



© Canan Salman Önemli,
© Özlem Sarıtabak

Ketiapin ve Risperidon ile Kombine Edilen Lityumun Organ Sistemleri Üzerine Toksik Etkileri

The Toxic Effects of Lithium Combined with Quetiapine and Risperidone on Organ Systems

Geliş Tarihi/Received : 19.05.2019
Kabul Tarihi/Accepted : 26.09.2019

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayımlanmıştır.

Canan Salman Önemli
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Behçet Uz Çocuk
Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anestezi Kliniği, İzmir, Türkiye

Özlem Sarıtabak
Merkezfendi Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Manisa, Türkiye

Dr. Canan Salman Önemli (✉),
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Behçet Uz Çocuk
Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta : canan_ege_35@hotmail.com
Tel. : +90 536 312 18 40
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-6789-2096

ÖZ İlk kez 1970 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından mani tedavisinde kullanılması için onay verilen lityum, günümüzde bipolar bozukluk tedavisinde altın standart olarak kullanılmaktadır. Nöroprotektif etkileri, rekürrensleri önlemedeki faydaları, intihar eylemini ve düşüncesini azaltıcı özelliği bu hastalıkta tercih edilmesine yol açmaktadır. Antipsikotik ilaçlardan biri olan risperidon, 1994 yılında ketiapin 1997 yılında şizofreni tedavisi için FDA onayı almış olmasına rağmen, bunlar son yıllarda bipolar bozukluk tedavisinde kullanılmıştır. Araştırmalar, kombinasyon terapilerinde yanıt ve remisyon oranlarının, bipolar bozukluk için monoterapiden daha iyi olduğunu göstermiştir. Kombinasyon tedavileri tedaviye dirençli olduğu düşünülen olgulara, kısmi yanıt verenlere veya ilk tedaviye cevap vermeyenlere uygulanır. Bununla birlikte, bu tedavilerin ana dezavantajı, yan etkileri artırmalarıdır. Lityumun antipsikotik, antidepresan ve antikonvülzan ilaçlar ile kombinasyonunun yüksek lityum düzeyleri için predispozan risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca lityumun terapotik indeksinin dar olması da potansiyel toksisite riski oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak lityumun organ sistemleri üzerinde nörotoksik, nefrotoksik ve kardiyotoksik yan etkileri görülebilmektedir. Sık olarak tercih edilen bu kombinasyon tedavilerine rağmen, bunlara bağlı oluşan şiddetli intoksikasyon olgu bildirimlerinin sayısı azdır. Bu çalışmada, üçlü kombinasyon tedavisine bağlı şiddetli toksisitenin organ sistemleri üzerindeki etkisini tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Lityum, kombinasyon tedavisi, toksik etkiler, hemodiyaliz, yoğun bakım

ABSTRACT Lithium, first approved by the American Food and Drug Administration (FDA) for mania treatment in 1970, is used as the gold standard in the treatment of bipolar disorder in these days. Its neuroprotective effects, its usefulness in preventing recurrences, its property to reduce suicidal acts and thoughts have led it to be preferred against this disease. Though risperidone, one of the antipsychotic drugs, in 1994 while quetiapine in 1997 received FDA approval for the treatment of schizophrenia, these have used for the bipolar disorder treatment in recent years. Studies have shown that response and remission rates are better in combination therapies than in monotherapy for bipolar disorder. Combination therapies are applied to cases that are considered to be resistant to treatment, to the patients who give partial response, or to those who do not respond to the initial treatment. However, the main disadvantage of these treatments is that they increase the side effects. It is known that the combination of lithium with antipsychotic, antidepressant and anticonvulsant drugs is a predisposing risk factor for high lithium levels. The narrow therapeutic index of lithium also poses a potential risk of toxicity. Therefore, neurotoxic, nephrotoxic and cardiotoxic side effects of lithium on organ systems may occur. Despite these frequently preferred combination therapies, the number of case reports of severe intoxication associated with them is scarce. In this study, we aimed to discuss the effect of severe toxicity due to triple combination therapy on organ systems.

Keywords: Lithium, combination therapy, toxic effects, hemodialysis, intensive care unit

Giriş

1800'lü yıllarda keşfedilen lityumun ilk kullanım alanları gut, böbrek taşı kontrolü, konvülsiyon tedavisi, hipnotik medikasyon ve depresyon tedavisi şeklinde olmuştur (1). Avustralyalı Doktor John F. Cade 1949 yılında, lityum tuzlarının akut mani tedavisinde kullanılması ile ilgili bir makale yayınlamıştır (2). Ancak bu yıllarda ilacın şiddetli intoksikasyon raporlarının bildirilmesi nedeniyle lityum Amerikan ilaç pazarından çıkartılmıştır (3). Dr. John F. Cade'in yayınlanan makalesinden sonra yapılan diğer çalışmalar sonucunda, lityumun psikozun manik fazının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş ve FDA tarafından 1970 yılında mani tedavisinde kullanımı için onay verilmiştir (1,3).

Günümüzde lityum, özellikle manik ve depresif hastalık dönemleriyle karakterize bipolar bozukluğun tedavisinde altın standart olarak kullanılmaktadır (4). Bipolar bozukluk tanısı konulduğunda birinci basamak tedavi olarak başlanan monoterapiye, hastaların yaklaşık %50'sinde 3-4 hafta içinde manik semptomlarda anlamlı düzelmeler gösteren bir cevap alınır; madde kullanımı veya önceki lityum kullanımına cevap vermeme gibi spesifik nedenler yoksa, akut mani için öncelikle lityum kullanımı düşünülmelidir (5).

Akut mani tedavisinde lityum antipsikotiklerle kombine edildiğinde, etkinliğin daha yüksek olduğu ve etki başlangıcının tek ajan için bildirilenden daha hızlı olduğunu gösteren kanıtlar vardır (6). Maninin ciddiyetine bağlı olarak kombinasyon tedavisi duygudurum stabilize edici monoterapiye tercih edilir, çünkü klinik çalışmalar yaklaşık %20'den fazla hastanın kombinasyon tedavisine cevap vereceğini göstermektedir (5,6). Ancak kombinasyon tedavisinin bir dezavantajı mevcuttur, monoterapiye göre artmış yan etki riski ile ilişkilendirilmektedir.

Lityumun kardiyak (ileti anormallikleri), endokrinolojik (hipotroidi, hiperparatiroidi), renal (nefrojenik diabetes insipidus, renal interstisyel fibrozis, tubular atrofi, glomeruler skleroz, böbrek yetmezliği), nörolojik (kognitif problemler, letarji, tremor), dermatolojik (psoriasis) olarak negatif yan etkileri görülebilmektedir (7). Ayrıca tedavi amacıyla lityumun yanında kullanılan başka ilaçların da toksisite üzerinde etkileri mevcuttur. Özellikle lityumla beraber kullanılan antipsikotik, antidepresan ve antikönlülzan ilaçların, yüksek lityum düzeyleri için predispozan risk faktörleri olduğu belirtilmektedir (4).

Risperidon ve lityum kombinasyonu bipolar bozuklukta sıklıkla kullanılmasına rağmen, az sayıda birlikte kullanıma

bağlı şiddetli advers ilaç reaksiyonu bildirimleri vardır (8). Ketiapin, risperidon ve lityum birlikte kullanımına bağlı şiddetli nefrotoksisite, nörotoksisite ve kardiyotoksisitenin birlikte olduğu olgu sayısı da azdır. Biz bu makalede sunduğumuz olgu ile üçlü kombinasyon tedavisine bağlı şiddetli toksisitenin organ sistemlerine olan etkisini tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Kırk iki yaşındaki erkek hasta 5 yıldır bilinen bipolar bozukluk tanısı nedeniyle lityum 900 mg/gün, ketiapin 200 mg/gün, risperidon 3 mg/gün ve diazepam 5 mg/gün kullanmaktaydı. Şuur bulanıklığı nedeniyle gittiği hastanenin acil servisinde değerlendirildiğinde akut böbrek yetmezliği tablosu saptanmıştı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde lityum düzeyi 3,56 mEq/L saptanan hasta lityum intoksikasyonu tanısıyla yoğun bakımımıza sevk edildi.

Hasta yoğun bakımımıza kabul edilip monitorize edildiğinde kan basıncı 100/70 mmHg, kalp atım hızı 50/dk, periferik oksijen saturasyonu 96 olarak saptandı. Spontan solunumda takip edilen hastanın bilinci konfüze, yer, zaman ve kişi yönelimi bozuktu, görsel varsanılar tanımlamaktaydı. Deliryum tablosunda olan hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinin sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastanın bakılan CK değeri 733 u/L, CK-MB değeri 33 u/L ve Troponin değeri <0,006 ng/mL olarak saptandı. Tiroid fonksiyon testlerinde ise sT3: 1,53 pg/mL, sT4: 0,63 pg/mL, TSH: 1,23 mIU/L olarak tespit edildi. Çekilen elektrokardiyografisinde sinüs ritmi mevcuttu. Tam idrar tetkikinde görünüm berrak, dansite 1007, pH 5,5, mikroskopik bakıda ise her sahada 2 eritrosit ve 1 lökosit dışında bir bulgu yoktu. Hastaya intravenöz %0,9 sodyum klorür ile sıvı tedavisi başlandı. Hastadan alınan kan gazında pH: 7,36, PCO₂: 29,2 mmHg, PO₂: 88,2 mmHg, HCO₃: 17,1 mmol/L, BE -8,1 mmol/L olarak saptandı. Metabolik asidoz tablosunda olan hastaya hemodiyaliz kateteri takılarak diyalize alındı. Hastanın takibinde kan tetkiklerinde lökositozda artış olması nedeniyle gönderilen kültürlerinde idrar yolu enfeksiyonu tespit edilerek antibiyotik başlandı. Hastanın takibi boyunca mekanik ventilasyon ihtiyacı olmadı. Günlük lityum düzeyi ve böbrek fonksiyon testleri takibi yapıldı. Toplam 3 kez hemodiyaliz uygulanan hasta 1 hafta anestezi yoğun bakım ünitesinde takip edildikten sonra nefroloji servisine devir edildi. Bir haftalık servis takibinin ardından da psikiyatrinin önerileriyle taburcu edildi.

Tablo 1. Hastanın günlük laboratuvar test sonuçları

PARAMETRELER	1. GÜN	2. GÜN	3. GÜN	4. GÜN	7. GÜN	10. GÜN	14. GÜN
Üre (mg/dL)	231	158	158	193	242	161	95
Kreatinin (mg/dL)	5,6	3,6	3,5	3,9	4,6	4,1	2,68
Ürik asit (mg/dL)	11,6	8,3	6,1	8,7	12,4	8,0	6,4
Sodyum (mmol/L)	137	139	139	140	148	149	143
Potasyum (mmol/L)	4,6	4,4	3,9	4,1	4,0	4,1	4,0
Kalsiyum (mg/dL)	9,9	9,2	8,6	8,5	8,4	8,5	8,2
Magnezyum (mg/dL)	3,6	3,2	2,8	2,9	3,4	2,7	1,9
Lökosit (K/uL)	22,9	20,0	20,4	25,4	15,8	17,7	11,6
Lityum düzeyi (mEq/L)	3,56	2,53	1,89	1,45	0,9	-	-
pH	7,36	7,34	7,43	7,45	7,35	7,36	-
PCO ₂ mmHg	29,2	45,3	37,8	33,5	42	40,7	-
HCO ₃ mmol/L	17,1	22,5	25,1	23,3	23,1	23,1	-
Baz açığı (BE) mmol/L	-8,1	-1,4	0,8	-0,7	-2,6	-2,4	-

Tartışma

Şiddetli mental hastalıklar olarak tanımlanan major depresif bozukluk, bipolar bozukluk ve şizofreni rekürren epizodlar ile seyreden, kognitif disfonksiyonların derecesinde değişkenlikler, remisyon dönemlerinde bile devam eden fonksiyonel yetersizlikler ile karakterize kronik patenli hastalıklardır (9). Risperidone 1994 yılında akut şizofreni tedavisi için FDA tarafından onay verilen ilk atipik antipsikotiktir; ketiapin ise ikinci jenerasyon antipsikotiklerden olup, ilk kez 1997 yılında erişkinlerde şizofreninin akut epizodlarının tedavisinde kullanımı için FDA'dan onay almıştır (10). Son zamanlarda bu ilaçlar şizofreni tedavisi dışında bipolar bozukluk, antidepresanlarla yeterince başarı sağlanamayan major depresif bozukluklarda da diğer ilaçlarla beraber kullanılmaya başlanmıştır (9).

Bipolar bozukluğun tedavisinde altın standart olarak kullanılan lityumun nöroprotektif etkilerinin olduğu, özellikle uzun dönemde rekürrenleri önlemede faydalarının bulunduğu, ayrıca intihar eylemini ve düşüncesini azaltıcı pozitif etkilerinin de olduğu saptanmıştır (1,4). Son yıllarda hem manik hem de depresif atakların nüksünün önlenmesinde ketiapin kullanımı için kanıtlar ortaya çıkarken, uzun etkili risperidonun da nüksün önlenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (6).

Tedavinin sürdürülmesi sırasındaki genel yönetim prensibi, hastalığın akut döneminde başlatılan ilacın devam edilmesidir (6). Ancak bipolar bozuklukların tedavisinde ilaç

kullanımına başlarken, ilaçların hastalığın farklı evrelerindeki etkinliklerine dair kanıtların değişken olduğu hatırlanmalıdır (6). Bu nedenle tedavi düzenlenirken hastalığın hangi evrede (mani, depresyon, miks epizod) olduğu ve bu evrede etkili ilacın hangisi olduğu önem kazanmaktadır. Lityum bipolar mani, bipolar depresyon, miks epizod, mani ve depresyon relapslarında, risperidon bipolar mani ve miks epizodda, ketiapin bipolar mani ve bipolar depresyonda monoterapi olarak kullanımında etkinlikleri belirlenmiştir (6).

İlk tedaviye yanıt alınamayan, kısmi yanıt alınan veya tedaviye dirençli olgularda genellikle önerilen protokol, ilaç değişikliği yerine ekleme yoluyla kombinasyon tedavisini uygulamaktır (11). Yapılan çalışmalarda da monoterapilere oranla kombinasyon tedavilerinde yanıt ve remisyon oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (11). Özellikle lityum + ketiapin kombinasyonunun, ketiapinin tek kullanımına üstünlüğü gösterilmiştir (5). Ayrıca lityumun yavaş etki başlangıcına sahip olması, hastalığın şiddetli olduğu durumlarda kombinasyon tedavisinin kullanılmasına ihtiyaç gösterir, hatta hızlı kontrolün gerektiği şiddetli ajitasyonu olan hastalarda kısa bir süre için benzodiyazepinlerin kullanılması bile gerekebilir (6). Bizim hastamızın tedavisinde de ajitasyonları nedeniyle eklendiğini düşündüğümüz diazepam bulunmakta idi. İlaçları reddeden ve tedavi edilemeyen hastalara risperidon, olanzapin ve paliperidon gibi antipsikotik ilaçlar da verilebilir (6).

Lityum ile tedavi edilen hastaların %75'inde yan etki görülebilmektedir (7). Lityumun terapotik indeksinin dar

olması, potansiyel toksisite riski taşımaya yol açmaktadır. Terapotik konsantrasyonlar için referans aralığının üst sınırına yakın plazma lityum konsantrasyonlarında bile toksisiteye bağlı yan etkiler gözlemlenebilir (12). Ancak bu yan etkilerin bir kısmı lityum dozu düşürülerek veya dozaj programı değiştirilerek azaltılabilir veya yok edilebilir (7). Doza bağlı yan etkiler arasında poliüri, polidipsi, kilo kaybı, kognitif problemler, letarji, tremor, sedasyon, lökositoz, bulantı, kusma, dispepsi ve diare sayılabilir (7). Lityumun toksik etkileri serum seviyesindeki yükselişle beraber görünür hale gelmeye başlar. 1,5 mmol/L ve üzerindeki seviyelerde toksik etkiler başlar ve Grade I (hafif) toksisite oluşur. 2,5 mmol/L ve üzerindeki değerlerde Grade II (orta), 3,5 mmol/L ve üzerindeki seviyelerde ise Grade III (şiddetli) toksisite görülür (12). Bizim hastamızdaki geliş lityum seviyesi 3,56 mEq/L olması nedeniyle şiddetli toksisite ile karşılaştık.

Lityum hem nöroprotektif hem de nörotoksik etkileri olan bir ilaçtır (1,4). Lityuma bağlı nörotoksik yan etkiler normal serum düzeyleriyle bile ortaya çıkabilir (13). Uzun yıllar lityum tedavisi alıp ani başlangıçlı akut deliryum semptomları gösteren, ancak lityum seviyesi terapötik düzeyde olan vaka bildirimleri mevcuttur (13). Birden fazla primer afektif bozukluk tanısı alan hastalarda, lityum tedavisinde daha yüksek oranda nörotoksisite görülmektedir. Bu nörotoksik etkilerin bazılarının lityum tedavisinin doğrudan bir sonucu olup olmadığı veya lityumla beraber kullanılan diğer ilaçların etkileşiminin dolaylı bir sonucu olup olmadığı sorgulanmaktadır (1).

Lityum, risperidon ve ketiapinin ortak özelliği, dopamin nörotransmisyonunun bileşenlerini modüle etmeleridir (9,10,13). Lityum presinaptik dopamin salınımını önleyerek, risperidon ve ketiapin ise dopamin reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler (8,13). Lityum ve risperidon arasındaki ilaç etkileşiminden kaynaklanan nörotoksitenin iki hipotezi vardır. Birincisi risperidondan bağımsız sadece lityum intoksikasyonuna bağlı nörotoksitedir. İkincisi ise, hem lityum hem de risperidonun dopamin reseptör blokajını artırarak nörotoksisiteye yol açmasıdır (8,13). Risperidonu diğer antipsikotik ilaçlarla karşılaştıracak olursak, lityumla kombinasyonunda nörotoksik semptomların gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (13). Olgumuzda görülen deliryum tablosuna da lityum, ketiapin ve risperidon kombinasyonunun neden olduğunu düşünmekteyiz.

Olgumuzun geliş bulguları arasında intoksikasyona bağlı kardiyak etkilenme de mevcuttu, sinüs bradikardisi ve hipotansiyon bulguları tedaviye başlanması ile birlikte düzelme eğilimine girdi. Ketiapin ve risperidonun alfa 1

reseptör blokajı nedeniyle hipotansiyon yapıcı yan etkilerinin olduğunu bilmekteyiz (9,10). Lityum intoksikasyonuna bağlı kardiyovasküler etkiler arasında da sinüs bradikardisi, sinüs nod disfonksiyonu, reversibl prematür ventriküler kontraksiyonlar, kardiyak output azalması, hipotansiyon, ST segment elevasyonu, uzamış QT intervali gibi bulgular görülebilir (3,7,12). İkinci jenerasyon antipsikotik ilaçlara bağlı myokarditin oluşum mekanizması tam bilinmemekle beraber, ketiapin ile ilişkili myokardit gelişen seyrek vaka bildirimleri de mevcuttur (9). Olgumuzda düşük troponin düzeyleri olduğu için biz bu ihtimali ekarte ettik.

Ketiapin karaciğerde metabolize edilip idrarla atılmaktadır (9,10). Risperidon ve lityumun vücuttan atılımı da böbrekler yoluyla olmaktadır (9). Lityum glomerulus tarafından filtreledikten sonra %80'i proksimal tubulden, kalan %20'i de henle kulbu ve toplayıcı kanallar arasından reabsorbe edilir (3). Lityumun ekskresyonu GFR'ye bağlıdır (12). GFR'yi düşüren ve proksimal tubular reabsorpsiyonu artıran nedenler, serum lityum düzeylerinde yükselmelere yol açar (3). Lityuma bağlı nefrotoksik etkiler sonucunda da akut böbrek yetmezliği, nefrojenik diabetes insipidus, renal interstisyel fibrozis, tubular atrofi, glomeruler skleroz ve sonuçta kronik böbrek yetmezliğine kadar giden durumlar oluşabilir (3,7,13). Lityum ve antipsikotik ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşimler sonucunda lityum toksisitesindeki artışın böbrekleri etkileyebileceği belirtilmekle beraber, antipsikotik ilaç kullanımının da akut böbrek hasarı riskini artırdığına dair yayınlar da vardır (3,8). Son yıllarda yayınlanan bipolar bozukluk tedavisi ile ilgili kanıta dayalı klavuzlarda, uzun yıllar kullanılan lityumun böbrekler üzerindeki advers etkilerinin bilinmesi nedeniyle, özellikle risperidon ve ketiapin gibi antipsikotikler ile kombine lityum kullanımında bu konuya özel dikkat edilmesi önerilmektedir (9). Bu nedenle bu ilaçları kullanan hastalarda her 3 ay-1 yıl arasındaki süre zarfında serum kreatinin düzeylerinin ölçülmesi, idrar tetkiklerinin yapılması önemlidir (3). Ancak hastamızda kombine ilaç kullanımına rağmen böbrek fonksiyon testleri kontrolü yapılmadığından, toksisite şiddetlenerek akut böbrek yetmezliği tablosuna yol açmış ve sonuçta hemodiyaliz ihtiyacı oluşmuştur. Diyalizle üre, kreatinin ve ürik asit değerlerinde düşmeler sağlanırken, kan gazı değerlerinde görülen metabolik asidoz tablosu da düzelmiştir.

Serum lityum düzeyinin yüksekliği ve bu yüksek seviyedeki lityuma maruz kalma süresi de advers etki riskiyle ilişkilidir (3,7). Bu durum özellikle kronik intoksikasyonlarda toksisite şiddetiyle de yakından ilişkilidir (3). Dolayısıyla intoksikasyon

tedavisine başlandığında serum lityum seviyesini düşürmek için hızlı davranılması gerekmektedir. %0,9 NaCl ile sıvı resüsitasyonuna başlanması böbrek perfüzyonunu sağlayarak, GFR'nin artmasıyla lityumun atılımını artıracaktır (3,12). Ancak burada dikkat edilmesi gereken bir nokta vardır. Özellikle şiddetli zehirlenmelerin tedavisi sırasında, hastalarda bir süre lityum serum seviyelerinde düşüş görülsede tekrar yükselmeler olabilir. Bu noktayı gözden kaçırmamak için şiddetli zehirlenmelerde lityum serum seviyeleri yakından izlenmelidir (7). Oligüri/anüri, renal yetmezlik ve nörolojik bulguların olması, sıvı tedavisine yanıtız hipotansiyon, hayatı tehdit edici aritmi mevcudiyetinde ve lityum değerlerinin $\geq 2,5-4$ mmol/L'nin üzerinde olması tedaviye diyalizin eklenmesini gerektirmektedir (3,12). Lityumun serum seviyelerindeki düşüşünün sonrasında tekrar yükselmesi diyaliz tedavisinin tekrarlanması gerektirebilir (3). Biz de olgumuzda günlük lityum seviyesi ve böbrek fonksiyon testleri takibi yaparak yakın izlemde bulduk. Elde edilen laboratuvar sonuçlarını klinik bulgular ile beraber değerlendirerek diyaliz endikasyonlarını koyduk. Tablo 1'de de görüldüğü gibi diyaliz tedavisine başlanması ile lityum seviyelerinde düşmeler saptandı.

Teorik olarak furosemid lityumun renal tubulden reabsorpsiyonunu bloke ederek eliminasyonunu artırabilir. Ayrıca renal medullada klorid absorpsiyonunun inhibisyonuyla elektronegatif potansiyeli dağıtarak lityum emilimini inhibe eder ve bu durum lityum ekskresyonunun artışı ile sonuçlanır (12). Diüretiklerin bu teorik yararlarına rağmen yayınlanmış olgu serilerinde, lityumun farmakokinetiği üzerine olan yararlı etkilerinden bahseden kanıtlar azdır. Hatta tiazid grubu diüretiklerin lityumun renal tübüler reabsorpsiyonunu desteklemesi nedeniyle, intoksikasyon sırasında kullanılmaları tavsiye edilmez (12).

Lityum tüm bu negatif yan etkilerinin yanı sıra, gelecekte bir çok hastalığın tedavisinde kullanılabileceğine dair bilimsel kanıtlar sunmaktadır. Nöroprotektif etkileriyle demansın hafıza kaybına neden olan süreçlerini engelleyerek Alzheimer hastalığında, lökosit growth faktörlerini artırarak

lökosit üretimini artırması nedeniyle lökopeni tedavisinde, virüs proliferasyonunu inhibe etme kabiliyeti nedeniyle HIV tedavisinde, kemik iliği ve nöronal kaynaklı kök hücrelerin miktarlarını artırması nedeniyle kök hücre tedavisinde, iskemi ve akut beyin hasarında bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar devam etmektedir (1). Olgumuzda da ilk gelişte saptadığımız lökositozun lityuma bağlı bir yükselme olabileceğini düşünmüştük. Ancak 4. günde artışın devam etmesi nedeniyle bir enfeksiyon olabileceğini düşünerek kültürler aldık ve idrar yolu enfeksiyonu tanısı koyduk.

Günümüzde lityum toksik etkilerine rağmen, halen bipolar bozukluğun tedavisinde altın standart olarak kullanılmaktadır. Toksikite riskinin yüksek olması kullanımında özel dikkat ve yakın takip gerektirmektedir. Beraberinde kullanılan antipsikotiklerin lityumun toksik etkilerini artıracığı da unutulmamalıdır. İlaç kan düzeyi, böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkikleri her 3 ay-1 yıl arasında mutlaka yapılmalıdır. Çünkü bipolar bozuklukta idame tedavide remisyon için 2-3 yıl, iyileşme için 3-5 yıl hastanın izlenmesinin gerekmesi nedeniyle, uzun süreli bir ilaç kullanımı öyküsü oluşmaktadır (11). Gelecekte yapılacak çalışmalarla lityumun toksisite riskinin azaltılması, başka bir çok hastalığın tedavisinde bir seçenek olarak yer almasını da sağlayacaktır.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.S.Ö, Ö.S., Konsept: C.S.Ö, Ö.S., Dizayn: C.S.Ö, Ö.S., Veri Toplama veya İşleme: C.S.Ö, Ö.S., Analiz veya Yorumlama: C.S.Ö, Ö.S., Literatür Arama: C.S.Ö, Ö.S., Yazan: C.S.Ö, Ö.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Duval AE, Gallicchio VS. Lithium Treatment in Clinical Medicine: History, Current Status and Future Use. *J Cell Sci Ther* 2017;8:1-9.
2. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust* 1949;2:349-52.
3. Mohandas E, Rajmohan V. Lithium use in special population. *Indian J Psychiatry* 2007;49:211-8.
4. Yıldız A, Ruiz P, Nemeroff CB. *The Bipolar Book: History, Neurobiology and Treatment*. Oxford University Press 2015;403-16.
5. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patient with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2018;20:97-170.
6. Shah N, Grover S, Rao GP. Clinical Practice Guidelines for Management of bipolar Disorder. *Indian Journal of Psychiatry* 2017;59:51-66.
7. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME et al. Practice Guideline for The Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition. Part B: Background Information and Review of Available Evidence. *American Psychiatric Association* 2010;26-56.
8. Hsu CW, Lee Y, Lee CY, Lin PY. Neurotoxicity and Nephrotoxicity Caused by Combined Used Of Lithium and Risperidone: A case report and literature review. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2016;17:59.
9. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017;13:757-77.
10. Muneer A. Pharmacotherapy of bipolar disorder with quetiapine: A recent literature review and an update. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2015;13:25-35.
11. Özalp E, Karslıoğlu EH. Tedaviye Dirençli Bipolar Bozukluk. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2015;7:401-18.
12. Gunning JB, Henry TL, Hoegberg LCG, Gosselin S, Roberts DM. Lithium Poisoning. *Journal of Intensive Care Medicine* 2016;1-15.
13. Boeker H, Seidl A, Schopper C. Neurotoxicity related to combined treatment with lithium, antidepressants and atypical antipsychotics. *Schweizer Archiv Fur Neurologie Und Psychiatrie* 2011;162:72-6.