

# Tek ve İkili Duygudurum Dengeleyici ile Koruma Altındaki İki Uçlu Bozukluk Tip 1 Tanılı Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Filiz Dere Yılmaz<sup>1</sup>,  
Kaasım Fatih Yavuz<sup>2</sup>,  
Kürşat Altınbaş<sup>3</sup>,  
Dilek Yeşilbaş Lordoğlu<sup>4</sup>,  
Erhan Kurt<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Asist. Dr., <sup>2</sup>Psikiyatrist, <sup>5</sup>Doç. Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. Psikiyatri Kliniği, İstanbul - Türkiye  
<sup>3</sup>Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Çanakkale - Türkiye  
<sup>4</sup>Psikiyatrist, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul - Türkiye

## ÖZET

Tek ve ikili duygudurum dengeleyici ile koruma altındaki iki uçlu bozukluk tip 1 tanılı hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

**Amaç:** Bu çalışmada İki Uçlu Bozukluk tanısıyla tek bir duygudurum dengeleyici kullanan hastalar ile ikili duygudurum dengeleyici kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile hastalık seyri ve dönem özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** İki Uçlu Bozukluk Tip 1 tanısıyla takip edilen 167 hastanın ayaktan takip dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların 136'sı tek duygudurum dengeleyici ve 31'i çift duygudurum dengeleyici kullanmaktaydı. Grupların sosyodemografik ve klinik özellikleri kayıtlanmış, elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken Ki kare ve t testi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Tek ilaçla koruma tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak kadınlar daha fazlaydı. İkili ilaç kullanan hastaların toplam dönem sayısı ve hastaneye yatış sayısı, tek ilaç kullananlara kıyasla yüksekti. Tek ilaç grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında lityum alan hastaların toplam dönem sayısı ve hastaneye yatış sayısı valproat kullanan hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu.

**Sonuç:** İkili duygudurum dengeleyici ile koruma altındaki hastalarda hastane yatış ve dönem sayısı yüksekliği bu hastaların daha zor tedavi edilen, daha kötü seyirli bir grup olduğuna işaret edebilir. Tek ilaç kullanan hastalarda kadın cinsiyet oranlarının yüksekliği kadınlarda hastalık seyrinin daha iyi olduğuna işaret edebilir. Ancak araştırmamızın kesitsel olması ve görece düşük örneklem sayısı nedeniyle daha fazla yorum yapmak güçleşmektedir. Bu nedenle bu alanda özellikle tek ilaç kullanan hasta sayısının daha fazla olduğu uzunlamasına izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Duygudurum dengeleyici, iki uçlu bozukluk, klinik özellikler

## ABSTRACT

Comparison of sociodemographic and clinical characteristics of bipolar type 1 patients on single or double mood stabilizers treatment

**Objective:** Purpose of the current study is to compare the demographic and clinical characteristics, prognoses and episode characteristics between patients on a single mood stabilizer treatment and those on double mood stabilizer treatment.

**Methods:** The follow-up files of 167 patients who met DSM-IV-TR criteria for bipolar-I disorder were examined retrospectively. Patients were divided into two groups, with 136 patients on a single mood stabilizer and 31 patients on double mood stabilizer treatment. Sociodemographic and clinical characteristics of the groups were evaluated. The data derived from the study were analyzed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0. The data were evaluated with chi-square and t test.

**Results:** The number of women was significantly higher in the single mood stabilizer group. The total number of episodes and hospitalizations were higher in patients on double mood stabilizer treatment compared to the single mood stabilizer group. When comparing within the single medication group, the total number of episodes and hospitalizations in patients using Lithium were significantly lower than in patients on valproat.

**Conclusion:** Patients medicated with double mood stabilizer may be more difficult to treat and have a poorer prognosis than patients medicated with a single mood stabilizer. The number of female patients was greater in the single mood stabilizer group, which may indicate a generally more positive outcome in women. However, this research was cross-sectional and had a relatively low sample size, making it rather difficult to come to a more definite conclusion. Therefore, follow-up studies with a greater number of patients on a single mood stabilizer over an extended period of time are required.

**Keywords:** Mood stabilizer, bipolar disorder, clinical characteristics



Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Asist. Dr. Filiz Dere Yılmaz,  
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı  
ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, 34147 Bakırköy/İstanbul, Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-409-1515/2864

Faks / Fax: +90-212-660-5441

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
dr\_ftz@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
17 Ekim 2014 / October 17, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
18 Aralık 2014 / December 18, 2014

## GİRİŞ

İki Uçlu (İU) bozukluk duygudurumda dalgalanmalarla seyreden, yineleme ve iyileşme dönemlerinin olduğu kronik seyir gösteren bir hastalıktır. İU bozukluğun yapılan araştırmalardaki yaygınlığı %1-3 olarak saptanmıştır (1-3). Hastalıkta intihar oranının yüksek olması, hastalığın önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olması ve bireylerde belirgin yeti yitimine yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (4).

Yapılan çalışmalarda İU bozukluğu bulunan hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla işsizlik oranının yüksek olduğu, büyük bir kısmının hayatları boyunca evlenmediği, boşanma sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (5). Koruyucu tedavi ile yaşam kalitesi ve işlevselliğinde belirgin düzelme sağlanabilmektedir. Bu nedenle hastalığın tedavisinde en az akut dönem tedavisi kadar önemli olan bir diğer basamak da koruyucu tedavilerdir. Depreşme ve yinelemelerin önlenmesi, eşikaltı belirtilerin ortadan kaldırılması ve hastaların hastalık öncesi işlevsellik düzeylerini sürdürmesi koruyucu tedavinin temel hedefleridir (6). Bu amaçla lityum ve bazı antiepileptikler (valproat, karbamazepin, lamotrijin) duygudurum dengeleyici (DDD) olarak kullanılmaktadır (6). Son dönemde bazı atipik antipsikotikler de İU bozukluk koruyucu tedavisinde klinisyenler tarafından tercih edilmeye başlanmıştır (7-10).

Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte lityum; İU bozukluk tedavisinde köşe taşı seçeneklerdendir. Depresif ve manik dönemler üzerindeki olumlu etkisinin düzeneği henüz tam olarak anlaşılmamıştır (11,12). Akut mani tedavisinde lityum monoterapisi uygulanan hastaların %70-80'i tedaviye iyi yanıt verirken; karma dönem, hızlı döngülü seyir, psikotik mani, madde kötüye kullanımı ile birliktelik ve serebral patolojilerin varlığında lityuma yanıt oranı düşer (13). Valproat; antimanik etkisi yanında İU bozuklukta manik dönem sıklığını da azaltmaktadır, etkili kan düzeyi sağlandıktan birkaç gün sonra valproatın antimanik etkisi ortaya çıkmaya başlar (14). Özellikle hızlı döngülü İU bozukluk, karma mani, geç başlangıçlı mani ve organik hastalıkların eşlik ettiği manilerde valproat ortalama %60 oranında etkili olmakla birlikte (15), depresif dönemlerdeki etkisi

manik dönemlerdeki kadar yeterli değildir (16). Literatür valproatın koruyucu etkisinin lityumla karşılaştırılabilecek ölçüde iyi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hemen tüm tedavi kılavuzlarında valproat, lityuma alternatif olarak ilk seçenekte yer almaktadır. Karbamazepinin koruyucu tedavideki etkinliği ise tam olarak netleştirilememiştir. Çapraz çalışmalar da karbamazepinin koruyucu tedavide lityumdan daha az etkili olduğunu göstermiştir (17).

DDD ilaçlardan hangisinin hangi hastada öncelikli tercih edileceği ve hangi hastada birden çok DDD ilaç kullanmaya gereksinim olduğu, halen uzlaşamayan önemli klinik tartışma konularındandır. Bu nedenle İU hastalarda tedavi yanıtını öngörmede sosyodemografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi klinik uygulamada hekimlerin işini kolaylaştıracaktır. Biz de buradan hareketle, tek bir DDD ve ikili DDD ile koruma altındaki hastaların demografik ve klinik özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

## YÖNTEM

Bakırköy Profesör Doktor Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nin (BRSHH), Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi'nde, DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre İU Bozukluk tanısıyla takip edilen ve tedavi görmekte olan yaklaşık 800 hasta çalışmanın evrenini oluşturdu. BRSHH etik kurulunun 13.11.2012 tarih ve B.10.1.TKH.4.34.R.AT.0.01/47894-239 sayılı onayından sonra, en az 1 yıllık hastalık süresi olan, en az 1 yıldır duygudurum dengeleyicisi kullanan, halen remisyonunda olan ve 18 yaş üstü İU I bozukluk tanısı alan 167 hastanın ayaktan takip dosyaları incelenmiştir. Zeka geriliği, eşlik eden alkol ve psikoaktif madde kullanımı, nörolojik hastalıkları olanlar ve izlemlerinde tanı değişikliği olan hastalar araştırmaya alınmamıştır. Hastalar tek DDD kullananlar ve çift DDD kullanan hastalar olarak gruplandırılmıştır. Tek DDD kullananlar Li (n=99), VPA (n=31), karbamazepin (n=6) ve; çift DDD olarak da lityum ve valproik asit (n=31) kullanan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ilaç uyumu son 1 sene içerisinde takip eden doktorlar tarafından değerlendirilmeler ve hastanın kullandığı duygudurum dengeleyicisi ilacın, plazma düzeyinin ard arda 3 veya daha fazla

koruma tedavisi değerinin altında olması durumu dikkate alınarak var ya da yok şeklinde değerlendirilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde), tanımlayıcı verilerin birbirleri arasındaki ilişkilerin bulunmasında Ki-kare testi ve t testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

### Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tek ve ikili DDD ilaç ile koruma altındaki hastaların sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldıklarında; tek DDD kullanan grupta kadın cinsiyet oranları anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.014$ ). Öte yandan hastalar yaş,

ailede hastalık öyküsü, toplam eğitim süresi, medeni ve çalışma durumları açısından benzerdi (Tablo 1).

Tek DDD kullanan hastalarla çift DDD kullanan hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında; hastalık başlangıç yaşı ( $p=0.65$ ), ilk dönem tipi ( $p=0.45$ ), intihar girişim öyküsü ( $p=0.27$ ), ilaç uyumu ( $p=0.39$ ), mevsimsel seyir ( $p=0.48$ ), psikotik özellikli dönem varlığı ( $p=0.15$ ) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak çift DDD ile koruma altındaki hastaların toplam dönem sayısı ( $p=0.001$ ) ve hastaneye yatış sayısı ( $p=0.006$ ) tek DDD kullanan hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

### Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç yaşı ( $p=0.56$ ), ilk dönem tipi ( $p=0.49$ ), intihar girişimi öyküsü ( $p=0.56$ ), ilaç uyumu ( $p=0.54$ ), mevsimsel seyir ( $p=0.61$ ), psikotik özellikli dönem öyküsü ( $p=0.079$ ) ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak VPA ile koruma altındaki hastalarda sadece lityum ile

**Tablo 1: Araştırmaya Katılan Tek Duygudurum Dengeleyicisi ve Çift Duygudurum Dengeleyici Kullanan Hastaların İlaç Türleri ile Demografik Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

	Tek İlaçlar		Çift İlaçlar		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	85	87.6	12	12.4	5.87	0.014*
Erkek	51	72.9	19	27.1		
<b>Medeni durum</b>						
Evli	71	82.6	15	17.4	0.32	0.850
Bekar	48	81.4	11	18.6		
Boşanmış	17	77.3	5	22.7		
<b>Çalışma durumu</b>						
İşsiz	11	78.6	3	21.4	5.53	0.240
Çalışmıyor	10	76.9	3	23.1		
Ev hanımı	49	89.1	6	10.9		
Çalışıyor/öğrenci	60	80.0	15	20.0		
Malulen emekli	6	60.0	4	40.0		
<b>Evde yaşadığı bireyler</b>						
Anne-baba	43	78.2	12	21.8	0.68	0.710
Eş-çocuk	81	83.5	16	16.5		
Çocuk	12	80.0	3	20.0		
<b>Ailede bilinen bipolar hastalık öyküsü</b>						
Yok	65	80.2	16	19.8	0.15	0.430
Var	71	82.6	15	17.4		
		<b>Ort±SS</b>		<b>Ort±SS</b>		
<b>Yaş</b>		40.58±10.87		43.16±9.52		0.230
<b>Eğitim süresi</b>		8.32±4.02		8.68±4.09		0.660

$\chi^2$ : Ki-kare değeri, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, \* $p<0.05$  anlamlı

**Tablo 2: Tek Duygudurum Dengeleyici İlaç Kullananlar ile İki Duygudurum Dengeleyici İlaç Kullanan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

	Tek ilaçlar		Çift ilaçlar		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>İlk dönem tipi</b>						
Mani	75	78.1	21	21.9	2.66	0.450
Depresyon	49	84.5	9	15.5		
Karma	7	100.0	0	0.0		
Hipomani	5	83.3	1	16.7		
<b>İntihar girişiminin olup olmama durumu</b>						
Yok	118	82.5	25	17.5	0.77	0.270
Var	18	75.0	6	25.0		
<b>İlaç uyumunun olup olmama durumu</b>						
Yok	90	80.4	22	19.6	0.26	0.390
Var	46	83.6	9	16.4		
<b>Dönemlerin mevsimsel bir özellik taşıyıp taşımama durumu</b>						
Yok	128	81.0	30	19.0	0.35	0.480
Var	8	88.9	1	11.1		
<b>Dönemlerin psikotik bir özellik taşıyıp taşımama durumu</b>						
Yok	9	100.0	0	0.0	2.17	0.150
Var	127	80.4	31	19.6		
	<b>Ort±SS</b>		<b>Ort±SS</b>			
<b>Hastalığının başlangıç yaşı</b>	23.34±8.69		24.1±7.06			0.650
<b>Toplam dönem sayısı</b>	3.68±2.04		6.03±3.40			<0.001
<b>Hastaneye yatış sayısı</b>	1.77±1.50		3.26±2.76			0.006

$\chi^2$ : Ki-kare değeri, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p<0.05 anlamlı

koruma altındaki hastalara kıyasla toplam hastalık dönem sayısı (p=0.02) ve hastaneye yatış sayısı (p=0.01) anlamlı derecede yüksek bulundu.

## TARTIŞMA

Hastaların ayaktan takip dosyalarının geriye dönük taranması ile yapılmış olan bu çalışmada hastalara ait sosyodemografik özellikler ile klinik özellikler karşılaştırılmıştır. Araştırmamızdaki katılımcıların büyük çoğunluğunu (%51.4) evli ve ev hanımı olan kadın hastalar oluşturmaktadır. İU bozukluğu bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda evli olma durumu düşük, hatta boşanma oranları yüksek saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda ise hastaların büyük çoğunluğunun evli olduğu saptanmıştır. Bu durumun katılımcıların çoğunun kadın olması, hastalığın genellikle evlilik sonrası dönemde ortaya çıkması, ülkemizde aile yapısının bozulmamasına yönelik geleneksel tutum ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Araştırmamızda cinsiyet dışındaki; yaş, eğitim durumu, iş durumu, birlikte yaşadığı bireyler, aile

öyküsünün olup olmaması durumu da dahil olmak üzere sosyodemografik veriler koruma tedavisinin tekli ya da ikili duygudurum dengeleyici grupları arasında farklılık göstermemiştir. Cinsiyet faktörü olarak ise kadın hastaların anlamlı derecede daha fazla tekli koruma tedavisi aldığı saptanmıştır. Altamura ve arkadaşları genel olarak, kadınların erkeklerden daha çok ilaç kullandıklarını saptamışlardır (19). Buna karşılık Masi ve arkadaşları (20) yaptıkları çalışmada yalnız lityum ve lityum dahil bir grup ilaç kullanmış hastaların cinsiyet ve yaşları karşılaştırıldığında; sadece yaş ortalamasının anlamlı düzeyde bir farklılaşma yarattığını saptamışlardır. Levine ve arkadaşları (21) İU bozuklukta reçetelenen ilaç kullanımında yaş, cinsiyet, evlilik ve eğitim düzeyinin önemli etkenler olmadığını saptamıştır. Bu durum kadınlarda hastalık seyrinin daha iyi olabileceğine işaret etse de, örneklemimizin özellikle tek DDD ilaç kullanan gruptaki küçüklüğü daha fazla yorum yapmayı güçleştirmektedir. Araştırmamızdaki bu bulgu ve literatürdeki farklılıklar bu konuda daha fazla araştırma gerektiğini ortaya koymaktadır.

Araştırmamızda sosyodemografik özelliklerin tekli veya ikili duygudurum düzenleyici tedavisi ile ilişkisinin saptanmamış olmasında hastaların çoğunu ev hanımı kadın hastaların oluşturuyor olması; eğitim süre ortalamalarının eşit olması (çoğu ilköğretim mezunu), çalışma durumlarının benzer olmasına bağlı olabilir. Katılımcıların bir çoğunda aile öyküsü bulunmaktaydı ve bazı yapılan çalışmalarda genetik yükünlüğün tedaviye direnç oluşturabileceği, klinik seyiri kötüleştirilebileceği ve ikili koruma gereksinimini arttırabileceği tespit edilmiştir (22). Ancak araştırmamızda benzer bir bulgu saptanmadı. Bu durum, aile öyküsünün ilaç tedavisindeki etkisine dair daha ileri araştırmaların yapılması gerektiğini göstermektedir. Zira, aile öyküsünde yanıt alınmış duygudurum dengeleyicinin öncelikli olarak tercihi, tedaviye direnç durumunda etkili bir yöntem olarak da ele alınabilir.

Araştırmamızın diğer bir bulgusu ikili DDD ile koruma altındaki hastalarda dönem sayısı ve hastaneye yatış sayısının anlamlı derecede yüksek bulunmasıydı. Tekli DDD tedavisine bir ikincisinin eklenmesinin en çok sebebinin hastalık dönemi sırasında tek bir DDD ile tedavide yeterli etkinin sağlanamaması ve dönem sıklığının artmış olması olarak tespit edilmiştir. Saptadığımız bu sonuç Cole ve arkadaşları tarafından saptanan hızlı döngülülüğün tedaviye dirençle ilişkili olduğuna dair bulgularıyla uyumludur (22). Ek olarak, dönem ve hastaneye yatış sayıları lityum kullananlarda, valproik asit

kullananlardan daha düşüktür ve bu bulgu da literatürle uyumludur(23), ancak bu durumun lityum kullanımının koruyucu etkisinden mi yoksa tedaviye daha dirençli tablolarda klinisyenlerin daha fazla valproik asit kullanmayı tercih etmelerinden mi kaynaklandığına dair ileri takip çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Hızlı döngülü, psikotik belirtiler içeren manik dönem tablolarında valproik asit'in daha fazla tercih edilmesine yönelik eğilimler (24) de valproik asit kullanımıyla dönem ve hastaneye yatış sayıları arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Yine çoklu duygudurum düzenleyici kullanımının hastaneye yatış sayılarıyla pozitif yönde ilişkili olduğuna dair bulgularımız da tedaviye direncin klinisyenin polifarmasi yönünde tutum sergilemesinde etkin bir faktör olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çoklu koruma tedavisine geçişte belirgin etkiyi dönem sayısının belirlediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte sosyodemografik verilerin ilaçlar üzerine etkisini değerlendirebilmek için daha fazla hasta sayısı ile prospektif çalışmaların değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızın temel kısıtlılıkları, geriye dönük deseni, hastaların duygudurum dengeleyici ilaçların yanı sıra kullandıkları diğer antipsikotik gibi ilaçların değerlendirmeye alınamaması ve duygudurum dengeleyici ilacın tercih edilme nedeninin kesin değerlendirilememesidir. Bu kısıtlılıkların aşıldığı izlem çalışmaları, tek veya ikili DDD tedavinin tercih edilme basamaklarını anlamaya daha fazla yardımcı olacaktır.

## 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. [\[CrossRef\]](#)
2. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50:143-151. [\[CrossRef\]](#)
3. Szádóczy E, Papp Zs, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 1998; 50:153-162. [\[CrossRef\]](#)
4. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48:445-457. [\[CrossRef\]](#)
5. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7:326-337. [\[CrossRef\]](#)
6. Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl.2):53-56.
7. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vågerö M, Svensson K. A randomized, double blind, placebo controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:111-121. [\[CrossRef\]](#)

8. Suppes T, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Lazarus A. Maintenance treatment in bipolar I disorder with quetiapine concomitant with lithium or divalproex: a placebo controlled randomized multicenter trial (trial 1447C00127). *Bipolar Disord* 2008; 10(Suppl.1):18-24.
9. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109:251-263. **[CrossRef]**
10. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:999-1029. **[CrossRef]**
11. Jefferson JM, Greist JH. Lithium. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*: BJSadock, V Sadock eds. Baltimore, USA, Lippincott William Wilkins, 2000; 2377-2390. **[CrossRef]**
12. Rapoport SI, Basselin M, Kim HW, Rao JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev* 2009; 61:185-209. **[CrossRef]**
13. Schou M. Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:9-13. **[CrossRef]**
14. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:62-68. **[CrossRef]**
15. Emrich HM, Wolf R. Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16:691-701. **[CrossRef]**
16. Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rappaport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:280-283. **[CrossRef]**
17. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:470-478. **[CrossRef]**
18. Coryell W, Scheftner W, Keller MB, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150:720-727. **[CrossRef]**
19. Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord* 2008; 110:135-141. **[CrossRef]**
20. Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Pfanner C, Berloffo S, Pari C, Gagliano A, D'Amico F, Akiskal HS. Pharmacological response in juvenile bipolar disorder subtypes: a naturalistic retrospective examination. *Psychiatry Res* 2010; 177:192-198. **[CrossRef]**
21. Levine J, Chengappa KN, Brar JS, Gershon S, Yablonsky E, Stapf D, Kupfer DJ. Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2:120-130. **[CrossRef]**
22. Cole AJ, Scott J, Ferrier IN, Eccleston D. Patterns of treatment resistance in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88:121-123. **[CrossRef]**
23. Wilhelm S, Schacht A, Minarzyk A, Liebeskind A, Grunze H. Preventing bipolar relapse: Which factors are associated with different mood stabilizer therapy? *Eur Psychiatry* 2007; 22(Suppl.1):262. **[CrossRef]**
24. Yazıcı O, Oral ET. 5. Bölüm Koruyucu Sağaltım, İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Klavuzu: Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F ed. *Türk Psikiyatri Derneği Yayınları*, 2010; 63-83.