

## TERAPÖTİK ARALIĞIN ALTINDAKİ SERUM LİTYUM DÜZEYİNDE GÖRÜLEN LİTYUM İNTOKSİKASYONU: BİR OLGU SUNUMU

### Lithium Intoxication Existing at A Serum Lithium Level Below The Therapeutic Range: A Case Report

Mehmet Güneş<sup>1</sup>, Mehmet Cemal Kaya<sup>1</sup>, Süleyman Demir<sup>1</sup>, Aslıhan Okan İbiloğlu<sup>1</sup>, Fatma Subaşı Turgut<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

#### ÖZET

Lityum, iki uçlu bozukluk(İUB) akut ve sürdürüm tedavisinde en sık kullanılan duygu durum düzenleyici ilaçlardan biridir. Lityum tedavi süresince pek çok hasta tarafından iyi tolere edilmektedir. Ancak lityum hassasiyeti bireyler arasında belirgin farklılık göstermektedir. Lityumun terapötik aralığının dar olmasından dolayı birçok organ sistemi üzerine toksik etkileri görülebilmektedir. Bu olguyu sunma amacımız, İUB manik atak tanısıyla kliniğe yatırılıp yapılan hastada yatış sırasında lityum tedavi aralığının çok altındaki plazma lityum düzeyinde (0.3 mg/l) lityum intoksikasyonunun tüm bulguları ortaya çıkan bir olguyu literatür eşliğinde tartışmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Lityum, intoksikasyon, bipolar bozukluk, lityum kan düzeyi.

#### ABSTRACT

Lithium is one of the mood-stabilizing drugs that's most commonly used in acute and maintenance treatments of bipolar disorder (BPD). Lithium is well-tolerated by most of the patients in the course of treatment. However lithium sensitivity shows marked differences between individuals. Lithium may exert toxic effects on many organ systems due to its narrow therapeutic range. In this study, we aimed to present a patient who was hospitalized with the diagnosis of BPD manic episode, and who existed with all signs of lithium intoxication during hospitalization at a plasma lithium level extremely lower than the therapeutic range for lithium (0.3 mg/l), and to discuss this case associated with the literature.

**Keywords:** Lithium, intoxication, bipolar disorder, blood lithium level.

Gönderme tarihi / Received:01.04.2016 Kabul tarihi / Accepted:25.04.2016

İletişim: Dr. Mehmet GüneşDicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı Hastalıklar Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

Tel:+90 412 248 8001-4953Fax: +90- 412- 248 84 40E-posta: [m63gunes@gmail.com](mailto:m63gunes@gmail.com)

## GİRİŞ

İki uçlu bozukluk (İUB), tekrarlayan hipomanik/manik, depresif dönemlerle karakterize bir duygudurum bozukluğudur (1). İUB'un toplumdaki yaygınlığı, yaklaşık olarak %1.2 olarak bilinmektedir (2). İUB tedavisine yönelik son yıllarda çok sayıda alternatif ilaç ortaya çıkmıştır. Fakat lityum tedavi kılavuzlarında akut manide, İUB idame tedavisi ve İUB depresif dönem tedavilerinde halen ilk tedavi seçeneği olmayı sürdürmektedir. İdeal olmasa da prototip bir duygudurum düzenleyici olarak kabul edilmektedir (3). Lityumun en yaygın olarak kullanıldığı ve Food and Drug Administration (FDA) onayının bulunduğu akut mani ve İUB profilaksisinin yanısıra; bipolar depresyon, siklotimi, antidepresanla yanıt alınamayan depresyonda güçlendirme amaçlı, yineleyici depresyon profilaksisinde, şizoaffektif bozukluk gibi affektif rahatsızlıklarda ve diğer bazı psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılmaktadır (4). Geniş kullanım alanına rağmen lityum dar bir terapötik aralığına sahiptir ve pek çok organ sistemlerini etkileyen ciddi akut ve kronik yan etkilere sebep olabilmektedir (5) Lityum intoksikasyonu olguların yaklaşık %10-15 görülebilmektedir (6). Lityumun akut tedavi edici düzeyi 0.8-1.2mEq/L ve lityum sürdürüm tedavisi sırasında serum lityum düzeyi 0.4-0.8mmol/L olarak kabul edilir (7). Lityumun yan etkileri sadece yüksek serum lityum düzeylerinde değil, normal tedavi aralığında ve tedavi edici doz aralığının altında görülebilmektedir (8). Lityum gastrointestinal, kardiyovasküler, renal, endokrin ve çoğunlukla da nörolojik belirtilere neden olmaktadır (9). Lityumun özellikle sinir hücrelerinde biriktiği gösterilmiş olup; normal serum lityum düzeylerinde hatta tedavi edici olmayan

düzeylede bile sinir sistemi ile ilgili yan etkilerinin ortaya çıktığı bilinmektedir (10). Lityumla birlikte antipsikotik ilaçların kullanımı intoksikasyon riskini artırmaktadır (11). Lityum-nöroleptik kombinasyonunun dopamin reseptör blokajını artırarak nörotoksisiteye sebep olduğu ileri sürülmüştür (12). Literatürde lityum intoksikasyonu daha çok serum lityum düzeyinin terapötik aralığın üzerinde olduğu olgularda bildirilmiştir (13). Sadece bir olguda lityum düzeyi terapötik aralık altında iken intoksikasyon bulguları saptanmıştır (7). Ancak literatürde lityum düzeyi normal terapötik aralığın altında iken intoksikasyon belirtilerinin bildirildiği bir olguya rastlanmamıştır.

Bu yazıda İUB manik atak tanısıyla kliniğe yatırılan hastada yatış sırasında lityum tedavi aralığının çok altındaki plazma lityum düzeyinde (0.3 mg/l) lityum intoksikasyonunun tüm bulguları ortaya çıkan bir olguyu literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

## OLGU

Olgumuz 29 yaşında erkek hasta, son bir aydır uyku gereksiniminde azalma, konuşma miktarında artma, çok para harcama, benlik saygısında artış, amaca yönelik aktivitelerde artışı (dini ibadetlerde artma), grandiyözite ve psikomotor aktivite artışı ve ajitasyon şikayetleri ile yakınları eşliğinde acile başvurdu. Daha öncesinde psikiyatrik öyküsü olmayan hastanın 3 yıl önce depresif belirtiler ve referans hezayanları başlamış. Bu dönemde bir ruh sağlığı uzman hekimi tarafından "atipik psikoz" tanısı ile paliperidon 6 mg/gün önerilmiş. Düzenli ilaç kullanımı sonrası hastanın tüm belirtileri ve işlevselliği tamamen düzelmiş. 3 ay sonra psikiyatri uzmanı tarafından paliperidon dozu 3

mg/gün'edüşürülerek tedaviye devam edilmiş. 9 ay önce hasta ilacını hekime danışmadan ilaçlarını kesmiş. Tedavi kesilmesi sonrasında 8 ay boyunca herhangi bir şikayeti olmamış. Bipolar bozukluk manikepizod tanısıyla kliniğimize yatırılarak Paliperidon 9 mg/gün ve valproik asit 1000 mg/gün ile tedaviye başlandı. Hastada extrapramidal bulgular (EPS) tespit edilmesi üzerine biperiden 2 mg/gün tedaviye eklendi. Tedavinin 14. günü manik belirtileri önemli ölçüde azalan hastanın EPS yan etkilerinin devam etmesi üzerine biperiden 3 mg/gün'e çıkıldı. Biperiden 3mg/gün dozunun 2. gününde hastada bulantı, baş ağrısı, fışkırır tarzda kusma, perseverasyon ve bilinçte dalgalanma, yer kişi ve zaman oryantasyonunun bozulması şeklinde deliryum tablosu gelişti. Organik patoloji dışlaması amacıyla hasta nöroloji bölümüne konsülte edildi. Çekilen beyin tomografisinde ve beyin manyetik rezonans görüntüleme sonuçları normal sınırlarda değerlendirildi. Tam idrar tetkiki ve hemogram sonuçlarında herhangi bir anormallik saptanmadı. Biyokimyasal parametreleri glukoz:116 üre:15 kreatinin:0.82 NA:138 K:3.6 AST:37 ALT:37 CK:1091 idi. Hastanın ateş, tansiyon ve nabız takipleri normal sınırlardaydı. Görülen tablonun biperiden ve valproik asitle ilişkili olabileceği ve muhtemelen paliperidon ile EPS belirtileri ortaya çıktığı için. Biperiden ve valproik asit kesilip paliperidon tedricen azaltılarak kesildi. Devam eden takiplerde hastanın manik semptomlarında alevlenme gözlemlendi. Young-Mani ölçek puanı 38 olarak ölçüldü.

Aripirazol 10 mg/gün dozu ile başlanıp artırılarak 30 mg/gün dozuna çıkılarak hastanın tedavisi yeniden düzenlendi. İki haftalık Aripirazol 30 mg/gün tedavisine rağmen hastanın

müdahaleci davranışları ve benlik saygısında artış olması üzerine duygudurum düzenleyici olarak lityum 600 mg/gün eklendi. Lityum tedavisinin 6. gününde serum lityum düzeyi 0.2mmol/L iken hastada hafif tremor ve halsizlik gözlemlendi. Hastanın Young-Mani ölçek puanlamasında anlamlı değişiklik yoktu. Hastanın ilaç yan etkilerine çok duyarlı olması nedeniyle ve lityum dozu 0.2 iken ince tremor ve halsizlik gelişmesi nedeniyle ilaç tedavi dozlarında bir değişiklik yapılmadan tedaviye devam edildi. Tedavide lityum intoksikasyonu riskini arttıran herhangi nörolojik bir hastalık, sıvı elektrolit bozukluğuna yol açabilecek aşırı terleme, kusma ve ishal gibi tıbbi bir durum ya da herhangi bir böbrek hastalığı mevcut değildi. Aripirazol 30 mg/gün, lityum 600mg/gün kombinasyon tedavisinin 8. gününde hastanın hafif tremor bulgularına bulantı, halsizlik, poliüri, polidipsi, rijidite, stupor, bilinç bulanıklığı, oryantasyon bozukluğu, bazen dezorganize konuşma ve görsel hallüsinasyon şikayetleri eklendi. Hasta mevcut bulgular sonrasında sağ koldan başlayıp tüm vücuda yayılan jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi. Hastanın ilk müdahalesi sonrasında nöroloji yoğun bakıma alınıp münitörize edilerek hemodinamik ve solunumsal destek açısından yakın izleme alındı ve uygun sıvı replasmanı yapıldı. Yapılan fizik ve nörolojik muayenesinde kas güçsüzlüğü, ince tremor, rijidite ve stupor, deliryum tablosu mevcuttu. Serum lityum düzeyi 0.3 mmol/L (normal aralık: 0.6-1.2 mmol/L) olarak ölçüldü. Ateş 36.5°C, TA:110/80 mmHg, kalp hızı 68/dakika, solunum sayısı 20/dakika idi. Tam kan sayımında lökositoz (WBC:21.3) mevcuttu. Enfeksiyöz bir odak ve ek enfeksiyon bulgusu saptanmadı. Kreatinkinaz (CK): 275 normal aralığının üzerindeydi. Böbrek, Tiroid ve Karaciğer fonksiyonları sonuçları, Elektrokardiyogram,

elektrolitler ve diğer biyokimyasal parametreler normal sınırlardaydı. Nöbet esnasında hastanın kafasını çarpması nedeniyle beyin bilgisayarlı tomografisi çekildi, patoloji saptanmadı. Elektroensefalografi (EEG) ve beyin manyetik rezonans görüntüleme sonuçları normal sınırlarda olarak değerlendirildi. Hastanın serum lityum düzeyi tekrarlayan ölçümler yapılarak biyokimya laboratuvarınca doğruluğu teyit edildi. Hastanın destek tedavisi ve hidrasyon sonrası intoksikasyon bulguları hızla geriledi. Ancak jeneralize tonik-klonik nöbet sonrasında sağ kolda güç kaybı ve ağrı olması nedeniyle çekilen sağ omuz BT incelemesinde sağda humerus başında parçalı deplase fraktür, humerus başı mediale doğru deplase görünümde ve eklem aralığına uzanan kemik fraktürleri saptandı. Ortopedi bölümü tarafından hastaya kapalı redüksiyon yapıldı. Hastada lityumu kesildi. Aripiprazol 30mg/gün dozu ile tedaviye devam edildi. Hasta sonraki takiplerinde (yaklaşık 3 aydır) 30 mg/gün dozu ile ötimik ve işlevselliği iyi durumda seyretmekte idi.

**Tablo 1: Lityum intoksikasyon klinik özellikleri (17,18).**

Toksikasyon Şiddeti	Lityum düzeyi (mmol/L)	Nörolojik	Gastrointestinal	Kardiyovasküler	Renal
Hafif	1,0- 2,0	İnce tremor, Apati, Yorgunluk, Kas güçsüzlüğü, Hiperrefleksi	Bulantı, Kusma, Diare	T dalgası değişiklikleri, İntraventricüler ileti kusurları	Poliüri, polidipsi
Orta	2,0- 3,0	Kaba tremor, Disatri, Tinnitus, Ataksi, Hipertoni, Myoklonus	Bulantı, Kusma, Diare, Kramp	T dalgası değişiklikleri, İntraventricüler ileti kusurları, U dalgaları, A- V blok	Poliüri, polidipsi, diabetes insipidus
Şiddetli	3,0 ve üzeri	Stupor, Epileptik nöbet, Deliryum, Rijidite, Spastisite, Koma, Ölüm	Bulantı, Kusma, Diare, Kramp	Kardiyovasküler kollaps	Renal yetmezlik

## TARTIŞMA

Sunduğumuz olguda valproik asit, biperiden, paliperidon kullanımı ile ortaya çıkan deliryum tablosu, bu tedavinin kesilmesi ile düzelmiştir. Hasta 5 gün ilaçsız kaldığı dönemde deliryum belirtileri görülmemiş olup manik semptomlarda artış olmuştur. Hastaya başlanan aripiprazol ile önemli bir yan etki görülmemiştir. Tedaviye lityum ilave edilmesi ile tabloya lityum intoksikasyonunun tüm bulguları hakim olmuştur. Lityum kesilip yoğun bakım yatışı ve tedavisi sonrası hastanın belirtilerinin düzeldiği görülmüştür. Aripiprazol tedavisine devam edilmesine rağmen intoksikasyon semptomlarının yinelemediği izlenmiştir. Görülen tablo biperiden, valproik asit, paliperidon kesimi ve aripiprazol kullanımına bağlı olmadığı düşük serum lityum düzeyi ile lityum intoksikasyonunun ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Lityum psikiyatrik hastalıklarda sık kullanılan ve terapötik aralığı dar olan bir duygudurum düzenleyicidir ve pek çok hasta tarafından iyi tolere edilir (14). Lityum kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkilerin plazma düzeyi ile yakın ilişkili olmasından dolayı lityum serum konsantrasyonunun dikkatli takip edilmesi gerekmektedir (Tablo 1). Lityum kullanımından birçok organ sistemleri etkilenmesine rağmen temel hedef organ santral sinir sistemidir (15). Lityum hassasiyeti bireyler arasında belirgin farklılık göstermektedir. Bundan dolayı lityum tedavi dozunun bireyselleştirilmesi uygun tedavi yaklaşımlardan biri olacaktır. Lityum kullanımında veya intoksikasyonunda bulantı, kusma, baş ağrısı, tremor, yorgunluk hali, poliüri, polidipsi gibi kolaylıkla tolere edilebilecek hafif yan etkilerden ataksi,

konuşma bozukluğu, kas zayıflığı, letarji, bilinçte bozulma, deliryum gibi nörolojik bulgular, Elektrokardiyogramda QT aralığında uzama, atriyoventriküler ileti gecikmesi, bradikardi, senkop, koma, hastanın ölümüyle sonuçlanabilecek ciddi yan etkilere kadar geniş yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (15,16,17). Olası yan etkiler lityum kullanımı için engel teşkil etmemektedir. Ancak; lityumun organ sistemleri üzerindeki etkilerinin iyi bilinmesi zorunlu hale gelmektedir.

Olgumuzda serum lityum düzeyi 0.3 m mol /L olarak ölçülmesine rağmen klinik olarak şiddetli düzeyde lityum intoksikasyon bulguları saptandı. Lityum terapotik aralığının üzerinde intoksikasyon ortaya çıkan birçok bildirim vardır (18). Serum lityum düzeyleri bazı intoksikasyon olgularında normal düzeylerde olabilir (17). Lityum intoksikasyon olgularında serum lityum düzeyi ile klinik bulguların her zaman örtüşmeyeceği belirtilmiştir (19,20). Lityum toleransı bireyler arasında belirgin bir farklılık gösterebilmektedir (21). Bu yüzden lityum intoksikasyonu tanısını koymak zor olabilmekte veya gecikebilmektedir (22). Lityum intoksikasyonunun hızlı geliştiği vakalarda serum lityum düzeyinden ziyade hastada gelişen klinik semptomların dikkate alınıp tedavinin buna göre düzenlenmesinin uygun olacağı belirtilmiştir (20). Olgumuz lityum intoksikasyon tanısının lityum serum düzeyine göre değil de klinik belirtilere göre konması gerektiği bilgilerini desteklemektedir.

Sonuç olarak lityum intoksikasyonu vakalarında erken tanı ve tedavi için serum lityum düzeyinden ziyade klinik belirtiler hayati önem taşımaktadır ve terapötik pencerenin çok altındaki serum lityum düzeylerinde bile lityum

intoksikasyonu gelişebilmektedir. Bu nedenle tüm klinisyenler bu konuda dikkatli olmalı, hasta ve yakınlarının belirtmiş olduğu yan etkiler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Yan etkiler açısından klinik ve biyokimyasal izlemin yakından sürdürülmesi tedaviye uyumu arttırma, olası zararlı sonuçları erken fark edebilme ve önlem alabilmeye yardımcı olacaktır.

## REFERANSLAR

1. AmericanPsychiatricAssociation. Diagnosticand Statistical Manual of MentalDisorders, Fifth Edition. Washington, DC: AmericanPsychiatricAssociation; 2013.
2. Vahip S. Bipolar Depresyon. Klinik Psikiyatri Dergisi 2004; 7:41- 44.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. 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 2009. BipolarDisord. 2009;11:225-55.
4. Vahip S, Gülec C, Köroğlu E. Duygudurum düzenleyicileri: Lityum, Karbamazepin, Valproat. Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt 2 1.Baskı, Ankara; Hekimler Yayın Birliği, 1998:995-1018
5. Raja M. LithiumandKidney, 60 YearsLater. CurrDrug Saf 2011;6:291-303.
6. Meltzer E, Steinlauf S. The clinical manifestations of lithium intoxication. IsrMedAssoc J 2002; 4:265-267.
7. Peng J. Case report on lithium intoxication with normal lithium levels. Shanghai Arch Psychiatry. 2014 Apr;26(2):103-104.
8. Ozsoy S, Basturk M, Esel E. Cerebellar syndrome in a patient with pneumonia under lithium treatment: A case report. Prog Neuropsychopharmacol BiolPsychiatry. 2006;30:1532-1534.

9. Hopkins HS, Gelenberg AJ. Serum lithium levels and the outcome of maintenance therapy of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2000; 2 (2): 74-79 .
10. Giuliani E, Iseppi D, Orlandi MC, Alfonso A, Barbieri A. Prolonged neurological burden in severe lithium intoxication. *Minerva Anestesiologica* 2010;76:463-465.
11. Ghadirian AM, Lehmann HE. Neurologic side effects of lithium: organic brain syndrome, seizures, extrapyramidal side effects, and EEG changes. *Compr Psychiatry* 1980; 21:327-335.
12. Boora K, Xu J, Hyatt J. Encephalopathy with combined lithium risperidone administration. *Acta Psychiatrica Scand* 2008; 117:394-396.
13. Schmidt JJ, Lorenzen J, Chatzikyrkou C, Lichtinghagen R, Kielstein JT. Total collected dialysate lithium concentration after successful dialysis treatment in case of intoxication. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014 Sep 6;15:49.
14. Gabbard GO. *Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders*. 4th, (Çeviri editörü: Prof. Dr. Köksal Alptekin), Veri medikal yayıncılık, Ankara. 2009:393-397
15. Lithium. In: Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, editors. *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies*. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co 2007: 591-594.
16. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2012;25:721-728.
17. Timmer RT, Sands JM. Lithium Intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666-674.
18. Chan CH, Leung A KH, Cheung YF, Chan PYC, Yeung KWA, Lai KY. A rare neurological complication due to lithium poisoning. *Hong Kong Med J*, 2012, 18.4: 343-345.
19. Dawson AH, Whyte IM. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1999; 48: 278-283.
20. Metal and Related Compounds. In: Matthew J. Ellenhorn. *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1997:1532-1613.
21. Aral H, Vecchio-Sadus A. Toxicity of lithium to humans and the environment - a literature review. *Ecotoxicol Environ Saf* 2008;70:349-356.
22. Sadosty AT, Groleau GA, Atcherson MM. The use of lithium levels in the emergency department. *J Emerg Med* 1999;17:887- 891.