

Uzmanlaşmış Bir Merkezde İzlem İki Uçlu Depresyon Belirti Sayısını ve Şiddetini Etkiler mi?

Kürşat Altınbaş¹,
Sinan Gülöksüz²,
Sera Yiğiter², Erhan Kurt³,
E. Timuçin Oral³

¹Uzm. Dr., ²Asist. Dr., ³Doç. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Uzmanlaşmış bir merkezde izlem iki uçlu depresyon belirti sayısını ve şiddetini etkiler mi?

Amaç: İki uçlu bozukluk hastaları, hayatlarının önemli bir bölümünde depresif belirtiler yaşamaktadırlar. Buna karşın, iki uçlu depresyon belirti örüntüsü oldukça az çalışılmıştır. İki uçlu depresif dönemde, hastaların daha çok atipik depresyon belirtileri yaşaması beklenirken, etnokültürel farklılıklar ve düzenli izlem, klinik belirtilerin ortaya çıkış şeklini ve dışavurumunu etkileyebilmektedir. Buradan hareketle, bu çalışmada özelleşmiş bir duyugudurum merkezinde takip edilen iki uçlu hastaların depresif dönemde yaşadıkları belirtilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Raşit Tahsin Duyugudurum Merkezinde iki uçlu bozukluk tanısıyla takip edilmekte olan 144 hastanın en şiddetli depresif dönemine ilişkin belirtileri kaydedilmiştir. Klinik belirtiler yapılandırılmış bir veri formundan ve hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Depresif belirtiler, tanımlayıcı istatistikle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların %10'undan daha azında depresif belirtilerin şiddetli olduğu saptandı. Suçluluk duygusu ve benlik saygısında azalma hastaların yaklaşık yarısında görülmezken (%45,8), aktif (%3,5) ya da pasif (%15,3) intihar fikri yaklaşık beşte bir oranında görülmekteydi. Psikotik belirtilerin görülme oranı ise oldukça düşüktü (%4,2). Ayrıca enerji kaybı ve dikkat-konsantrasyon güçlüğü dışında diğer vejetatif bulgular hastaların yarısından daha çoğunda görülmemekteydi. Tedavide ise, duyugudurum dengeleyici ekleme ya da doz titrasyonu ve terapötik görüşmenin hastaların yaklaşık üçte birinde remisyon için yeterli olduğu saptandı.

Tartışma ve Sonuç: İki uçlu depresyonun, daha şiddetli seyrettiği ve daha sık özkıym girişimiyle ilişkili olduğu bildirilmesine karşın, tüm belirtiler için, şiddetli olan vakaların oranının %10'un altında ve aktif özkıym fikrine sahip vakaların oranının %3,5 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, psikotik bulguların sıklığı %4,2 olarak bulunmuştur. Daha hafif şiddette belirtilerin görülmesi literatürle çelişse de, bu durum hastaların uzmanlaşmış bir birimde takip edilmesi ve belirtilerin şiddetlenmeden müdahale edilmesi ile açıklanabilmektedir. Hastalara daha az farmakolojik tedavi müdahalesinde bulunma ihtiyacı da, aynı nedenden kaynaklanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: İki uçlu depresyon, belirti örüntüsü, özelleşmiş merkez

ABSTRACT

Does follow-up in a specialized center influence symptom profile and severity of bipolar depression?

Introduction: Despite bipolar patients spend up to one third of their lives in depression, the treatment of bipolar depression remains as an understudied area. Although more atypical depressive symptoms are expected to be seen in bipolar depression, ethnocultural differences and regular follow-ups can change the onset and expression of clinical symptoms. Thus, in the present study, we aimed to evaluate the symptoms of depressive bipolar patients who are followed up in a specialized mood disorder unit.

Methods: The most severe depressive symptoms of 144 bipolar patients were followed up using standardized forms in a specialized mood disorder outpatient unit. Obtained data analyzed by descriptive statistics.

Results: It was determined that less than 10% of depressive symptoms were severe. Feelings of guilt and low self-esteem were not detected in nearly half of the patients (45,8%); active (3,5%) or passive (15,3%) suicidal ideation was seen approximately in one-fifth of the patients. The rate of psychotic symptoms was considerably low (4,2%). Beside this, vegetative symptoms other than loss of energy and lack of concentration were not seen in more than half of the patients. Adding a mood stabilizer or titrating the levels and psychotherapeutic interventions were adequate for remission in one-third of the patients.

Discussion: Although previously it was reported bipolar depressive symptoms were severe with higher suicide rates, in less than 10% of patients, depressive symptoms were severe and the rate of active suicidal ideation was 3,5% in our study. Moreover, the rate of psychotic symptoms was found 4,2%. Although occurrence of milder symptoms contradicts with the literature, this can be explained by the follow-up of the patients in a specialized unit and early intervention before symptoms get more severe. Decreased need for pharmacological intervention can also be explained by the same reason.

Key words: Bipolar depression, symptom profile, specialized unit

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Uzm.Dr. Kürşat Altınbaş, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Raşit Tahsin Duyugudurum Merkezi, 34747 Bakırköy, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1106

Elektronik posta adresi / E-mail address:
kursatalinbas@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
28 Şubat 2010 / February 28, 2010

GİRİŞ

İki uçlu bozukluk; tekrarlayan manik, depresif ve karma dönemlerle seyreden kronik seyirli ciddi bir psikiyatrik hastalık olup yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %1-3,5 arasındadır (1,2). İki uçlu hastaların büyük bir kısmına, geçmişteki manik-hipomanik dönemleri saptama güçlüğü nedeniyle, daha önce yanlış tanı konulduğu bildirilmektedir (3,4).

Hastaların yarısından fazlasında ilk hastalık dönemi depresyon olup (5) yaşam boyu depresyonda geçirilen süre maniden 3 kat daha uzundur (6). Judd ve arkadaşları (7), iki uçlu bozukluk tip 1 hastalarının 13 yıllık izleminde, belirtisiz geçirilen haftaların %53 oranında görüldüğünü ve hastaların %90'ının en az bir hafta süre ile depresif belirtiler yaşadığını saptamışlardır.

Ayrıca iki uçlu hastaların, tek uçlu depresyona kıyasla daha fazla tamamlanmış özkıyım girişiminde bulunduğu bildirilmektedir (8). Depresif dönemlerin iki uçlu hastalarda işlevselliğin ve iyilik halinin en güçlü belirleyicisi (9) ve kronik eşik altı depresif belirtilerin işlevsellikteki bozulmanın en güçlü öngörücüsü (10) olduğu göz önünde bulundurulunca, hastalığın depresif döneminin tedavisi daha da önem kazanmaktadır.

İki uçlu ve tek uçlu depresyonun birbirinden farklı olduğu düşünülmesine karşın, halen majör depresyondan ödünç tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Ayrıca maniye kıyasla elimizdeki tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı, depresif dönemin tedavisini güçleştirmektedir (11). İki uçlu depresyonun getirdiği tüm bu ekonomik ve sosyal yüklere rağmen (12), hastalığın belirti örüntüsü oldukça az çalışılmıştır. İki uçlu depresyonda atipik depresif belirtiler daha sık görülmekte ve tek uçlu depresyona göre hastalığın erken başlangıç yaşı, daha kısa ve ağır hastalık dönemleri, ani başlangıç ve bitiş, daha sık görülen mevsimsel özellikler, psikomotor yavaşlık, anergi ve vejetatif bulguların daha belirgin ve ağır olma-

sıyla ayrılabilir (13-15). Buradan hareketle biz de, özelleşmiş bir duygu durum merkezinde düzenli takip edilen iki uçlu hastaların depresif dönemlerinde yaşadığı belirtileri ve uygulanan tedavileri gözden geçirmeyi amaçladık.

YÖNTEM

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi'nde, iki uçlu bozukluk tanısıyla takip edilmekte olan 784 hastanın geriye dönük klinik kayıtları Mart-Haziran 2007 tarihleri arasında incelenmiş, depresif dönem yaşayan 144 hastanın, duygudurum merkezinde takip edildiği süredeki en şiddetli 144 depresif dönemi istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmiştir. Klinik belirtiler yapılandırılmış özgün bir veri formundan (16) ve hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Depresyon belirtileri özgün veri formunda "yok", "hafif", "orta" ve "ağır" olarak belirtilmiş ve özkıyım düşüncesi ise aktif-pasif ayrımı yapılarak ayırt edilmiştir. Tüm depresif belirtiler ve tedavi uygulamaları SPSS 16 istatistik programı kullanılarak tanımlayıcı istatistikle değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların büyük kısmı kadınlardan (%70,1) ve iki uçlu bozukluk tip 1 (%92,3) tanı grubundan oluşmuştur. Ortalama hastalık başlangıç yaşının 24,7 ve ortalama hastalık süresinin 15,3 yıl olduğu tesbit edilmiştir. (Tablo 1).

En sık görülen iki depresif belirti, depresif duygudurum (%98,6) ve ilgi-istek kaybı (%93,8) olup enerji kaybı depresif dönemlerin %91'inde görülmüştür. Depresif belirtilerin şiddetine bakıldığında, hafif-orta derecedeki depresif belirtilere daha sık rastlanmıştır. Ayrıca hastaların yarısından fazlasının uyku-iştah bozukluğu (%68,1-%57,6), anksiyete belirtisi (%97,9) ve psi-

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	Min.	Maks.	Ortalama	SS
Yaş (yıl)	18	73	39,64	10,99
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	10	58	24,74	9,38
Hastalık Süresi (yıl)	2	48	15,27	9,32

Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart Sapma

Tablo 2: Depresif belirtilerin dağılımı

Belirti	Yok (%)	Hafif (%)	Orta (%)	Ağır (%)	Toplam (%)
Depresif duygudurum	1,4	34,7	55,6	8,3	98,6
İlgi-istek kaybı	6,2	36,1	47,9	9,7	93,8
Suçluluk	45,1	24,3	25,0	5,6	54,9
Enerji kaybı	9,0	37,5	45,8	7,6	91,0
Dikkat / konsantrasyon bozukluğu	37,5	25,0	29,9	7,6	62,5
Uyku bozukluğu	68,1	17,4	9,7	4,9	31,9
Psikomotor yavaşlama	76,4	13,9	7,6	2,1	23,6
Anksiyete	97,9	1,4		0,7	2,1
İştah bozukluğu	57,6	24,3	12,5	5,6	42,4
Obsesyon	97,9	1,4	0,7		2,1
Hezeyan	95,8	2,8	0,7	0,7	4,2
Varsanı	95,8	1,4	2,1	0,7	4,2

Tablo 3: Özkıym düşünce ya da girişimlerinin dağılımı

Özkıym Düşüncesi	n	%
Yok	94	65,3
Hayat yaşamaya değmez	23	16,0
Pasif özkıym fikirleri	22	15,3
Aktif özkıym fikri veya girişimleri	5	3,5
Toplam	144	100

Tablo 4: En şiddetli depresif dönemde yapılan müdahale

	n	%
Farmakolojik müdahale yok	18	12,5
Duygudurum dengeleyici titrasyonu (1)	27	18,8
Antipsikotik ekleme/doz artırma (2)	13	9,0
Antidepresan ekleme/doz artırma (3)	29	20,1
1+2	21	14,6
1+3	16	11,1
2+3	15	10,4
1+2+3	3	2,1
Hastaneye yatış	2	1,4
Toplam	144	100

komotor yavaşlama (%76,4) yaşamadığı belirlenmiştir. Depresif dönemlerin yalnızca çok küçük bir kısmında obsesyon (%2,1), varsanı ya da hezeyan (%4,2) ile karışılmıştır (Tablo2).

Ayrıca hastaların yarısından daha azının özkıym düşüncesi olduğu ve yalnızca %3,5'inin aktif özkıym girişimi ya da düşüncesi olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

En şiddetli depresif dönemlerin tedavisinde, hastaların yaklaşık üçte birinde hiçbir farmakolojik müdahale yapılmaksızın ya da yalnızca duygudurum dengeleyici titrasyonu ile düzelme sağlandığı, yalnızca 2 hastanın (%1,4) yatırılarak tedaviye gereksinim duyulduğu gözlenmiştir (Tablo 4).

TARTIŞMA

İki uçlu depresyonda, tek uçlu depresyona kıyasla hipersomni veya hiperfaji gibi atipik depresyona ait ve vejetatif belirtilerin daha sık görüldüğü birçok araştırmada bildirilmiştir (17–19). Ayrıca iritabilite (20,21), öfke (22,23), eşik altı karma belirtiler (24) ve psikotik belirtilerin de (19) iki uçlu depresyonla ilişkili olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir.

Uzun süreli bir izlem çalışmasında, erken başlangıçlı belirtilerin, ailede iki uçlu bozukluk öyküsünün ve hipersomni/psikomotor yavaşlama belirtilerinin %98 oranında iki uçlu depresyon için klinik öngörücü olduğu saptanmıştır (25). Bizim araştırmamızda ise, hastaların özelleşmiş bir merkezde takibinden itibaren en şiddetli depresif dönemleri değerlendirilmesine karşın; iki uçlu depresyonda sık görülmesi beklenen uyku bozukluğu (%68,1), psikomotor yavaşlama (%76,4) ve iştah bozukluğu (%57,6) belirtileri, literatürden farklı olarak hastaların yarısından fazlasında görülmemiştir. Bir diğer önemli belirti grubu olan psikotik bulguların da, iki uçlu depresyonda sık görüldüğü bildirilmesinde karşın (13); araştırmamızda psikotik belirtilerin görülme sıklığı oldukça düşük (%4,2) olarak saptanmıştır. Araştırmamızda tesbit ettiğimiz iki uçlu depresif dönem belirtilerinin görülme sıklığının genel literatürle uyum göstermemesinin nedeni olarak, hastaların özelleşmiş bir merkezde yapılan düzenli takiplerinin neticesi olan erken tedavi müdahaleleri gösterilebilir.

Öte yandan, depresif belirtilerin ortaya çıkış biçimi üzerinde, çeşitli etnik ve kültürel özelliklerin etkili olabileceği tartışılmıştır. Ancak Patel ve arkadaşları

yaptıkları araştırmada (26) manik ve psikotik belirtilerin etnik farklılık gösterdiğini belirtmelerine rağmen, depresif belirtiler için benzer bir farklılık ortaya koymamışlardır. Yine de kültürel inanışların ve etnik farklılıkların, belirtilerin ortaya çıkışında göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır (26). Depresif belirtilerin Türkiye ve İngiltere'den örneklem grupları arasındaki farklılığını sorgulayan araştırmanın sonucunda Uluşahin ve arkadaşları (27) ise, İngiltere örnekleminde hastaların daha çok depresyonun çekirdek belirtileri olan duygudurum belirtilerini yaşadığını, oysa Türkiye örnekleminde hastaların daha çok somatik belirti yaşadığını saptadıklarını belirtmişlerdir. Bunun da, kültürel özellikler nedeniyle, depresif belirtilerin dışavurumundaki farklılıktan kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır (27). Bu veriler, araştırmamızda saptadığımız görece düşük suçluluk ve benlik saygısında azalma oranları (%45,8) ile uyumluysen, hastaların yarısından daha azında görülen vejetatif ve somatik belirti oranları ile uyumsuz görünmektedir. Ancak bu durum, ya hastaların özelleşmiş bir birimde takip edilmeye başlandıktan sonraki en şiddetli depresif dönemlerinin değerlendirilmiş olmasıyla ya da hastaların bu birimde düzenli izlemi sırasında katıldıkları psikoterapi gruplarında duygularını dışavurmayı öğrenmeleriyle ilişkilendirilebilir. Ancak araştırmamızda, hastaların duygudurum merkezi öncesi depresyon kayıtlarının standart kayıt formları ile tutulmaması ve bu nedenle geçmiş depresif dönemlerinin değerlendirilememesi kısıtlılık oluşturmaktadır.

Kültürel özellikler nedeniyle farklılık ve literatürle uyumsuzluk gösteren bir diğer bulgu da, özkıyım düşüncesi ve girişimleridir. Özkıyım düşüncesi ve girişiminin sosyal, kültürel, dini özelliklerden etkilenebildiği bilinmektedir (28,29). Araştırmamızda aktif (%3,5) ya da pasif (%15,3) özkıyım düşüncesi hastaların yaklaşık beşte birinde görülmekteydi. Oysa ki, literatürde iki uçlu hastaların yaşamları boyunca ölümcül özkıyım riskinin %25-56 arasında değiştiği bildirilmiştir (30-32). Özkıyım düşünce ve girişim oranlarındaki bu düşüklüğü, hastaların özelleşmiş bir merkezde takip ediliyor olması bir düzeyde açıklasa da, kuşkusuz diğer önemli

neden de, literatürde vurgulandığı üzere, islam ülkelerinde özkıyım girişim oranlarının daha düşük olmasıdır (33).

Bunların yanında, araştırmamızda hastaların depresif dönemlerinin yaklaşık üçte birinin tedavisinde, duygudurum dengeleyici ekleme/doz titrasyonu ve terapötik görüşmenin düzelmeye için yeterli olduğu görüldü. Oysa ki literatüre bakıldığında, iki uçlu depresyon tedavisinin görece az çalışılmışlığı (34) ve günümüzde çoklu ilaç kullanımının yaygınlığı görülmektedir (35,36). Araştırmamızda saptadığımız görece düşük oranlı çoklu ilaç kullanımı; hastaların uzmanlaşmış bir birimde takip edilmesinden, belirtilere şiddetlenme göstermeden müdahale edilmesinden ve bu nedenle, hastalara daha az farmakolojik tedavi müdahalesinde bulunulmasından kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmamızın geriye dönük tasarımı bir kısıtlılık oluştursa da, yapılandırılmış veri formlarından düzenli izlenen hastalara ait verilerin değerlendirilmiş olması bu kısıtlılığı kısmen azaltmaktadır. Araştırmamızın belki de en büyük kısıtlılığı, hastaların duygudurum merkezi öncesi depresif belirti dağılımlarının göz ardı edilmesi olsa da, güncel literatüre kıyasla çoklu ilaç kullanma gereksiniminin daha az ve belirti şiddetlerinin daha düşük olması, özelleşmiş merkezlerde hasta izleminin önemini gözler önüne sermesi açısından oldukça çarpıcıdır.

SONUÇ

İki uçlu duygudurum bozukluğu hastaları, yaşamlarının büyük bir bölümünde depresif belirtiler yaşamakta ve sıklıkla eşik altı depresif belirtiler atlanmaktadır. İki uçlu depresyon tedavisinde halen tek uçlu depresyon tedavisinden sağlanan bilgiler ve tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Özelleşmiş merkezlerin kurulması, hastaların daha düzenli izlenmesini ve belirtiler şiddetlenmeden terapötik müdahalelerin yapılmasına olanak sağlamaktadır. Bu da, hastaların daha nadir olarak çoklu ilaca gereksinim duymasını sağlamakta ve hastalık belirtilerini daha hafif atlatmasını kolaylaştırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
2. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50:143-151.
3. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:161-174.
4. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: A naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:804-808.
5. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:445-457.
6. Thase ME, Sachs GS. Bipolar depression: pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2000;48:558-572.
7. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-537.
8. Raja M, Azzoni A. Suicide attempts: differences between unipolar and bipolar patients and among groups with different lethality risk. *J Affect Disord* 2004; 82:437-442.
9. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:114-123.
10. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101: 374-381.
11. Altınbaş K, Oral ET, Vahip S. İki uçlu depresyon tedavisinde yeni seçenekler. *Türkiye Klinikleri* 2007; 3:30-37.
12. Fajutrao L, Locklear J, Prialux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:3.
13. Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Cooper C, Fraser C, Gordon-Smith K, Hyde S, Farmer A, McGuffin P, Craddock N. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry* 2008;192:388-389.
14. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 2006;163:225-231.
15. Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, Nolen WA, Vieta E, Wittchen HU. ECNP consensus meeting, Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:535-549.
16. Tırpan K, Ozerdem A, Tunca Z, Yazıcı O, Oral ET, Kurt E, Vahip S. A Computerized Registry Program for Bipolar Illness in Turkey. *J Affective Disorders* 2004; 78 (Suppl.1):142.
17. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, Vignoli S, Bemi E. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998; 39:63-71.
18. Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry* 1999; 40:80-83.
19. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:212-216.
20. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS: Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry* 2004;19:85- 90.
21. Deckersbach T, Perlis RH, Frankle WG, Gray SM, Grandin L, Dougherty DD, Nierenberg AA, Sachs GS. Presence of irritability during depressive episodes in bipolar disorder. *CNS Spectr* 2004; 9:227-231.
22. Perlis RH, Smoller JW, Fava M, Rosenbaum JF, Nierenberg AA, Sachs GS. The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004;79:291-295.
23. Mammen OK, Pilkonis PA, Chengappa KN, Kupfer DJ. Anger attacks in bipolar depression: predictors and response to citalopram added to mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 627-633.
24. Benazzi F. Diagnosis of bipolar II disorder: a comparison of structured versus semistructured interviews. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:985-991.
25. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M: Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983; 5:115-128.
26. Patel NC, Delbello MP, Strakowski SM. Ethnic differences in symptom presentation of youths with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:95-99.
27. Uluşahin A, Başoğlu M, Paykel ES. A cross-cultural comparative study of depressive symptoms in British and Turkish clinical samples. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1994;29:31-39.
28. Maharajh HD, Abdool PS. Cultural aspects of suicide. *Scientific World Journal* 2005;5:736-746.
29. Braun KL, Nichols R. Death and dying in four Asian American cultures: a descriptive study. *Death Stud* 1997;21:327-359.
30. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl.9): 47-51.
31. Slama F, Bellivier F, Henry C, Rousseva A, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical sub-group. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1035-1039.
32. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppamaki S, Arvilommi P, Isometsa E. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1456-1462.
33. Lester D. Suicide and islam. *Arch Suicide Res* 2006;10:77-97.
34. Altınbaş K, Oral ET, Vahip S. İki uçlu depresyon ve tedavisi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2005; 18:48-54.
35. Fountoulakis KN. An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23:19-24.
36. Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv* 2008; 59:1175-83.