekrarı görülmesinin daha hafif tedavi alanlara göre kısa sürede olduğu bildirilmektedir. Chicago İzlem Çalışmasında (Goldberg ve ark. 1995) sadece lityum kullanan hastaların genel işlev düzeylerinin diğer hastalara göre daha iyi olduğu ve daha az hastaneye yatırıldıkları, lityum yanında antipsikotik kullanan hastalarda hastalık sonuçlarının belirgin daha kötü olduğu bildirilmekte bu bipolar bozulukta lityum ile korumanın başarılı olduğu, iyi prognozlu bir alt grup olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.

İlk değerlendirmedeki son haftaya ait depresyon belirti puanlarının son GAS puanını öngördüğü anlaşılmıştır. Depresyon belirti puanlarının

iyi ve kötü gidişli gruplar arasında, diğer belirtilerdeki farklılıklar anlamını yitirmesine rağmen, anlamlı farklı olmayı sürdürmesi de kalıntı depresyon belirtilerinin hastalığın gidiş ve sonlanış özellikleri ile güçlü bir ilişkisi olduğunu desteklemektedir. Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün Çok Merkezli Depresyon Çalışmasının 15 yıllık izlem sonuçlarında (Coryell ve ark. 1998) 15 yıl sonunda kötü gidiş gösteren hastaların öngörülebilmesi izlemin ilk iki senesindeki depresyon belirtilerinin şiddeti ile mümkün olmuş ve yazarlar bipolar bozuklukta depresyona yatkın, kötü sonuçlanan bir alt tip olabileceğini ileri sürmüştür.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarına bakıldığında izlem oranlarının düşüklüğü ilk göze çarpmıştır. İzlem oranlarımız ilk görüşmeden sonra tekrar değerlendirme için %64, bu çalışmada değerlendirilen hastalar içinse % 47'dir. Hasta grubu oluştu-

rulurken izleme devam edebilmesi dikkate alınmadan oluşturulması; görme sıklığının 6 ay olarak belirlenmiş olması ve çalışmada izleminin herhangi döneminde 8 aydan daha uzun süre görülemediği hastaların çalışma dışında bırakılmış (22 kişi) olması bu oranların düşüklüğüne yol açmıştır. İzlenen ve izlenemeyen gruplar arasında sosyodemografik, klinik özellikler veya işlev düzeyleri açısından farklılık olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen çalışmanın sonuçları değerlendirilirken izlem oranlarının düşüklüğü akılda bulundurulmalıdır. Bu çalışmaya son 10 yılda Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Kliniğinde görülmüş olan gruptan hasta alınmıştır. Bölümümüz ülkemizin referans merkezlerinden biri olduğundan bölümümüzde görülen hastaların genel bipolar hasta grubunun özelliklerini göstermemesi ve yerel merkezlerde tedaviye cevap vermemiş, dirençli hastaların fazla temsil edilmesi ihtimali vardır.

KAYNAKLAR

- Blazer DG, George LK, Landerman L ve ark (1985) Psychiatric disorders: a rural/urban comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 42: 651-656.
- 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.
- Deister A, Marneros A (1993) Predicting the long-term outcome of affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 88:174-177.
- Endicott J, Spitzer RL, Fleis JL ve ark (1976) The global assessment scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*, 33:776-771.
- Endicott J, Nee J, Harrison W ve ark (1993) Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire: a new measure. *Psychopharmacology Bulletin*, 29:321-326.
- Fenning S, Bromer EJ, Karant MT ve ark (1996) Mood-congruent versus mood-incongruent psychotic symptoms in first-admission patients with affective disorder. *J Affect Disord*, 37:23-29.
- 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, Harrow M (1999) Poor-outcome bipolar disorders. *Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome*, Goldberg JF, Harrow M (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press Inc, s. 1-19.
- Goldberg JF, Keck PE (1999) Summary of findings on the course and outcome of bipolar disorders. *Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome*, Goldberg JF, Harrow M (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press Inc, s. 275-289.
- Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS ve ark (1990) Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 47:665-671.
- Kaplan İ (1995) Yarı kırsal alanda bir sağlık ocağına başvuran hastalarda ruhsal bozuklukların yetiyitimi ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 6(3): 169-179.
- Keck PE Jr, Mc Elroy SL, Strakowski SM ve ark (1998) 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*, 155:645-652.
- Keller M, Lavori P, Coryell W ve ark (1986) Differential outcome of episodes of illness in bipolar patients. Pure manic, mixed/cycling, and pure depressive. *JAMA*, 255:3138-3142.
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W ve ark (1993) Bipolar I, a five-year prospective follow-up. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 181:238-245.
- Mander AJ (1986) Clinical prediction of outcome and lithium response in bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 11:35-41.
- Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ ve ark (1992) Treatment of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry*, 49:761-768.
- O'Connel RA, Mayo JA, Flatlow L ve ark (1991) Outcome of bipolar disorder on long term treatment with lithium. *Br J Psychiatry*, 159: 123-129.
- Özerdem A, Tunca Z, Kaya N (2001) The relatively good prognosis of bipolar disorders in a Turkish bipolar clinic. *J Affect Disord*, 64: 27-34.
- Saka MC, Uluşahin A, Batur S ve ark (1998) Duygulanım-bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi. Türkçe formu güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9(4):265-268.
- Solomon DA, Ristow R, Keller MB ve ark (1996) Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 153: 1301-1307.
- Spitzer RL, Gibbon M, Endicott J (1976) The Global Assessment Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 33:768.
- Spitzer RL, Endicott J (1978) Schedule for Affective Disorders

and Schizophrenia. New York, Biometric Research, New York State Psychiatric Institute.

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.

Strakowski SM, Keck PE Jr, Mc Elroy SL ve ark (1998) Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 55:49-55.

Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S ve ark (1989) The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA*, 262(7):925-30.

Tohen M, Walternaux CM, Tsuang MT (1990) Outcome in mania: a 4 year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 47:1106-1111.

Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM ve ark (1992) Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry*, 149:1580-1584.

Turvey CL, Coryel WH, Arndt S ve ark (1999a) Polarity sequence, depression and chronicity in bipolar I disorder. *J Nerv Ment Dis*, 187: 181-187.

Turvey CL, Coryel WH, Solomon DA ve ark (1999b) Long-

term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 99: 110-119.

Uluşahin A, Kara S, Batur S ve ark (2000) Duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi: Türkçe formu geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 8(2):100-105.

Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30(6):473-83.

Weissman MM, Bruce ML, Leaf PJ ve ark (1991) Psychiatric disorders in America. L Robins, D Regier (ed) New York, Free Press, s 53-81.

Winokur G, Coryel W, Akiskal HS ve ark (1994) Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatr Scand*, 89:102-110.

Winokur G (1999) Alcoholism in bipolar disorder. *Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome*, Goldberg JF, Harrow M (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press Inc, s. 185-197.

Yazıcı O, Kora K, Üçok A ve ark (1999) Predictors of lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 55:133-142.