

Lityuma Tedavi Yanıtının Klinik, Biyolojik ve Genetik Yordayıcıları

Clinical, Biological and Genetic Predictors of Lithium Treatment Response

Hazan Tomar Bozkurt, Vefa Erbasan, Ümran Eğilmez, Barış Şen, Memduha Aydın, Kürşat Altınbaş

Öz

Lityum, 1800'lü yılların başında İsveçli Arfvedson tarafından keşfedilmiş ve 1950'li yıllarda psikiyatri alanında kullanılmaya başlanmıştır. Yetişkinlerde bipolar tedavisinde ilk sırada gelen bir duygudurum düzenleyici ve altın standart bir tedavi ajanıdır. Ancak, klinik uygulamada bireyler arasında lityum tedavisine yanıt oranları hastaların farklı özellikleri nedeniyle oldukça değişken olup, hangi hastanın lityuma iyi yanıt vereceğini öngörmek çoğunlukla zordur. Lityum tedavi yanıtını öngörmeye klinik bir fenotipi tanımlamaya odaklanılmış gibi durmaktadır. Bu yazıda lityum tedavi yanıtının yordayıcıları ile ilgili araştırmalar gözden geçirilerek; klinik, biyokimyasal, nörogörüntüleme ve genetik yordayıcılar olmak üzere dört başlık altında ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Lityum, bipolar bozukluk, tedavi, yordayıcılar.

Abstract

Lithium was discovered by the Swedish Arfvedson at the beginning of the 1800s and began to be used in psychiatry for the past 1950s. Lithium, as a mood stabilizer, is the gold standard and first choice treatment agent for the treatment of bipolar disorders in adults. However, it is mostly difficult in clinical practice to predict which patient would respond to the treatment with lithium well due to the huge variation in patients' characteristics. Clinicians seem to focus primarily on identifying a clinical phenotype to foresee lithium treatment response. In this article, researches on predictors of the lithium treatment response were reviewed and evaluated in four titles as clinical, biochemical, neuroimaging and genetic predictors.

Key words: Lithium, bipolar disorder, treatment, predictors.

BİPOLAR BOZUKLUK tekrarlayıcı duygudurum dönemleri ile seyreden yaygın bir kronik hastalıktır ve hastaların yaklaşık %80'i ilk duygudurum döneminden sonra ilk iki yıl içerisinde yeni bir hastalık dönemi yaşamaktadır (Goodwin ve Jamison 2007, NICE 2014). Aynı zamanda bu bozuklukta yüksek diğer tıbbi eş tanı oranı, yüksek intihar riski ve erken ölüme genel topluma göre 6-10 kat artış vardır (Hayes ve ark. 2015). Şaşırtıcı olmayan bir şekilde bipolar bozukluk dünya genelinde en şiddetli ilk 10 hastalığın arasında yer almaktadır (Lopez ve Murray 1998, Collins ve ark. 2011). Hastalığın tedavisinde uzun yıllardır kullanılan lityum, 1800'lü yılların başında İsveçli Arfvedson

tarafından keşfedilmiş, ve ardından bazı böbrek hastalıklarının sağaltımında kullanılmıştır. Psikiyatrik hastalıklarda özellikle depresyonun akut ve koruyucu tedavisinde etkin olduğu ilk kez 1886 yılında fark edilmiştir. Psikiyatri alanında ilk kullanımı 1950'lerde başlamış olsa da gerçek anlamda kullanımı 1970'li yıllara kadar uzanmaktadır. 1949 yılında John Cade deney hayvanlarında lityum üratın yüksek dozlarda letarji oluşturduğunu fark etmiş ve sonrasında lityum karbonatın etkin bir antimanik ajan olduğunu saptamıştır (Schou 2001). Sonraki yıllarda lityumun duygodurum üzerindeki düzenleyici etkisi nedeniyle kullanımı giderek yaygınlaşmaya başlamıştır.

Lityumun koruyucu tedavide, tedavisiz ya da yetersiz tedaviye göre depresme ve yinelemeleri, intihar ve erken ölüm oranlarını azalttığı, yanı sıra bilişsel işlevlerde düzelleme sağladığı bildirilmiştir (Sportiche ve ark. 2017). Lityum bipolar bozukluk tedavisinde morbidite ve mortalite üzerine önemli olumlu etkileri dikkate alındığında; klinik uygulamalarda lityum altın standart olarak kabul edilmekte ve plaseboya veya diğer antikonvülan duygodurum düzenleyicilerine göre kutupsallık ne olursa olsun, yineleme oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır (Geddes ve ark. 2004, BALANCE 2010, Severus ve ark. 2014). Lityum, yetişkinlerde bipolar bozuklukta tekrarlayan hastalık dönemlerinden korunmada öncelikli tedavi seçeneğidir (Grof ve Muller-Oerlinghausen 2009, Yatham ve ark. 2013a). Dahası, bipolar bozukluk hastalarında intiharı azaltıcı etkisi olduğu bilinen tek duygodurum düzenleyicidir (Muller-Oerlinghausen ve ark. 1992, Goodwin ve ark. 2003, Cipriani ve ark. 2005, Baldessarini ve Tondo 2008). Özellikle erken dönemde başlanan lityumla tedaviye yanıt olasılığının daha yüksek olabileceği (Kessing ve ark. 2014) ve lityumun nöroprotektif etkileri dikkat çekmektedir (Hajek ve ark. 2013, Pfennig ve ark. 2014, Malhi ve Outhred 2016). Her ne kadar erişkinlerde etkililiği iyi bilirse de çocuk ve ergenlerde lityum tedavisinin etkinliği, tolere edilebilirliği ve kabul edilebilirliği görece daha az çalışılmıştır. Sonuç olarak, kılavuzların ve araştırmaların çoğu erişkin hastalar üzerinde odaklı gibi durmaktadır (Yatham ve ark. 2013b, Fountoulakis ve ark. 2017).

Lityum, duygodurum düzenleyici olarak ilk piyasaya çıkan ilaç olup çok uzun yıllardır kullanılıyor olması nedeniyle, hakkında pek çok araştırma yapılmış ve etkililik-yanı etkisi profiline iyi tanımlanmış olması nedeniyle sağaltım kılavuzlarında koruyucu sağaltım için ilk basamak ilaç olarak önerilmektedir (Tondo ve ark. 2001). Her ne kadar yarım asırdan uzun süredir bipolar bozukluk tedavisinde yaygın olarak kullanılıyor olsa da, terapötik etki mekanizmasıyla ilgili halen kısıtlı bilgiye sahibiz (Malhi ve Outhred 2016). Etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle birlikte lityumun ikinci haberci sistemi üzerinden fosfotidil inositol sisteminde G proteinlerini düzenlediği, inositol monofosfat enziminin engelleyicisi olduğu, protein kinaz C ve glikojen sentetaz kinaz 3'ü engelleyerek büyüme etmenlerini ve nöronal plastisite için gen ekspresyonunu düzenleyici etkisinin olduğu düşünülmektedir (Ünal ve ark. 2013). Özellikle son yıllarda yapılan araştırmalarda lityumun hücre zarı, ikincil haberci moleküller, nörotransmitter sistemi ve hücre çekirdeği üzerinde değişiklikler yaptığı vurgulanmaktadır. Yine de depresif ve manik dönemler üzerindeki olumlu etkisinin düzeneği henüz kesin olarak anlaşılamamıştır (Jefferson ve Greist 2000). Bu nedenle hangi hastanın hangi dönemde lityuma daha iyi ya da kötü yanıt vereceği de belirlenebilmiş değildir. Bu nedenle, lityumun tedavi yanıtının biyolojik yordayıcılarının daha açık bir şekilde tespit edilebilmesi, hangi hastanın lityuma daha iyi yanıt vereceğini ya da hangi hastanın lityuma ilişkin yanıtı yaşayacağını öngörülmesini sağlayarak lityumun reçetelenmesi sırasındaki güveni

de artırabilir (Schulze ve ark. 2010).

Lityum tedavi yanıtına ilişkin ilk bilgiler kişisel klinik deneyimler ve doğal izlem çalışmalarından gelmiştir. Klinisyenler öncelikle klinik bir fenotipi tanımaya odaklanmış gibi durmaktadır (Schulze ve ark. 2010). Bu makalede lityum tedavinin öngörülebilir yordayıcıları ile ilgili bilgiler gözden geçirilerek klinik, biyokimyasal, nörogörüntüleme yöntemleri ve genetik çalışmalar ile elde edilen veriler alt başlıklar halinde ele alınmıştır.

Tablo 1. Lityum yanıtını değerlendirmek için araştırılan biyokimyasal yordayıcılar

Çalışma	Yöntem	Bulgular
Mendels ve Frazer 1973	BB (n=9) MDB (n=4), prospektif çalışma	RBC/plazma lityum oranı daha yüksek olanlarda lityuma yanıt daha iyi
Shapiro ve ark. 1976	BB (n=47)	HLA-A3, HLA-B7 ve HLA-Bw16 ile BB arasında pozitif ilişki; HLA-B8 ile negatif ilişki
Perris ve ark. 1979	Psikotik BB (n=33) Psikotik Unipolar Rekürren Depresyon (n=29) Sikloid Psikoz (n=20)	Lityuma yanıt vermeyenlerde HLA-A3 antijen sıklığı daha fazla
Campbell ve ark. 1984	BB (n=37)	HLA ile duygulanım bozukluğu ilişkisiz
Kato ve ark. 1993	BB (n=8)	Yanıtı öngörmede beyin lityum konsantrasyonu; serum ve RBC konsantrasyonundan daha korele
Kato ve ark. 1994	Manik dönemdeki BB (n=14)	Manik dönemde lityuma yanıt, beyin lityum konsantrasyonu ile daha ilişkili
Kusumi ve ark. 2000	BB (n=24) Melankolik MDB (n=51) Nonmelankolik MDB (n=23), prospektif çalışma	Serotoninle indüklenen kalsiyum yanıtı daha yüksek olan depresif hastaların lityum tedavisine yanıtı iyi, ancak antidepresanlara yanıtı kötü
Gülöksüz ve ark (2012)	Ötümik BB (n=60)	Lityuma kötü yanıt verenlerde, TNF-a seviyeleri belirgin bir şekilde daha yüksek
Debnath ve ark. 2013	BB (n=516) Kontrol grubu(n=161)	HLA-G 14 baz çifti insersiyon/insersiyon genotipi, sağlıklı kontrollere göre BB hastalarında daha düşük

BB, bipolar bozukluk; MDB, major depresif bozukluk; HLA, insan lökosit antijeni; IMPase, inositol monofosfat; TNF-a, tümör nekroz faktör

Klinik Yordayıcılar

Uzun süreli lityum tedavisi sırasında, manik ve depresif atakların yinelenmesine karşı koruyucu sağaltımın etkililiği geriye ve ileriye dönük araştırmalarla değerlendirilmektedir. Tedavi yanıtı kategorik olarak üç başlıkta derecelendirilmektedir: (1) tam yanıtlayıcılar (lityum tedavisi süresince duygudurum dönemi olmayan); (2) kısmi yanıtlayıcılar (lityum öncesine kıyasla dönem sayısında %50 azalma olan); (3) yanıt vermeyenler/kötü yanıt verenler (lityum öncesine kıyasla dönem sayısında %50'den az azalma olan, değişme olmayan veya kötüleşen) (Sportiche ve ark. 2017).

Günümüzde koruyucu tedaviye yanıtı somut olarak ölçen ölçeklerden biri Grof ve arkadaşları (2002) tarafından geliştirilen 'Koruyucu Tedaviyi Değerlendirme Ölçeği'dir

(Alda ölçeği) (Rybakowski ve ark. 2014). Bu ölçek koruyucu sağaltımın hastalık seyri üzerindeki iyileştirici etkisini, klinik faktörleri de hesaba katarak değerlendiren bir ölçektir. A puanı o sırada uygulanan tedavi yanıtını, B puanı ise gözlenen yanıtın uygulanan tedaviye mi yoksa kendiliğinden bir iyiliğe mi bağlı olduğunu gösterir. A puanı koruyucu sağaltım sırasında geçirilen duygudurum dönem sıklığını 0 ile 10 puan üzerinden değerlendirmektedir. B puanı ise 5 maddeden oluşur ve her maddeye verilen yanıtı 0, 1 ya da 2 puan verilir. B1 puanı koruyucu sağaltım öncesi dönem sayısını, B2 puanı dönem sıklığını değerlendirir. B3 puanı koruyucu sağaltımın süresini ölçer. B4 puanı koruyucu ilaca uyumu değerlendirir. B5 puanı ise ek sağaltım kullanımını ve düzelmenin ek sağaltıma bağlı olup olmadığını değerlendirir. B puanı, her alt maddeden alınan puanların toplamıyla saptanır. Ölçeğin toplam puanı A puanından B puanının çıkarılmasıyla hesaplanır. Toplam puan maksimum 10, minimum 0 olabilir. Toplam puan yükseldikçe gözlenen iyiliğin kullanılan koruyucu ilaca bağlı olduğu anlaşılır. A puanının 5'ten fazla olması sağaltıma %50 yanıt verme olarak kabul edilirken toplam puanın 7 ve üstü olması tam yanıt kabul edilmektedir. Yazımızda değerlendirilen birçok çalışmada bu ölçek kullanılmaktadır.

Araştırmalarda lityumun bipolar bozukluk için oldukça etkili bir tedavi olduğu bilinse de, klinik uygulamada bireyler arasında lityum tedavisine yanıt oranları oldukça değişkendir. Rybakowski ve arkadaşları (2001) lityum ile tedavi edilen bireylerin yaklaşık %30'unun mükemmel yanıt verdiğini; örneğin, 10 yıllık bir lityum koruyucu tedavisi süresince duygudurum dönemi olmadığını bildirmişlerdir. Grof ve arkadaşları (2002) ise bu bireylerin birinci derece akrabalarında yanıt oranının daha da artabileceğini belirtmiştir. Öte yandan, klinik uygulamada bipolar bozukluk vakalarının yaklaşık %30'unun lityum tedavisine kısmi yanıt verdiği ve %40'a yakınının tedaviye yanıtızsız olduğu bildirilmiştir (Baldessarini ve Tondo 2000, Garnham ve ark. 2007). Bu bulgular göz önüne alındığında, lityum koruyucu tedavisinde yineleme olan ve olmayan bireylerin kişisel ve klinik özelliklerini belirlenerek lityum tedavisine yanıt öngörülme çalışılmaktadır.

Lityuma iyi yanıtla ilişkili klinik göstergeleri belirlemeye çalışan araştırmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. İdeal yanıtın iyi bilinen iki klinik göstergesi; birinci dereceden akrabalarında lityuma iyi yanıt öyküsü ve hastalığın dönemsel seyrinin dönemler arası düzleme (remisyon) ile seyretmesini içermektedir (Grof ve ark. 2002). Bipolar alt tipi, lityum başlanmadan önceki duygudurum dönemi sayısı, hastalık başlangıç yaşı, ilk hastalık dönemi tipi, hızlı döngülülük, psikiyatrik ve diğer tıbbi eş tanılar ve atipik depresyon gibi özelliklerin varlığı da tedavi yanıtının diğer klinik yordayıcıları arasındadır (Sportiche ve ark. 2017).

Sistematik bir derlemede, 43 çalışma ve 42 klinik değişken değerlendirilmiş ve Kleindienst ve arkadaşları (2005) lityum tedavisine klinik yanıtın sadece beş potansiyel yordayıcısını işaret etmişlerdir. Bunlardan iyi yanıtla ilişkili olanlar hastalık örüntüsünü mani depresyon aralığı (MDA) ile karakterize olması ve geç başlangıç yaşı olarak bildirilmişken, kötü yanıtla ilişkili olanlar; lityum başlanmadan önce hastaneye yatış sayısı, hızlı döngülülük ve hastalık örüntüsünün depresyon mani aralığı (DMA) ile karakterize olması olarak belirtilmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Garnham ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları çalışmada, geçten ziyade erken başlangıç yaşı, dönemsel hastalık kalıplarına sahip olma (MDA ya da DMA arasında fark yok) ve bipolar bozukluk tip 1 için tanı ölçütlerini karşılamanın daha iyi yanıtla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Pfennig ve arkadaşları (2010) ise, lityum ile tedavi

edilen hastalarda yineleme olasılığını; duyguduruma uyumsuz psikotik bulgular, kalıntı belirtiler ve hızlı döngülülük ile pozitif olarak ilişkili bulmuştur. Kessing ve arkadaşları (2011), psikiyatri kliniğinde yatışların azlığı, baskın manik kutupluluk ve somatik eş tanının azlığıyla lityum tedavisine iyi yanıt arasında ilişki olduğunu belirtmiştir.

Sportiche ve arkadaşlarının (2017) yaptığı güncel bağımsız bir çalışmada en az 6 aydır lityum tedavisi alan bipolar bozukluk tanılı 300 hastada, 'lityum tedavi yanıt ölçeği' kullanılarak karakterize edilen üç yanıt grubu (tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtızsızlık) ile ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada daha önce belirtilmiş olan lityum yanıt yordayıcılarından sadece üç klinik faktör, önceden tanımlanmış üç yanıt grubu arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Bunlardan, bipolar bozukluk tip 1 pozitif aile öyküsü iyi yanıt göstergesi ile ilişkili, karma dönem ve alkol kullanım bozukluğu öyküsü ise kötü yanıt göstergesi ile ilişkili bulunmuştur. Dikkat çeken diğer bir durum ise, bipolar bozukluk tip 1 pozitif aile öyküsü iyileştirmeyi kolaylaştıran bir faktör iken, bipolar bozukluk tip 2 pozitif aile öyküsünün aksi yönde bir eğilim gösterdiği'dir. Çalışmada başlangıç yaşı, lityum öncesinde hastalık süresi, klinik özellikleri (bipolar alt tip, başlangıç kutbu, mevsimsellik, hızlı döngülülük, psikotik bulgular, intihar girişimleri) veya diğer psikiyatrik eş tanılar (anksiyete bozukluğu veya madde kullanım bozukluğu) ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Biyokimyasal Yordayıcılar

Lityumun etkinliğini göstermede ve yanıtını öngörmeye bazı biyokimyasal faktörler kullanılabilir (Tablo 1'de özetlenmiştir). Bunlardan bazıları/birkaçı, farklı yazarlar tarafından makalelerinde bildirilmiş ve kabul görmüştür (Rohayem ve ark. 2008). Örneğin, kırmızı kan hücresindeki (RBC) lityum düzeylerinin serumdaki lityum düzeylerine kıyasla daha yüksek olmasının lityum tedavisine daha iyi yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İlk olarak, Mendels ve Frazer (1973) lityum tedavisine yanıt veren depresyondaki hastaların, yanıt vermeyenlere göre RBC/plazma lityum oranlarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak daha sonra daha büyük bir örneklemede aynı sonuca ulaşmadıklarını bildirmişlerdir (Frazer ve ark. 1978). Teknolojideki gelişmelerle birlikte beyindeki lityum seviyesinin ölçülmesine olanak sağlayan lityum-7 manyetik rezonans spektroskopisinin (7Li-MRS) çalışmalarda kullanılmasıyla (Renshaw ve Wicklund 1988, Komoroski ve ark. 1990, Kato ve ark. 1992, Sachs ve ark.1995), beyin lityum konsantrasyonlarının, eritrosit lityum konsantrasyonlarına göre serum lityum konsantrasyonları ile daha fazla korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Kato ve ark. 1993). Sonuç olarak, RBC lityum konsantrasyonu ile pozitif lityum yanıtı arasındaki olası ilişki dikkate alındığında, RBC lityum konsantrasyonunun beyin lityum konsantrasyonunu yansıtması açısından iyi bir parametre olduğunu söylemek yanlış olmaz. Yine benzer biçimde, 7Li-MRS kullanan bir çalışma, manik hastalarda, ≥ 0.4 mEq/L'lik bir serum konsantrasyonuna yaklaşık olarak karşılık gelen ≥ 0.2 mEq/L'lik bir beyin lityum konsantrasyonunun; serum konsantrasyonuna göre lityum yanıtını göstermede daha yararlı bir yordayıcı olduğu bildirilmiştir (Kato ve ark. 1994). Bu çalışmalar beyindeki lityum düzeylerinin, plazma lityum seviyelerine göre daha iyi bir yordayıcı olduğu varsayımını desteklemektedir (Ikeda ve Kato 2003). Bunun aksine, lityum profilaksisi ile ilgili olarak, beyin konsantrasyonu ile klinik etkinlik arasındaki korelasyon desteklenmemiştir (Kato ve ark. 1994).

Bildirilen diğer bir biyokimyasal yordayıcı ise insan lökosit antijeni (HLA) olup

hücre zarı yüzeyinde bulunur. Belirli HLA tipleri ile birkaç özgül hastalık arasında bir ilişki olduğuna dair bazı kanıtlar ortaya koyulmuştur (Ryder ve ark. 1974). Psikiyatride ise HLA çalışmaları ilk olarak şizofreni hastalarında yapılmış (Cazzullo ve ark. 1974) ve sonrasında HLA ile bipolar bozukluk arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Ventura ve ark. 1990, Debnath ve ark. 2013). Bipolar bozukluğun HLA-A3, HLA-B7 ve HLA-B16 ile pozitif ve HLA-B8 ile ise negatif bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Shapiro ve ark. 1976, Shapiro ve ark. 1977). Buna karşılık, Beckman ve arkadaşları (1978) duygudurum bozukluğu olan hastalarda B7 antijeninin azalmış sıklığı olduğunu öne sürmüştür. Perris ve arkadaşları ise (1979) HLA-A3 antijen sıklığının, lityuma yanıt veremeyenlerde belirgin olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur. HLA-A3 antijeni pozitifliği ile profilaktik lityum tedavisine kötü yanıt arasındaki bu ilişki diğer araştırmacılar tarafından doğrulanamamıştır (Del Vecchio ve ark. 1981, Maj ve ark. 1984, 1985). Bununla birlikte, daha sonraki çalışmalar da duygudurum bozukluğu ile HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi tekrarlayamamıştır (Targum ve ark. 1979, Johnson ve ark. 1981, Goldin ve ark. 1982, Campbell ve ark. 1984).

1980'lerin başından beri hücre içi kalsiyum sinyal sistemleri ile bipolar bozukluk arasında olası bir ilişki bildirilmiştir (Dubovski ve Franks 1983, Yamawaki ve ark. 1998). Lityumun esas olarak inositol monofosfatı (IMPase) inhibe ederek hücre içi kalsiyum sinyalini etkilediği belirtilmiştir (Meltzer 1986, Berridge 1989). Buradan hareketle, IMPase'nin kendiliğinden inhibisyonu ya da daha sonra IMPase gen ekspresyonunun down regülasyonu, bipolar bozukluk tedavisinde lityumun klinik etkinliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Atack ve ark. 1995, Shaldubina ve ark. 2001). Bu nedenle, bu parametrelerin bireylerarası değişimi, lityum yanıtının iyi bir yordayıcısı olabilir. Öte yandan, bipolar bozukluğu olan hastalardan türetilen transforme lenfoblastoid hücre dizilerinde daha yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonları (Emamghoreishi ve Schlichter 1997) ve daha düşük IMPase mRNA (Nemanov ve ark. 1999) ekspresyon seviyeleri bildirilmiştir. Yoon ve arkadaşları (2001) bipolar I bozukluğu olan kişilerde hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ile IMPase mRNA ekspresyonu arasındaki ilişkiyi incelediklerinde; bipolar I bozukluğu olan erkek hastalardan alınan hücre dizilerinde, IMPase2 mRNA düzeyleri ile kalsiyum konsantrasyonları arasında belirgin bir negatif bağlantı saptamışlardır.

Benzer biçimde, Kusumi ve meslektaşları ise serotoninin indüklediği trombosit hücre içi kalsiyum mobilizasyonunu inceledikleri araştırmaların sonucunda (Kusumi ve ark. 1994, 2000, Suzuki ve ark. 2001), serotoninin neden olduğu trombosit hücre içi kalsiyum mobilizasyonunun bipolar bozukluk'ye özgü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Başlangıçta, serotoninin indüklediği yüksek kalsiyum yanıtının; sadece bipolar depresyonlu ilaçsız hastalarda değil, melankolik majör depresyonlu hastalarda da anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Kusumi ve ark. 1994). Serotoninin indüklediği kalsiyum yanıtı daha yüksek olan depresif hastaların; lityum tedavisine iyi yanıt verdiğini, ancak antidepresanlara yanıtının kötü olduğunu öne sürmüşlerdir (Kusumi ve ark. 2000). Ancak, hasta grupları ve sağlıklı kontroller arasında bazal hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir.

Son zamanlarda inflamasyonun bipolar bozukluktaki rolü umut verici bir mekanizma olarak ortaya çıkmıştır. Sitokinlerin de nöromodülasyondaki etkisinin keşfedilmesiyle duygudurum bozukluklarında sitokinlerin rolüne odaklanılmaya başlanmıştır. Pro-inflamatuar bir sitokin olan tümör nekroz faktör alfa (TNF-a) da bu sitokinlerden

birisidir. Gülöksüz ve arkadaşları (2012) lityum tedavisi alan 60 ötimik bipolar bozukluk hastanın kan TNF-a seviyelerini ölçmüşler ve hastaların lityum tedavisine yanıtlarını Alda ölçeği kullanarak; iyi, kısmi ve kötü yanıt olarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, lityuma iyi yanıt verenlerle kıyaslandığında; lityuma kötü yanıt veren hastaların, kan TNF-a seviyelerinin belirgin bir şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Özetle; çalışmalar, bipolar bozuklukta hücre içi kalsiyum sinyali ile lityum yanıtı arasında ilişki olabileceğine işaret etmektedir. Özellikle düşük IMPase mRNA düzeyleri ve serotonin ile indüklenen yüksek kalsiyum mobilizasyonu lityum yanıtının biyolojik yordayıcıları olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın, bazal hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun lityum tepkisinin iyi bir yordayıcısı olup olmayacağı hâlâ tartışmalıdır. Daha düşük seviyedeki IMPase mRNA düzeyleri, beyaz cevher hiperintensitesi, düşük beyin intraselüler pH'si, artmış kalsiyum yanıtı ve fosfolipaz C gama1-5 tekrarlaması gibi lityum yanıtının olası biyolojik yordayıcıların çoğunun aynı zamanda bipolar bozukluğun ortaya çıkışında risk faktörleri olması da dikkat çekicidir (Swayze ve ark. 1990, Altshuler ve ark. 1995, Kato ve ark. 1998, Suzuki ve ark. 2001). Yapılan çalışmalar sonucunda lityum tedavisine iyi cevap veren bipolar bozukluğun belirli bir nörobiyolojik temeli olduğuna dair çeşitli bulgular edinilmiş, ancak bu bulguların doğrulanması için daha fazla kanıt gerekmektedir. Nitekim, lityum tedavisine direncin nörobiyolojik temeli halen tartışmalıdır.

Nörogörüntüleme Yordayıcıları

Bipolar bozukluk duygudurumu düzenleyen beyin devrelerindeki nöroanatomik, nörokimyasal ve fonksiyonel anormalliklerle ilişkili görünmektedir. Beyin görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgiler, bipolar bozukluk'nin altında yatan beyin mekanizmalarının yanı sıra lityumun terapötik etkisinin incelenmesine de olanak sağlamaktadır. Beyin görüntüleme çalışmaları, lityumun bipolar bozukluk olan hastalarda beyinde farklı fonksiyonel ve nörokimyasal değişiklikler yaptığını bildirmiştir (Silverstone ve ark. 2003). Yapılan çalışmalarda lityum tedavisi, genel olarak gri cevher ve özellikle de hipokampus gibi beyin bölgeleri (Yucel ve ark. 2007, Foland ve ark. 2008) ve amigdala (Foland ve ark. 2008, Usher ve ark. 2010) hacimlerinin artması ile ilişkilendirilmiştir (Moore ve ark. 2000).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile yapılan araştırmalarda, bipolar hastalarda lityum tedavisi ile artmış amigdala ve hipokampal hacim olduğu bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda beyindeki hacim artışının lityumun ozmotik etkisine ve görüntüleme tekniklerindeki sinyal değişimi üzerine olan etkilerine bağlı olduğu öne sürülmüştür. Cousins ve arkadaşları (2013) lityumun, biyolojik etkileri yanı sıra atom düzeyindeki etkilerinin de katkısıyla manyetik rezonans sinyalinin yoğunluğunu doğrudan etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu nedenle hacimsel bulguların, lityum nedeniyle değişen görüntü kontrastı dolayısıyla artifaktik olmasının mümkün olduğunu bildirmişlerdir. Lityuma bağlı potansiyel gri madde değişimlerinin altında yatan faktörler henüz belirsiz olmakla birlikte bu değişimlerin lityumun manyetik rezonans görüntüleme (MR) T1 relaksasyon süresini kısaltmasına bağlı olabileceği öne sürülmektedir (Cousins ve ark. 2013). Ancak lityum ile beyinde toplam hacim değişikliği olmaksızın bölgesel hacim değişikliği olmasını, lityuma bağlı T1 relaksasyon süresinin kısaltılmasıyla açıklamak epey güç görünmektedir (Vernon ve Hajek 2013). Lyoo ve arkadaşları (2010) gri hacimdeki değişimlerin lityumun karıştırıcı olan ozmotik etkisinden çok nörotrofik

etkisine bağlı olduğunu bildirmiştir. Öte yandan, lityum tedavisi ile artmış N-asetil-aspartat düzeyleri ve kortikal kalınlık arasındaki ilişki ise, lityumun sinaptik yoğunluğu artırdığına ve nöroprotektif olduğuna işaret etmektedir (Curran ve Ravindran 2014).

Lityumun terapötik etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, lityum tedavisinin ikincil haberci sisteminin bir bileşenini oluşturan miyo-inositolün tüketilmesi yoluyla bipolar bozukluk'deki aşırı aktif nöral ağları baskılayabileceği öne sürülmektedir (Tighe ve ark. 2011). Friedman ve arkadaşları (2004), yaptıkları MRS çalışmasında lityum tedavisinin serebral miyo-inositol (mI) düzeylerinde değişiklik yaptığını göstermiştir. Davanzo ve arkadaşları ise (2001), proton MRS kullanılarak cinsiyet ve yaşa uygun kontrollerden elde edilen 11 temel tarama ile lityumla tedavi edilen bipolar bozukluk'li 11 çocuğun mI düzeylerini karşılaştırmış; 1 haftalık tedaviden sonra, lityuma cevap veren hastaların, tedavi öncesi seviyelerine kıyasla anterior singulat mI düzeylerinde azalma olduğunu kaydetmişlerdir. Yapılan çalışmalara rağmen, bugüne kadar olan bulgular, lityumun fosfoinositol döngüsünde yarattığı değişikliklerin, lityuma bağlı klinik yanıt mekanizması üzerinden olduğunu desteklememektedir (Silverstone ve McGrath 2013).

Diğer bir yordayıcı olarak kolin (Cho) önemli bir hücre membranı bileşenidir ve membran işlevinde önemli görevlere sahiptir. MRS ile görselleştirilen kolin piki, serbest kolin olan küçük bir fraksiyon da dahil olmak üzere çeşitli kolin moleküllerini içermektedir ve bipolar bozukluk hastalarında bazal gangliyonda kolin piki artışı bildirilmiştir (Soares ve ark. 1996). Cho konsantrasyonları gri ve beyaz cevher arasında çok az farklılık gösterirken, kreatin-fosfokreatin (Cr-PCr) gri cevherde daha yüksek olduğu için daha fazla gri cevher yüzdesi, daha düşük Cho/ Cr-PCr oranına karşılık gelmektedir (Noworolski ve ark. 1999). Moore ve arkadaşları (2000), bipolar hastalarda sağ anterior singulatta Cho/PCr-Cr oranlarında artış bulmuşlardır. bipolar bozukluk hastalarında, bazı çalışmalarda bildirilen bazal gangliyonda kolin içeren moleküllerin artışı, tedavisiz bireylerde de bulunduğu için lityum tedavisiyle ilişkili görünmemektedir.

Kato ve arkadaşlarının (2000a) yaptığı bir çalışma, MR ile incelenen sınırlı sayıda hastada beyaz cevher hiperintensitesinin lityum yanıtının olumlu yordayıcısı olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak nörolojik bulgular ve lezyonları olan hastaların lityumdan çok antikonvülzanlara daha iyi yanıt verebilecekleri söylenmektedir. Bu bulgu bu yönüyle literatürle uyumlu görünmemektedir. Kato ve arkadaşları (2000b) bir başka çalışmada azalmış hücre içi pH değerinin pozitif lityum yanıtı ile anlamlı derecede, daha yüksek fosfodiesteraz düzeyleri ve daha düşük fosfokreatin düzeylerinin lityum direnci ile ilişkili olma eğiliminde olduğunu saptamışlardır. Bulgularının bipolar bozukluk'de daha önce bildirilen P-MRS bulguları olan hücre içi pH'nın daha düşük değerleri, lityuma daha iyi yanıt verdiği, daha yüksek PDE değerleri ve daha düşük PCr değerlerinin, lityuma daha kötü yanıt ile ilişkili olma eğilimi ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Murashita ve arkadaşları ise (2000), lityuma dirençli bipolar bozuklukta beyin enerji metabolizmasını 31P-MRS'deki fotik uyarım paradigması ile incelemiştir. Lityuma dirençli bipolar hastalarda fotokimyasal stimülasyon sonrasında fosfokreatin pik alanı oranı önemli ölçüde azalmıştır. Bu nedenle azalmış fosfokreatin, lityum tepkisinin negatif yordayıcısı olarak çalışılmaya değer gözükmektedir. Nitekim, lityuma dirençli bipolar bozuklukta mitokondriyal fonksiyonun bozulması olasıdır (İkeda ve Kato 2003)

Fleck ve arkadaşları (2017) yaptıkları çalışmada, ilk atak manide LITHIA olarak isimlendirdikleri bir sistemde fMRI ve Proton MRS yanı sıra makine öğrenme sistemi

kullanarak lityuma yanıtın öngörülebilirliğini araştırmışlardır. Hastalarda bu sistemin lityuma yanıtı %88 doğruluk ve %80 geçerlilikle belirleyebileceğini göstermişlerdir. Her ne kadar bu çalışmanın örneklem büyüklüğü, hastaları izlem süresi, beyin yapısının heterojen doğası ve kullanılan görüntüleme tekniklerinde sağlanabilen standardizasyonun sınırlılığından, makine öğrenme tekniklerinden kısıtlılıkları olsa da bu ve benzeri makine öğrenme sistemleri alanındaki ileri çalışmalar lityuma yanıtı öngörmede umut verici olabilir.

Lityumun elektroensafalogramda (EEG) da belirgin etkileri bulunmaktadır. Lityumun beyinde ortaya çıkardığı biyokimyasal ve biyofizik özelliklerle ilgili EEG'nin bilgi verebileceği şüphesizdir (Atagün ve ark. 2015). Tan ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmada lityum alan ötimik bipolar hastalarda ilaç almayan hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla, görsel hedef uyarılara yanıtta beta alanındaki salınımlı tepkinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Lityum alan bipolar bozukluk hastalarında artmış beta yanıtının, lityumun hastalığı tedavi edici etkisinden ziyade, bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkisinin bir yansıması olabileceğini öne sürmüşlerdir. Atagün ve arkadaşları (2015) yaptıkları çalışmada lityumun işitsel oddball paradigmasına verilen beyin osilatör yanıtını incelemişler ve hedef uyarı durumunda lityumun işitsel olaya bağlı beta genliklerini artırdığını saptamışlardır. Bulgularının, beyaz cevher bağlantısının artmış, gri cevher hacimlerinin artmış ve lityumun beyin kimyasında yoğunluğunun veya gelişmelerin artmış olduğunu bildiren daha önceki çalışmalarla uyumlu olduğunu öne sürmüşlerdir. Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, lityum ile yapılan EEG çalışmalarının, MR görüntüleme teknikleri de dahil birçok diğer yöntemle göre daha bilgi verici bir ara fenotipik özellik olabileceği düşünülebilir. Bu bulguların hiçbirisi henüz tekrarlayan çalışmalarda gösterilememiştir. Bu nedenle, bipolar hastalarda lityum yanıtını nörogörüntüleme ile karakterize etmek için ileri araştırmalara gerek vardır.

Genetik Yordayıcılar

Hem bipolar bozukluk hem de lityum yanıtlarının ailelerde kümelenmesi, hastalığın ortaya çıkışında ve tedavi yanıtında genetiğin önemine işaret etmektedir (Groff ve ark. 2002). Hastalığın kendisi tüm psikiyatrik bozuklukların içinde kalıtılabilirliği en yüksek olan hastalık gibi görünmekte ve lityum yanıtının yordayıcıları nispeten homojen bir bipolar bozukluk alt türü gibi görünmektedir (Alda ve ark. 2006). İkiz çalışmalarında da monozigot ve dizigot ikiz çiftlerin lityuma benzer yanıt verdiği bildirilmiştir (Mendlewicz ve ark. 1979). Mendlewicz ve arkadaşları (1978) 42 çift ikiz bipolar bozukluk tanısı olan hasta ile eritrositlerdeki lityum dağılımı üzerinden yaptıkları çalışmada, eş hastalanma oranı olan ikizlerin eş hastalanma oranı olmayanlara göre lityuma daha iyi yanıt verdiğini saptamışlardır. Tedavi uyumu iyi olan hastalar arasında bile sadece %30'u lityuma tam yanıt vermektedir ve kısmi ya da yetersiz yanıtı olan hasta grupları olduğuna ilişkin oldukça fazla sayıda kanıt bulunmaktadır (Baldessarini 2000, Rybakowski 2001, Manchia 2013). Lityum yanıtının klinik değişkenler üzerinden tahmin etmede yaşanan zorluk ve moleküler genetik teknolojideki son gelişmeler, lityum yanıtının genetik yordayıcılarını (Tablo 2'de özetlenmiştir) araştırmaya teşvik etmektedir (Kleindienst ve ark. 2005a).

Serotonin taşıyıcı gen (5-HTTLPR), sinaptik aralıktaki serotonin geri alımında rol oynayan bir protein üretir ve 5-HTTLPR'nin promotör bölgesi 'kısa (s)' veya 'uzun (l)' alele yol açan bir delesyon/insersiyon varyantı içerir. Serretti ve arkadaşları (2001), 167

bipolar bozukluk tanısı olan hasta ve 34 DSM-IV major depresif bozukluk (MDB) hastasının dahil edildiği çalışmada lityum yanıtını prospektif olarak 4 yıldan fazla incelemişlerdir. Araştırma sonucunda s/s genotipi olan hastaların, s/l veya l/l hastalara göre lityuma daha az yanıt verdiğini ortaya koymuşlardır. Rybakowski ve arkadaşları (2005a), 67 bipolar bozukluk hastasında 's' alel sıklığının, lityuma yanıt vermeyen hastalarda kısmi/iyi yanıt verenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (p = 0.05). Bu sonuçların aksine, Del Zompo ve arkadaşları(1999) bipolar bozukluk tanısı olan 67 İtalyan hastadan lityuma kötü yanıt verenlerde l/l alel frekansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 2. Lityum yanıtını değerlendirmek için araştırılan genler

Çalışma	Yöntem	Bulgular
Serretti ve ark. 1998	BB (n=43) MDB (n=12)	Dopamin reseptörü D3 gen varyantları, lityum yanıtıyla ilişkili değil
Steen ve ark. 1998	a)BB (n=23), kontrol (n=20) b)BB (n=54), kontrol (n=50)	INPP1 geninin kodlama bölgesindeki polimorfizmler; a) INPP1 geninin C973A aleli lityuma yanıt verenlerde daha çok b)Tedavi yanıtıyla ilişkili değil
Turecki ve ark. 1998	BB (n=136), kontrol (n=163)	Lityum iyi yanıt veren hastalarla, PLCG1 izoenzimini kodlayan gen ilişkiz
Serretti ve ark. 1999a	BB (n=100), MDB (n=25)	DRD2, DRD4,GABRA1 gen varyantlarıyla, tedavi yanıtı ilişkiz
Serretti ve ark. 1999b	BB (n=90), MDB (n=18)	Triptofan hidroksilaz(TPH) gen varyantları lityum yanıtıyla zayıf ilişkili
Del zompo ve ark. 1999	BB (n=67), retrospektif çalışma	Lityuma kötü yanıt verenlerde l/l alel frekansı daha yüksek
Ewald ve ark. 1999	BB (n=18), haplotip temelli genetik araştırma	18q23 kromozomal bölgesi lityum yanıtı ile ilişkili
Serretti ve ark. 2001	BB (n=167), MDB (n=34)	5-HTTLPR gen varyantları; s / s genotipi s / l ve l / l'den daha kötü yanıt, ancak bipolar hastalar için tek başına etkisiz
Løvlie ve ark. 2001	BB (n=61), kontrol (n=50)	BB tanılı hastalarla, PLCG1-5 ve PLCG1-8 alelleri ilişkiz
Turecki ve ark. 2001	BB (n=31), genom taraması	Lityuma iyi yanıt veren hastalar, kromozom 15q14 ve 7q11.2 üzerindeki lokuslarla bağlantılı
Washizuka ve ark. 2003	BB (n=54)	MtDNA 5178 ve 10398 polimorfizmleri; MtDNA 5178 genotipi etkisiz, ancak 10398A polimorfizmi ile lityum yanıtı arasında anlamlı ilişki
Rybakowski ve ark. 2005a	BB (n=67)	5-HTTLPR s ve l alelleri; s/s genotipi ve s aleli az yanıt verenlerde anlamlı derecede daha sık
Rybakowski 2005b	BB (n=88)	BDNF geninin Val66Met ve -270C/T polimorfizmlerindenBDNF'nin Val / Met genotipi iyi yanıt verenlerde daha sık
Masui ve ark. 2006	BB (n=66)	XBP1 -116C/G polimorfizmi; Lityum, -116C allel taşıyıcılarda, -116G homozigotlardan daha etkili
Rybakowski ve ark.	BB (n=111)	5-HTTLPR s ve l alelleri ile BDNF Val66Met genotiple-

2007		rinden s bireyleri lityum yanıt vermeyenlerde anlamlı olarak daha sık.
Ferreira ve ark. 2008	Olgu (n=4387), kontrol (n=6209)	ANK3 ile lityum yanıtı arasında güçlü bir ilişki yok
Baum ve ark. 2008	GWAS	BB ile DGK geni arasında güçlü bir ilişki yok
Mamdani ve ark. 2008	BB (n=249), kontrol (n=127)	CREB1 gen polimorfizmleri ile lityum yanıtı ilişkisiz
Silberberg ve ark. 2008	BB (n=35) Şizofreni (n=35) Kontrol (n=35), genotipleme	CACNG2 geniyle ilgili, üç tane SNP lityum yanıtıyla ilişkili (rs2284017, rs2284018, rs5750285)
Perlis ve ark. 2009	BB (n=458), GWAS	8q22, 3p22, 11q14, 4q32 ve 15q26 kromozom bölgeleri lityum yanıtıyla ilişkili
Squassina ve ark. 2011	BB (n=204), GWAS	ACCN1 lityum yanıtı ile ilişkili
Shulze ve ark. 2012	ConLiGen	SCL4A10 ile lityum yanıtı ilişkisiz
Chen ve ark. 2014	BB (n=294), GWAS	GADL1 gen lokalizasyonunda anlamlı ilişki
Tobe ve ark. 2017		Pluripotent kök hücreler; Lityuma yanıt veren hastalarda CRMP2'nin artmış fosforilasyonu
Mitjans ve ark. 2015		GSK-3β polimorfizmleri; rs1732170, rs11921360 ve rs334558 polimorfizmleri ile lityum tedavi yanıtı arasındaki anlamlı ilişki
Altınbaş ve ark. 2017	BB (n=100)	GSK-3β polimorfizmleri; rs17183890 AG genotipli hastalarda lityum tedavi yanıt puanları daha yüksek

BB, bipolar bozukluk; GWAS, genom düzeyinde ilişkilendirme çalışması; MDB, major depresif bozukluk; SNP, Tek nükleotidi polimorfizmi

Diğer bir genetik yordayıcı beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) olup nöronal proliferasyonu ve sinaptik plastisiteyi etkileyen bir moleküldür. BDNF antidepresanlar ve lityumun etki mekanizması ile de ilişkilendirilmiştir (Green ve ark. 2006). BDNF, val aleli (Val66Met veya G196A) bipolar bozukluk ortaya çıkışı ile ilişkili bulunmuştur (Sklar ve ark. 2002, Green ve ark. 2006). Geriye dönük desenli iki çalışmada ise, bipolar hastalarda BDNF val66Met genotipi ile lityum yanıtı arasındaki ilişki ispatlanamasa da (Masui ve ark. 2006, Michelon ve ark. 2006), daha sonra yapılan birkaç çalışmada val/met genotipinin lityuma iyi yanıt verenlerde, yanıt vermeyenlere göre daha sık ortaya çıktığını bildirilmiştir (Rybakowski ve ark. 2005b, Dmitrzak-Weglarz ve ark. 2008) Aynı araştırmacılar, lityum yanıtına göre serotonin taşıyıcı genotipi (5-HTTLPR) ile BDNF val66Met polimorfizmi arasındaki olası ilişkiyi geriye dönük olarak incelemişlerdir. Farklı olarak bipolar bozukluk tanısı olan 111 hasta değerlendirilmiş, s/s veya s/l 5-HTTLPR genotipi ve val/val BDNF genotipi olan bireylerin lityuma yanıt vermeyen hastalarda belirgin olarak daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Rybakowski ve ark. 2007).

Lityumun varsayılan etki biçimlerinden birisi de ikinci haberci molekül sistemi üzerinde yaptığı değişikliklerdir. INPP1, fosfolipaz C sinyal sisteminin parçası olarak inositol-1, 3,4-trisfosfat ve inositol-1, 4-bisfosfatı defosforize eden inositol polifosfat 1-fosfataz (IPPaz) enzimini kodlar. Bu gen muhtemel bir lityum yanıt modülatörü olarak ilgi çekmektedir. Steen ve arkadaşları (1998), 23 bipolar bozukluk tanısı olan hasta ve

20 kontrol içeren geriye dönük bir çalışmada, INPP1 kodlayıcı bölgedeki bir tane tek nükleotid polimorfizminin (C973A), lityuma iyi yanıtla işaret ettiğini bulmuşlardır. Bununla birlikte, bu çalışma 54 bipolar bozukluk hastasında daha geniş bir örnekleme tekrarlandığında, bu polimorfizmin lityum yanıtını öngörmeye lityuma iyi yanıt veren hastalarla kötü yanıt veren hastalar arasında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir (Steen ve ark. 1998). Şimdiye kadar elde edilen veriler, bu INPP1 varyantının bipolar hastalarda lityum yanıtı ile ilişkili olmadığını ileri sürmektedir. Turecki ve arkadaşlarının (1998) 136 lityuma iyi yanıt veren bipolar bozukluk tanısı alan hastada ve 163 sağlıklı kontrol grubunda fosfolipaz C γ -1 izoenzim (PLCG1) polimorfizmini araştırmışlardır. Lityum tedavisine iyi yanıt veren hastalarda, kromozom 20 üzerindeki PLCG1 izoenziminin kodlayan gende daha yüksek oranda frekans saptanmıştır. Benzer şekilde Lovlie ve arkadaşları (2001) 61 bipolar bozukluk tanısı alan hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubunda geriye dönük desenli olarak PLCG1 polimorfizmini araştırmışlardır. bipolar bozukluk tanısı alan hastalarda kontrollere kıyasla PLCG1-5 ve PLCG1-8 aleline sahip genotip frekansında daha fazla artış saptanmıştır.

Ayrıca lityumun inositol monofosfatı (IMPA) inhibe ettiği ve inositol miktarında azaltma yaptığı düşünülmektedir (Manji ve ark. 1995). IMPA2 lityum tarafından inhibe edilen bir enzim kodlamaktadır. Dimitrova ve arkadaşları (2005) bu enzimin bulunduğu gen içinde bipolar bozukluk ile ilişkili olan 8 tane tek nükleotid polimorfizmini (SNP) incelemişlerdir. 237 ailede yapılan çalışmada lityum yanıtı ile hiçbir SNP arasında ilişki saptanmamıştır. İnozitol yolunda görev alan diğer bir molekül olan diaçilgliserol (DAG), diaçil gliserol kinaz (DGK) tarafından parçalanmakta ve geri döndürülmektedir. İki tane bağımsız genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmasında (GWAS) DGK geni ile bipolar bozukluk arasında ilişki olduğuna dair güçlü kanıtlar bildirilmiştir (Burton ve ark. 2007, Baum ve ark. 2008). Bu çalışmalardan yola çıkarak 199 Sardunyalı bipolar bozukluk tanısı olan ve lityum kullanan hastalarda DGK geni araştırılmış, lityum tedavisine iyi yanıt verenlerle kısmi veya kötü yanıt verenler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Manchia ve ark. 2009).

Fosfoinositol sinyal yolundaki genlerden birisi de, prolin endopeptidaz veya prolin oligopeptidaz (PREP) 'dir. Bu gen beyinde, özellikle de frontal kortekste ve limbik sistemde oldukça aktiftir. Lityumun olası mekanizmalarını amipler üzerinde genetik olarak araştıran Williams ve arkadaşları (1999) lityuma dirençli amiplerin PREP geninden yoksun olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu sonuçlar inositol ikinci haberci sisteminin bipolar bozukluk ve lityuma etkisini gösteren bulgular içermektedir. Mamdani ve arkadaşları (2007) 249 bipolar bozukluk tanısı olan hasta ve 126 sağlıklı kontrolde PREP geniyle ilgili 9 tane SNP çalışmışlar, lityuma yanıt veren ve vermeyen kişilerle, bipolar bozukluk hastaları ve sağlıklı kontroller arasında genotipik farklılık saptanmamıştır.

Araştırılması gereken diğer bir gen ailesi CREB (cAMP responsive element binding) proteinlerini kodlayan genlerdir. cAMP sinyal iletim yolu, ligandın G proteini ile birleşmiş reseptörlere bağlanmasıyla aktive edilir ve CREB proteininin fosforilasyonu ile sonuçlanır. Lityumun, CREB gen ekspresyonu üzerindeki etkilerine bakan çalışmalar, lityumun CREB fosforilasyonunu azaltmasıyla etkisiz DNA bağlanmasına ve cAMP yanıt veren genlerin değişen ekspresyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir (Bezchlibnyk ve ark. 2002). Dolayısıyla, CREB proteinlerini kodlayan genlerin genetik varyasyonunun, lityum tedavisine verilen yanıtın belirlenmesine yardımcı olabileceği

düşünülmektedir. Mamdani ve arkadaşları (2008) 249 bipolar bozukluk tanısı olan hastada ve 127 sağlıklı kontrolde CREB gen ailesinde üç genin SNP'lerini araştırmışlardır. CREB genleri üzerindeki CREB1 geni polimorfizmlerinin lityum yanıtı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (Mamdani ve arkadaşları 2008).

Lityumun nörotransmitter sinyallerine karşı birçok hücre içi tepkinin önemli bir aracısı olan protein kinaz C (PKC) yolu ile etkileşime girdiğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. PKC voltaj kapılı Ca kanallarının aktivitesini arttırmaktadır. PKC'nin Ca²⁺ kanallarına bağlanması adaptör protein PDLIM5 aracılığıyla olmaktadır. bipolar bozukluk'de duyudurum kontrolünün hücre içi kalsiyum homeostazının düzensizliğinin önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. 155 bipolar bozukluk tanısı olan ve lityum kullanan hastada PDLIM5 genindeki üç tane SNP'nin araştırıldığı bir çalışmada, PDLIM5 ekspresyonu değerlendirildiğinde, lityuma iyi yanıt verenler ve kısmi/kötü yanıt veren hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Squassina ve ark. 2008). Protein kinaz ailesinden olan diğer bir molekül FYN; iyon iletimi, BDNF/TrkB sinyal iletim yolunun düzenlenmesi ve NMDA reseptörü GRIN2B alt biriminin fosforillenmesinde görev almaktadır. Lityumun terapötik mekanizmaları ve nöroprotektif etkileri, NMDA reseptörleri aracılığıyla glutamaterjik nörotransmisyon üzerinden gerçekleşebilmektedir. Lityum yanıtı ile BDNF arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (Rybakowski ve ark. 2005). BDNF'nin NMDA reseptörü üzerindeki etkisinde FYN'nin önemli bir rol oynadığından, bipolar bozukluk tanısı olan hastaların lityum tedavisine yanıtındaki farklılıklarda FYN genindeki üç polimorfizm araştırılmıştır. 101 bipolar bozukluk tanısı olan hastada yapılan çalışmada FYN gen polimorfizmleri ile lityum yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır (Szczebankiewicz ve ark. 2009).

Lityum tedavi yanıtında yordayıcı olduğu düşünülen diğer bir molekül de glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK-3 β)'dir. GSK-3 β glikojen sentaz enzimini inaktive eden, beyinde protein sentezi, plastisite gibi pek çok metabolik yolakta görevi olan bir enzimdir. Fosforile GSK-3 β 'nın, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve nöroenez yollarının düzenlenmesinde ve bipolar bozukluk ortaya çıkışında önemli rolü olduğu bildirilmiştir (Gould ve ark. 2004, Can ve ark. 2014, Luca ve ark. 2016). GSK-3 β 'nin polimorfizmleri ile lityum tedavi yanıtı arasındaki ilişkisini araştıran çalışmalarda rs2199503 ve rs6438552 polimorfizmleri ile tedavi yanıtı arasında ilişki olduğuna dair bulgular saptanmıştır (Can ve ark. 2014). Diğer yapılan bir çalışmada da GSK-3 β rs1732170, rs11921360 ve rs334558 polimorfizmleri ile lityum tedavi yanıtı arasındaki anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (Mitjans ve ark. 2015). Ülkemizde GSK-3 β ile lityum tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi araştıran günümüzdeki tek çalışma 100 bipolar bozukluk tip 1 hastası dahil edilerek yapılmıştır. Altınbaş ve arkadaşları (2017), lityum tedaviye yanıt ölçөгünü kullanarak GSK-3 β rs17183904, rs17183897, rs34009575, rs34002644, rs17183890 polimorfizmleri ile tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. GSK-3 β rs17183890 AG genotipli hastalarda lityum tedavi yanıt puanlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Diğer bir genetik yordayıcı matriks metalloproteinaz (MMP)'lar ekstrasellüler matriks bileşenlerini yıkıma uğratan, Zn⁺⁺ ve Ca⁺⁺'a bağımlı bir nötral endopeptidaz ailesidir. MMP'lar kanser ve kalp hastalıkları gibi bir dizi hastalıkta ve şizofreni, bipolar bozukluk gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda rol oynamaktadır. En az 5 yıl lityum tedavisi alan 190 bipolar bozukluk hastasında MMP-9 gen polimorfizmi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda lityum tedavi yanıtı ile MMP-9 gen polimorfizmi arasında ilişki

saptanmamıştır (Rybakowski ve ark. 2011).

Mitokondriyal DNA (mtDNA) üzerine yapılan bir çalışmada ise mtDNA'daki 5178C/10398A haplotipi ile bipolar bozukluk riski arasında olası bir ilişki bildirilmiştir (Kato ve ark. 2001). bipolar bozukluk olan 54 hastanın geriye dönük incelendiği bir araştırmada 10398A mtDNA polimorfizmine sahip hastaların lityum tedavisine iyi cevap verdiği bulunmuştur (Washizuka ve ark. 2003). Öte yandan bipolar bozukluk tanılı 167 hastanın serotonin 5-HT2A ve 5-HT2C varyantlarının lityum yanıtı test edildiğinde anlamlı farklılık bulunamamıştır (Serretti ve ark. 2000). X-box binding protein 1 (XBP1), endoplazmik retikulum stres yanıtında önemli bir genidir. Masui ve arkadaşları (2006) bu genin -116C/G polimorfizmini bipolar bozukluk tanılı hastalarda geriye dönük bir örneğinde araştırmışlar ve lityuma yanıt verenlerin -116C aleli için homozigot olmaksızın, bu alel için taşıyıcı olma ihtimallerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (2006). Bu çalışma yalnızca küçük bir Japon hasta grubunda yapıldığından dolayı XBP1 geninin -116C/G polimorfizmi ile lityum tedavisine yanıt arasında gerçekten bir ilişki olup olmadığını tespit etmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Ankirin 3 (ANK3), voltaj kapılı sodyum kanallarının (Nanavati ve ark. 2011) montajında bir role sahiptir ve lityum tarafından aşağı regüle edilmektedir (McQuillin ve ark. 2007) (Leussis ve ark. 2013). Küçük etki boyutuna rağmen ANK3'ü bir duyarlılık geni olarak tanımlayan birkaç genom düzeyinde ilişki çalışması umut vericidir (Ferreira ve ark. 2008, Muhleisen ve ark. 2014). Triptofan hidoksilaz (TPH) serotonin biosentezinde hız kısıtlayan enzimdir. Serretti ve arkadaşlarının (1999b) 90 bipolar bozukluk ve 18 depresif bozukluk tanısı alan hasta grubu ile yaptıkları çalışmada triptofan hidoksilaz (TPH) gen varyantları, lityum tedavi yanıtıyla az oranda ilişkili bulunmuştur.

Yukardaki bazı bulguların aksine 134 bipolar bozukluk tanısı olan hastayla (61 iyi yanıt veren, 49 kötü yanıt veren, 24 kısmi yanıt veren) yapılan bir çalışmada, BDNF G196A, INPP1 C973A, AP-2β (CAAA), 5HTTLPR, GSK-3β A-1727T gen varyantları için iyi, kısmi ve kötü yanıt verenlerin genotipi veya allel frekansları için önemli bir farklılık gözlenmemiştir (Michelon ve ark. 2006). 43 bipolar bozukluk ve 12 depresif bozukluk tanısı alan hasta grubunda prospektif olarak yapılan bir çalışmada DRD3 genotipleri lityum yanıtıyla ilişkili bulunmamıştır (Serretti ve ark. 1998). Benzer şekilde, Sardunyalı 155 bipolar bozukluk tanısı olan hasta grubunda, lityuma iyi yanıt verenlerle DRD1, DRD2, DRD3, DAT1, 5-HTTLPR ve HTR2A genleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Manchia ve ark. 2009). Serretti ve arkadaşlarının (1999a) prospektif olarak yaptığı başka bir çalışma da 100 bipolar bozukluk ve 25 depresyon hastasında, DRD2, DRD4 ve GABA reseptörü α-1 subünit (GABRA1) gen varyantlarıyla lityum yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır. Diğer bir çalışma da en az beş yıl lityum kullanan 92 bipolar bozukluk tanısı olan hastalar DRD1 geninin -48A/G polimorfizmi için genotiplendirilmişlerdir. Lityum tedavisine kısmi ve kötü yanıt verenlerin, iyi yanıt verenlere göre G/G genotipine sahip olma olasılıklarının daha fazla olduğu saptanmıştır (Rybakowski ve ark. 2009). Katekolaminlerle ilgili Turecki ve arkadaşları (1999) 138 lityuma iyi yanıt veren bipolar bozukluk hastası ve 108 sağlıklı kontrol hastasıyla MAO-A geninin bipolar bozukluk yatkınlığını araştırdıkları çalışmada MAO-A geniyle lityum yanıtı arasında önemli bir ilişki saptanmamışlardır.

Aday gen çalışmaları, lityum tedavisine etkisi olduğu düşünülen genlere odaklansa da tekrarlanabilir sonuçlar ortaya çıkmamıştır (McCarthy ve ark. 2010, Can ve ark.

2014). Lityum yanıtıyla ilgili birkaç tane genom düzeyinde ilişkilendirme çalışması (GWAS) yayınlanmıştır. Perlis ve arkadaşlarının (2009) 458 bipolar bozukluk tanılı hasta ile yaptıkları çalışma sonucunda genom düzeyinde 8q22, 3p22, 11q14, 4q32 ve 15q26 kromozom bölgeleri lityum yanıtıyla ilişkili bulunmuştur. Diğer bir GWAS, 204 bipolar bozukluk tanısı olan hastada yürütülmüştür. 52 kişide SNP dizileri genotiplendirilmiştir. Çalışma sonucunda lityum geçirgenliğine sahip bir katyon kanalı olan ACCN1 (amiloride duyarlı katyon kanalı) lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (Squasina ve ark. 2011). Bir başka GWAS çalışmasında ise, Chen ve arkadaşları (2004) 1761 bipolar bozukluk tanısı olan hastadan tedaviye iyi yanıt veren 294 Asya kökenli kişiyi çalışmaya almışlardır. GADL1 gen lokalizasyonundaki SNP kümesiyle genom çapında anlamlı ilişki bildirmişlerdir (Chen ve ark. 2014).

Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsünde (NIMH) duygudurum ve anksiyete bozukluklarının genetik temeliyle ilgilenen birimiyle birlikte lityumla tedavi edilen hastaları araştıran uluslararası bir grup, lityum yanıtının genetiğini araştırmak için bugüne kadar genom düzeyinde yapılan çalışmaların en büyük örneğini oluşturmak amacıyla ConLiGen'i kurmuştur. Bu örneklem 1200'den fazla hasta içermektedir ve geriye yönelik olarak Alda ölçeği ile tanımlanmıştır. Bu çalışma sonucunda, sodyum-bikarbonat taşıyıcı ailesinden olan, çözünmüş taşıyıcı aile 4'ü kodlayan SLC4A10, lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (Schulze ve ark. 2012). Bu gen 2q24 kromozomunda bulunur ve hipokampüste, serebral kortekste yüksek düzeyde mevcuttur. Bikarbonata duyarlı yol, hücre içine aktif lityum girişi için en önemli mekanizmalardan birisi olduğunu için, bu ilişki önemlidir.

Bipolar bozukluk gen haritalama çalışmalarına bakacak olursak; genetik mekanizmaların karmaşıklığı ve heterojenite nedeniyle zor görünse de farmakogenetik strateji giderek daha fazla öne çıkmaktadır. Turecki ve arkadaşları (2001) lityuma iyi yanıt veren 31 bipolar bozukluk tanısı olan hastaların ailelerinde 378 belirteç kullanarak genom boyu tarama yapmışlardır. Lityuma iyi yanıt veren hastaların kromozom 15q14 ve 7q11.2 üzerindeki lokuslarla bağlantılı olabileceğini saptamışlardır. Başka bir çalışmada da Faroe adalarında lityuma yanıt veren 18 bipolar bozukluk hasta ve ailelerinde yapılan haplotip temelli genetik araştırmada 18q23 kromozomal bölgesi lityum yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (Ewald ve ark. 1999). Son zamanlarda, 22q13.1 kromozomal bölgede yer alan kalsiyum kanalı $\gamma 2$ subunit geni (CACNG2, Stargazin), şizofreni ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark. 2005). Bu bölge aynı zamanda bipolar bozukluk ile de ilişkilidir (Liang ve ark. 2002). 22q13'ün bipolar bozukluk ile bağlantılı olduğuna dair önemli kanıtlarla birlikte, sinaptik yanıtı şekillendirmede CACNG2'nin katılımı ve bipolar bozukluk'nin nöroplastisite ve hücresel esnekliğin bozulması ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar, CACNG2'yi cazip bir aday gen yapmaktadır (Manji ve ark. 2000, Du ve ark. 2004). Şizofreni hastalarının, bipolar bozukluk hastalarının ve sağlıklı kontrollerin post-mortem beyin örneklerinde CACNG2'nin ekspresyon düzeylerini, CACNG2 ile bu hastalıklar arasındaki genetik ilişkiyi test etmek ve CACNG2 ile lityum yanıtı arasındaki genetik ilişkiyi araştırmak amacıyla 35 şizofreni, 35 bipolar bozukluk ve 35 sağlıklı kontrolde CACNG2'yi kapsayan 12 SNP genotiplendirilmiştir. bipolar bozukluk'li hastalarda CACNG2'nin 1.6 kat fazla ekspresyonu tespit edilmiştir. 12 genotiplendirilmiş SNP ile bipolar bozukluk arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Fakat bunların üçünün lityum yanıtı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (Silberberg ve ark. 2008).

Lityuma yanıt veren ve yanıt vermeyen hastalardan üretilen uyarılmış pluripotent kök hücrelerini kullanan bir çalışmada, lityum tedavisi sonrası protein ve genlerdeki değişikliklere odaklanılmıştır. Bu çalışmada collapsin response mediator protein 2 (CRMP2)'nin lityuma yanıt veren hastalardaki artmış fosforilasyonu gelecekteki çalışmalar için cazip bir aday olarak seçilmiştir. CRMP2, nöropilin/pleksin reseptörlerine bağlanan bir hücre dışı sinyal molekülü olan semaforin-3A'ya verilen hücresel yanıtı düzenler. Sinaps oluşumu ve fonksiyonu için etkilere sahip olan bu yol gelişme sırasında ve yetişkinlerde dendritik omurga ve aksonal büyüme morfolojisini şekillendirir. Araştırma sonucunda morfolojilerinin, in vitro ve post mortem beyin örneklerinde değiştiği gösterilmiştir ve bunun gerçek bir bipolar bozukluk patolojisi olduğunu ve lityum ile iyileştirilebileceğini belirtmişlerdir (Tobe ve ark. 2017).

Sonuç olarak, lityuma yanıtı öngörmeye genetik yordayıcıların etki gücünün zayıflığı ve bildirilen alellerin nispeten düşük sıklığı, çoğu hastada genetik testlerin klinik uygulamaya henüz katkı yapmaktan uzak olduğuna işaret etmektedir. Gelecekteki çalışmalarda, daha büyük etki gücüne sahip yeni genetik yordayıcıların saptanması ile klinik uygulamada lityuma yanıtı öngörmeyi sağlayabilecek testler ortaya konabilir. Ancak yine de aile öyküsü gibi önceden belirlenmiş klinik yordayıcılardan yararlanılma-ya ihtiyaç olacaktır (Do ve ark. 2012). Lityum yanıtını yordamak için daha büyük, yeterli örneklemin mevcut olduğu tüm genom boyu tarama çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Gelecekteki klinik, genetik veya biyolojik yordayıcıları araştırabilmek için, klinik yanıt fenotipinin tanımlanması konusunda fikir birliği geliştirilmesi gereklidir. Güncel verilere dayanarak, 'lityuma yanıt'ın klinik bir profili oluşturabileceği düşünülmektedir. Ailede duygudurum bozukluğu ve lityuma iyi yanıt öyküsü, hastalık seyrinin dönemler arası remisyon şeklinde olması, psikiyatri kliniğinde yatışların azlığı, baskın manik kutupluluk ve somatik eş tanının azlığı lityuma iyi yanıtla ilişkili bulunmuştur. Farmakogenomik ilerleme ile klinisyenlere nihayetinde hangi bipolar bozukluk hastasının lityuma en iyi cevabı verebileceğini en iyi şekilde tahmin edebilecekleri bir genetik test paneli sağlanabilmesi genetik yordayıcılar sayesinde kolaylaşabilir. Genetik yordayıcılardan 5-HTTLPR'nin s/l veya l/l genotipine, BDNF'nin val/met genotipine, INPP1 gen polimorfizmine (C973A), PLCG1 izoenzimini kodlayan gene, CREB1 geni polimorfizmlerine, GSK-3β rs17183904, rs17183897, rs34009575, rs34002644, rs17183890 polimorfizmlerine, 10398A mtDNA polimorfizminin, 8q22, 3p22, 11q14, 4q32, 15q26, 15q14 ve 7q11.2 kromozom bölgelerinin, GADL1 gen lokalizasyonundaki bazı SNP kümelerine ve ConLiGen çalışmasından SLC4A10 gen polimorfizmlerine sahip hastaların lityuma iyi yanıt verdikleri dikkati çekmektedir.

Nörogörüntüleme yöntemleri ile edinilen bulguların hiçbiri henüz tekrarlayan çalışmalarda gösterilememiştir. Nörogörüntüleme yöntem ve araştırmaları bu sonuçları genişletebilir ve diğer moleküler, hücre içi, nörotransmitter ve genetik verilerle birlikte lityumun beyindeki etkisi, lityum tedavisinin yordayıcıları daha iyi anlaşılabilir. Bu nedenle, bipolar hastalarda lityum yanıtını karakterize etmek için çok merkezli, klinik iyi yanıt fenotipinin iyi tanımlandığı çok büyük örneklemleri araştırmalara gerek vardır.

Kaynaklar

- Alda M, Turecki GX, Jaitovich-Groisman I, de Lara CL, Duffy AC, Ruzickova M et al. (2006) Clinical and genetic heterogeneity of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 8(Suppl1):60.
- Altınbaş K, Yeşilbaş D, İnce B, Cansız A, Silan F, Gülöksüz S (2018) İki uçlu bozukluk hastalarında lityuma yanıt ile GSK-3β polimorfizmi ilişkisinin değerlendirilmesi. *Türk Psikiyatri Derg*; doi: 10.5080/u20582.
- Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R (1995) T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 152:1139-1144.
- Atack JR, Broughton HB, Pollack SJ (1995) Inositol monophosphatase—a putative target for Li+ in the treatment of bipolar disorder. *Trends Neurosci*, 18:343-349.
- Atağün Mİ, Güntekin B, Tan D, Tülay EE, Başar E (2015) Lithium excessively enhances event related beta oscillations in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 170:59-65.
- Balance Investigators and Collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A et al. (2010) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): A randomised open-label trial. *Lancet* 375:385–395.
- Baldessarini RJ, Tondo L (2000) Does lithium treatment still work?: evidence of stable responses over three decades. *Arch Gen Psychiatry*, 57:187-190.
- Baldessarini RJ, Tondo L (2008) Lithium and suicidal risk. *Bipolar Disord*, 10:114-115.
- Beckman L, Perris C, Strandman E, Wählby L (1978) HLA antigens and affective disorders. *Hum Hered*, 28:96-99.
- Berridge MJ (1989) Inositol trisphosphate, calcium, lithium, and cell signaling. *JAMA*, 262:1834-1841.
- Campbell J, Crow RR, Goeken N, Pfohl B, Pauls D, Palmer D (1984) Affective disorder not linked to HLA in a large bipolar kindred. *J Affect Disord*, 7:45-51.
- Can A, Schulze TG, Gould TD (2014) Molecular actions and clinical pharmacogenetics of lithium therapy. *Pharmacol Biochem Behav*, 123:3-16.
- Cazzullo CL, Smeraldi E, Penati G (1974) The leucocyte antigenic system HL-A as a possible genetic marker of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 125:25-27.
- Chen CH, Lee CS, Lee MTM, Ouyang WC, Chen CC, Chong MY et al. (2014) Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N Engl J Med*, 370:119-128.
- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR (2005) Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 162: 1805–1819.
- Collins PY, Patel V, Joesti SS, March D, Insel TR, Daar AS et al. (2011) Grand challenges in global mental health. *Nature*, 475:27–30.
- Cousin DA, Aribisala B, Ferrier IN, Blamire AM (2013) Lithium, gray matter, and magnetic resonance imaging signal. *Biol Psychiatry*, 73:652-657.
- Curran G, Ravindran A (2014) Lithium for bipolar disorder: a review of the recent literature. *Expert Rev Neurother*, 14:1079-1098.
- Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M et al. (2001) Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 24:359-369.
- Debnath M, Busson M, Jamain S, Etain B, Hamdani N, Oliveira J et al. (2013) The HLA-G low expressor genotype is associated with protection against bipolar disorder. *Human Immunol*, 74:593-597.
- Del Vecchio M, Farzati B, Maj M, Minucci P, Guida L, Kemali D (1981) Cell membrane predictors of response to lithium prophylaxis of affective disorders. *Neuropsychobiology*, 7:243-247.
- Dubovsky SL, Franks RD (1983) Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and an hypothesis. *Biol Psychiatry*, 18:781-797.
- Emamghoreishi M, Schlichter L, Li PP, Parikh S, Sen J, Kamble A et al. (1997) High intracellular calcium concentrations in transformed lymphoblasts from subjects with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 154:976-982.
- Fleck DE, Ernest N, Adler CM, Cohen K, Eliassen JC, Norris M, et al. (2017) Prediction of lithium response in first-episode mania using the LITHium Intelligent Agent (LITHIA): pilot data and proof-of-concept. *Bipolar Disord*, 19:259-272.
- Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, Lee AD, Leow AD, Townsend J (2008) Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. *Neuroreport*, 19:221-224.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Young A, Yatham L, Grunze H, Blier P (2017) The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), part 4: unmet needs in the treatment of bipolar disorder and recommendations for future research. *Int J Neuropsychopharmacol*, 20:196-205.
- Frazer A, Mendels J, Brunswick D, London J, Pring M, Ramsey TA (1978) Erythrocyte concentrations of the lithium ion: clinical

- correlates and mechanisms of action. *Am J Psychiatry*, 135:1065-1069.
- Friedman SD, Dager SR, Parow A, Hirashima F, Demopoulos C, Stoll AL et al. (2004) Lithium and valproic acid treatment effects on brain chemistry in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 56:340-348.
- Garnham J, Munro A, Slaney C, MacDougall M, Passmore M, Duffy A et al. (2007) Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *J Affective Disord*, 104:185-190.
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*, 161:217-222.
- Goldin LR, Clerget-Darpoux F, Gershon ES (1982) Relationship of HLA to major affective disorder not supported. *Psychiatry Res*, 7: 29-45.
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D (2003) Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 290:1467-1473.
- Goodwin FK, Jamison KR (2007) *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd edition. New York, Oxford University Press.
- Gould TD (2006) Targeting glycogen synthase kinase-3 as an approach to develop novel mood-stabilising medications. *Expert Opin Ther Targets*, 10:377-392.
- Green EK, Raybould R, Macgregor S, Hyde S, Young AH, O'donovan MC et al. (2006) Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 188:21-25.
- Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M et al. (2002) Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*, 63:942-947.
- Grof P, Müller - Oerlinghausen B (2009) A critical appraisal of lithium's efficacy and effectiveness: the last 60 years. *Bipolar Disord*, 11:10-19.
- Gülöksüz S, Altınbaş K, Çetin EA, Kenis G, Gazioğlu SB, Deniz G et al. (2012). Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. *J Affect Disord*, 143:148-152.
- Hajek T, Cullis J, Novak T, Kopecek M, Blagdon R, Propper L (2013) Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. *Biol Psychiatry*, 73:144-152.
- Hayes JF, Miles J, Walters K (2015) A systematic review and metaanalysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 131:417-425.
- Ikeda A, Kato T (2003) Biological predictors of lithium response in bipolar disorder. *Psychiatry Clinical Neurosci*, 57:243-250.
- Jefferson JM, Greist JH (2000) Lithium. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (Eds B Sadock, V Sadock):2377-2390. Baltimore, Lippincott William Wilkins.
- Johnson GFS, Hunt GE, Robertson S, Doran TJ (1981) A linkage study of manic-depressive disorder with HLA antigens, blood groups, serum proteins and red cell enzymes. *J Affect Disord*, 3:43-58.
- Kato T, Fujii K, Kamiya A, Kato N (2000) White matter hyperintensity detected by magnetic resonance imaging and lithium response in bipolar disorder: a preliminary observation. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54:117-120.
- Kato T, Inubushi T, Kato N (2000) Prediction of lithium response by 31P-MRS in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 3:83-85.
- Kato T, Inubushi T, Takahashi S (1994) Relationship of lithium concentrations: in the brain measured by lithium-7: magnetic resonance spectroscopy to: treatment response in mania. *J Clin Psychopharmacol*, 14:330-335.
- Kato T, Murashita J, Kamiya A, Shioiri T, Kato N, Inubushi T (1998) Decreased brain intracellular pH measured by 31 P-MRS in bipolar disorder: a confirmation in drug-free patients and correlation with white matter hyperintensity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248:301-306.
- Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Takahashi S (1993) Brain lithium concentrations measured with lithium-7 magnetic resonance spectroscopy in patients with affective disorders: relationship to erythrocyte and serum concentrations. *Biol Psychiatry*, 33:147-152.
- Kato T, Takahashi S, Inubushi T (1992) Brain lithium concentration by 7 li-and 1 h-magnetic resonance spectroscopy in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 45:53-63.
- Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK (2011) Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. *Int Clin Psychopharmacol*, 26:323-328.
- Kessing LV, Vradi E, Andersen PK (2014) Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 205:214-220.
- Kleindienst N, Engel RR, Greil W (2005) Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? a systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 7:404-417.
- Komoroski RA, Newton JEO, Walker E, Cardwell D, Jagannathan NR, Ramaprasad et al (1990) In Vivo NMR spectroscopy of lithium-7 in humans. *Magn Reson Med*, 15:347-356.

- Kulhara P, Basu D, Mattoo SK, Sharan P, Chopra R (1999) Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: long-term outcome and its psychosocial correlates. *J Affect Disord*, 54:87-96.
- Kusumi I, Koyama T, Yamashita I (1994) Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in depressed patients. *Psychopharmacology*, 113:322-327.
- Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, Kameda K, Koyama T (2000) Treatment response in depressed patients with enhanced Ca mobilization stimulated by serotonin. *Neuropsychopharmacology*, 23:690-696.
- Licht RW, Vestergaard P, Brodersen A (2008) Long - term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15-year register-based follow-up. *Bipolar Disord*, 10:79-86.
- Lopez AD, Murray CC (1998) The global burden of disease, 1990– 2020. *Nat Med* 4: 1241–1243.
- Luca A, Calandra C, Luca M (2016) Gsk3 signalling and redox status in bipolar disorder: evidence from lithium efficacy. *Oxid Med Cellular Longev*, 2016:3030547.
- Maj M, Arena F, Lovero N, Pirozzi R, & Kemali D (1985) Factors associated with response to lithium prophylaxis in DSM III major depression and bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*, 18:309-313.
- Maj M, Vecchio M, Starace F, Pirozzi R, Kemali D (1984) Prediction of affective psychoses response to lithium prophylaxis. *Acta Psychiatr Scand*, 69:37-44.
- Malhi GS, Outhred T (2016) Therapeutic mechanisms of lithium in bipolar disorder: recent advances and current understanding. *CNS Drugs*, 30:931-949.
- Manchia M, Adli M, Akula N, Ardu R, Aubry JM, Backlund L et al. (2013) Assessment of response to lithium maintenance treatment in bipolar disorder: a Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) report. *PLoS One*, 8:e65636.
- Manji H K, Potter WZ, Lenox RH (1995) Signal transduction pathways: molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry*, 52:531-543.
- Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S et al. (2006). A possible association between the—116C/G single nucleotide polymorphism of the XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9:83-88.
- Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S et al. (2006) Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 16:49-50.
- McCarthy MJ, Leckband SG, Kelsey JR (2010) Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder. *Pharmacogenomics*, 11:1439-1465.
- Meltzer HL (1986) Lithium mechanisms in bipolar illness and altered intracellular calcium functions. *Biol Psychiatry*, 21:492-510.
- Mendels J, Frazer A (1973) Intracellular lithium concentration and clinical response: towards a membrane theory of depression. *J Psychiatr Res*, 10:9-18.
- Mendlewicz J (1979) Prediction of treatment outcome: family and twin studies in lithium prophylaxis and the question of lithium red blood cell/plasma ratios. *Lithium. Controversies and Unresolved Issues*. Excerpta Medica: Amsterdam.
- Mendlewicz J, Verbanck P, Linkowski P, Wilimotte J (1978) Lithium accumulation in erythrocytes of manic-depressive patients: an in vivo twin study. *Br J Psychiatry*, 133:436-444.
- Michelon L, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Miguita K, Breen G, Collier D et al. (2006) Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2 β and GSK-3 β GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 403:288-293.
- Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, Babb SM, deB Frederick B, Villafuerte RA et al. (2000) Choline, myo - inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord*, 2:207-216.
- Moore GJ, Bechuk JM, Wilds IB, Chen G, Menji HK (2000) Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*, 356:1241-1242.
- Murashita J, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N (2000) Altered brain energy metabolism in lithium-resistant bipolar disorder detected by photic stimulated 31 P-MR spectroscopy. *Psychol Med*, 30:107-115.
- Müller-Oerlinghausen B, Müser-Causemann B, Volk J (1992) Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord*, 25:261-269.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014) *Bipolar Disorder: The Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care*. London, NICE.
- Nemanov L, Ebstein RP, Belmaker RH, Osher Y, Agam G (1999) Effect of bipolar disorder on lymphocyte inositol monophosphatase mRNA levels. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2:25-29.
- Noworolski SM, Nelson SJ, Henry RG, Day MR, Wald LL, Star - Lack J et al. (1999) High spatial resolution 1H - MRSI and segmented MRI of cortical gray matter and subcortical white matter in three regions of the human brain. *Magn Reson Med*, 41:21-29.

- Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MA, McQuillin A, Bass N, Lawrence J et al. (2009) A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 166:718-725.
- Perris C, Strandman E, Wählby L (1979) HL-A antigens and the response to prophylactic lithium. *Neuropsychobiology*, 5: 114-118.
- Pfennig A, Alda M, Young T, MacQueen G, Rybakowski J, Suwalska A et al. (2014) Prophylactic lithium treatment and cognitive performance in patients with a long history of bipolar illness: no simple answers in complex disease-treatment interplay. *Int J Bipolar Disord*, 2:16.
- Pfennig A, Schlattmann P, Alda M, Grof P, Glenn T, Müller - Oerlinghausen B et al. (2010) Influence of atypical features on the quality of prophylactic effectiveness of long-term lithium treatment in bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 12:390-396.
- Renshaw PF, Wicklund S (1988) In vivo measurement of lithium in humans by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry*, 23:465-475.
- Rohayema J, Baylé JF, Richaa S (2008) Prédicteurs de réponse prophylactique au lithium Predictors of prophylactic response to lithium. *L'Encéphale*, 34, 394-399.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda A et al. (2005) Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry*, 38:166-170.
- Rybakowski JK, Chlopocka - Wozniak M, Suwalska A (2001) The prophylactic effect of long - term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord*, 3:63-67.
- Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Dembinska-Krajewska D, Hauser J, Akiskal KK, Akiskal HH (2014) Polymorphism of circadian clock genes and temperamental dimensions of the TEMPS-A in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 159:80-84.
- Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Suwalska A, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J (2009) Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*, 42:20-22.
- Rybakowski JK, Skibinska M, Suwalska A, Leszczynska - Rodziewicz A, Kaczmarek L, Hauser J (2011) Functional polymorphism of matrix metalloproteinase - 9 (MMP - 9) gene and response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *Hum Psychopharmacol*, 26:168-171.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J (2005) Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep*, 57:124-127.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Dmitrzak - Weglarz M, Leszczynska - Rodziewicz A, Hauser J (2007) Response to lithium prophylaxis: interaction between serotonin transporter and BDNF genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144:820-823.
- Ryder LP, Nielsen LS, Svejgaard A (1974) Associations between HL-A histocompatibility antigens and non-malignant diseases. *Humangenetik*, 25:251-264.
- Sachs GS, Renshaw PF, Lafer B, Stoll AL, Guimarães AR, Rosenbaum JF et al. (1995) Variability of brain lithium levels during maintenance treatment: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 38:422-428.
- Schou M (2001) Lithium treatment at 52. *J Affect Disord*, 67:21-32.
- Schulze T (2012) The consortium on lithium genetics (ConLiGen) genome-wide association studies of lithium response phenotypes in bipolar disorder. *CINP congress*, 3-7 June 2012 Stockholm, p: 36.
- Schulze TG, Alda M, Adli M, Akula N, Ardau R, Bui ET et al. (2010) The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): an initiative by the NIMH and IGLSL to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology*, 62:72-78.
- Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Di Bella D, Catalano M et al. (1999a) Dopamine receptor D2 and D4 genes, GABA A alpha-1 subunit gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Psychiatry Res*, 87:7-19.
- Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Smeraldi E (1998) Dopamine receptor D3 gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1:125-129.
- Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Gasperini M, Smeraldi E (1999) Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J Psychiatr Res*, 33:371-377.
- Serretti A, Lilli R, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E (2001) Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J*, 1:71-77.
- Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, Mandelli L, Pirovano A, Smeraldi E (2002) Pharmacogenetics of lithium prophylaxis in mood disorders: Analysis of COMT, MAO - A, and G β 3 variants. *Am J Med Genet*, 114:370-379.
- Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, Smeraldi E (2000) Serotonin receptor 2A, 2C, 1A genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Journal of psychiatric research*, 34:89-98.
- Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M et al. (2014) Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord*, 2:15.
- Shaldubina A, Agam G, Belmaker RH (2001) The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. *Prog Neuro-*

- Psychopharmacol Biol Psychiatry, 25:855-866.
- Shapiro RW, Bock E, Rafaelsen O J, Ryder LP, Svegaard A (1976) Histocompatibility antigens and manic-depressive disorders. Arch Gen Psychiatry, 33:823-825.
- Shapiro RW, Ryder LP, Svegaard A, Rafaelsen OJ (1977) HLA antigens and manic-depressive disorders: further evidence of an association. Psychol Med, 7:387-396.
- Silberberg G, Levit A, Collier D, Clair DS, Munro J, Kerwin RW et al. (2008) Stargazin involvement with bipolar disorder and response to lithium treatment. Pharmacogenet Genomics, 18:403-412.
- Silverstone PH, McGrath BM (2009) Lithium and valproate and their possible effects on the myo-inositol second messenger system in healthy volunteers and bipolar patients. Int Rev Psychiatry, 21:414-423.
- Silverstone PH, Wu RH, O'donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC (2003) Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. Int Clin Psychopharmacol, 18:73-79.
- Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennet P, Lim YM, Tsan G et al. (2002) Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Mol Psychiatry, 7:579-593.
- Soares JC, Krishnan KRR, Keshavan MS (1996) Nuclear magnetic resonance spectroscopy: new insights into the pathophysiology of mood disorders. Depression, 4: 14-30.
- Sportiche S, Geoffroy PA, Brichant-Petitjean C, Gard S, Khan JP, Azorin M (2017) Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. Aust N Z J Psychiatry, 51:524-530.
- Squassina A, Congiu D, Manconi F, Manchia M, Chillotti C, Lampu S et al. (2008) The PDLIM5 gene and lithium prophylaxis: an association and gene expression analysis in Sardinian patients with bipolar disorder. Pharmacol Res, 57:369-373.
- Squassina A, Manchia M, Borg J, Congiu D, Costa M, Georgitsi M et al. (2011) Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder. Pharmacogenomics, 12:1559-1569.
- Steer VM, Lovlie R, Osher Y, Belmaker RH, Berle JO, Gulbrandsen AK (1998) The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive illness. Pharmacogenetics, 8:259-268.
- Suzuki K, Kusumi I, Sasaki Y, Koyama T (2001) Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in various psychiatric disorders: is it specific to bipolar disorder? J Affect Disord, 64:291-296.
- Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Ehrhardt JC, Yuh WT (1990) Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder: ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. Arch Gen Psychiatry, 47:1054-1059.
- Szcepankiewicz A, Skibinska M, Suwalska A, Hauser J, Rybakowski JK (2009) The association study of three FYN polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. Hum Psychopharmacol, 24:287-291.
- Tan D, Özerdem A, Güntekin B, Atagün M, Tülay E, Karadağ F et al. (2016) Increased beta frequency (15-30 Hz) oscillatory responses in euthymic bipolar patients under lithium monotherapy. Clin EEG Neuroscience, 47:87-95.
- Targum SD, Gershon ES, Van Eerdewegh M, Rogentine N (1979) Human leukocyte antigen system not closely linked to or associated with bipolar manic-depressive illness. Biol Psychiatry, 14:615-636.
- Tighe SK, Mahon PB, Potash JB (2011) Predictors of lithium response in bipolar disorder. Ther Adv Chronic Dis, 2:209-226.
- Tobe BT, Crain AM, Winquist AM, Calabrese B, Makihara H, Zhao WN et al. (2017) Probing the lithium-response pathway in hiPSCs implicates the phosphoregulatory set-point for a cytoskeletal modulator in bipolar pathogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 114: E4462-E4471.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G (2001) Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. Br J Psychiatry, 178:s184-s190.
- Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B et al. (1998) Evidence for a role of phospholipase C- γ 1 in the pathogenesis of bipolar disorder. Mol Psychiatry, 3:534-538.
- Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B et al. (1999) MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder. Psychiatr Genet, 9:13-16.
- Turecki G, Grof P, Grof E, D'souza V, Lebus L, Marineau C et al. (2001) Mapping susceptibility genes for bipolar disorder: a pharmacogenetic approach based on excellent response to lithium. Mol Psychiatry, 6:570-578.
- Usher J, Menzel P, Schneider-Axmann T, Kemmer C, Reith W, Falkai P et al. (2010) Increased right amygdala volume in lithium-treated patients with bipolar I disorder. Acta Psychiatr Scand, 121:119-124.
- Ünal A, Çoşoğlu ÜS, Bülbül F, Vırt O, Savaş HA (2013) Lityumün kırk yıldır sorunsuz kullanımı: olgu sunumu. Journal of Mood Disorders, 3:70-73.
- Ventura T, Lobo A, Marco JC (1990) HLA antigens in bipolar affective patients. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines, 18:339-343.

- Vernon AC, Hajek T (2013) Effects of lithium on magnetic resonance imaging signal might not preclude increases in brain volume after chronic lithium treatment. *Biol Psychiatry*, 74:e39-e40.
- Washizuka S, Ikeda A, Kato N, Kato T (2003) Possible relationship between mitochondrial DNA polymorphisms and lithium response in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6:421-424.
- Williams RSB, Eames M, Ryves WJ, Viggars J, Harwood AJ (1999) Loss of a prolyl oligopeptidase confers resistance to lithium by elevation of inositol (1, 4, 5) trisphosphate. *EMBO J*, 18:2734-2745.
- Yamawaki S, Kagaya A, Tawara Y, Inagaki M (1998) Intracellular calcium signaling systems in the pathophysiology of affective disorders. *Life Sci*, 62:1665-1670.
- Yatham LN, Fountoulakis KN, Rahman Z, Ammerman D, Fyans P, Marler SV et al. (2013a) Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode. *J Affect Disord*, 147:365-372.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M et al. (2013b) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*, 15:1-44.
- Yoon IS, Li PP, Siu KP, Kennedy JL, Cooke RG, Parikh SV et al. (2001) Altered IMPA2 gene expression and calcium homeostasis in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 6:678-683.
- Young AH, Hammond JM (2007) Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? *Br J Psychiatry*, 191:474-476.
- Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT et al. (2007) Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology*, 195:357-367.

Hazan Tomar Bozkurt, Selçuk Üniversitesi, Konya; **Vefa Erbasan**, Selçuk Üniversitesi, Konya; **Ümran Eğilmez**, Selçuk Üniversitesi, Konya; **Barış Şen**, Selçuk Üniversitesi, Konya; **Memduha Aydın**, Selçuk Üniversitesi, Konya; **Kürşat Altınbaş**, Selçuk Üniversitesi, Konya; .

Yazışma Adresi/Correspondence: Hazan Tomar Bozkurt, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya, Turkey. E-mail: hazan.tomar@hotmail.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir. - No conflict of interest is declared related to this article.

Geliş tarihi/Submission date: 28 Ekim/October 28, 2017 - **Kabul Tarihi/Accepted:** 8 Aralık/December 8, 2017
