

Araştırma / Original article

Düzeltme dönemindeki bipolar bozukluk hastalarının kalıntı belirtilerinin klinik özellikler ve işlevselliğe etkisi

Mustafa CANBAZOĞLU,¹ Cengiz AKKAYA,² Şengül CANGÜR,³ Selçuk KIRLI⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada düzeltme döneminde olan bipolar bozukluk (BB) hastalarının kalıntı belirtilerinin, hastanın sosyodemografik, klinik ve tedavi özellikleriyle ilişkisi ve işlevselliğe etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışma grubunu düzeltme döneminde olan ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan BB hastaları oluşturmuştur. Hastalar kesitsel olarak tek bir görüşme ile değerlendirilmiştir. **Sonuçlar:** Çalışmaya toplam 120 hasta (%54.2 kadın) alınmıştır. Hiç evlenmemiş olanlarda manik kalıntı belirtilerinin, evli ve boşanmış/dul olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Evli olan grubun ise İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGD) puanının, hiç evlenmemiş ve boşanmış/dul olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Çalışmaların İGD puanı işsiz, ev kadını ve emekli olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek çıktı. Depresif kalıntı belirtilerinin ve bozukluğun erken yaşta başlamasının işlevsellik üzerine olumsuz etkisinin daha belirgin olduğu, geçirilen son atağın kalıntı depresif ve buna eşlik eden anksiyete belirtileri üzerine etkisinin bulunduğu, hastaların düzenli hekim izlemesine gelmesini sağlayan nedenlerin daha çok depresif belirtiler ve genel işlevsellik düzeyinin düşüklüğünün olduğu saptanmıştır. Hastaların sadece %23.4'ünün tek bir duygudurum dengeleyici ile izlendiği, %75'inin ise en az iki ilaç kullandığı saptandı, ancak hastaların kullandıkları tedavi ile kalıntı belirtiler ve işlevsellik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. **Tartışma:** BB'nin, psikososyal işlevselliği önemli derecede etkilemesi nedeniyle hastalığın özelliklerini belirlemek, düzenli ve sürekli olarak izlemek ve tedavisini planlamak günümüzde önem kazanmaktadır. Kalıntı belirtilerinin içeriğini belirleyen ve kalıntı belirtilerle birlikte işlevselliğe katkıda bulunan birçok değişken, BB hastalarının homojen bir grup oluşturmalarını ve benzer bir prognoz göstermesini engelleyen etkenlerdendir. Bu bağlamda her BB hastasına özgü farklı bir tedavi stratejisi geliştirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2013;14:228-36)

Anahtar sözcükler: Bipolar bozukluk, kalıntı belirtiler, psikososyal işlevsellik

The effect of residual symptoms on clinical characteristics and functioning of patients with bipolar disorder in remission

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to investigate the relationship between the residual symptoms of patients with bipolar disorder (BD) in remission and their sociodemographic, clinical and treatment-related characteristics and their effect on functioning. **Methods:** The study group consisted of BD patients who were in remission and met the inclusion criteria of the study. The patients were assessed in a single cross-sectional interview. **Results:** A total of 120 patients (54.2% women) were included in the study. Those who never got married had significantly more manic residual symptoms than those who were married and divorced/widowed. The Global Assessment of Functioning (GAF) scores of the married group were significantly higher than those of the patients who never got married and were divorced/widowed. The GAF scores of those employed came out to be signifi-

¹ Uzm.Dr., ² Doç.Dr., ⁴ Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Bursa

³ Yrd.Doç.Dr., Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim ABD, Düzce

Yazışma adresi/Address for correspondence:

Doç.Dr. Cengiz AKKAYA, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, 16059 Görükle/Bursa, Türkiye

E-mail: cakkaya@uludag.edu.tr

Geliş tarihi: 11.10.2012 **Kabul tarihi:** 11.06.2013 **doi:** 10.5455/apd.40630

significantly higher than those of the unemployed, housewives and retired. Depressive residual symptoms and having the disease at a younger age had more prominent negative effects on functioning, the last attack experienced had an impact on the residual depressive symptoms and the accompanying anxiety symptoms, and the reasons that made the patients to come to regular doctor monitoring were mostly depressive symptoms and the decline in general functioning. Only 23.4% of the patients were monitored with a single Mood Stabilizer and 75% of them used at least 2 medications, but no statistically significant relationship was found between the treatment received by the patients and their residual symptoms and functioning. **Conclusion:** Since BD affects psychosocial functioning to a large extent, it is becoming increasingly important today to identify the characteristics of the disease, to monitor patients regularly and continuously, and to plan their treatment. Many variables that determine the nature of residual symptoms and contribute to functioning alongside residual symptoms are factors that prevent BD patients from forming a homogeneous group and demonstrating a similar prognosis. This makes it important to develop a different treatment strategy specific to each BD patient. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2013;14:228-36)

Key words: bipolar disorder, residual symptoms, psychosocial functioning

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) duygudurum atakları ve düzelme dönemleriyle kendini gösteren, kronik gidişli bir bozukluktur. BB hastalarının düzelme dönemlerinde bile işlevsellikte bozulma gösterdikleri saptanmıştır.¹⁻⁴ Belirgin düzelmeye karşın, süren silik hastalık belirtilerine kalıntı belirtiler denmektedir. Düzeltme dönemindeki BB hastalarında kalıntı belirtilerinin varlığı ve bu kalıntı belirtilerin hastalığın gidişi açısından oluşturduğu olumsuzluklar bilinmektedir.⁵⁻⁷ Ayrıca BB'de çeşitli sosyodemografik ve klinik özelliklerin bozukluğun gidişini ve sonlanmasını etkilediği düşünülmektedir.⁸ Kalıntı duygudurum belirtilerinin BB'de işlevsellikteki bozulma üzerine etkisi giderek daha çok ilgi çekmektedir.^{9,10} Literatürdeki ipuçları doğrultusunda,¹⁰⁻¹⁴ bu çalışmanın varsayımı BB'de kalıntı belirtilerin hastanın sosyodemografik, klinik ve tedavi özellikleri ve işlevsellik durumu ile ilişkili olduğu şeklinde kurulmuştur. Bu amaçla, bu çalışma kalıntı duygudurum belirtilerinin, BB hastasının sosyodemografik, klinik ve tedavi özellikleri ile ilişkisini ve işlevselliği üzerine etkisini araştırmayı hedeflemektedir.

YÖNTEM

Denekler

Çalışmaya 18-65 yaşları arasında olan, araştırmanın yönergelerini anlayabilecek, bire bir desteğe gerek duymadan ölçekleri doldurabilecek ve araştırma protokolüne uyum sağlayabilecek zihinsel ve fiziksel yeterliliğe sahip kişiler alındı. Denekler, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. baskısı (DSM-IV-TR)¹⁵ tanı ölçütlerine göre yarı yapılandırılmış bir görüşme sonucunda, BB tanı ölçütlerini

karşılayan ve o an düzelme döneminde olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Polikliniği'nce izlenen hastalar arasından seçildi. BB dışında eşlik eden herhangi bir nörolojik ve tıbbi bozukluğun bulunması dışlama ölçütü olarak belirlendi. Tüm deneklerin yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Hastaların düzelme durumu, 17 maddeli Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği¹⁶ (HAM-D ≤ 7 ve Young Mani Derecelendirme Ölçeği¹⁷ (YMDS) ≤ 8 puan almak olarak belirlenmiştir. Hastaların anksiyete düzeyleri Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A),¹⁸ işlevsellik düzeyinin değerlendirilmesi ise Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği (BBİÖ)¹⁹ ve İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği (İGD)¹⁵ kullanılarak belirlenmiştir. Kalıntı belirti, hastanın düzelme döneminde olmasına rağmen, bu çalışmada kullanılan ölçeklerden aldığı puan olarak tanımlanmıştır. Formlar ve ölçekler, aynı klinisyen tarafından denekler ile kesitsel olarak yapılan tek bir görüşme sırasında ve dosya kayıtlarından yararlanarak doldurulmuştur.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızdaki tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows 13.0 paket programı yardımıyla yapılmıştır. Önce verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplanmış, sonra Shapiro-Wilk testi ile normallik varsayımı sağlanmadığı araştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. Ayrıca sosyodemografik veriler ve kullanılan ilaçlarla ilgili tanımlayıcı istatistikler de sunulmuştur.

SONUÇLAR

Deneklerin sosyodemografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya alınan toplam 120 hastanın 65'i (%54.2) kadındı ve hastaların yaş ortalaması 40.76±12.28 yıl idi. Hastaların %20'si ilkokul, %10.8'i ortaokul, %25'i lise ve %44.2'si yüksek okul mezunuydu. Medeni durum açısından hastaların %30.8'i hiç evlenmemiş, %60.8'i evli ve %8.4'ü boşanmış/dul idi. Hastaların %12.5'inin işsiz, %24.2'sinin ev kadını, %38.3'ünün memur/işçi ve %25'inin emekli olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastaların %14.17'sinde

(s=17) BB <18 ve %29.17'sinde (s=35) ise ≥30 yaşında başlamıştı. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 25.37±8 ve hastalık süresi ortalama 15.39±8.10 yıl idi. Hastalık başlangıcı ile tedavi ve hastaneye yatış arasında geçen ortalama süre sırasıyla, 17.24±54 ve 47.89±77.4 ay olarak bulundu. Hastaneye yatış sayısı ortalama 2.53±2.4 idi. Hastalar ortalama 108.55±89 aydır duygudurum polikliniğimizde izlenmekteydi ve %94.2'inin tanısı bipolar tip-I idi. Çalışmaya alınan hastaların toplam geçirdikleri atak sayısı 8.81±8.3 (manik atak 3.7±3.18, depresif atak 3.8±5, karma atak 0.2±0.78, hipomanik atak 1.07±3.43) olarak bulundu. Hastaların %59.2'sinin ilk geçirdikleri atak mani iken, %35.8'ininki depresyondur. Hastaların %60'ünün son geçirdiği atak mani iken, %30.8'ininki depresyondur. Hastaların yaşı ve hastalık süreciyle ilgili bazı özellikleri ile kalıntı duygudurum belirtileri ve işlevsellik durumu arasındaki korelasyon analizi Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların yaşı ve bozukluk süreciyle ilgili bazı özellikler ile kalıntı belirtiler arasındaki korelasyon testinin sonuçları

| | Hastanın yaşı | Bozukluğun başlangıç yaşı | Hastalığın süresi | Düzenli izlenme süresi | Toplam hastaneye yatış sayısı | Toplam atak sayısı |
|-------|---------------------|---------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------|---------------------|
| YMDÖ | r=-0.354 p<0.001 | r=-0.211 p=0.020 | r=-0.253 p=0.005 | r=-0.199 p=0.029 | r=-0.188 p=0.040 | r=-0.120 p=0.192 |
| HAM-D | r=0.062 p=0.498 | r=-0.132 p=0.152 | r=-0.175 p=0.054 | r=0.232 p=0.011 | r=0.006 p=0.946 | r=0.179 p=0.050 |
| HAM-A | r=-0.019 p=0.841 | r=-0.130 p=0.156 | r=0.080 p=0.388 | r=0.081 p=0.382 | r=0.009 p=0.924 | r=0.073 p=0.430 |

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği; HAM-D: Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği; HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

Hiç evlenmemiş olanlarda manik kalıntı belirtilerinin, evli ve boşanmış/dul olanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Hiç evlenmemiş (%59.5) ve boşanmış/dul olanların (%90) çoğunluğunu ise kadınların oluşturduğu, evli olan grubun İGD puanının, hiç evlenmemiş ve boşanmış/dul olanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Çalışma durumu açısından bakıldığında ise, 'işsiz' olan grubun manik kalıntı belirtilerinin diğerlerine göre anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu ve çalışanların İGD puanının diğerlerinden anlamlı şekilde daha yüksek çıktığı bulundu (Tablo 3).

Hastaların yaşadığı ilk ve son atak tipinin kalıntı

belirtiler ve işlevsellik durumuyla ilişkisine bakıldığında, ilk atak tipinin bu parametreler açısından bir farklılığa neden olmadığı görüldü. Ancak son atak depresyon olan hastaların mani olanlara göre HAM-D (3.2±2.2 vs 2.1±2, p=0.012) ve HAM-A (15.2±12.4 vs 9.1±8.5, p=0.006) ile ölçülen kalıntı belirtiler açısından farklılaştıkları saptandı.

Hastalığın başlangıç yaşına göre hastalar iki gruba ayrıldılar (<18 ve ≥18) ve hastalığı 18 yaşından önce başlayanların, 18 yaş ve üstünde başlayanlara göre daha yüksek HAM-D (3.52±1.97 vs 2.28±2.04, p=0.016) ve HAM-A (18±14.78 vs 10.46±9.09, p=0.045) puanı aldıkları bulundu.

Tablo 2. Hastaların yaşı ve bozukluk süreciyle ilgili bazı özellikler ile işlevsellik durumu arasındaki korelasyon testinin sonuçları

| | Hastanın yaşı | Başlangıç yaşı | Hastalığın süresi | Düzenli izlenme süresi | Toplam yatış sayısı | Toplam atak sayısı |
|--|---------------------|----------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| İGD | r=0.083 p=0.365 | r=0.234** p=0.010 | r=-0.083 p=0.365 | r=-0.190 p=0.037 | r=-0.116 p=0.206 | r=-0.177 p=0.053 |
| Toplam BBIÖ | r=0.034 p=0.715 | r=0.158 p=0.085 | r=-0.083 p=0.367 | r=0.069 p=0.456 | r=-0.006 p=0.946 | r=-0.107 p=0.244 |
| BBIÖ-duygusal işlevsellik | r=0.054 p=0.557 | r=0.024 p=0.799 | r=0.045 p=0.622 | r=0.120 p=0.191 | r=-0.034 p=0.710 | r=-0.024 p=0.797 |
| BBIÖ-zihinsel işlevsellik | r=-0.024 p=0.791 | r=0.087 p=0.342 | r=-0.097 p=0.293 | r=0.002 p=0.982 | r=-0.021 p=0.823 | r=-0.168 p=0.066 |
| BBIÖ-cinsel işlevsellik | r=-0.237 p=0.009 | r=-0.068 p=0.459 | r=-0.227 p=0.013 | r=-0.191 p=0.037 | r=-0.270 p=0.003 | r=-0.263 p=0.004 |
| BBIÖ-damgalanma hissi | r=-0.064 p=0.488 | r=0.200 p=0.028 | r=-0.231 p=0.011 | r=-0.033 p=0.719 | r=0.011 p=0.909 | r=-0.283 p=0.002 |
| BBIÖ-içer kapanıklık | r=0.130 p=0.156 | r=0.160 p=0.081 | r=0.029 p=0.750 | r=0.109 p=0.237 | r=-0.082 p=0.373 | r=0.112 p=0.223 |
| BBIÖ-ev içi ilişkiler | r=0.101 p=0.272 | r=0.166 p=0.071 | r=-0.010 p=0.917 | r=0.147 p=0.110 | r=0.047 p=0.611 | r=-0.016 p=0.860 |
| BBIÖ- arkadaşlarıyla ilişkiler | r=0.145 p=0.114 | r=0.023 p=0.802 | r=0.153 p=0.095 | r=0.229 p=0.012 | r=0.100 p=0.278 | r=0.163 p=0.075 |
| BBIÖ- toplumsal etkinliklere katılım | r=-0.107 p=0.244 | r=-0.076 p=0.411 | r=-0.068 p=0.463 | r=0.083 p=0.365 | r=0.040 p=0.664 | r=-0.055 p=0.554 |
| BBIÖ-ggünlük etkinlikler | r=0.145 p=0.114 | r=0.243 p=0.008 | r=-0.017 p=0.850 | r=0.036 p=0.695 | r=0.078 p=0.396 | r=0.040 p=0.667 |
| BBIÖ-İnisiyatif alma ve potansiyelini kullanabilme | r=0.107 p=0.244 | r=0.187 p=0.040 | r=-0.019 p=0.834 | r=-0.086 p=0.350 | r=0.013 p=0.889 | r=-0.030 p=0.747 |
| BBIÖ-İş | r=0.158 p=0.084 | r=0.096 p=0.296 | r=-0.112 p=0.223 | r=0.075 p=0.415 | r=0.115 p=0.212 | r=0.015 p=0.867 |

İGD=İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği; BBIÖ=Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği

Tedavi özellikleri ile kalıntı belirtilerin ve işlevselliğin ilişkisi

Çalışmaya alınan hastaların kullanmakta oldukları tedaviler ile kalıntı belirtilerinin ve işlevsellik düzeylerinin ilişkisi araştırıldı. Hastalar aldıkları tedavilere göre 10 gruba ayrıldı. İlaçsız izlenen sadece iki kişi (%1.7) vardı ve hastaların %38.3'ü duygudurum dengeleyicisi (DDD) ve antipsikotik (AP) ilaçları birlikte kullanmaktaydı. Hastaların %23.4'ünün tek bir DDD ile izlendiği, geri kalanların %75'nin ise en az iki ilaç kullandığı saptanmıştır. Kullanılan tedavi özellikleri bakımından ilaçsız izlenen (%1.7), lityum ve antiepileptik (AE) kullanan (%3.3) ve sadece herhangi bir AP kullanan (%4.2) hasta gruplarında bulunan olgu sayıları istatistiksel analiz

için yetersiz olduğu için bu gruplar değerlendirme dışında bırakılmıştır. Hastaların kullandıkları tedavi ile kalıntı belirtiler ve işlevsellik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4). Kalıntı belirtilerin hastaların işlevselliği üzerine etkileri ve karşılıklı korelasyonları Tablo 5'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, depresif kalıntı belirtilerin ve hastalığın erken yaşta başlamasının işlevsellik üzerine olumsuz etkisinin daha belirgin olduğu, hastaların düzenli hekim kontrolüne gelmesini sağlayan nedenlerin daha çok depresif belirtiler

Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve bazı klinik özellikleri ile kalıntı belirtiler ve işlevsellik durumu arasındaki ilişki

| | YMDÖ | p | HAM-D | p | HAM-A | p | İGD | p | BBlÖ | p |
|----------------|-----------|-------|-----------|-------|-------------|-------|------------|-------|--------------|-------|
| Eğitim durumu | | 0.345 | | 0.668 | | 0.086 | | 0.488 | | 0.118 |
| İlkokul | 0.5±0.97 | | 2.75±2.17 | | 12.79±10.51 | | 79.79±6.16 | | 105.66±10.71 | |
| Ortaokul | 1.53±2.72 | | 2.61±2.10 | | 12.76±15.25 | | 76.53±8.00 | | 111.92±12.65 | |
| Lise | 1.13±1.71 | | 2.23±2.38 | | 8.56±9.58 | | 80.00±8.73 | | 111.00±14.51 | |
| Yüksekokul | 1.49±2.09 | | 2.41±1.85 | | 12.33±9.2 | | 80.37±8.51 | | 110.66±12.45 | |
| Medeni durumu | | 0.001 | | 0.523 | | 0.813 | | 0.007 | | 0.923 |
| Bekar | 2.18±2.39 | | 2.32±2.29 | | 12.48±12.4 | | 77.18±9.00 | | 108.56±15.54 | |
| Evli | 0.71±1.50 | | 2.46±1.99 | | 10.89±9.24 | | 81.57±7.49 | | 110.45±11.56 | |
| Boşanmış/dul | 1.20±1.54 | | 2.90±1.85 | | 12.70±10.48 | | 76.00±4.59 | | 110.60±9.82 | |
| Çalışma durumu | | 0.004 | | 0.158 | | 0.437 | | 0.043 | | 0.237 |
| İşsiz | 2.20±2.3 | | 2.13±2.41 | | 11.46±14.98 | | 80.33±9.53 | | 111.30±18.07 | |
| Ev kadını | 1.68±2.3 | | 2.93±2.12 | | 14.00±10.97 | | 76.58±7.49 | | 107.24±12.37 | |
| Çalışan | 1.17±1.9 | | 2.02±1.8 | | 10.30±8.75 | | 82.02±7.45 | | 112.00±11.98 | |
| Emekli | 0.30±0.65 | | 2.83±2.15 | | 11.06±9.36 | | 79.06±8.06 | | 108.43±10.9 | |
| Bipolar tipi | | 0.031 | | 0.130 | | 0.318 | | 0.154 | | 0.186 |
| Tip I | 1.28±1.96 | | 2.38±2.05 | | 11.19±10.02 | | 80.00±8.09 | | 110.19±12.86 | |
| Tip II | 0.00±0.00 | | 3.57±2.14 | | 17.00±14.64 | | 75.70±7.31 | | 104.85±9.63 | |

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği; HAM-D: Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği; HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği; İGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği; BBlÖ: Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği

Tablo 4. Tedavi özellikleri ile kalıntı belirtiler ve işlevsellik arasındaki ilişki durumu

| | YMDÖ | p | HAM-D | p | HAM-A | p | İGD | p | BBlÖ | p |
|--------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|-------------|-------|------------|-------|--------------|-------|
| Li (%11.7) | 0.78±1.05 | 0.308 | 2.57±2.27 | 0.477 | 11.42±10.25 | 0.908 | 81.42±4.97 | 0.149 | 113.50±8.33 | 0.414 |
| AE (%11.7) | 1.57±2.02 | | 2.14±2.24 | | 9.00±7.71 | | 80.71±8.51 | | 106.85±17.09 | |
| DDD(Li/AE)+AD(2AD) (%11.7) | 0.28±0.82 | | 3.21±1.80 | | 12.50±8.37 | | 80.00±6.50 | | 109.00±11.90 | |
| Li+AP (AAP/TAP/2AAP) (%15.8) | 1.31±2.42 | | 2.21±1.96 | | 11.78±13.28 | | 78.05±9.62 | | 111.89±11.06 | |
| AE+AP(2AE+1-2AAP/+TAP) (%22.5) | 1.44±2.25 | | 2.07±1.87 | | 10.74±9.74 | | 81.14±7.90 | | 111.51±13.21 | |
| Li+AE+AP (1-2AAP/TAP) (%7.5) | 0.33±0.70 | | 2.88±2.14 | | 8.44±3.67 | | 73.00±6.10 | | 105.00±5.80 | |
| DDD (Li/1-2AE)+AD+AAP (%10) | 1.08±1.56 | | 3.00±2.33 | | 14.33±12.26 | | 79.16±8.48 | | 108.91±9.47 | |

Li: Sadece lityum kullanan; AE: Sadece antiepileptik kullanan; DDD(Li/AE)+AD(2AD): Herhangi bir duygudurum dengeleyici ve bir veya iki antidepresan kullanan; Li+AP(AAP/2AAP/TAP): Lityum ve herhangi bir (bir veya iki atipik veya tipik) antipsikotik kombinasyonu kullanan; AE+AP (2AE+1-2AAP/+TAP): Bir veya iki antiepileptik ve bir veya iki (tipik veya atipik) antipsikotik kombinasyonu kullanan; Li+AE+AP(1-2 AAP/TAP): Lityum, antiepileptik ve herhangi (tipik veya atipik) bir veya iki antipsikotik kombinasyonu kullanan; DDD(Li/1-2AE)+AD+AAP: Duygudurum dengeleyici (lityum veya antiepileptik), antidepresan ve atipik antipsikotik kombinasyonu kullanan

ve genel işlevsellik durumunun düşüklüğünün olduğu saptanmıştır.

Sosyodemografik ve klinik özelliklerin kalıntı belirtiler ve işlevsellik durumu ile ilişkisi

Bu çalışmada hastaların yaşı, izlenme süresi, hastaneye yatış sayısı, bozukluğun süresi ve bozukluğun başlangıç yaşı arttıkça manik kalıntı

belirtilerin anlamlı bir şekilde azaldığı ve hastanın izleme süresi uzadıkça depresif kalıntı belirtilerin ön plana çıktığı bulunmuştur. Hasta olarak geçen süre arttıkça, BB'ye bağımlı veya bağımsız nedenlerle ilişkili olarak, depresyonun klinik tabloda daha baskın bir rol oynadığına işaret eden bu verimiz literatürle uyumludur.^{11,20} Ancak diğer taraftan hastaların düzenli izleme-

Tablo 5. Kalıntı duygu durumu belirtileri ile psikososyal ve toplumsal işlevsellik arasındaki korelasyon testinin sonuçları

| | HAM-D | YMDÖ | HAM-A |
|---|---------------------|----------------------|---------------------|
| İGD | r=-0.645 p<0.001 | r =-0.261 p=0.004 | r=-0.495 p<0.001 |
| Toplam BBIÖ | r=-0.419 p<0.001 | r=-0.069 p=0.454 | r=-0.276 p=0.002 |
| BBIÖ-duygusal işlevsellik | r=-0.227 p=0.012 | r=-0.071 p=0.439 | r=-0.288 p=0.001 |
| BBIÖ-zihinsel işlevsellik | r=-0.314 p<0.001 | r=-0.155 p=0.090 | r=-0.256 p=0.005 |
| BBIÖ-cinsel işlevsellik | r=-0.479 p<0.001 | r=0.001 p=0.999 | r=-0.279 p=0.002 |
| BBIÖ-damgalanma hissi | r=-0.334 p<0.001 | r=-0.092 p=0.317 | r=-0.224 p=0.014 |
| BBIÖ-içer kapanıklık | r=-0.242 p=0.008 | r=-0.074 p=0.421 | r=-0.154 p=0.094 |
| BBIÖ-ev içi ilişkiler | r=-0.061 p=0.507 | r=0.075 p=0.415 | r=0.068 p=0.460 |
| BBIÖ-arkadaşlarıyla ilişkiler | r=-0.212 p=0.020 | r=-0.072 p=0.435 | r=-0.198 p=0.031 |
| BBIÖ-toplumsal etkinliklere katılım | r=-0.222 p=0.015 | r=-0.001 p=0.988 | r=-0.204 p=0.025 |
| BBIÖ-günlük etkinlikler | r=-0.089 p=0.335 | r=-0.023 p=0.804 | r=-0.008 p=0.934 |
| BBIÖ-inisiatif alma ve potansiyelini kullanabilme | r=-0.203 p=0.026 | r=-0.031 p=0.739 | r=-0.049 p=0.594 |
| BBIÖ-iş | r=-0.088 p=0.338 | r=-0.078 p=0.395 | r=-0.110 p=0.233 |

YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı; HAM-D: Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği puanı; HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği puanı; İGD: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi Ölçeği; BBIÖ: Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeği

de uzun süre kalmalarının nedeni, kalıntı depresif belirtiler de olabilir ve bu veri hastaları düzenli olarak izleme gelen özelleşmiş bir duygudurum polikliniğine ait olması nedeniyle tüm BB hastalarını temsil etmiyor olabilir. İGD puanının düzenli izleme süresi arttıkça azalıyor olması da dolaylı olarak bu durum ile ilişkilidir. Düzenli izleme süresi arttıkça YMDÖ kalıntı belirti puanı azalmakta, HAM-D kalıntı belirti puanı artmakta ve işlevsellik düşmektedir. Sonuç olarak hastaların düzenli hekim kontrolüne gelmesini sağlayan etkenlerin daha çok depresif belirtiler ve düşük genel işlevsellik durumu olduğunu söyleyebiliriz.

Bozukluk süresinin, yaşın, hastanın düzenli izlenme süresinin, hastaneye yatış ve geçirilmiş atak sayısının atması ile BBIÖ-cinsel işlevsellik

alt ölçeğinden alınan puanının düştüğünü görmekteyiz. Bu duruma yaşla birlikte gelişen bozukluğa bağlı yıkımın ve uygulanan tedavilerin yol açtığı açıktır.^{11,20} Bozukluğun başlangıç yaşının küçülmesi, ozukluğun uzun sürmesi ve atakların sık olmasının BBIÖ'nin damgalanma hissi ölçek puanını düşürdüğü saptanmıştır. Bu da bize erken yaşta hastalanmış, uzun süredir hasta olan ve birçok atak yaşamış hastaların damgalanma hissini daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu veriyi hastaların, hastalığını kabullenmek için zamana gereksinmesi olduğu şeklinde yorumlayabiliriz. Bozukluk süresinin uzaması ile bozukluğa bağlı yıkımın ve işlev kaybının arttığı bilinmektedir.^{21,22} Ancak bu veriye rağmen bu çalışmada, hastanın hissettiği damgalanma hissini zamanla azaldığının sap-

tanması üzerinde özellikle durulması gerekli bir bulgudur. Bu durumun hastalığı kabullenme ile mi, yoksa artan işlev kaybıyla mı ilişkili olduğunun ileri çalışmalarla incelenmesinin uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Bozukluğun başlangıç yaşı arttıkça İGD, BBİÖ-damgalanma hissi, BBİÖ-günlük etkinlikler ve BBİÖ-inisiyatif alma ve potansiyelini kullanabilme alt ölçek puanları artmaktadır. Bu veri geç başlangıçlı BB hastalarının daha iyi sonlanma gösterdiklerini ve işlevselliğinin daha iyi olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur.^{23,24} Ancak aynı zamanda geç başlangıçlı olan BB hastalarının toplum tarafından damgalandıkları hissini daha yüksek olduğunu da göstermektedir. Bu veri yukarıdaki damgalanma hissi ile ilgili tartışma kapsamında değerlendirilebilir.

Çalışmalar, sık nöbetlerle giden veya belirtilerin sürekli olduğu hastalarda, psikososyal işlevin bozulduğunu göstermektedir.²⁵⁻²⁸ Gitlin ve arkadaşları ise psikososyal işlev düzeyini belirlemede kalıntı belirtilerin atak sıklığına kıyasla daha etkili olduğunu belirtmektedirler.²⁹ Bu çalışmada da toplam atak sayısı ile sadece iki işlevsellik alanında ilişki bulunmasına rağmen kalıntı belirtilerle işlevsellik arasında yoğun bir ilişki bulunduğu dikkati çekmiştir.

Hiç evlenmemiş olanların manik kalıntı belirtileri, evli olan grubun ise psikososyal işlevsellik puanı, anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur. İşsiz olan grubun manik kalıntı belirtileri, çalışanların ise İGD puanı, anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır. Bipolar tipi açısından bakıldığında ise, bipolar-I olanların manik kalıntı belirtilerinin bipolar-II olanlara göre anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur. Evlenmemiş, boşanmış ve ayrı yaşıyor olmak BB'de yüksek risk ile ilişkilidir.^{11,30} Bu durum erken başlangıca bağlı sosyal işlevselliğin kazanılamamasına ve BB seyri evlilikte yüklenmeye bağlı ayrılıklara neden olmasına bağlı olabilir. Evli olan grubun İGD puanının, diğerlerine göre anlamlı bir şekilde daha yüksek çıkması, işlevselliği iyi olanların evlenebildiği veya evliliği sürdürebildiği şeklinde yorumlanabilir. Ancak evli olmanın getirdiği sosyal desteğin de atakları tetikleyen stresörlere karşı koruyucu olabileceği ve dolayısıyla işlevselliğin korunmasına da katkı sağlayabileceği öne edilebilir. Hiç evlenmemiş olanların manik kalıntı belirtilerinin daha yüksek olması da bunu desteklemektedir. Çalışanlar içinde benzer şekilde İGD puanının yüksek ancak manik kalıntı belirtilerinin düşük olarak bulunması benzer şekilde yorumlanabilir. Keza çalışıyor ve

üretiyor olmanın, kişinin kendisine duyduğu güveni artırıyor olması, işlevselliği üzerinde olumlu bir katkı sağlayabilir. Ancak diğer taraftan zaten sonlanması ve işlevselliği daha iyi olan hasta grubunun çalışma olanağı bulabildikleri de doğrudur.

Son atağı depresyon olanların depresif kalıntı belirtilerinin daha yüksek çıktığını görmekteyiz. Bu da depresif belirtilerin daha geç iyileştiğinin bir göstergesi olabilir. Kaya ve arkadaşları da, remisyonunda olan ve son atağı depresyon olan hastaların kalıntı depresif belirtilerinin daha yüksek olduğunu bulmuştur.¹²

Tedavi özellikleri ile kalıntı belirtiler ve işlevselliğin ilişkisi

BB'de remisyon döneminde görülen kalıntı belirtilerin hastalığın sonlanmasını belirlemede önemli rolünün olduğu bilinmektedir.¹³ Bu nedenle tedavi ile kalıntı belirtilerin ilişkisinin araştırılması önemlidir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, BB'nin düzleme dönemlerinde bile tek başına DDD ile izlemenin çoğunlukla olası olmadığını göstermektedir. Keller ve arkadaşlarının çalışması, kalıntı belirtilerle DDD'lerin yetersiz kullanımı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Yazarlar düşük serum lityum düzeyinde izlenen hastaların yarısından fazlasında kalıntı belirtilerin bulunduğunu ve bunun da bir duygudurum atağını tetikleme riskini dört kat artırdığını bildirmiştir.³¹ Gitlin ve arkadaşları ise, yeterli kan düzeyinde ilaç kullanan hastalarda da kalıntı belirtiler tahmin edilenden daha fazla olabileceği üzerinde durmaktadır.²⁹ Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise DDD'nin yeterli miktarda kullanılması ile kullanılmamasının kalıntı belirtiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada yeterli DDD kullanan hastalarda İGD puanı ile değerlendirilen genel işlev düzeyinin kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek düzeyde olduğu, ancak yeti yitimi, yatakta geçirilen gün sayısı ve yaşam kalitesi açısından bir fark bulunmadığı saptanmıştır.³²

Tedavinin işlevsellik düzeyi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, ilaç kan düzeylerinin düzenli olarak izlenmesinin önemi vurgulanmıştır.²⁵ Bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarından biri, DDD kullanan hastalarda ilaç kan düzeylerinin değerlendirmeye alınmamış olmasıdır. DDD'lerin yeterli dozda alınmasına rağmen kalıntı belirtilerin sürmesi, hastalara ek psikotrop ilaç verilmesine neden olmaktadır. Nitekim bu çalışmanın örnekleminin %75'inde DDD dışında ek

ilaç kullanmaktadır. Özer ve arkadaşları, ek ilaç olarak AP kullananlarda, manik belirti puanı daha yüksek olarak saptarken, antidepresan (AD) kullanan hastalarda depresif kalıntı belirti puanının daha yüksek olduğunu saptamıştır. AP kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre daha düşük genel işlev düzeyi ve daha fazla yeti yitimi saptamışlardır.³² AP ilaçların bilinen yan etkileri nedeniyle uzun dönem kullanıldıklarında genel olarak bipolar hastalarda işlevsellik düzeyini olumsuz etkileyebildiği bildirilmiştir.²⁶ O'Connell ve arkadaşları AP ilaç alan hastaların işlev düzeylerinin daha kötü olduğunu ve sık manik döneme giren hastalara daha fazla AP ilaç eklendiğini belirtmiştir.²⁷ Özer ve arkadaşları ise, genel işlev düzeyindeki düşüklüğe ve yeti yitimindeki yüksekliğe AP ilaçların yan etkilerinin değil, değerlendirmenin yapıldığı dönemde hastalara AP ilaç verilmesine temel oluşturan manik belirtilerin neden olduğu sonucuna varmıştır.³² Yine de, birçok BB hastası değişik ilaç kombinasyonları kullanmakta ve hangi ilacın neyi etkilediğini bulmak zorlaşmaktadır. Hastanın ilacının araştırma amacıyla kesilmesi etik olmadığı için BB hastalarla yapılan bu tarz araştırmaların sonuçları, kesin bir yorumda bulunmamıza engeldir. Bu çalışmada da hastaların kullandığı ilaçlarla, kalıntı belirtiler ve işlevsellik açısından bir fark olmadığı bulunmuştur. Ancak kullanılan tedavinin kalıntı belirtiler ve işlevsellik üzerine etkisinin olup olmadığını söyleyebilmek ancak ilaçsız olan hastalar ile yapılacak çalışmalar ile olası olabilir.

Kalıntı belirtilerin hastaların işlevselliği üzerine etkileri

Bipolar hastaların iyileşme dönemlerinde, kalıntı belirtilerden en çok öne çıkanlar sosyal, davranışsal ve nörolojik belirtilere göre duygudurum belirtileridir.¹⁴ Bu belirtiler hastanın işlevini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.^{9,10,33,34} Ancak kalıntı depresif belirtilerin psikososyal işlevsellik üzerine etkisinin kalıntı

manik belirtilere göre çok daha olumsuz olduğu vurgulanmıştır.^{7,35}

Bu çalışmada literatürle uyumlu bir şekilde, kalıntı depresif belirtilerin kalıntı manik belirtilere göre hem toplumsal, hem de psikososyal işlevsellik üzerine olumsuz etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Anksiyete belirtilerinin ise depresif belirtilere eşlik ettiği görülmektedir. Manik kalıntı belirtilerin ise sadece psikososyal işlevsellik (İGD) üzerine olumsuz etkisinin olduğu, ancak bipolar hastaların çeşitli alanlardaki toplumsal işlevselliğini değerlendiren BBIÖ ve alt ölçek puanları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Bu çalışmanın kesitsel bir çalışma olması ve örneklem sayısının görece küçük olması önemli kısıtlılıklarıdır. Hastaların tümü ilaç tedavisi altında olduğu için, ilaçların bulgular üzerine etkisini dışlamak olası olamamıştır. Çalışma bulgularının bu kısıtlılıklar çerçevesinde değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısındayız.

SONUÇ

BB'nin, psikososyal işlevselliği önemli derecede etkilediği için, bozukluğun özelliklerini belirlemek, düzenli ve sürekli olarak izlemek ve tedavisini planlamak günümüzde önem kazanmaktadır. Bu çalışmada depresif veya manik kalıntı belirtilerin toplumsal ve psikososyal işlevsellik üzerine etkisi araştırılmıştır. Her ne kadar bu çalışmada kalıntı depresif belirtiler işlevsellik üzerine daha etkili gibi görünmekteyse de, uzunlamasına izleme çalışmalarıyla işlevsellikteki bozulmanın gelişimi ortaya konmalıdır. Kalıntı belirtilerin içeriğini belirleyen ve kalıntı belirtilerle birlikte işlevselliğe katkıda bulunan birçok değişken, BB hastalarının homojen bir grup oluşturmalarını ve benzer bir sonlanma göstermesini engelleyen etkenlerdendir. Bu açıdan her BB hastasına özgü bir tedavi stratejisi geliştirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-70.
2. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175:246-51.
3. Bauwens F, Pardoën D, Staner L, Dramaix M, Mendlewicz J. Social adjustment and the course of affective illness: a one-year controlled longitudinal study involving bipolar and unipolar outpatients. *Depress Anxiety* 1998;8:50-7.
4. Kesgin E, Erten E, Kurt E, Kocal N, Hariri A, Arysoy O. Subsyndromal symptoms in euthymic bipolar patients and effects on course & treatment. *European Neuropsychopharmacology* 2005;15(Suppl.3):452.

5. Sonino N, Zielenzy M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2647-52.
6. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002;72:209-26.
7. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007;9:114-25.
8. Suppes T, Dennehy EB, Gibbons EW. The longitudinal course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl.9):23-30.
9. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of literature. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:72-89.
10. Kaya E, Aydemir Ö, Selçuki D. Remisyonadaki iki uçlu hastalarda kalıntı duygudurum belirtilerinin bilişsel ve toplumsal işlevsellik üzerine etkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2009;10:124-30.
11. Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A, Wittchen HU. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. T Oral (Çev. Ed.), *Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı*, İstanbul: Sigma Publishing, 2007,p.33-54.
12. Kaya E, Aydemir Ö, Selçuki D. Residual symptoms in bipolar disorder: The effect of the last episode after remission. *Progress in Neuro-Psychophar Biol Psychiatry* 2007;31:1387-92.
13. Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: Pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med* 1999;29:47-61.
14. Keitner GI, Solomon DA, Ryan CE, Miller IW, Mallinger A, Kupfer DJ, et al. Prodromal and residual symptoms in bipolar I disorder. *Compr Psychiatry* 1996;37:362-7.
15. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, DSM-IV-TR. E Köroğlu (Çev. Ed.), Ankara: HYB, 2001.*
16. Aydemir Ö, Deveci A, İçelli İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği Yapılandırılmış Mevsimsel Duygudurum Bozukluğu Versiyonunun güvenilirlik ve geçerliği. *Türkiye'de Psikiyatri* 2006;8:18-21.
17. Karadağ F, Oral ET, Yalçın AF, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13:107-14.
18. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998;8:114-20.
19. Aydemir Ö, Eren İ, Savaş H, Kalkan Oğuzhanolu N, Koçal N, Devrimci Özgüven H, ve ark. Bipolar Bozuklukta İşlevsellik Ölçeğinin Geliştirilmesi, Güvenilirlik ve Geçerliliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2007;18:344-52.
20. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. H Aydın, A Bozkurt (Çev. Ed.), Ankara: Güneş Kitabevi, 2007.
21. Kessing LV, Olsen EW, Mortensen PB, Andersen PK. Dementia in affective disorder: a case register study. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:176-85.
22. Eroğlu MZ, Özpoyraz N. Bipolar bozuklukta koruyucu tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010;2:206-36.
23. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2000;48:458-66.
24. Craney JL, Geller B. A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord* 2003;5:243-56.
25. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:665-71.
26. Zarate CA. Antipsychotic drug side effect issues in bipolar manic patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:52-61.
27. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien BE. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991;159:123-9.
28. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: A longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995;152:379-84.
29. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-40.
30. Winokur G. Is there a common genetic factor in bipolar and unipolar affective disorder. *Compr Psychiatry* 1980;21:460-4.
31. Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Walzer EA, et al. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder: a comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:371-6.
32. Özer KS, Uluşahin A, Kabakçı E. Bipolar hastalarda ataklar arası dönemde tedavi ve gidiş ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;12:111-20.
33. Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A. Chronicity, milder forms and cognitive impairment in bipolar disorder. M Maj, HS Akiskal, JJ Lopez-Ibor, N Satorius (Eds.), *Bipolar Disorder*, West Sussex: John Wiley and Sons, 2002, p.182-4.
34. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum Bozuklukları, İstanbul: CSA Medikal Yayın, 2001, s.1-71.
35. Malhi GS, Cahill CM, Ivanovski B, Lagopoulos J. A neuropsychologic image of bipolar disorder. *Clin Approaches Bipolar Disord* 2006;5:2-13.