

Uzun Süreli Sürdürümde Lamotrijin Öncesi ve Sonrası bir karşılaştırma: Kan düzeyinin etkisi

Sermin Kesebir¹, Fisun Akdeniz², Aysun Demir³, Mustafa Bilici¹

ÖZET:

Uzun süreli sürdürümde lamotrijin öncesi ve sonrası bir karşılaştırma: Kan düzeyinin etkisi

Amaç: Bu çalışmanın varsayımı, lamotrijinin, iki uçlu bozukluk-taki etkinliğinin serum düzeyi ile ilişkili olduğudur. Amacımız, lamotrijin kullanan iki uçlu olgularda, lamotrijin öncesi ve sonrası dönemi karşılaştırmak, lamotrijin kan düzeyinin klinik gidiş ile bir ilişkisi olup olmadığını incelemektir.

Yöntem: Bu amaçla lityum, antikonvulzan ya da atipik antipsikotik, herhangi bir duygudurum dengeleyici ile birlikte, en az 2 yıldır lamotrijin kullanan, DSM-IV'e göre, iki uçlu bozukluk tip I tanılı 40 olgu ardışık olarak değerlendirilmiştir. İki uçlu olgular ayaktan tedavi merkezimize olağan kontrolleri sırasında başvuran, çalışmaya katılmayı kabul ederek bilgilendirilmiş onam veren olgulardır. Bu olgularda değerlendirme için iyilik döneminde olma şartı aranmıştır. İki uçlu olgularla tanı görüşmesi SCID-I ile yapılmıştır. SKIP-TURK Duygudurum Bozuklukları Hasta Kayıt ve İzlem Formu'nda koruyucu sağaltım öncesi ve sonrasına ait bölümler, hasta ve hasta yakını ile birlikte doldurulmuştur. İki uçlu olgular lamotrijin kan düzeyi bakılmak üzere kan vermişlerdir.

Bulgular: İki uçlu olgularda lamotrijinle uzun süreli sürdürümün öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, lamotrijin başlandıktan sonra, toplam atak sıklığı ve depresif atak sıklığının azaldığı, atak şiddetinin daha düşük olduğu ($p<0.001$, 0.039 ve 0.04 , sırası ile) ve hızlı başlangıç ve bitiş oranının azaldığı ($p=0.027$) saptanmıştır. Bu değişkenlere göre değerlendirildiğinde, uzun süreli sürdürümde lamotrijine yanıt iki uçlu olgular arasında %77.5 oranındadır. Lamotrijine yanıt veren olgularda lamotrijin kan düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ($3.8\pm 1.9/2.0\pm 1.1$ ug/ml) ($p= 0.005$).

Sonuç: Lamotrijin iki uçlu bozukluğun uzun süreli sürdürüm sağaltımında etkili bir seçenektir, bu etkinliğin kan düzeyi ile ilişkisi, bundan sonraki çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar sözcükler: lamotrijin, iki uçlu bozukluk, kan düzeyi

Journal of Mood Disorders 2013;3(2):47-51

ABSTRACT:

A comparison before and after lamotrigine use in long term continuation treatment: effect of blood level

Objective: The hypothesis of this study is that the efficacy of lamotrigine is related with blood level in bipolar disorder. Our aim is to compare the periods before and after lamotrigine use in cases with bipolar disorder and to investigate whether there has been any relation between lamotrigine blood level and clinical progress or not.

Method: For this aim, 40 consecutive cases diagnosed with bipolar disorder type I according to DSM-IV criteria, using lamotrigine for at least two years in combination with any mood-stabilizing agent such as lithium, anticonvulsants or atypical antipsychotics have been evaluated. The cases who applied to our outpatients' clinic for their routine controls and who additionally accepted to participate to the study and gave informed consent have been included in the study. For the evaluation, being in remission period was set as a criterion for these cases. The interview for confirming the bipolar diagnosis was carried out by using SCID-I. The sections before and after maintenance treatment present in the SKIP-TURK Mood Disorders Diagnosis and Patient Registration Form were filled in together with the patients and their relatives. Blood samples were collected from the cases in order to analyze lamotrigine blood level.

Results: In bipolar cases, when the periods before and after long term maintenance treatment with lamotrigine were compared, it was determined that after using lamotrigine, total episode frequency and depressive episode frequency were decreased, episode severity was less severe ($p<0.001$, 0.039 and 0.04 , respectively) and fast onset and termination ratios were decreased ($p=0.027$). When evaluated according to these variables, in long term maintenance the ratio of treatment response to lamotrigine among bipolar cases was 77.5%. In cases with treatment response to lamotrigine, lamotrigine blood levels were found to be higher ($3.8\pm 1.9/2.0\pm 1.1$ ug/ml) ($p=0.005$).

Conclusion: Lamotrigine is an efficient choice in long-term maintenance treatment of bipolar disorder and the relationship between this efficacy and the blood level should be supported with future studies.

Key words: lamotrigine, bipolar disorder, blood level

Journal of Mood Disorders 2013;3(2):47-51

¹Doç. Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye
²Profesör Dr., Ege Üniversitesi, Psikiyatri AD, İzmir-Türkiye
³Asistan Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Sermin Kesebir, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: serminkesebir@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 30 Temmuz 2012 / July 30, 2012

Bağınıt beyanı:

S.K., F.A., A.D., M.B.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

S.K., F.A., A.D., M.B.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Bir feniltirazin derivesi olan lamotrijin, sodyum ve kalsiyum kanallarında ve presinaptik nöronlarda inhibi-

tör, nöronal membranda stabilize edici özelliindedir (1). İki uçlu depresyonda lamotrijin, yayınlanan 4 çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın sadece ikisinde plaseboda üstün bulunmuştur (2). 5 çalışmanın metanalizinde ise

ağır olgularda plasebodan üstün olacağı belirtilmiştir. İki uçlu depresyonda lamotrijin ekleme ya da birlikte kullanım çalışmalarının sonuçları ise değişkendir. Uzun süreli sürdürümde, 4 geniş, random ve kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre, iki uçlu bozuklukta herhangi bir yeni bir dönem nedeniyle müdahale zamanını, anlamlı olarak geciktirmektedir (3-6). Bu etki depresif dönem için en uzun ve en büyük anlamlılıktadır.

İki uçlu bozuklukta hem akut stabilizasyonda hem de uzun süreli sürdürümde kullanılan diğer antikonvulzanların etkinliği ve yan etki profili, serum düzeyleri ile ilişki göstermektedir (7). Bu çalışmanın varsayımı, sodyum ve kalsiyum kanallarında ve presinaptik nöronlardaki engelleyici aktivitesi ve nöronal membran stabilize edici özelliği ile aynı zamanda bir antikonvulzan olan lamotrijinin, iki uçlu bozuklukta etkinliğinin serum düzeyi ile ilişkili olduğudur. Amacımız, lamotrijin kullanan iki uçlu olgularda, lamotrijin öncesi ve sonrası dönemi karşılaştırmak, lamotrijin kan düzeyinin klinik gidiş ile bir ilişkisi olup olmadığını incelemektir.

YÖNTEM

Örnekleme

Bu amaçla lityum, antikonvulzan ya da atipik antipsikotik, herhangi bir mizaç düzenleyici ile birlikte, en az 2 yıldır lamotrijin kullanan, DSM-IV'e göre, iki uçlu bozukluk tip I tanımlı 40 olgu ardışık olarak değerlendirilmiştir. İki uçlu olgular ayaktan tedavi merkezimize olağan kontrolleri sırasında başvuran, çalışmaya katılmayı kabul ederek bilgilendirilmiş onam veren olgulardır. Bu olgularda değerlendirme için iyilik döneminde olma şartı aranmıştır. 16 erkek, 24 kadın iki uçlu olgunun yaş ortalaması 43.3 ± 11.8 'dir.

Araçlar

SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-Axis I Disorders-SCID-I) (8): DSM- IV eksen 1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu Türkçe örneği.

SKIP-TURK Duygudurum Bozuklukları Tanı ve İzlem Formu (9): Hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, tedaviye başlama yaşı, öyküde fiziksel ve cinsel kötüye kullanım, fiziksel hastalık öyküsü, akademik ve sosyal işlevsellik, premenstrüel sendrom, sigara, alkol ve madde

kullanım öyküsünü; ilk atak tipi, atak öncesi stresör, atak şiddeti, doğum sonrası başlangıç, depresyon alt tipi, psikotik bulgulu dönem, özkıyım girişimi, hastaneye yatış, atak süresi, ne ile düzeldiği; koruyucu sağaltım öncesi ve sonrası toplamda ve her bir dönem için atak sayıları, atak öncesi stresör, atak şiddeti, atak süresi, psikotik bulgulu dönem, özkıyım girişimi, hastaneye yatış, egemen gidiş örüntüsü, mevsimsellik, ani başlangıç ve bitiş, sürengelik (kronisite) ve hızlı döngülülük, kayma, tam düzelme olup olmadığını sorgulamaktadır.

Uygulama

İki uçlu olgularla tanı görüşmesi SCID-I ile yapılmıştır. SKIP-TURK Duygudurum Bozuklukları Hasta Kayıt ve İzlem Formu'nda koruyucu sağaltım öncesi ve sonrasına ait bölümler, hasta ve hasta yakını ile birlikte doldurulmuştur. İki uçlu olgular daha sonra lamotrijin kan düzeyi bakılmak üzere kan vermişlerdir.

Koruyucu sağaltım için önceki mizaç düzenleyicilerin değil, lamotrijinin başlandığı tarih baz alınmıştır. Uzun süreli sürdürümde lamotrijine iyi yanıt ya da kötü yanıt, lamotrijin başlanmadan öncesi ve sonrası için (mirror-image evaluation) (10), şu değişkenlerle değerlendirilmiştir: tüm dönemlerin toplam sayısı için ve her bir dönemin sayısı için atak sıklığı (atak sayısı/yıl), atak şiddeti (hafif, orta, psikotik bulgusuz ağır ve psikotik bulgulu ağır), ortalama atak süresi (ay), hızlı başlangıç ve bitiş (mizaç döneminin tüm ile 1 hafta içerisinde ortaya çıkması ve tüm belirtileri ile 1 hafta içerisinde ortadan kalkması) (11), mevsimsellik, hızlı döngülülük, kayma, tam düzelme, sürengelik, özkıyım ve yatış olup olmadığı.

Lamotrijin başlanmadan öncesinde ve sonrasında bu değişkenler arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak incelenmiştir. Fark bulunan değişkenler için örneklem her bir olgu bazında incelenerek, iki uçlu olgular iyi yanıt veren ve vermeyen olgular olmak üzere ikiye ayrılmıştır. İyi yanıt veren ve vermeyen iki uçlu olgular arasında, iki uçlu bozukluğun klinik özellikleri ve lamotrijin kan düzeyi karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte etik kurullar faaliyet göstermediğinden, gerekli izin, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Komisyonundan alınmış, lamotrijin kan düzeyinin bakımından doğan ücret, Hastane Araştırma Bütçe Fonundan karşılanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin karşılaştırılması t-test (SS/ortalama < 0.3 olduğundan) ile, sınıfsal değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olup tüm testler iki uçludur.

BULGULAR

İki uçlu olgularda lamotrijinle uzun süreli sürdürümün öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, lamotrijin başlandıktan sonra, toplam atak sıklığının ve depresif atak sıklığının azaldığı, atak şiddetinin daha düşük olduğu ($p < 0.001$, 0.039 ve 0.04) ve hızlı başlangıç ve bitiş oranının azaldığı ($p = 0.027$) saptanmıştır (Tablo 1). Bu değişkenlere göre değerlendirildiğinde, uzun süreli sürdürümde

lamotrijine yanıt iki uçlu olgular arasında %77.5 oranındadır.

Lamotrijine yanıt veren olgular, diğerleri ile karşılaştırıldığında, lamotrijine yanıt veren olgularda, lamotrijin başlanmadan önce, ataklar arası düzelmelerin ve depresif atakta antidepresanla düzelmelerin daha sık ($p = 0.03$ ve $p = 0.029$) olduğu, hastalık başlangıç yaşının ve tedaviye başlangıç yaşının daha erken ($p = 0.036$ ve 0.04) olduğu bulunmuştur (Tablo 2). Lamotrijine yanıt veren ve vermeyen olgular, ilk atak tipi ve şiddeti, depresyon alt tipi, psikotik bulgu, doğum sonrası başlangıç, mevsimsellik, aile öyküsü ve atak öncesi stresör olup olmadığı, akademik ve sosyal işlevsellik düzeyi yönünden benzerdir. Lamotrijine yanıt veren olgularda lamotrijin kan düzeyi daha yüksek bulunmuştur ($3.8 \pm 1.9 / 2.0 \pm 1.1$ ug/ml) ($p = 0.005$).

Tablo 1: Lamotrijinle uzun süreli sürdürüm tedavisinin öncesi ve sonrasının karşılaştırılması

	Lamotrijinle		Analiz	
	sürdürüm öncesi (s= 40)	sürdürüm sonrası (s= 40)	t/ χ^2	p
Toplam atak sıklığı	1.7±0.1	0.9±0.1	3.8	< 0.001
Manik atak sıklığı	0.8±0.2	0.6±0.3	0.9	0.512
Depresif atak sıklığı	1.3±0.3	0.5±0.1	2.6	0.039
Karma atak sıklığı	0.3±0	0.2±0.1	0.9	0.538
Atak şiddeti	3.2±0.7	1.2±0.6	2.6	0.040
Atak süresi (ay)	2.8±1.2	1.1±0.5	1.1	0.133
Ani başlangıç ve bitiş (%)	77.5	25	14.631	0.027
Mevsimsellik (%)	12.5	12.5	0.023	0.986
Hızlı döngülülük (%)	12.5	10	0.517	0.775
Kayma (%)	7.5	12.5	0.842	0.653
Düzelme (%)	72.5	77.5	1.035	0.422
Kronisite (%)	27.5	22.5	0.978	0.504
Özkıyım (%)	35	30	1.124	0.397
Hastane yatışı (%)	27.5	22.5	0.951	0.518

Tablo 2: Lamotrijinle uzun süreli sürdürüm tedavisine yanıt veren ve vermeyen olguların karşılaştırılması

	Lamotrijine		Analiz	
	yanıtlı olgular (s= 31)	yanıtız olgular (s= 9)	t/ χ^2	p
Cinsiyet (erkek/kadın), (s)	12/19	4/5	3.125	0.348
Yaş	34.5±3.9	40.1±6.3	0.8	0.321
Eğitim yılı	11.7±5.8	11.2±4.1	0.1	0.648
Başlangıç yaşı	19.2±1.8	25.5±3.2	2.5	0.036
Koruyucu tedavi başlangıç yaşı	20.6±1.8	26.9±2.5	2.5	0.040
Aile öyküsü (%)	14.5	11.1	0.813	0.589
İlk atak öncesi stresör (%)	48.3	44.4	1.078	0.503
İlk atak tipi (mani/depresyon), (%)	45.2/54.8	44.4/55.5	0.712	0.698
Depresyon alt tipi (atipik/melankolik), (%)	42.5/5.2	55.5/11.1	2.401	0.136
Psikotik bulgu (%)	42.5	55.5	4.175	0.096
Postpartum başlangıç (%)	9.6	11.1	1.132	0.471
İlk depresif atakta antidepresanla düzelme (%)	100	77.7	12.482	0.029
Lamotrijin kan düzeyi (ug/ml)	3.8±1.9/	2.0±1.1	3.2	0.005

TARTIŞMA

Bu çalışma iki uçlu bozukluk tip 1 tanılı olgularda lamotrijine yanıt veren ve vermeyen olguları, klinik özellikler ve kan düzeyi yönünden karşılaştıran ilk çalışmadır. Bizim bulgularımıza göre uzun süreli sürdürümde lamotrijine yanıt iki uçlu olgular arasında %77.5 oranındadır.

İki uçlu bozuklukta uzun süreli sürdürüme yanıtın geriye dönük olarak değerlendirildiği, açık, doğal gözlem çalışmasında, uzun süreli sürdürüme tam yanıt (koruyucu tedavi başlandıktan sonra hiç dönem geçirmemek), lityum, valproat, karbamazepin, lamotrijin ve olanzapin ile %30, %13, %0, %11 ve %25 olarak bulunmuştur (12). Bizim iyi yanıt oranlarımızın yüksekliği ile kıyaslamadan önce, Garnham ve arkadaşlarının çalışmasında (12) uzun süreli sürdürümün tekli tedavisi şeklinde olduğu ve tam yanıt ölçütünün, hiç atak geçirmemek şeklinde tanımlandığı gözden kaçırılmamalıdır. Uzun süreli sürdürümde lityumun tek başına başarısız olduğu olgulara eklenen lamotrijinden, geriye dönük yapılan değerlendirmede %29 olgunun yarar gördüğü saptanmıştır (13).

Tedavi yanıtının göstergesi olarak lamotrijinle, toplam atak ve depresif dönem sıklıklarının azalması, önceki uzun süreli sürdürüm çalışmalarından gelen, lamotrijinin, herhangi bir yeni bir dönem nedeniyle ve özellikle depresif atak nedeniyle müdahale zamanını, anlamlı olarak geciktirmesi (3-6) şeklindeki veri ile uyumlu bir bulgudur. 20 iki uçlu olgunun lamotrijin başlandıktan sonraki 18 ayını, öncesi ile karşılaştıran, benzer desenli çalışmalarında Born ve arkadaşları (10), manik, depresif ve karma atak sıklığında azalma ve manik atak süresinde kısalma saptamışlardır. Çalışmamızda depresif ve toplam atak sıklıklarına ek olarak atak şiddetinde ve hızlı başlangıç ve bitiş oranında azalma, çalışmamızda yanıt göstergeleri olarak belirlenmiştir.

Lamotrijine yanıt veren olgular, diğerleri ile karşılaştırıldığında, lamotrijine yanıt veren olgularda, lamotrijin başlanmadan önce, ataklar arası düzelmelerin ve depresif atakta antidepresanla düzelmelerin daha sık olduğu, hastalık başlangıç yaşının ve tedaviye başlangıç yaşının daha erken olduğu bulunmuştur. Dönemler arası düzelmeler ve depresif dönemde antidepresanla düzelmeler, erken başlangıç ve erken tedaviye başlama yaşı, iki uçlu bozuklukta lamotrijine iyi yanıt göstergeleri olarak yorumlanabilir.

Lamotrijine iyi yanıt veren ve vermeyen olgular arasında, ilk atak tipi ve şiddeti, depresyon alt tipi, psikotik bulgu, doğum sonrası başlangıç, mevsimsellik, aile öyküsü ve atak öncesi stresör olup olmadığı, akademik ve sosyal işlevsellik düzeyi yönünden fark gösterilmemiştir.

İki uçlu bozuklukta uzun süreli sürdürüm tedavisine yanıtı değerlendirmenin güçlükleri vardır. Literatürde uzun süreli sürdürüm tedavisine yanıt sıklıkla lityumla çalışılmıştır (14). Çalışmaların pek çoğu, bizim çalışmamızda da olduğu gibi, geriye dönük değerlendirmenin kısıtlılığını taşımaktadır. Bu kısıtlılık hastalık öyküsünün, yaşam çizelgesi kullanılarak ve yaşam çizelgesinin hasta ve iki hasta yakınının bilgisine başvurarak doldurulması ile aşılmaya çalışılmıştır. Bir diğer önemli kısıtlılık ise, uzun süreli tedavi yanıtını değerlendirebilecek, üzerinde uzlaşmış araçların bulunmayışı ve çalışma deseninin belirlenememişliğidir (15). Uzun süreli tedavi yanıtı literatürde sıklıkla dönem sıklığı ve iyi geçirilen süre ile değerlendirilmektedir. Bazı çalışmalarda ise uzun süreli sürdürüme tam yanıt, atak geçirmemek; kısmi yanıt, atak sıklığında %50 azalma ve bunun da olmadığı, yanıtsızlık şeklinde değerlendirilmiştir (16). Bu çalışmada kullanılan ve lamotrijinin uzun süreli tedaviye eklendiği tarihin öncesi ve sonrası için yapılan değerlendirmelerin karşılaştırıldığı “mirror-image evaluation” yöntemi, uzun süreli tedavi yanıtını değerlendirmede tercih edilir bir yöntem olarak tanınmaktadır (10). Son olarak, çok sayıda karşılaştırma ile tesadüfi anlamlılık elde etme şansı, bu çalışmada bir kısıtlılık olarak belirtilmelidir. Diğer taraftan lamotrijine yanıt veren ve vermeyen olgular arasında ilaç kan düzeyi açısından elde edilen farkın bu kısıtlılığın üzerinde olduğu düşünülmektedir.

İki uçlu bozuklukta hem akut stabilizasyonda hem de uzun süreli sürdürümde kullanılan diğer antikonvulzanların etkinliği ve yan etki profili, serum düzeyleri ile ilişki göstermektedir (7). Lamotrijin için de benzer bir durumun sözkonusu olabileceği savından hareket ederek planladığımız bu çalışmada, uzun süreli sürdürümde lamotrijine iyi yanıt veren olgularda, lamotrijin dozları diğerleri ile benzer iken, lamotrijin kan düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak lamotrijin iki uçlu bozukluğun uzun süreli sürdürüm tedavisinde etkili bir seçenektir, bu etkinliğin kan düzeyi ile ilişkisi, bundan sonraki çalışmalarla desteklenmelidir.

Kaynaklar:

1. Seo HJ, Chiesa A, Lee SJ, Patkar AA, Han C, Masand PS, Serretti A, Pae CU. Safety and tolerability of lamotrigine: 12 placebo controlled clinical trials and clinical implications. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34:39-47.
2. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of Bipolar Depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials. *Br J Psychiatry*. 2009;194:4-9.
3. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeWaugh-Geiss. A placebo controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1013-24.
4. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smooth TM, DeWaugh-Geiss. A placebo controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic and hypomanic patients with Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:392-400.
5. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, Greene P, Leadbetter R. A pooled analysis of 2 placebo controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance in Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:432-41.
6. McElroy SL, Zarate CA, Cookson J, Suppes T, Huffman RF, Greene P, Ascher J. A 52 week, open label continuation study of lamotrigine in the treatment of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:204-10.
7. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear relation of valproic acid serum concentration to response and optimal serum level for acute mania. *Am J Psychiatry*. 2006;163:272-5.
8. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği 1999.
9. Özerdem A, Yazıcı O, Tunca Z, Mood Disorders Study Group, Psychiatric Association of Turkey and K Tirpan. Establishment of Computerized Registry Program for Bipolar Illness in Turkey: SKİP-TÜRK. *J Affect Disord*. 2004;73:112-24.
10. Born C, Bernhard B, Dittmann S, Seemüller F, Grunze H. Lamotrigine in bipolar disorder: results of a mirror-image evaluation using the NIMH Lifechart-Methodology. *J Affect Disord*. 2009;115:241-5.
11. Hegerl U, Bottner AC, Merql R, Holtschmidt-Taschner B, Seemüller F, Scheunemann W, Schütze M, Grunze H, Henkel V, Angst J, Born C. Speed of onset of depressive episodes: a clinical criterion helpful for separating unipolar from bipolar disorders. *Neuropsychiatr*. 2008;22:92-99.
12. Garnham J, Munro A, Slaney C, Macdougall M, Passmore M, Duffy A, O'Donovan C, Teehan A, Alda M. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *J Affect Disord*. 2007;104:185-90.
13. Ghaemi SN, Schrauwen E, Klugman J, Berv DA, Shirzadi AA, Pardo TB, Goodwin FK. Long-term lamotrigine plus lithium for bipolar disorder: One year outcome. *J Psychiatr Pract*. 2006;12:300-5.
14. Suwalska A, Sobieska M, Rybakowski JK. Serum brain-derived neurotrophic factor in euthymic bipolar patients on prophylactic lithium therapy. *Neuropsychobiology*. 2010;62:229-34.
15. Rohayem J, Baylé JF, Richa S. Predictors of prophylactic response to lithium. *Encephale*. 2008;34:394-9.
16. Pfennig A, Schlattmann P, Alda M, Grof P, Glenn T, Müller-Oerlinghausen B, Suwalska A, Rybakowski J, Willich SN, Bauer M, Berghöfer A. Influence of atypical features on the quality of prophylactic effectiveness of long-term lithium treatment in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2010;12:390-6.