

Lityumun Nörolojik Yan Etkileri

Selçuk Özdin¹, Gökhan Sarısoy¹

ÖZET:

Lityumun nörolojik yan etkileri

Lityum 1940'lı yılların sonuna doğru Avustralya'lı bilim adamı John Cade'in çalışmaları sonucunda iki uçlu mizaç bozukluğunda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Terapötik aralığının dar olması kullanımını kısıtlasa da iki uçlu bozukluk tedavisinde en önemli ilaçlardan biridir. Terapötik aralığının dar olmasından dolayı lityum zehirlenmesine sık rastlanır. Lityum kullanımı ile mide-barsak, kalp-damar, dermatolojik, endokrinolojik ve sinir sistemlerini ilgilendiren birçok yan etki gelişebilmektedir. Gerek zehirlenmede gerekse normal serum düzeylerinde sinir sistemi ile ilgili yan etkilere sıklıkla rastlanmaktadır. Sinir sistemi ile ilgili yan etkiler lityum tedavisinin nadir olmayan, ancak en az tanınan yan etkilerindedir. Merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etkiler hastanın ilaca uyumu konusunda önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu derlemenin amacı lityum kullanımı ya da zehirlenmesine bağlı ortaya çıkan sık ve az görülen nörolojik yan etkilerin gözden geçirilmesidir.

Anahtar sözcükler: lityum, nörolojik, yan etki

Journal of Mood Disorders 2013;3(3):119-27

ABSTRACT:

Neurological side effects of lithium

Lithium began being widely used in bipolar disorder thanks to the work of the Australian scientist John Cade in the late 1940s. Although its narrow therapeutic range restricts its use, it is one of the most important drugs in the treatment of bipolar disorder. Intoxication is frequently encountered due to its narrow therapeutic range. Various side-effects involving the gastrointestinal, cardiovascular, dermatological, endocrinological and neurological systems may develop with lithium use. Neurological side-effects are frequently observed in both intoxication and at normal serum levels. Neurological side-effects are one of the common but little known consequences of lithium therapy. Neurological side-effects represent a major problem in terms of patients' drug compliance. The purpose of this study was to review common and rare neurological side-effects associated with lithium use or intoxication.

Key words: lithium, neurological, side-effect

Journal of Mood Disorders 2013;3(3):119-27

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı, Samsun-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Gökhan Sarısoy, Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,
Samsun-Türkiye

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

Kabul tarihi / Date of acceptance:
21 Mayıs 2013 / May 21, 2013

Bağıntı beyanı:

S.Ö., G.S.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

S.Ö., G.S.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

John Cade'in 1949 yılında lityumun antimanik özelliğini göstermesi ile lityum iki uçlu bozuklukta en sık kullanılan ilaçlardan biri olmuştur. İki uçlu bozukluk dışında, diğer psikiyatrik bozukluklarda da sık olarak kullanılır. Küme tipi baş ağrısında olduğu gibi nörolojik hastalıklarda da kullanım alanına sahiptir. Lityum ağızdan alımı sonrası 6-8 saat içinde mide-barsak sisteminden hızla ve tam olarak emilir. Plazma tepe konsantrasyonuna oral alımından 30 dakika ile 2 saat sonra ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve tüm vücut sıvılarına dağılır. Sağaltıcı düzeyi 0,6-1,2mEq/L olarak kabul edilir. Toksik belirtiler 1,5 mEq/L üzerinde görülmele birlikte düşük serum konsantrasyonlarında dahi yan etkiler görülebilir. Sağaltıcı ve toksik dozu birbirine yakın olduğu için zehir-

lenme klinik uygulamada sık görülmektedir. Eliminasyon yarı ömrü 20 ile 24 saat arasında olup, yaşlılarda ve süregen olarak lityum alanlarda 58 saate kadar uzayabilir (1). Lityum, hücre içine sodyum ve potasyum kanalları aracılığıyla kolayca girmekle birlikte hücreden enerji gerektiren mekanizmalarla çıkabilmektedir. Bu nedenle lityumun hücre içerisinde birikimi kolay olabilmektedir. Lityumun hücre dışına çıkışı enerji gerektiren bir olaydır. Lityumun hücre içi ve dışı arasındaki dengesinin pasif bir şekilde gerçekleşmediğini bilmek çok önemlidir (2). Tamamına yakını böbreklerden atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapmak gerekir. Yan etkileri normal serum lityum düzeylerinde de görülebilmektedir. Küçük molekül yapısı ve kolayca hücrelere girebilmesi nedeniyle neredeyse her sistemde yan etkiye yol açabilir. Bu yan etkiler genellikle doz azaltımına iyi cevap

verirler. Lityumun özellikle sinir hücrelerinde biriktiği gösterilmiş olup; normal serum lityum düzeylerinde hatta sağaltıcı olmayan düzeylerde bile sinir sistemi ile ilgili yan etkilerinin ortaya çıktığı bilinmektedir (3,4). Eritrosit lityum düzeyinin beyin lityum düzeyini plazma lityum düzeyine göre daha doğru yansıttığı düşünülmektedir (5). Eritrosit ve sinir hücre membranlarının birbirine benzerliğinden dolayı bu sonuç ortaya çıkmaktadır. Zehirlenme durumunda eritrositteki lityum düzeyinin plazmadakinden düşük olduğu gösterilmiştir (6). Akut manik dönemde psikotik belirtileri ve/veya kaygısı bulunan hastaların lityuma bağlı sinir sistemi ile ilgili yan etki geliştirme olasılığı daha fazladır (7). Özellikle antipsikotiklerle birlikte kullanıldığında ortaya çıkan sinir sistemi ile ilgili yan etkilerin olası ortaya çıkış biçimleri antipsikotiklerin lityumun farmakokinetiğini değiştirmesi ve birlikte dopamin iletim inhibisyonu oluşturmasından kaynaklanmaktadır (8). Normal serum lityum düzeylerinde sinir sistemi ile ilgili bulgu gelişmesi altta yatan kafa içi patolojiye işaret edebileceği için bu tür hastalarda kafa içi patolojiler dışlanmalıdır.

Normal serum lityum düzeylerinde gelişen lityum nörotoksitesinin kolaylaştırıcı diğer bir etkeni ileri yaştır (9).

İntoksikasyona Bağlı Nörolojik Yan Etkiler

Lityum düzeyinin kanda 1,5-2,5mEq/L arasında olması hafif, 2,5-3,5mEq/L arasında olması orta, 3,5mEq/L ve üzerinde olması ise şiddetli lityum zehirlenmesinin göstergesidir (10). Literatürde hafif, orta, şiddetli lityum zehirlenmesinde serum lityum düzeyleri hakkında farklı görüşler vardır. Finley ve arkadaşları 1,5-2 mEq/L arası serum lityum düzeylerini hafif, 2-2,5 mEq/L arası serum lityum düzeylerini orta ve 2,5 mEq/L üzeri serum lityum düzeylerini şiddetli zehirlenme olarak sınıflandırmaktadırlar (11). Kan lityum düzeyi 2 mEq/L'nin üzerine çıktığında hastaneye yatış gereklidir (3). Daha ciddi tedaviler (intravenöz sıvı tedavisi ve dializ) için serum lityum düzeyinden ziyade hastanın kliniği daha önemlidir (12). Akut lityum zehirlenmesinde hastaların %95'in de sinir sistemi ile ilgili bulgular görülür. Lityum kesildikten sonra sinir sistemi ile ilgili tablo hemen düzelmez (13). Bunun nedeni sinir hücrelerinde lityumun depo edilmesi ve yavaş salınmasıdır. Hafif lityum zehirlenmesinde; ince titreme, çevreye karşı ilgisizlik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, refleks artışı, orta derecede lityum zehirlenmesinde; kaba titreme, dizartri, kulak çınlaması, ataksi, hipertoni, myoklonus, şiddetli lityum zehirlenmesinde ise stupor, epileptik

nöbet, koma, fasikülasyon, spastisite, rijidite, kore, atetoz, parezi ve paraliz gibi nörolojik yan etkiler görülmektedir (14).

Tremor

Morgan ve arkadaşlarına göre lityumun en sık görülen sinir sistemi ile ilgili yan etkisi titremedir. Lityuma bağlı titreme ilaçların neden olduğu titremenin en sık görülenidir. Daha sık olarak erkeklerde ve yaşlılarda görülme eğilimindedir. Lityuma bağlı tremorun nasıl geliştiği bilinmemektedir. Lityuma bağlı titreme düşünülen vakalarda serum lityum konsantrasyonu kontrol edilmelidir. Eğer serum lityum düzeyi yüksekse doz azaltılmalıdır. Serum konsantrasyonu normal aralıkta ve hasta tremordan rahatsızsa lityum valproik asit veya lamotrijin ile değiştirilir. Eğer lityum değiştirilmek istenmiyorsa tedaviye β bloker eklenebilir (15). Yazında bildirilen bir palatal titreme(?) olgusunda hastada tedavi edici düzeyde olmayan serum lityum düzeyi ve normal serum karbamazepin düzeyi saptanmıştır. Bu olguda lityum kesildiğinde palatal titreme düzelmiştir (16).

SILENT Sendromu

Lityum kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan geri dönüşümsüz nörotoksisite (syndrome of lithium effectuated neurotoxicity=SILENT) ilk kez 1987'de Adityanjee ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (17). Lityum zehirlenmesi sonucu oluşan ve lityum kesildikten sonra en az 2 ay süreyle devam eden sinir sistemi ile ilgili bulgular için önerilen bir tanımdır. Literatürde 100'e yakın vaka bildirimidir (18). SILENT'te genellikle beyincik ile ilgili bulgular (tremor, dizartri, ataksi) ön planda olup hastalığın tipik görünüşleri kalıcı serebellar işlev bozukluğu (en sık), kalıcı ekstrapiramidal sendrom, kalıcı beyin sapı işlev bozukluğu ve bunamadır. Bazen de aşağı vurumlu nistagmus, retrobulber optik nörit, koreatetoid hareketler, periferik nöropati, miyopati, körlük gibi atipik şekillerde ortaya çıkabilir (19). Bu bulgular SILENT'e özgü olmayıp akut lityum zehirlenmesinde de görülebilir. Aralarındaki fark bulguların uzun süreli olup-olmamasıdır. Başlangıç genellikle serebellar bulgular olmaksızın akut zehirlenme şeklinde olur. Ardından sinir sistemi ile ilgili belirtiler ortaya çıkar. SILENT gelişimini belirleyen etmen; akut lityum zehirlenmesi sırasında yüksek serum lityum düzeyinin hızlı düzeltilmesi, yüksek ateş, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar (antipsiko-

tikler, trisiklik antidepresanlar ve antikonvülzanlar), hiponatreminin hızlı düzeltilmesi, eş zamanlı hastalıkların (enfeksiyon, dehidratasyon, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, epilepsi, akut gastroenterit, Alzheimer ve Gullian Barre) olmasıdır (16,17). SILENT şizo-afektif bozuklukta ve belirgin psikotik bulguları ve/veya anksiyetesi olan hastalarda iki uçlu bozukluğu olan hastalara göre daha sık görülür. Kadınlarda ve 30 yaş üstünde daha siktir (20,21). Lityumla birlikte kullanıldığında SILENT geliştiği gösterilmiş olan ilaçlar haloperidol (22), tioridazin (23), flufenazin (24), fenitoin (25-27), klorpromazin (28), mazindol (29), amitriptilin (32-33), aspirin, verapamil (33), valproat (31), eritromisin, diüretikler, β blokerler, diklofenaktır (32). Antipsikotilerin özellikle de fenotiazinlerin lityumun eritrositlere girişini arttırdığı gösterilmiş olup, lityumla birlikte kullanılan antipsikotiklerle oluşan nörotoksik etkiden bu mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Beyne lityum girişinin tedavi edici serum lityum düzeylerinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak da lityum nörotoksitesinde yüksek serum lityum düzeyi zorunlu değildir ve zehirlenmeden çeşitli etkenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (34). SILENT'te önemli bulgulardan biri yüksek ateştir. Yüksek ateşin zehirlenmeden mi yoksa eşlik eden enfeksiyonlardan mı kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Yüksek ateş SILENT'in nöroleptik malign sendrom (NMS) ile karışmasına neden olabilir. Yüksek ateşin SILENT gelişen hastalarda nörotoksitesiteyi hızlandırdığı düşünülmektedir. Eğer ateş çok fazla yükselirse merkezi sinir sisteminde koagülasyon nekrozuna neden olup sekel kalmasına neden olabilir (20). SILENT'te merkezi sinir sisteminin birçok yerinde özellikle de beyincikte demiyelinizasyon alanları oluşmaktadır (35). Lityum zehirlenmesi sonucu SILENT gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre belirti, bulgu veya temel özellikler açısından fark saptanmamıştır (1). SILENT gelişen vakalar incelendiğinde hastaların serum lityum düzeylerinin 0,1 ile 8 mEq/L arasında değiştiği görülmüştür (18). Bu bozuklukta düzelme ilk 12 ayda daha sık olup, dizartirinin düzelme olasılığı ataksinin düzelme olasılığından daha fazladır (36).

Literatürdeki bir olguda SILENT gelişmeden 1 ay önce ve SILENT geliştikten 2 ay sonra aynı sekanslarda ve ayarlarda çekilen MRI sonuçları karşılaştırıldığında beyin gri madde ve beyaz madde hacminde belirgin azalma gözlenmiştir. BOS miktarında ise SILENT öncesine göre belirgin bir artış saptanmıştır. Bu vakada subgenual ve beyincik bölgelerinde gri madde hacminde belirgin azalma görül-

müş olup, beyincikte gri madde azalmasının hiperrefleksi, ataksi ve dizartriden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (37). SILENT gelişen hastalarda yapılan nöropatolojik çalışmalar beyincik korteksinde basket hücreleri ile birlikte purkinje hücre sayısında azalma, beyaz cevherde ve dentat nükleusta süngerimsi değişiklikler ortaya çıktığını göstermiştir (31).

Deliryum

Lityumun hızlı kesilmesi (38,39), lityuma bağlı böbrek işlev bozukluğuna ikincil elektrolit bozukluğu (39), lityumla birlikte kullanılan bazı ilaçlar (tioridazin, risperidon, ketiypin, olanzapin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, haloperidol) ve EKT (40-48), organik beyin problemi olan hastalarda lityum kullanımı (43), kadın cinsiyet, ileri yaş, madde kullanım bozukluğu, akut psikotik belirtilerin varlığı (44,45), lityuma bağlı hiperparatiroidi ve hiperkalsemi (45) lityuma bağlı deliryum ortaya çıkması için risk etkenleridir. Lityumun valproatla karşılaştırıldığı bir çalışmada benzer oranlarda deliryuma neden oldukları gösterilmiştir (49). Lityumun ani kesilmesi tedavi edici veya zehirleyici dozlarda deliryum gelişimini kolaylaştırır (39). Mani tedavisi için lityum kullananlarda lityuma bağlı deliryum gelişmesi durumunda mani ve deliryumun bazı belirtileri örtüşebildiğinden, deliryumun tanınması daha zor olabilir. Deliryumu tanıyabilmek için önceki EEG'lere göre oluşan değişiklikler önemlidir. Lityuma bağlı deliryum tanısı koyabilmek için diğer olası deliryum nedenleri dışlanmalıdır (43). Bazı hastalarda deliryum tedavi edici dozlarda bile ortaya çıkabilmektedir (38).

Ensefalopati

Lityum sessiz tirodite yol açıp tirotoksik ensefalopatiye neden olabilir. Lityum genellikle hipotirodiye yol açmakla birlikte bazen de tiroid foliküllerinde yıkıma neden olarak subakut lenfositik tirodite ve tirotoksikozaya yol açabilir. Lityuma bağlı gelişen tirotoksikozaya ikincil ensefalopati (Hashimoto ensefalopatisi) ilk kez 2008 yılında Nagamine ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (50). Yüksek serum lityum düzeyi olan hastalarda serum lityum düzeyini hızlı düzeltme de ensefalopatiye yol açabilir (51). Literatürde lityum-risperidon (52), lityum-olanzapin (53), lityum-haloperidol (54-56), lityum-tioridazin (57) birlikte kullanımı ile ensefalopati gelişen vakalar bildirilmiştir.

Ekstrapiramidal Sistem Yan Etkileri Ve Parkinsonizm

Normal motor davranışlar dopaminerjik ve kolinerjik sistem arasındaki dengeye bağlıdır. Ekstrapiramidal sistem bulguları bu iki nörotransmitter sistemi arasındaki denge-sizlikten kaynaklanır (5). Ratlarda (sıçanlarda) yapılan çalışmalarda lityumun striatum ve limbik ön beyinde dopa-min düzeyini azalttığı görülmüştür (58). Ekstrapiramidal belirtiler genellikle lityum antipsikotiklerle birlikte kullanıldığında görülür. Palma ve arkadaşları lityum ve karbamazepin birlikte kullanımı sonucu ekstrapiramidal yan etkiler gelişen bir vaka bildirmişlerdir (59). Lityuma bağlı parkin-sonizmde bradikinezi, istirahat tremoru, dişli çark gibi belirtiler görülmektedir (60). Dalocchio ve arkadaşları tarafından bildirilen bir vakada 3,7 mmol/L serum lityum düzeyinde lityum zehirlenme bulguları olmadan yalnızca parkinsonizme bağlı belirtiler bildirilmiştir (61).Lityuma bağlı parkinsonizmin oluşum mekanizması açık olmamak-la birlikte bazı araştırmacılar striatumdaki dopamin mikta-rında azalma, lityumun antikolinesteraz etki ile kolinerjik etki ortaya çıkarması ve parkinsonizm gelişenlerde daha önceden bazal gangliyonlarda hasar olması gibi etkenlerin üzerinde durmuşlardır (62-64). Yapılan çalışmalar lityuma bağlı parkinsonizmin tedavisinde benztropinin tremor ve dişli çark belirtisine etkili olmadığını göstermiştir. Bu belir-tilere etkili olduğu bildirilen ilaçlar primidon, β blokerler ve amantadindir (65-67).

Anormal İstemsiz Hareketler

Lityuma bağlı ortaya çıktığı bildirilen anormal istemsiz hareketler tardiv diskinezi, orofasiyal diskinezi ve akatizi gibi hareket bozukluklarıdır (68-71). Lityuma bağlı anormal istemsiz hareketlerde ileri yaş, düşük kilo, kadın cinsiyet, duygudurum bozukluğunun erken yaşta başlaması ve birinci derece akrabalarda demans öyküsü risk etkenleridir (69). Lit-yum kullanan bir hastada akatizi, orofasiyal diskinezi ve par-kinsonizm birlikteliği bildirilmiştir (70). Daha önce tioridazi-ne bağlı orofasiyal diskinezisi olan bir başka hastada ise son-radan başlanan lityuma bağlı orofasiyal diskinezinin arttığı bildirilmiştir (71). Serinken ve arkadaşlarının bildirdiği bir vakada lityuma bağlı gelişen dizartrin başlangıçta beyin damar hastalığının bir parçası olabileceği düşünülmüş ancak ayrıntılı öykü ve tetkikler ile bu bulgunun lityuma bağlı oldu-ğu belirlenmiştir (72).

Lityuma Bağlı Koreatetoz

Kompleks, hiperkinetik, düzensiz, rastgele jerkler ya da yavaş yazma şeklinde ortaya çıkan bir hareket bozukluğu olan koreatetoz, lityum doz aşımı ya da lityum zehirlenmesi-nin çok ender görülen bir belirtisidir. Literatürde onun üye-rinde vaka sunumu vardır. Bu vakaların ortak özellikleri ileri yaşta olmaları (73), lityum ile birlikte başka ilaçlar kullanma-ları ve koreatetozik hareketlerin zehirlenmenin gerilemesi ile ortadan kalkmasıdır. Birlikte kullanılan ilaçlar antipsikotik grubu ilaçlardır (74). Olgularda serum lityum tepe düzeyi ile korenin ortaya çıktığı lityum düzeyleri arasındaki ilişki ilgi çekicidir. Serum lityum düzeylerinin düşmeye başladığı nok-tada koreatetozik hareketler başlamaktadır (74). Yalnızca bir olguda lityum düzeyi normale dönmüş olmasına rağmen koredeki düzelme 1,5 yıl sürmüştür. Bu olguda özkıyım amaçlı aşırı doz alınmış ve lityum düzeyi 5,2 mEq/ml olarak ölçülmüştür. Diğer olgularda lityum tedavi edici düzeye inin-ce koreatetoz bulguları da düzelmiştir. Lityum ile birlikte verapamil kullanan bir hastada da koreatetoz geliştiği bildi-rilmiştir (74).

Bilişsel Bozulma Ve Bunama

Literatürde bazı çalışmalarda lityumla ilişkili bellek bozukluğu, apraksi, motor ve duyuşsal afazi bildirilmiştir (75,76). Yine yazında, lityum zehirlenmesi sonucu geliştiği düşünülen bir Wernicke afazisi olgusu vardır (77). Worrall ve arkadaşları lityum kullanımına bağlı tedavi edici dozlarda diğer yan etkiler olmaksızın kelime bulma güçlüğü olan bir olgu yayınlamışlardır (78). Brumm ve arkadaşları ise lityuma bağlı subkortikal bunama olgusu bildirmişlerdir (79).

Creutzfeldt Jakob Benzeri Sendrom

Literatürde lityum kullanımı ile ilişkili, belirtileri Creutz-feldt Jakob sendromuna benzeyen ancak ilaç kesildikten sonra kısa sürede gerileyen birçok vaka sunumu vardır (80-85). Canan ve arkadaşları ülkemizde, Creutzfeldt Jakob ben-zeri belirtiler ve EEG bulguları olan bir vakanın bir haftanın sonunda öldüğünü bildirilmişlerdir (80). Lityum nörotoksisi-tesi ve Creutzfeldt Jakob sendromunun ayırıcı tanısında seri EEG çekimi çok değerlidir (82). Lityumla ilişkili Creutzfeldt Jakob benzeri sendromda hastaların tümünün 55 yaş üstü bayanlardan oluşması ilgi çekicidir. Lityuma bağlı Creutz-feldt Jakob benzeri sendromda lityum düzeyi bazı hastalarda

zehirleyici bazı hastalarda ise tedavi edici düzeyde olabilir. Çoğu hastada lityum kesildiğinde belirtilerde gerileme görülmüştür (80-85). Olguların yarısından azında lityum tek başına kullanılmıştır. Birlikte kullanılan ilaçlar levodopa, lorazepam, nortriptilin, fenobarbital, bromazepam, levodopa, benzerazid ve amitriptilindir (83-85). Lityuma bağlı Creutzfeldt Jakob benzeri sendrom tanısı koyabilmek için diğer olası nedenler dışlanmalı ve lityumun kesilmesi ile klinik belirtilerde düzelme olmalıdır (85). Bazı olgularda Creutzfeldt Jakob benzeri sendrom bulguları olmaksızın yalnızca EEG bulguları olabilir. Bu özellikteki ilk olgu 2009 yılında Suda ve arkadaşları (86) tarafından yayınlanmıştır. EEG'de periyodik keskin dalgalar saptanmıştır. Bu vakada lityum kesilince EEG bulgularında düzelme gözlenmiştir. Literatürde EEG'si yüksek serum lityum düzeyinde normal olan ancak serum lityum düzeyi normal sınırlara döndükten sonra trifazik dalgalar gözlenen bir vaka bulunmaktadır (87). Lityuma bağlı Creutzfeldt Jakob benzeri sendromda bilişsel bozukluk, bazen ağır bunama, parkinsoniyen belirtileri, tremor, myoklonus, hiperrefleksi, bozulmuş yürüme ve EEG bozuklukları görülmektedir (88).

İdiyopatik Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu (Psödötümör Serebri)

Lityuma bağlı baş ağrısı genellikle idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon nedeniyle oluşur (89). Psödötümör serebride baş ağrısı, bulantı, kusma, çift görme, bulanık görme ve görme kaybı gibi belirtiler görülür. Lityum kullanımı ile ilişkili psödötümör serebri olgularında genellikle psödötümör serebriye yol açan diğer etkenler de ek olarak bulunmaktadır. Yayınlanan vakalarda lityum dışında eşlik eden risk etkenleri arasında obezite, birlikte kullanılan ve daha önce pseudotümör serebriye neden olduğu gösterilmiş ilaçlar (minosiklin vb.) (90), kadın olmak, düzensiz menstrüel öykü ve hızlı kilo alımı (91) bulunmaktadır. Ancak Köybaşı ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguda lityum kullanımı dışında hiçbir ek risk faktörüne rastlanmamıştır (92). Bu yan etkide tedavi olarak diğer yan etkilerde olduğu gibi ilacın kesilmesi ve tedaviye asetazolamid eklenmesi önerilir.

Günlük Baş Ağrısı

Bigal ve arkadaşları lityum zehirlenmesine bağlı günlük baş ağrısı bildirmişlerdir. Bu olguda idiyopatik kafa içi basınç artışı sendromu saptanmamıştır (93).

Lityuma Bağlı Sinüs Trombozu

Lityumun tromboza yatkınlık oluşturma mekanizması dehidratasyona neden olması olarak gösterilmektedir (94). Lityuma bağlı bildirilmiş sagittal sinüs trombozu (94) ve dural sinüs trombozu (95) olguları vardır. Her iki vakada da dehidratasyonun biyokimyasal parametreleri pozitif bulunmuş olup tanılarını tomografi ile konmuştur.

Kekemelikte Artış

Lityumun kekemeliği kötüleştirdiği az sayıda olguda gösterilmiştir (96-98). Olgularda lityum başlandıktan kısa bir süre sonra kekemelikte artış görülmüştür. Doz azaltılınca kekemelik eski haline geri dönmüştür. Bu olgularda lityum ile birlikte kullanılan ilaçlar risperidon (96,97), melatonin, famotidin, klonidin (96) ve fluoksetindir (98).

Myastenia Gravis

Myastenia gravis kas yorgunluğu ile karakterize bir nöromuskuler hastalıktır. Lityum sinir kas kavşağında sinir ucuna girmek için kalsiyum ile yarışır ve asetilkolin sentez ve salınımını azaltır (99). T helper hücrelerini aktive ederek asetilkoline karşı antikor gelişmesine de neden olabilir (100). Lityuma bağlı myastenia graviste asetilkoline karşı antikor oluşumu ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler vardır (101). Bazı vakalarda antikor oluşmadan lityum kullanımı ile myastenia gravis gelişmiştir. Bazı vakalarda ise lityum kullanımı ile önceden var olan myastenia gravis belirtilerinde artış gözlenmiştir (102). Genellikle lityumun kesilmesinden sonra belirtilerde gerileme olur. Lityum kullanan bir hastada diplopi ve ptozis ortaya çıktığı durumda myastenia gravis tanısı konulursa tedavide pridostigmin gibi antikolinesterazların başlanması yeterli olmayabilir. Myastenia gravisin lityumdan kaynaklandığını ve lityum dozunun azaltılmasının ya da kesilmesinin gerektiğini bilmek önemlidir (100).

Nöroleptik Malign Sendrom

Nöroleptik malign sendrom (NMS) sıklıkla antipsikotik kullanımı ile ortaya çıkan ve otonomik disfonksiyon, kas rijiditesi, ekstrapiramidal belirtiler, hipertermi ve mental durum değişikliğinin görüldüğü nadir ama ölümcül olabilen bir sendromdur. NMS lityum kullanan vakaların çok azında

tek başına kullanılmaktayken (103) çoğunda ise antipsikotiklerle beraber (104-113) kullanıldığında ortaya çıkmıştır. Lityumun NMS'ye neden olmaktan çok birlikte kullanılan antipsikotiklerin NMS'ye yol açma riskini artırdığı düşünülmektedir. Literatürde lityum ile birlikte kullanım sonucu NMS geliştiği gözlenmiş antipsikotikler flufenazin (104-105), ziprasidon (106), risperidon (107-109), haloperidol (110), aripirazol (111-112), ve olanzapindir (113). Lityumun antipsikotiklerin dopamin blokajı etkisini güçlendirerek ya da dopamin sentezini inhibe ederek NMS gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (106). Assion ve arkadaşları ise lityumun NMS gelişiminde önemli etkisinin olmadığını ileri sürmektedirler (114).

Periferik Nöropati

Lityuma bağlı periferik nöropati genellikle gözden kaçan bir yan etkidir (115). Çünkü periferik sinir sistemi ile ilgili yan etkileri daha az bilinen yan etkilerdir. Lityumun aksonal dejenerasyon yoluyla periferik nöropatiye neden olduğu ileri sürülmektedir (116). Lityum periferik nöropatiye neden olarak aksonda aksiyon potansiyeli yayılımını engellemektedir. Sinir iletim çalışmaları etkilenen ekstremitelerde sinir iletiminde, motor ve duyu potansiyellerinde azalma göstermiştir. Elektromyogramda da fasikülasyon dalgaları görülebilir (117). Lityumla ilişkili periferik nöropatiyi inceleyen tüm çalışmalarda reflekslerde azalma ile birlikte yaygın hipotoni görülmüştür. Lityuma bağlı nöropati tanısı olası diğer nedensel etkenler dışlandıktan sonra konmalıdır. Lityumun kesilmesinden sonra klinik tablo düzelmeye başlar (118).

Kaynaklar:

1. Nguyen L. Lithium II: Irreversible neurotoxicity after lithium intoxication. J Emerg Nurs 2008;34:378-9.
2. Timmer RT, Sands JM. Lithium Intoxication. J Am Soc Nephrol 1999;10:666-74.
3. Giuliani E, Iseppi D, Orlandi MC, Alfonso A, Barbieri A. Prolonged neurological burden in severe lithium intoxication. Minerva Anestesiol 2010;76:463-5.
4. Prettyman R. Lithium neurotoxicity at subtherapeutic serum levels. Br J Psychiatry 1994;164:123.
5. Tuğlu C, Erdoğan E, Abay A. Delirium and extrapyramidal symptoms due to a lithium-olanzapine combination therapy. J Korean Med Sci 2005;20:691-4.
6. Harvey NS. Lithium intoxication. BMJ 1991;302:1537.
7. West AP, Meltzer HY. Paradoxical lithium neurotoxicity. A report of five cases and a hypothesis about risk of neurotoxicity. Am J Psychiatry 1979;136:963-6.
8. Friedman E, Gershon S. Effect of lithium on brain dopamine. Nature 1973;243:520-1.
9. Kemperman CJF, Gerdes JH, Rooij JD, Vencken LM. Reversible lithium neurotoxicity at normal serum level may refer to intracranial pathology. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:679-80.
10. Jaeger A. Lithium. Medicine 2012;40:131-2.

Santral Pontin Myelinozis ve Ekstra Pontin Myelinozis

Lityum kullanımı ile santral pontin myelinozis ve ekstra-pontin myelinozis oluşabilir (119). Gelişimlerinde, lityumun nefrojenik diabetes insipidusa neden olarak serum sodyum konsantrasyonunda hızlı değişikliklere yol açması rol oynar. Ekstra pontin myelinozis koreatetoz, distoni, katatoni veya parkinsonizm şeklinde ortaya çıkabilir (120).

Lityuma Bağlı Aşağı Vurumlu Nistagmus

Lityuma ile ilişkili az görülen yan etkilerden biridir. Halmagyi ve arkadaşlarının yayınladığı 6 olguluk bir seride, lityuma bağlı geliştiği düşünülen aşağı vurumlu nistagmus olgularında, lityumun kesilmesi veya azaltılmasına bağlı olarak nistagmusda gerileme gözlenmemiştir (121). Bir vakada da Arnold-Chiari malformasyonu olan bir hastada lityum kullanımı ile ilişkili aşağı vurumlu nistagmus geliştiği gösterilmiştir (122).

SONUÇ

Lityum klinik uygulamada çok sık olarak kullanılan ve özellikle iki uçlu bozuklukta etkin olan bir ilaçtır. Küçük molekül yapısı nedeniyle birçok dokuya girer ve bu nedenle de birçok sistemde yan etkiye neden olabilir. Sinir sistemi ile ilgili yan etkiler bazı araştırmacılara göre en sık görülen yan etkilerdir. Sık görülmesine rağmen sinir sistemi ile ilgili yan etkilerin tanınması diğer sistem yan etkilerine göre nispeten daha azdır. Bu nedenle klinisyenler lityumun sık ve az görülen sinir sistemi ile ilgili yan etkileri konusunda dikkatli olmalıdır.

11. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:172-91.
12. Smith D, Keane P, Donovan J, Malone K, McKenna TJ. Lithium encephalopathy. *J R Soc Med* 2003;96:590-1.
13. Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Lityum Zehirlenmesine Bağlı Koreatetoz: Bir Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Türk Psikiyatri Derg* 2001;12:315-9.
14. Sadosty AT, Groleau GA, Atcherson MM. The use of lithium levels in the emergency department. *J Emerg Med* 1999;17:887-91.
15. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005;4:866-76.
16. Mahasuar R, Kuruvilla A, Jacob KS. Palatal tremor after lithium and carbamazepine use: A case report. *J Med Case Rep* 2010;11:176.
17. Adityanjee. The syndrome of irreversible lithium effectuated neurotoxicity. *Pharmacopsychiatry* 1989;22:81-3.
18. Kesebir S, Üstündağ MF, Kavzoğlu SÖ. Lityum zehirlenmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011;3:426-45.
19. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:38-49.
20. Porto FHG, Leite MAA, Fontenelle LF, Marrocos RP, Szczerback NF, Freitas MRG. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity (SILENT): One-year follow-up of a single case. *J Neurol Sci* 2009;277:172-3.
21. Sastre JS, Menendez SF, Rodriguez E. Irreversible lithium-induced neurotoxicity syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:282.
22. Mani J, Tandel SV, Shah PU, Karnad DR. Prolonged neurological sequelae after combination treatment with lithium and antipsychotic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:350-1.
23. Sellers J, Tyrer P, Whiteley A, Banks DC, Barer DH. Neurotoxic effects of lithium with delayed rise in serum lithium levels. *Br J Psychiatry* 1982;140:623-5.
24. Singh SV. Lithium carbonate/fluphenazine deconoate producing irreversible brain damage. *Lancet* 1982;2:278.
25. Goldwater L, Pollock M. Neurological sequelae after lithium intoxication. *N Z Med J* 1976;84:356-8.
26. Speirs J, Hirsch S. Severe lithium toxicity with normal serum concentration. *BMJ* 1978;1:815-6.
27. Jensen PJ, Schou M. Permanent brain damage after lithium intoxication. *BMJ* 1973;4:673.
28. Von-Hartzisch B, Hoenich NA, Zleigh RJ, Wilkinson R, Frost TH, Weddel A et al. Permanent neurological sequelae despite hemodialysis for lithium intoxication. *BMJ* 1972;4:757.
29. Handy MS, Dove AF, Arblaster PG. Mazindol-induced lithium toxicity. *BMJ* 1980;1:685.
30. Loudon JB, Waring H. Toxic reactions to lithium and haloperidol. *Lancet* 1976;2:1088.
31. Normann C, Brandt C, Berger M, Walden J. Delirium and persistent dyskinesia induced by lithium neuroleptic interaction. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:201-4.
32. Kores B, Lader MH. Irreversible lithium neurotoxicity: An overview. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:283-99.
33. Amdisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3:18-32.
34. Cerqueira ACR, Reis MCD, Novis FD, Bezerra JMF, Magalhaes GC, Rozenthal M, Nardi AE. Cerebellar degeneration secondary to acute lithium carbonate intoxication. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:578-80.
35. Adityanjee. Maintenance lithium. *Lancet* 1987;1:866-7.
36. Schou M. Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70:594-602.
37. Ikeda Y, Kameyama M, Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yuuki N, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M, Amanuma M. Total and regional brain volume reductions due to the Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): A voxel-based morphometric study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:244-6.
38. Brown AS, Rosen J. Lithium-induced delirium with therapeutic serum lithium levels: A case report. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992;5:53-5.
39. Lin CE, Mao WC. Mania complicated with delirium following cessation of long-term lithium therapy. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:102-4.
40. Duggal HS, Singh I. Lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism presenting with delirium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:903-4.
41. Chen B, Cardasis W. Delirium induced by lithium and risperidone combination. *Am J Psychiatry* 1996;153:1233-4.
42. Spring GK. Delirium Associated With Lithium and Thioridazine. *Am J Psychiatry* 1983;140: 1257.
43. Miodownik C, Alkatnany A, Frolova K, Lerner V. Delirium Associated With Lithium-Quetiapine Combination. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:176-9.
44. Omata N, Murata T, Omori M, Wada Y. A patient with lithium intoxication developing at therapeutic serum lithium levels and persistent delirium after discontinuation of its administration. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:53-5.
45. Patten SB, Williams JV, Petcu R, Oldfield R. Delirium in psychiatric inpatients: A case-control study. *Can J Psychiatry* 2001;46:162-6.
46. Hoenig J, Chaulk R. Delirium associated with lithium therapy and electroconvulsive therapy. *Can Med Assoc J*. 1977;116:837-8.
47. Faaij RA, Ziere G, Zietse R, Van der Cammen TJ. Delirium due to a drug-drug interaction of lithium and an NSAID. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 275-6.
48. Ehle G, Uebelhack R. Dangerous side effects of lithium therapy. *Psychiatr Neurol Med Psychol Beih* 1977;22-23:177-82.
49. Shulman KI, Sykora K, Gill S, Mamdani M, Bronskill S, Wodchis WP, Anderson G, Rochon P. Incidence of delirium in older adults newly prescribed lithium or valproate: A population-based cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:424-7.
50. Nagamine M, Yoshino A, Ishii M, Ogawa T, Kurauchi S, Yoshida T, Shigemura J, Koderia T, Tanaka Y, Nomura S. Lithium-induced Hashimoto's encephalopathy: A case report. *Bipol Disord* 2008;10: 846-8.

51. Swartz CM, Dolinar LJ. Encephalopathy associated with rapid decrease of high levels of lithium. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:207-9.
52. Boora K, Xu J, Hyatt J. Encephalopathy with combined lithium-risperidone administration. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:394-6.
53. Swartz CM. Olanzapine-lithium encephalopathy. *Psychosomatics* 2001;42: 370.
54. Gille M, Ghariani S, Pieret F, Delbecq J, Depre A, Saussu F, de Barys T. Acute encephalomyopathy and persistent cerebellar syndrome after lithium salt and haloperidol poisoning. *Rev Neurol* 1997;153:268-70.
55. Sandyk R, Hurwitz MD. Toxic irreversible encephalopathy induced by lithium carbonate and haloperidol. A report of 2 cases. *S Afr Med J* 1983;64: 875-6.
56. Fetzer J, Kader G, Danahy S. Lithium encephalopathy: A clinical, psychiatric, and EEG evaluation. *Am J Psychiatry* 1981;138: 1622-3.
57. Cantor CH. Encephalopathy with lithium and thioridazine in combination. *Med J Aust* 1986;144: 164-5.
58. Engel J, Berggren U. Effects of lithium on behaviour and central monoamines. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1980;280: 133-43.
59. Palma JA, Torron RF, Larraya JGP. Extrapyramidal syndrome related to lithium-carbamazepine combination therapy at therapeutic serum levels. *Clin Neuropharm* 2010;33: 102-3.
60. Shen HC, Li JY, Lo YK. Lithium intoxication-induced acute parkinsonism complicated with hyperparathyroidism and nephrogenic diabetes insipidus: Report of a case. *Acta Neurol Taiwan* 2007;16: 231-3.
61. Dallochio C, Mazzeo P. A case of Parkinsonism due to lithium intoxication: Treatment with Pramipexole. *J Clin Neurosci* 2002;9: 310-1.
62. Asnis GM, Asnis D, Dunner DL, Fieve RR. Cogwheel rigidity during chronic lithium therapy. *Am J Psychiatry* 1979;136:1225-6.
63. Bell AJ, Cole A, Eccleston D, Ferrier IN. Lithium neurotoxicity at normal therapeutic levels. *Br J Psychiatry* 1993;162: 689-92.
64. Kelwala S, Pomara N, Stanley M, Sitaram N, Gershon S. Lithium-induced accentuation of extrapyramidal symptoms in individuals with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1984;45: 342-4.
65. Gelenberg AJ, Jefferson JW. Lithium tremor. *J Clin Psychiatry* 1995;56:283-7.
66. Shopsin B, Gershon S. Cogwheel rigidity related to lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 1975;132:536-8.
67. Abrams AA, Braff DL. Lithium induced cogwheel rigidity: treatment with amantadine. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980;13:240-2.
68. Dinan TG, Kohen D. Tardive dyskinesia in bipolar affective disorder: Relationship to lithium therapy. *Br J Psychiatry* 1989;155: 55-7.
69. Axelsson R, Nilsson A. On the pathogenesis of abnormal involuntary movements in lithium-treated patients with major affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:1-7.
70. Muthane UB, Prasad BNK, Vasanth A, Satishchandra P. Tardive Parkinsonism, orofacial dyskinesia and akathisia following brief exposure to lithium carbonate. *J Neurol Sci* 2000;176:78-9.
71. Beitman BD. Tardive dyskinesia reinduced by lithium carbonate. *Am J Psychiatry* 1978;135:1229-30.
72. Serinken M, Türkçüer İ, Erdur B. Dizartri ile başvuran ve serebrovasküler olay sanılan bir lityum toksisitesi olgusu. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2008;7: 38-9.
73. Tiryaki A, Özkorumak E, Ak İ. Kronik lityum zehirlenmesine bağlı koreatetoz. *Psikiyatride Derlemeler, Olgular ve Varsayımlar* 2008;2:21-5.
74. Podskalny GD, Factor SA. Chorea Caused by Lithium Intoxication: A Case Report and Literature Review. *Mov Disord* 1996;11:733-7.
75. Bartha L, Marksteiner J, Bauer G, Benke T. Persistent cognitive deficits associated with lithium intoxication: A neuropsychological case description. *Cortex* 2002;38:743-52.
76. Donaldson JO, Hale MS, Klau M. A case of reversible pure-word deafness during lithium toxicity. *Am J Psychiatry* 1981;138:242-3.
77. Gordon PH, Hirsch LJ, Balmaceda C. Transient aphasia associated with lithium intoxication. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:55-6.
78. Worrall E, Gillham R. Lithium induced constructional dyspraxia. *BMJ* 1983;286:189.
79. Brumm VL, Van Gorp WG, Wirshing W. Chronic neuropsychological sequelae in a case of severe lithium intoxication. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:245-9.
80. Işıkyay CT, Yiğit A, Çelik T. Creutzfeldt-Jakob-like EEG changes in a case of fatal lithium toxicity. *J Neurol Sci* 2011;29:604-8.
81. Finelli PF. Drug-induced creutzfeldt-jakob like syndrome. *J Psychiatr Neurosci* 1992;17: 103-5.
82. Casanova B, de Entrambasaguas M, Perla C, Gomez-Siurana E, Beneto A, Burguera JA. Lithium-induced Creutzfeldt-Jakob syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996;19: 356-9.
83. Kikyo H, Furukawa T. Creutzfeldt-Jakob-like syndrome induced by lithium, levomepromazine, and phenobarbitone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 802-3.
84. McPherson A. Convulsive seizures and electroencephalogram changes in three patients during Levodopa therapy. *Neurology* 1970;20:41-5.
85. Broussolle E, Setiey A, Moene Y, Trielett M, Chazot G. Reversible Creutzfeldt-Jakob like syndrome induced by lithium plus levodopa treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52: 686-7.
86. Suda M, Kubota F, Aihara Y, Hiraoka T, Aoyama Y, Hattori S, Fukuda M, Mikuni M. A case of lithium intoxication with periodic sharp waves. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:122-3.
87. Warabi YS, Idezuka S, Yamazaki M, Onishi Y. Triphasic waves detected during recovery from lithium intoxication. *Intern Med* 2003;42:908-9.
88. Slama M, Masmoudi K, Blanchard N, Andrejak M. A possible case of lithium intoxication mimicking creutzfeld-jakob syndrome. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:145-6.
89. Kelly SJ, O'Donnell T, Fleming JC, Einhaus S. Pseudotumor cerebri associated with lithium use in an 11-year-old boy. *J AAPOS* 2009;13:204-6.

90. Jonnalagadda J, Saito E, Kafantaris V. Lithium, minocycline and pseudotumor cerebri. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:209.
91. Hexom B, Barthel RP. Lithium and pseudotumor cerebri. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:247-8.
92. Köybaşı GP, Gülpek D. Lityum kullanımına bağlı gelişen psödotümör serebri: Bir olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2012;13:85-7.
93. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Daily headache as a manifestation of lithium intoxication. *Neurology* 2001;57:1733-4.
94. Wasoy M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N. Superior sagittal sinus thrombosis due to lithium: Local urokinase thrombolysis treatment. *Neurology* 2000;54:532-3.
95. Kamijo Y, Soma K, Hamanaka S, Nagai T, Kurihara K. Dural sinus thrombosis with severe hyponatremia developing in a patient on long-term lithium therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:359-62.
96. Gulack BC, Puri NV, Kim WJ. Stutter exacerbated by lithium in a pediatric patient with bipolar disorder. *Ann Pharmacother* 2011;45:57.
97. Sabillo S, Samala RV, Ciocon JO. A stuttering discovery of lithium toxicity. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:660-1.
98. Netski AL, Piasecki M. Lithium-induced exacerbation of stutter. *Ann Pharmacother* 2001;35:961.
99. Neil JF, Himmelhoch JM, Licata SM. Emergence of myasthenia gravis during treatment with lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1090-2.
100. Lipton ID. Myasthenia gravis unmasked by lithium carbonate. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:57.
101. Alevizos B, Gatzonis S, Anagnostara Ch. Myasthenia Gravis Disclosed by Lithium Carbonate. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:427-9.
102. Hız F, Karagöl T, Eyiipgil T, Çınar M, Kökeş Ü, Hasan B. Kronik lityum kullanımına bağlı yorgunluk ve bilateral ptoz olgusu. *Türk Nöroloji Dergisi* 2008;14:117-20.
103. Argyriou AA, Drakoulougoni O, Karanasios P, Kouliasa L, Leonidou L, Giannakopoulou F, Goudas P, Makris N. Lithium-induced fatal neuroleptic malignant syndrome in a patient not being concomitantly treated with commonly offending agents. *J Pain Symptom Manage* 2012;44:e4-e6.
104. Herken H, Kaya N, Aşkın R, Kucur R. Nöroleptik malign sendrom: 5 olgu. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1998;2:120-4.
105. Edokpolo O, Fyyaz M. Lithium toxicity and neurologic effects: Probable neuroleptic malignant syndrome resulting from lithium toxicity. *Case Rep Psychiatry* 2012 (in press).
106. Borovicka MC, Bond LC, Gaughan KM. Ziprasidone- and lithium-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2006;40:139-42.
107. Bourgeois JA, Kahn DR. Neuroleptic malignant syndrome following administration of risperidone and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:315-7.
108. Kösehasanoğulları SG, Akdede B, Akan M, Tunca Z. Neuroleptic malignant syndrome caused by combination of risperidone and lithium in a patient with multiple medical comorbidities. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1147-8.
109. Ünalı M, Sayhan MB, Söğüt Ö, Demirhan R, Güzel B. Neuroleptic malignant syndrome after the addition of lithium to risperidone treatment: A case report and review of the literature. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine.* 2010;17:289-92.
110. Tharoor H, Deora S, Chauhan A, Sharma PSVN. Lithium-neuroleptic combination leading to permanent neurological sequelae? *German journal of psychiatry* 2007;10:18-20.
111. Ali S, Pearlman RL, Upadhyay A, Patel P. Neuroleptic malignant syndrome with aripiprazole and lithium: A case report. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:434-6.
112. Zaluska M, Janota B, Kszczotek M, Brykalski J. Lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome induced with aripiprazole. *Case presentation. European Psychiatry* 2012;27(Suppl.1):P-1125.
113. Berry N, Pradhan S, Sagar R, Gupta SK. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent receiving olanzapine-lithium combination therapy. *Pharmacother* 2003;23:255-9.
114. Assion HJ, Heinemann F, Laux G. Lithium and neuroleptic malignant syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:284.
115. Johnston SRD, Burn DJ, Brook DJ. Peripheral neuropathy associated with lithium toxicity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1019-20.
116. Pamphlett RS, Mackenzie RA. Severe peripheral neuropathy due to lithium intoxication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:656.
117. Merwick A, Cooke J, Neligan A, McNamara B, Sweeney BJ. Acute neuropathy in setting of diarrhoeal illness and hyponatraemia due to lithium toxicity. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:923-4.
118. Chan CH, Leung AKH, Cheung YF, Chan PYC, Yeung KWA, Lai KY. A rare neurological complication due to lithium poisoning. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine* 2012;18:343-5.
119. Khan AU, Chang FL, Howsepien A. Central pontine myelinolysis related to lithium toxicity. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:150-2.
120. Bejot Y, Depierre P, Osseby GV, Troisgros O, Moreau T, Giroud M. Central pontine and extra-pontine myelinolysis: A complication of lithium toxicity in a pregnant woman. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:852-4.
121. Halmagyi CM, Lessell I, Curthous IS, Lessell S, Hoyt WF. Lithium induced downbeat nystagmus. *Am J Ophthalmol* 1989;107:664-70.
122. Monteiro ML, Sampaio CM. Lithium induced downbeat nystagmus in a patient with Arnold-Chiari malformation. *Am J Ophthalmol* 1993;116:648-9.