

## Lityuma Bağlı Yan Etkiler ve Nörotoksisite: Lityum Nörotoksisitesi Demir Birikimiyle İlgili Olabilir mi?

*Lithium Associated Side Effects and Neurotoxicity: Is Lithium Neurotoxicity Related to Iron Deposition?*

İlkay Keleş Altun<sup>1</sup>, Neslihan Kılıç<sup>2</sup>, Emrah Yıldızoğlu<sup>2</sup>, Murat İlhan Atağün<sup>3</sup>

### Öz

Lityum Avustralyalı psikiyatri hekimi John Cade ve İsviçreli Baastrup ve Schou'nun öncü çalışmaları bipolar bozukluk tedavisine kazandırdığı bir duygudurum dengeleyicidir. Güncel tedavi kılavuzlarında akut mani, depresyon ve remisyon dönemlerinde idame tedaviler için hala altın standart tedavi olarak değerlendirilmektedir. Birçok sitoprotektif ve nörotrofik etkisinin yanı sıra lityum nadiren nörotoksisiteye de neden olabilmektedir. Nörotoksisite doz bağımlı ve dozdan bağımsız biçimde görülebilmektedir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Olası mekanizmalardan biri lityumun tau kaskadını inhibe etmesiyle beyinde bulunan demirin beyin hücrelerinden çıkışının zorlaşmasına neden olarak demir birikimine neden olmasıdır. Demir birikimi hidroksil radikal üretiminin artmasına neden olur ve sonuçta oksidatif nörotoksisite ortaya çıkarabilir. Ancak demir birikimine karşı düzeneklerinde dikkate alınması gerekir. Bu gözden geçirme yazısında lityuma bağlı kardiyak ve metabolik yan etkiler ile birlikte lityum nörotoksisitesinin klinik özellikleri, biyokimyasal düzenekleri ve demir birikimi ile ilişkisi incelenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Lityum nörotoksisitesi, demir birikimi, seruloplazmin.

### Abstract

Lithium is a mood stabilizer that Australian psychiatrist John Cade and the Swiss Baastrup and Schou's pioneering studies brought in the treatment of bipolar disorder. In current guidelines, it is still considered as first line therapy for acute mania, depression and remission periods. Along with numerous neurotrophic and cytoprotective effects, lithium may rarely cause neurotoxicity. Neuro-toxicity might be related with dose dependent or independent. Mechanism of neurotoxicity has not been identified yet. A possible reason of lithium neurotoxicity is that lithium complicates iron efflux from neurons by inhibiting the tau cascade. Accumulation of iron may increase hydroxyl radical formation, resulting in oxidative neurotoxicity. On the other hand, mechanisms that may alleviate iron deposition should also be considered. This review will address the cardiac and met-abolic side effects of lithium and clinical features and biochemical regimes of neurotoxicity, and its relationship with iron accumulation.

**Keywords:** Lithium neurotoxicity, iron accumulation, ceruloplasmin.

<sup>1</sup> Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon

<sup>2</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Çanakkale

<sup>3</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

✉ İlkay Keleş Altun, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Trabzon, Turkey  
dr.ilkeykeles@gmail.com

**LİTYUM** Avustralya'lı psikiyatri hekimi John Cade'in (1949) ve İsviçre'li Baastrop ve Schou'nun (1967, 1968) öncü çalışmaları bipolar bozukluk tedavisine kazandırdığı bir duygudurum denge-leyicidir. Cade'in başlangıçta sonuçları olumlu olsa da zaman içinde toksisite görülen olgular nedeniyle Cade lityumun toksik olduğunu ve kullanılmaması gerektiği sonucuna ulaşmıştır. Son-raki yıllarda Baastrop ve Schou yaptıkları doz çalışmalarıyla lityuma bağlı toksisitenin doza bağımlı olduğunu düşünmüş, terapötik aralığını belirlemiş ve klinik kullanıma kazandırmışlardır. 1970'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration- FDA) tarafından bipolar bozuklukta kullanımını onaylanmıştır. Bunu takip eden yıllarda, ülkemizde lityum ilk olarak Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde Dr. Niyazi Uygur tarafından kullanılmaya başlanmıştır (Nebiloğlu ve Konuk 2011). Bu gözden geçirme yazısında, lityuma bağlı kardiyak ve metabolik yan etkiler ile birlikte nörotoksisitenin klinik özellikleri, biyokimyasal düzenekleri ve demir birikimi ile ilişkisi incelenmiştir.

## Lityumun Etki Mekanizması

Klinik açıdan lityum belirgin derecede hastalık dönemlerinin sayısını azalttığı, intihar önleme açısından başarılı olduğu ve işlevselliği artırdığı bilinen (Cipriani ve ark. 2005, 2013) lityuma yanıtın derecesi hastalar arasında farklılıklar gösterebilmekte, bazı hastalar lityuma iyi yanıt ver-mekte, bazı hastalar ise yetersiz yanıt vermektedirler. Güncel tedavi kılavuzlarında akut mani, depresyon ve remisyon dönemlerinde idame tedaviler için hala altın standart tedavi olarak değer-lendirilmektedir (Grunze ve ark. 2013, Yatham ve ark. 2013). Ancak mevcut tedavi seçenekleri bir yere kadar etkili olabilmektedir ve bipolar bozukluk halen en önemli kısıtlılığa sebep olan has-talıklar arasında yer almaktadır (Hirschfeld ve ark. 2003). Bu durum hekimleri çoklu ilaç kullanımına yöneltmektedir ve çoklu ilaç kullanımı lityuma bağlı yan etkilerin ve toksisitenin artmasına neden olabileceği düşünülmektedir (Netto ve Phutane 2012). Terapötik aralığının belirlenmiş olması yan etkileri büyük ölçüde azaltmış olsa da lityuma bağlı yan etkiler dozdan bağımsız biçimde de görülebilmektedir (Ivkovic ve Stern 2014, Mégarbane ve ark. 2014). Kessing ve arkadaşlarının (2017) Danimarka popülasyonunda yürüttüğü bir çalışmada 1995-2013 arasında içme suyundaki lityum miktarları ve hastaneye mani /bipolar bozukluk ile başvuran va-kalar arasındaki ilişki incelenmiş ve içme suyundan uzun süreli lityum maruziyeti daha düşük mani/bipolar bozukluk insidansı ile ilişkili bulunamamıştır, lityumun mikro dozlarının uzun süreli maruziyetinin mani veya bipolar bozukluk gelişme riskini etkilemediği bildirilmiştir.

Lityumun etki mekanizmalarına bakıldığında beyin dokularında birçok etkisinin olduğu ve bey-inde yapısal olarak makroskopik veya mikroskopik düzeyde hücre içi birçok değişik etkilerinin olabileceği gözlenmiştir (Malhi ve ark. 2013). Bilinen etkileri arasında dopamin, glutamat gibi eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltması, inhibitör etkili GABAerjik nörotransmisyonu artırması sayılabilir (Otero Losada ve Rubio 1986, Manji ve Zarate 2002). Glutamatın geri alımında artırır ve böylece sinaptik aralıktaki glutamat düzeyleri düşer, eksitotoksisite riski azalır (Hokin ve ark.1996, Nonaka ve ark. 1998), ek olarak santral sinir sistemindeki norepinefrin ve serotonin işlevini artırır ki bu etki antidepresan etkisini açıklar (Stern ve ark. 1969, Schildkraut ve ark. 1969, Price ve ark. 1990). Serotonin 1A ve 1B otoreseptör antagonizması ile sinaptik aralıktaki serotonin düzeyini artırır (Shaldibuna ve ark. 2001). Klinik olarak serotonin 1A reseptörleri aracılığı ile antidepresan etkiden 1B aracılığı ile uyku lokomotor aktivite düzen-

lenmesi ve sensorimotor inhibisyonundan sorumludur (Monti ve ark. 1995, Sipes ve Ge-  
yer 1996).

İnositol monofosfatın yarışsız inhibitörü olan lityum, tedavi başlangıcından 5  
gün sonra serbest inositolü azaltarak (Berridge ve ark. 1989) adrenerjik kolinerjik ve  
serotonerjik sistemin ilintili olduğu antimanik etkisinden sorumlu olduğu düşünülen  
diacil gliserol (DAG) sistemi gibi çeşitli ikincil haberci sistemleri etkiler (Zarate ve  
Manji 2009). GSK-3 inhibisyonu ile bipolar bozuklukta aktivitesi artan protein kinaz C  
aktivitesini azaltarak antimanik etki sergiler. (Hahn ve ark. 2005).

Ayrıca proapoptotik genlerin inhibe edilmesi ve hücre içi kalsiyum düzeylerinin dü-  
zenlenmesi gibi düzenekleri etkiler (Malhi ve ark. 2013). Bu etkiler sayesinde hücre  
kayıplarına (eksitotoksitate gibi) yatkınlık oluşmasına neden olan faktörleri devre dışı  
bırakmakta ve dayanıklılığı artırmaktadır (Lai ve ark. 2006). Muhtemelen bu mekaniz-  
malara bağlı olarak beyin görüntüleme çalışmalarında lityumun gri cevher kalınlığında  
ve yoğunluğunda artış (Moore ve ark. 2000, Bearden ve ark. 2007, Yücel ve ark. 2007),  
beyaz cevher yollarında fraksiyonel anizotropi değerlerinde artma (Benedetti ve ark.  
2013), MR-spektroskopide N-asetil aspartat düzeylerinde artışı (Moore ve ark. 2000,  
Silverstone ve ark. 2003), myoinositol düzeylerinde düşmesi (Silverstone ve ark. 2003,  
2009), glutamat ve glutaminin birlikte hesaplandığı glutamiks adlı rezonansın normal  
düzeğe gerilemesi (Friedman ve ark. 2004, Shibuya-Tayoshi ve ark. 2008), dinlenme  
durumu EEG'de yavaş dalga frekanslarında amplitüd artışı (Schulz ve ark. 2000), olaya  
ilişkin potansiyel çalışmalarında beta frekansında amplitüd yükselmesi (Atagün ve ark.  
2015, Tan ve ark. 2016) gibi olumlu etkiler yaptığı görülmektedir. Bipolar bozuklukta  
olaya ilişkin potansiyel çalışmalarında genel olarak amplitüde (Başar ve ark. 2012,  
Atagün ve ark. 2013a, 2014, Özerdem ve ark. 2013) ve koherans değerlerinde düşme  
(Özerdem ve ark. 2010, 2011) olduğundan, lityuma bağlı bu değişikliklerinin lityumun  
beyindeki etkilerinin değerlendirilmesinde bu objektif ölçümler yararlı olabilir. Benzer  
biçimde lityum nörokognitif ve motor sistem dışında (Wingo ve ark. 2009, Atagün ve  
ark. 2013b) bilişsel işlevlerde belirgin bir yan etki göstermemektedir (Wingo ve ark.  
2009, López-Jaramillo ve ark. 2010, Atagün ve ark. 2013b). Bu olumlu değişiklikler  
lityumun sitoprotektif etkileriyle ilişkili olmalıdır (Atagün 2016).

## Lityuma Bağlı Yan Etkiler

Lityumun kognitif, metabolik ve nörolojik birçok yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan  
etkilere bakıldığında:

### *a. Kognitif Yan Etkiler*

İdame tedavisinde en rahatsız edici yan etkiler arasında kognitif yan etkiler yer alır.  
Lityumla ilişkili bellek bozukluğu, apraksi, motor ve duyuşsal afazi gibi kognitif yan  
etkiler bildirilmiştir (Donaldson ve ark. 1981, Bartha ve ark. 2002). Lityum kullanımına  
ikincil Wernicke afazisi (Gordon ve ark. 1997), kelime bulma güçlüğü (Worrall ve  
Gillham 1983), subkortikal bunama görülen çeşitli olgu bildirimleri mevcuttur (Brumm  
ve ark. 1998). Stoll ve arkadaşları (1996) tarafından bildirilen 8 vakalık seride divalproex  
sodyuma geçiş yapıldıktan sonra kognitif belirtilerde iyileşme olduğu belirtilmiştir.

### *b. Metabolik Yan Etkiler*

Lityum kullanan hastaların yaklaşık %25'inde kilo alımı bildirilmiştir (Goodwin ve

Jamison 1990, Silverstone ve Romans 1996, Donat Eker ve Eker 2011). Etiyolojik olarak lityumun hipotalamusa doğrudan etkisi veya lityuma ikincil sıvı tutulumu gibi çeşitli nedenler öne sürülmüştür (Vieweg ve ark. 1988, Elmslie ve ark. 2001). Özellikle lityum başlanmasından önce obez olan hastalar lityum ile kilo alımı açısından yüksek risklidir (Bowden ve ark. 2006). Kilo artışının genellikle başlangıçtan sonraki ilk iki yılda ortaya çıkıp sonrasında sabit kalma eğiliminde olduğunu bildirmiştir (Vestergaard ve ark. 1988). Eşlik eden psikotrop ilaçların kullanımı, diyabet gibi metabolizmaya doğrudan etkili hastalıkların birlikteliği kilo alımında artışa neden olabilir (Livingstone ve Rampes 2006).

Tiroid üzerine olan yan etkiler: Lityumun tiroid üzerine olan yan etkileri en sık tiroid bezine iyot alımını, hormonlarının tiroid bezinden perifere salınımını (Lazarus 1998) ve kanda T4'ün hormonun aktive şekli olan T3'e dönüştürülmesini azaltarak (Terao ve ark. 1995) hipotiroidiye yol açması ile ortaya çıkar. Kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Shine ve ark. 2015). Tedaviye dirençli depresyon mani ya da hızlı döngülükte akla subklinik hipotiroidi gelmelidir (Frye ve ark. 1999). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, lityum ile tedavi edilen duygudurum bozukluğu tanılı hastalardan lityum kullanan ve kullanmayanlar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Lityum kullanan grupta guatr ve hipotiroidi sıklığının, lityum kullanmayan hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (Tunalı ve ark. 1998). Yine ülkemizde yapılan başka bir araştırmada hem kısa hem de uzun süre lityum kullanımı ile serbest T4 düzeylerinin azaldığı ve TSH düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Eşel ve ark. 2001). Bununla birlikte nadir de olsa lityuma bağlı hipertiroidizm olgu bildirimleri de mevcuttur (Barclay ve ark. 1994).

Paratiroid bezi üzerine olan yan etkiler: Lityumun hiperparatiroidi ve hiperkalsemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Garfinkel ve ark. 1973). Çeşitli çalışmalarda görülme sıklığının %6.3 ile %50 arasında değişmekte olduğu (Heath ve ark. 1973, Bendz ve ark. 1996) ve kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (McIntosh ve ark. 1987).

Böbrek üzerine olan yan etkiler: Lityum, toplayıcı kanallarda aquaporin adı verilen kanallar ve toplayıcı kanal epitelyal sodyum kanallarının işlevinde bozulmaya neden olarak su ve sodyum emilimini azaltma yoluyla poliüri ve polidipsiye yol açar. ADH duyarısız bu etkiye nefrojenik diyabetes insipitus denir (Bedford ve ark. 2008). Görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda %20-78 arasında bildirilmiştir (Stone 1999, Azab ve ark. 2003). Lityumun uzun vadede 10-20 yıllık kullanımı sonrası ise kronik böbrek hastalığı ortaya çıkarma riski mevcuttur (Presnee ve ark. 1999). Sıklığı %1.2-21 arası bildirilmiştir, ancak son dönem böbrek yetmezliği için risk %0.5-1 arasındadır (Bendz ve ark. 2015). Risk faktörleri arasında kullanım süresi, doz ve yüksek serum lityum düzeylerine ek olarak yaş, kadın cinsiyet ve geçmiş lityum düzeylerinde yükseklik gibi nedenlerin yer aldığı bildirilmiştir (Presnee ve ark. 1999, Castro ve ark. 2004, Bendz ve ark. 2015). Ülkemizde yürütülen bir çalışmada 3 yıldan uzun süre lityum kullananların, daha kısa kullanan ve hiç kullanmayanlarla kıyaslandığında, kreatin klirensleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Turan ve ark. 2001).

Kardiyak yan etkiler: Lityum entoksikasyonunda sinüs nodu disfonksiyonu görülebilmektedir (Steckler 1994). Ayrıca terapötik lityum seviyesinde sinüs bradikardisi T dalgası değişiklikleri ve ventriküler düzensizlikler ortaya çıkabilir (Mitchell ve Mackenzie 1982). Terapötik düzeylerde AV blok bildirilmiştir (Martin ve Piascik 1985). Ülke-

mizde yürütülen bir çalışmada lityum mono-terapisi altındaki ötimik bipolar bozukluk tanılı katılımcılar sağlıklı kontroller ile EKG parametreleri açısından karşılaştırılmış, QT dispersiyon oranı, en kısa (Pmin) ve en uzun (Pmax) atrial ileti süreleri ve T dalgası pik son süresinin bipolar bozukluk tanılı katılımcılarda arttığı bildirilmiştir (Altınbaş ve ark. 2014).

### ***c. Nörolojik Yan Etkiler***

Lityumun sinir sistemini ilgilendiren en sık yan etkisi tremordur. Sıklığı %4-65 arasında bildirilmiştir (Gellenberg ve Jefferson 1995). Lityuma bağlı tremorun mekanizması bilinmemektedir. Erkeklerde ve yaşlılarda görülme sıklığı kadın ve gençlere göre daha yüksektir (Morgan ve Sethi 2005). Beraberinde kullanılan kafeinin azaltılması tremoru renal lityum klerensini azaltarak kötüleştirir (Jefferson 1985). Lityuma bağlı nörotoksiste ayrı bir başlık altında aşağıda incelenmiştir.

## **Lityuma Bağlı Nörotoksiste**

### ***Tanım ve Klinik Özellikler***

Lityuma bağlı olarak nörotoksiste kullanımını kısıtlayan önemli bir etkidir. İlk kez 1980 yılında SILENT (The syndrome of irreversible effectuated neurotoxicity- geri dönüşümsüz nörotoksiste sendromu) sendromu olarak tanımlanmıştır (Adityanjee ve ark. 2005). Sıklıkla görülen nörolojik bulgular kalıcı serebellar disfonksiyon (ataksi, tremor ve disartri), ekstrapiramidal sendromlar beyin sapı disfonksiyonu ve demanstır (Lecanwasam ve ark. 1994). Daha nadir olarak nistagmus, retrobulber optik nevrit, persistan papil ödemi, koreoathetoid hareketler, periferel nöropati görülür. Koreoatetoz ve periferel nöropati geri dönüşsüz toksiste durumlarında görülmektedir (Adityanjee 1989). Risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, doz, serum düzeyi, psikiyatrik tanı, nörolojik nedenler, diğer tıbbi durumlar, yüksek ateş ve tekrarlayan antipsikotik kullanımı tanımlanmıştır (Porto ve ark. 2009, Ivkovic ve Stern 2014).

Lityum birlikteliğinde SILENT gelişme riskini arttıran antipsikotikler haloperidol (Mani ve ark. 1996), tiroidazin (Sellers ve ark. 1982), flufenazin (Singh 1982), klorpromazin (Jensen ve Schou 1973); antiepileptikler fenitoin (Goldwater ve Pollock 1976, Speirs ve Hirsch 1978), valproat (Normann ve ark. 1998); antihipertansifler verapamil (Amdisen 1988), diüretikler,  $\beta$  blokerler; antiinflamatuarlar ise aspirin ve diklofenaktır (Kores ve Lader 1997). Lityum birlikteliğinde SILENT gelişiminin, antipsikotiklerin eritrositlerce lityum alımını artırarak nörotoksik etki oluşturması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Antipsikotiklerden özellikle fenotiazin grubunun bu yolla nörotoksiste oluşturduğu bildirilmiştir (Gille ve ark. 1997).

Nörotoksiste görülen vakaların serum lityum düzeylerinin 0.1-8 mM/L aralığında dağıldığı (Adityanjee ve ark. 2005) ve kan lityum düzeyinin toksisiteyi tahmin etmekte zayıf bir belirteç olduğu görülmüştür (Netto ve Phutane. 2012). 1.5 mEq/L ve üzerinde kan düzeyinin uzun süre devam etmesinin riski artıracığı, 2.5 mEq/L ve üstü kan düzeyinin hızla düşürülemediği durumundaysa nöronal hasarın kaçınılmaz olacağı düşünülmektedir (Gill ve ark. 2003). Nörotoksiste genellikle doz aşımında görülmekle birlikte, dozdan bağımsız toksiste durumları da görülebilmektedir (Mégarbane ve ark. 2014).

Akut toksiste durumunda koordinasyon bozukluğu, tremor ortaya çıkar, zamanla

konuşmanın bozulması, kas fasikülasyonları, nöbetler, nistagmus ve ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıkmaktadır (Gill ve ark. 2003). Lityum kesilmesini takiben en az iki ay süre ile belirtilerin sürmesi durumu ise kalıcı nörotoksisite olarak tanımlanmaktadır. Nörotoksisite sekeli olarak en sık serebellar disfonksiyon kalmaktadır (Adityanjee ve ark. 2005). Başta serebellum olmak üzere santral sinir sisteminde demiyelinizasyon görülebilir (örneğin santral pontin demiyelinizasyon) (Bejot ve ark. 2008).

SILENT geliştiği bildirilmiş bir olguda SILENT gelişmeden 1 ay önce ve SILENT geliştikten 2 ay sonra çekilen karşılaştırmalı MRI sonuçlarına göre subgenual gri madde ve hiperrefleksi, ataksi ve dizartriden sorumlu olduğu ileri sürülen serebellar gri madde hacminde belirgin azalma ve BOS miktarında ise artış gözlenmiştir (Ikeda ve ark. 2010). SILENT gelişen hastaların nöropatolojisinde beyincik basket ve purkinje hücrelerinde sayıca azalma, beyaz cevherde ve den-tat çekirdekte süngerimsi değişiklikler olduğu bildirilmiştir (Normann ve ark. 1998).

### ***Biyokimyasal Düzenekleri ve Demir Birikimi İlişkisi***

Lityum nörotoksisitesinin demiyelinizasyon (Bejot ve ark. 2008), fosfoinozitol döngüsünün inhibisyonu (Lenox 1995), dopaminerjik nöronlarda duyarlılık artışı ve beyin döngülerinde aşırı uyarılmışlık (Apte ve Langston 1983), biyofizik özellikleriyle hücre içi ile dışı arasındaki değişime bağlı ortaya çıkan osmotik dengenin etkilenmesi (Hernández ve ark. 2009, Kesebir ve ark. 2011), proinflatuvar sitokin düzeylerinin artması, glikojen sentaz kinaz 3β inhibisyonu, paradoksik biçimde BDNF azalması (Andreazza ve ark. 2008, Beurel ve Jope 2009) gibi etkilerle ilişkili olabileceği düşünülmüşse de kesin bir sonuca varılamamıştır.

Tau yolağı demirin dokulardan dışarı atılımını kolaylaştırmaktadır (Lei ve ark. 2017, Tuo ve ark. 2017). Lityumun in vitro ortamda tau yolağının inhibe etmesine bağlı olarak kültür nöronlarında demir iyonlarının çözünürlüğünü ve hücre dışına çıkışını zorlaştırdığı görülmüştür (Lei ve ark. 2017). Ayrıca bu durumun bipolar bozuklukta görülen motor belirtileri ve manyetik rezonans görüntüleme tespit edilen T2 relaksasyon zamanında kısalmayı da açıklayabileceğini eklemiştirler. Bu savı destekleyen bir bulgu da nörodejeneratif demir birikiminin gözlemlendiği den-eyel parkinson modellerinde şelazyon tedavisinin nöroprotektif olması ve şelazyonun ardından motor belirtilerde gerileme ortaya çıkmasıdır (Devos ve ark. 2014). Lityum in vivo ortamda da tau kaskadını inhibe ederse beyinde bulunan demirin beyin hücrelerinden çıkışını zorlaştırır ve demir birikimine neden olursa hidroksil radikali oluşumu artar, sonuçta oksidatif strese bağlı nörotoksisite ortaya çıkarabilir (Lei ve ark. 2017).

Son çalışmalarda erkeklerdeki beyin demir düzeyinin kadınlara oranla yüksek olduğu ve bu yüksekliğin erkeklerde nörodejeneratif hastalıkların erken yaşlarda ortaya çıkma riskine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Bartzokis ve ark. 2004, 2007). Beyin yaşlandıkça demir, Alzheimer ve (Bartzokis ve ark. 1994), Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların (Bartzokis ve ark. 1999) patolojik özelliklerini gösteren subkortikal beyin bölgelerinde birikir (Jurgens ve ark. 1999, Duyn 2011). Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülen parkinson hastalığı ve dopaminerjik ajanların ekstrapiramidal yan etkileri bazal gangliyonların toksisiteye karşı artmış duyarlılığını düşünür (Bartzokis ve ark. 1999, Van Den Eeden ve ark. 2003, Haaxma ve ark. 2006).

Genç bireylerde, demir oligodendrositlerde daha fazla bulunurken, 60 yaş üzerindeki yaşlı bireylerde bu durum değişir ve demir iyonu yaygın olarak, korteks, serebellum,

hipokampus, bazal gangliyon ve amigdala astrosit ve mikroglialarında birikir (Duyn 2011). Hücresel seviyede demir, miyelinin üretimi de dahil olmak üzere çeşitli metabolik süreçlere oligodendrositler yoluyla dahil olur (Todorich ve ark. 2009, Mills ve ark. 2010). Bununla birlikte, aşırı demir birikiminin ortaya çıkardığı oksidatif stres ve enflamasyonun (Zecca ve ark. 2004) miyelin üzerinde doğrudan veya muhtemelen mitokondrilerine zarar verme aracılığıyla miyelin üreten oligodendrositleri hasar-layarak dolaylı yoldan yapımını azaltıcı etkiler gösterebilir (Nave ve Werner 2014, Pajevic ve ark. 2014).

Memelilerde demir metabolizması esasen absorpsiyon seviyesinde düzenlenmiş olmasına rağmen, demir birikimine cevaben genetik düzeyde değişiklikler gözlenmiştir (Li ve ark. 2008, Romney ve ark.2008). Memelilerde demir homeostazı için düzenleyici mekanizma, esasen transferrin (Tf) ve ferritin ve hücre içi Fe'ye yanıt olarak demir düzenleyici proteinleri IRP1 ve IRP2'nin spesifik mRNA'larının sentezlenmesi şeklindedir (Hentze ve ark. 2004, Rouault 2006). Fizyolojik koşullarda demir iyonu ferrik (Fe+3) ve ferröz (Fe+2) formlarda bulunur ancak demir biriktiğinde bu redoks reaksiyonu nedeniyle serbest elektronları prooksidan özellikler gösterir. Dopaminerjik hücrelerde bulunan neuromelanin adlı pigment demir, çinko, mangan gibi metalleri bağlayarak bu reaksiyonları ve oksidatif metabolitlerin oluşumunu ve dolayısıyla toksisiteyi engeller, ancak neu-romelaninin bağlayabileceğinden daha fazla demir birikimi ortaya çıktığında oksidatif bileşiklerin oluşumu artar ve toksik etki ortaya çıkar (Zecca ve ark. 2003). Oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu, nükleik asit modifikasyonu, protein katlanma ve hücre işlev bozukluğuna ve en son hücre ölümüne neden olur (Keller ve ark. 1997).

Memelilerde demirin hücre dışına salınımı ferroportin (Abboud ve Haile 2000, Donovan ve ark. 2000, McKie ve ark. 2000) ve ferröz demiri ferrik demire oksitleyen seruloplazmin tarafından gerçekleştirilir (Harris 1999). Seruloplazmin ferroportinin stabilizasyonu için gerekli olduğundan, seruloplazmin yetersiz olduğu veya çalışmadığı durumda ferroportin sentezlenemez bu da demir atılımını azaltılıp hücrede demir birikimini artırır (Anderson ve Wang 2012). Bununla birlikte, bipolar bozuklukta seruloplazminin ferooksidaz aktivitesi artmaktadır (Atagün ve ark. 2017). Seruloplazmin +2 değerlikli demiri +3 değerlikli hale dönüştürerek çözünürlüğünü artırır ve bu yolla kana geçişini (efflux) kolaylaştırır, böylelikle dokularda demir birikimini ve dolayısıyla toksik etkileri önleyebilir (David ve ark. 2002). Bu görüşü destekleyen diğer bir kaynak ise aseruloplazminemi adlı seruloplazmin fonksiyon kaybıyla karakterize genetik bir sendromdur. Bu sendromda beyinde demir birikimine bağlı dejenerasyon gelişmektedir ve neticede kraniyofasial diskinezi, serebellar ataksi, retinal dejenerasyon, parkinsonizm ve kognitif kayıplar görülmektedir ve bu bulgulara paralel olarak patolojik incelemelerde bazal ganglionlar, talamus ve serebellumda hücreler arası boşlukta demir birikimi görülmektedir (McNeill ve ark. 2008). Yine bazal ganglion-larda demir birikimi ile seyreden geç başlangıçlı nöroferritinopati adı verilen kalıtsal hastalıkta da ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıktığı bildirilmiştir (Curtis ve ark. 2001).

Bipolar bozuklukta histolojik otopsi incelemelerinde beyinde yaygın ve progresif demir birikimini düşündüren bir bulgu görülmemesi de yine bu tip bir toksisite olasılığının düşük olduğuna işaret etmektedir. Ancak 1985 yılında Campbell ve arkadaşları tarafından bildirilen bir kez kronik lityum zehirlenmesi (3 mEq/L) ve iyileşme sonrasında bir kez de suicidal amaçlı akut lityum zehirlenmesine maruz kalan bir olguda kalıcı orofasial diskinezi gelişmiştir. Doğal nedenlerden ölen hastanın postmortem

otopsisinde substansia nigra putamen globus pallidus kaudat ve subtalamik çekirdeklerde demir depozitleri bulunduğu bildirilmiştir (Campbell ve ark. 1985).

## Sonuç

Güncel tedavi kılavuzlarında akut mani, depresyon ve remisyon dönemlerinde idame tedaviler için hala altın standart tedavi olarak değerlendirilen lityumun kognitif, metabolik ve nörolojik birçok yan etkileri bulunmaktadır. Bu yazıda kullanımını kısıtlayan önemli bir etken olarak kabul edilen nörotoksisiteye odaklanılmıştır. Lityuma bağlı nörotoksisite lityumun in vivo ortamda da tau kaskadını inhibe etmesi sonucunda beyinde bulunan demirin beyin hücrelerinden çıkışını zorlaştırması ve demir birikimine neden olarak hidrokسيل radikalı oluşumu artırması sonucunda ortaya çıkar. Seruloplazmin beyinde demir birikimini ferropontin stabilizasyonu yaparak en-gelleyebilecek bir proteindir ve lityumun tau yolağını inhibe etmesine bağlı olarak demir biri-kimine etki edebilecek bir faktördür. Demirin kana geçişini kolaylaştıran ve zorlaştıran mekanizmalar arası dengenin değerlendirildiği gelecekte yapılacak in vivo çalışmalar bu konuda daha isabetli bir kaniya varmak için yararlı olacaktır.

## Kaynaklar

- Abbond S, Haile DJ (2000) A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*, 275:19906–19912.
- Adityanjee, Munshi KR, Thampy A (2005) The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol*, 28:38–49.
- Adityanjee (1989) The Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT). *Pharmacopsychiatry*, 22:81–83.
- Altınbas K, Guloksuz S, Çağlar IM, Çağlar FN, Kurt E, Oral ET (2014) Electrocardiography changes in bipolar patients during long-term lithium monotherapy *Gen Hosp Psychiatry*, 36:694–697.
- Amdisen A (1988) Clinical features and management of lithium poisoning. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 3:18–32.
- Anderson GJ, Wang F (2012) Essential but toxic: controlling the flux of iron in the body. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 39:719–724.
- Andreaza AC, Kauer-Sant’Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L et al. (2008) Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci*, 33:516–524.
- Apte SN, Langston JW (1983) Permanent neurological deficits due to lithium toxicity. *Ann Neurol*, 13:453–455.
- Atagün M, Tunc S, Erel O (2017) Copper metabolism in schizophrenia and mood disorders: increased ferroxidase activity in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 81(10):5230.
- Atagün Mİ, Güntekin B, Ozerdem A, Tülay E, Başar E (2013a) Decrease of theta response in euthymic bipolar patients during an oddball paradigm. *Cogn Neurodyn*, 7:213–223.
- Atagün M, Balaban O, Lordoglu D, Evren E (2013b) Lithium and valproate may affect motor and sensory speed in patients with bipolar disorder. *Bull Clin Psychopharmacol*, 23:305.
- Atagün Mİ, Güntekin B, Maşalı B, Tülay E, Başar E (2014) Decrease of event-related delta oscillations in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 223:43–48.
- Atagün Mİ, Güntekin B, Tan D, Elif Tülay E, Başar E (2015) Lithium excessively enhances event related beta oscillations in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 170:59–65.
- Atagün Mİ (2016) Brain oscillations in bipolar disorder and lithium-induced changes. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12:589–601.
- Azab AN, Shnaider A, Osher Y, Wang D, Bersudsky Y, Belmaker RH (2015) Lithium nephrotoxicity. *Int J Bipolar Disord*, 3:13.
- Baastrop PC, Schou M (1967) Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 16:162–172.
- Baastrop, PC Schou M (1968) Prophylactic lithium. *Lancet*, 1:1419–1422.
- Bartha L, Marksteiner J, Bauer G, Benke T (2002) Persistent cognitive deficits associated with lithium intoxication: A neuropsychological case descriptron. *Cortex*, 38:743–752.
- Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE (1994) Lithium associated thyrotoxicosis: A report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol*, 40:759–764.



- Bartzokis G, Tishler TA, Lu PH, Villablanca P, Altschuler LL, Carter M et al. (2007) Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiol Aging*, 28:414–423.
- Bartzokis G; Tishler TA, Shin IS, Lu PH, Cummings JL (2004) Brain ferritin iron as a risk factor for age at onset in neurodegenerative diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 1012:224-236.
- Bartzokis G, Sultzer D, Mintz J, Holt LE, Marx P, Phelan CK et al.(1994.) In vivo evaluation of brain iron in alzheimer's disease and normal subjects using MRI. *Biol Psychiatry*, 35:480–487.
- Bartzokis G, Cummings JL, Markham CH, Marmarelis PZ, Treciokas LJ, Tishler TA (1999) MRI evaluation of brain iron in earlier- and later-onset Parkinson's disease and normal subjects. *Magn Reson Imaging*, 17:213–222 .
- Başar E, Güntekin B, Atagün İ, Turp Gölbaşı B, Tülay E, Özerdem A (2012) Brain's alpha activity is highly reduced in euthymic bipolar disorder patients. *Cogn Neurodyn*, 6:11–20.
- Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M et al. (2007) Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 62:7–16.
- Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP et al. (2008) Lithium induced nephrogenic diabetes insipidus: Renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc. Nephrol*, 3:1324-1331.
- Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR (1989) Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell*, 59:411-419.
- Bejot Y, Depierre P, Osseby G-V, Troisgros O, Moreau T, Giroud M (2008) Central pontine and extra-pontine myelinolysis: A complication of lithium toxicity in a pregnant woman. *Clin Neurol Neurosurg*, 110:852–854.
- Benedetti F, Bollettini I, Barberi I, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C et al. (2013) Lithium and GSK3-β promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 38:313–327.
- Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K (1996) Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med*, 240:357-365.
- Bendz H, Schön S, Attman PO, Aurell M (2010) Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int*, 77:219-224.
- Beurel E, Jope RS (2009) Lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production is controlled by glycogen synthase kinase-3 and STAT3 in the brain. *J Neuroinflammation*, 6:6-9.
- Brumm VL, Van Gorp WG, Wirshing W (1998) Chronic neuropsychological sequelae in a case of severe lithium intoxication. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 11:245-249.
- Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR (2006) Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 163:1199-1201.
- Cade JF (2000) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement 1949. *Bull World Health Organ*, 78:518–5 20.
- Campbell WG, Raskind MA, Gordon T, Shaw CM (1985) Iron pigment in the brain of a man with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*, 142:364-365.
- Castro VM, Roberson AM, McCoy TH, Wiste A, Cagan A, Smoller JW et al. (2016) Stratifying risk for renal insufficiency among lithium-treated patients: an electronic health record study. *Neuropsychopharmacology*, 41:1138-1143.
- Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR (2013) Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346:f3646.
- 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.
- Curtis AR(1), Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF et al (2001) Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet*, 28:350-354.
- David S, Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, Zhu Q, Julien J (2002) Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. *J Neurosci*, 22:6578–6586.
- Devos D, Moreau C, Devedjian JC, Kluz J, Petrault M, Laloux C et al. (2014) Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*, 21:195–210.
- Donaldson JO, Hale MS, Klau M (1981) A case of reversible pure-word deafness during lithium toxicity. *Am J Psychiatry*, 138:242-243.
- Donat Eker Ö, Eker Ç (2011) Lityumun metabolik yan etkileri. *Psikiyatri Guncel Yaklasimlar-Current Approaches in Psychiatry*, 2:26-51.
- Donovan A1, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J et al (2000) Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*, 403:776-781.
- Duyn JH (2011) High-field MRI of brain iron. *Methods Mol Biol*, 711:239–249.
- Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE (2001) Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 62:486-491.

- Eşel E, Sofuoğlu S, Gönül AS, Turan MT, Baştürk M, Tutuş A et al. (2001) Bipolar hastalarda kısa ve uzun süreli lityum tedavisinin tiroid hormonları üzerin etkisi. *Türk Psikiyatri Derg*, 12:195-202.
- Friedman SD, Dager SR, Parow A, Hirashima F, Demopolos C, Stoll AL et al. (2004) Lithium and valproic acid treatment effects on brain chemistry in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 56:340–348.
- Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D et al. (1999) Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry*, 156:1909-1914.
- Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC (1973) Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet*, 2:331-332.
- Gelenberg AJ, Jefferson JW (1995) Lithium tremor. *J Clin Psychiatry*, 56:283-287.
- Gill J, Singh H, Nugent K (2003) Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy*, 23:811–815.
- Gille M, Ghariani S, Pieret F, Delbecq J, Depre A, Saussu F (1997) Acute encephalomyopathy and persistent cerebellar syndrome after lithium salt and haloperidol poisoning. *Rev Neurol*, 153:268-270.
- Goldwater L, Pollock M (1976) Neurological sequelae after lithium intoxication. *NZ Med J*, 84:356-358.
- Gordon PH, Hirsch LJ, Balmaceda C (1997) Transient aphasia associated with lithium intoxication. *J Clin Psychopharmacol*, 17:55-56.
- Goodwin FK, Jamison KR (1990) *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ et al. (2013) WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, 14:154–219.
- Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S et al. (2006) Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78:819–882.
- Hahn CG, Umapathy, Wang HY, Koneru R, Levinson DF, Friedman E (2005) Lithium and valproic acid treatments reduce PKC activation and receptor-G protein coupling in platelets of bipolar manic patients. *J Psychiatr Res*, 39:355-363.
- Harris ZL, Durlay AP, Man TK, Gitlin JD (1999) Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96:10812–10817.
- Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA (1980) Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med*, 302:189-193.
- Hentze MW1, Muckenthaler MU, Andrews NC (2004) Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, 117:285-297.
- Hernández F, Nido JD, Avila J, Villanueva N (2009) GSK3 inhibitors and disease. *Mini Rev Med Chem*, 9:1024–1029.
- Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA (2003) Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 64:161–174.
- Hokin LE, Dixon JF, Los GV (1996) A novel action of lithium: stimulation of glutamate release and inositol 1,4,5 trisphosphate accumulation via activation of the N-methyl D-aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices. *Adv Enzyme Regul*, 36:229–244.
- Ikeda Y, Kameyama M, Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y et al. (2010) 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*, 34:244-246.
- Ivkovic A, Stern TA (2014) Lithium-induced neurotoxicity: clinical presentations, pathophysiology, and treatment. *Psychosomatics*, 55:296–302.
- Jefferson JW (1988) Lithium tremor and caffeine intake: two cases of drinking less and shaking more. *J Clin Psychiatry*, 49:72-73.
- Jensen PJ, Schou M (1973) Permanent brain damage after lithium intoxication. *BMJ*, 4:673.
- Jurgens CK, Jasinschi R, Ekin A, Witjes-Ané MN, Van der Grond, J., Middelkoop H et al. (2010) MRI T2 Hypointensities in basal ganglia of premanifest Huntington's disease. *PLoS Curr*, 2:RRN1173.
- Keller JN, Mark RJ, Bruce AJ, Blanc E, Rothstein JD, Uchida K (1997) 4-Hydroxynonenal, an aldehydic product of membrane lipid peroxidation, impairs glutamate transport and mitochondrial function in synaptosomes. *Neuroscience*, 80:685-696.
- Kesebir S, Üstundag M, Kavzoglu S (2011) Lithium intoxication. *Psikiyatri Guncel Yaklasimlar-Current Approaches in Psychiatry*, 3:426-445.
- Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova D et al. (2017) Lithium in drinking water and the incidence of bipolar disorder: A nation-wide population - based study. *Bipolar Disord*. 19:563–567
- Kores B, Lader MH (1997) Irreversible lithium neurotoxicity: An overview. *Clin Neuropharmacol*, 20:283-99.
- Lai JS, Zhao C, Warsh JJ, Li PP (2006) Cytoprotection by lithium and valproate varies between cell types and cellular stresses. *Eur J Pharmacol*, 539:18–26.

- Lazarus JH (1998) The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*, 8:909-913.
- Lecamwasam D, Synek B, Moyles K, Ghose K (1994) Chronic lithium neurotoxicity presenting as Parkinson's disease. *Int Clin Psychopharmacol*, 9:127-129.
- Lei P, Ayton S, Appukuttan AT, Moon S, Duce JA, Volitakis I et al. (2017) Lithium suppression of tau induces brain iron accumulation and neurodegeneration. *Mol Psychiatry*, 22:396-406.
- Lenox RH (1995) Lithium. In *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology* (Eds AF Schatzberg, CB Nemeroff):303-349. Arlington VA, American Psychiatric Press.
- Lepkifker E, Sverdluk A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M (2010) Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *Kidney Int*, 77:219-224.
- Li L, Bagley D, Ward DM, Kaplan J (2008) Yap5 Is an iron-responsive transcriptional activator that regulates vacuolar iron storage in yeast. *Mol Cell Biol*, 28:1326-1337.
- Livingstone C, Rapses H (2006) Lithium: A review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol*, 20:347-355.
- López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, García J, Gallo A, Cortez V et al. (2010) Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 71:1055-1160.
- Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M (2013) Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *CNS Drugs*, 27:135-153.
- Mani J, Tandell SV, Shah PU, Karnad DR (1996) Prolonged neurological sequelae after combination treatment with lithium and antipsychotic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60:350-351.
- Manji HK, Zarate CA (2002) Molecular and cellular mechanisms underlying mood stabilization in bipolar disorder: implications for the development of improved therapeutics. *Mol Psychiatry*, 7:1-7.
- McIntosh WB, Horn EH, Mathieson LM, Sumner D (1987) The prevalence, mechanism and clinical significance of lithium-induced hypercalcaemia. *Med Lab Sci*, 44:115-118.
- McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D et al. (2000) A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*, 5:299-309.
- McNeill A, Pandolfo M, Kuhn J, Shang H, Miyajima H (2008) The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur Neurol*, 60:200-205.
- Mégarbane B, Hanak A-S, Chevillard L (2014) Lithium-related neurotoxicity despite serum concentrations in the therapeutic range: risk factors and diagnosis. *Shanghai Arch Psychiatry*, 26:243-244.
- Mills E, Dong XP, Wang F, Xu H (2010) Mechanisms of brain iron transport: insight into neurodegeneration and CNS disorders. *Future Med Chem*, 2:51-64.
- Monti JM, Monti D, Jantos H, Ponzoni A (1995) Effects of selective activation of the 5-HT1B receptor with CP-94,253 on sleep and wakefulness in the rat. *Neuropharmacology*, 34:1647-1651.
- Moore GJ, Bechuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB et al. (2000) Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of Bcl-2's neurotrophic effects. *Biol Psychiatry*, 48:1-8.
- Moore GJ, Bechuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK, Menji HK (2000) Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*, 356:1241-1242.
- Morgan JC, Sethi KD (2005) Drug-induced tremors. *Lancet Neurol*; 4:866-876.
- Nave KA, Werner HB (2014) Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 30:503-533.
- Nebiloğlu M, Konuk N (2011) 40 years history of lithium treatment in bipolar disorder in Turkey. *Journal of Mood Disorders*, 1:49-54.
- Netto I, Phutane VH (2012) Reversible lithium neurotoxicity: review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*, 14(1):PCC.11r01197.
- Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM (1998) Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95:2642-2647.
- Normann C, Brandt C, Berger M, Walden J (1998) Delirium and persistent dyskinesia induced by lithium neuroleptic interaction. *Pharmacopsychiatry*, 31:201-204.
- Otero Losada ME, Rubio MC (1986) Acute and chronic effects of lithium chloride on GABA-ergic function in the rat corpus striatum and frontal cerebral cortex. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 332:169-172.
- Özerdem A, Güntekin B, Saatçi E, Tunca Z, Başar E (2010) Disturbance in long distance gamma coherence in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34:351-354.
- Özerdem A, Güntekin B, Atagün İ, Turp B, Başar E (2011) Reduced long distance gamma (28-48Hz) coherence in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect Disord*, 132:325-332.

- Özderem A, Güntekin B, Atagün Mİ, Başar E (2013) Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers. *Suppl Clin Neurophysiol*, 62:207–221.
- Pajević S, Basser PJ, Fields RD (2014) Role of myelin plasticity in oscillations and synchrony of neuronal activity. *Neuroscience*, 276:135–147.
- Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR (1990) Lithium and serotonin hypothesis of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 100:3–12.
- Presne C1, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H et al. (2003) Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*, 64:585–592.
- Porto FHG, Leite MAA, Fontenelle LF, Marrocos RP, Szczerback NF, de Freitas MRG. (2009) The Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): One-year follow-up of a single case. *J Neurol Sci*, 277:172–173.
- Romney SJ, Thacker C, Leibold EA (2008). An iron enhancer element in the FTN-1 gene directs iron-dependent expression in *Caenorhabditis elegans* intestine. *J Biol Chem*, 283 716–725
- Rouault TA (2006) The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease *Nature Chem Biol*, 2:406–414.
- Schildkraut JJ, Logue MA, Dodge GA (1969) The effects of lithium salts on the turnover and metabolism of norepinephrine in rat brain. *Psychopharmacologia*, 14:135–141.
- Schulz C, Mavrogiorou P, Schröter A, Hegerl U, Juckel G (2000) Lithium-induced EEG changes in patients with affective disorders. *Neuropsychobiology*, 42(Suppl 1):33–37.
- Sellers J, Tyrer P, Whiteley A, Banks DC, Barer DH (1982) Neurotoxic effects of lithium with delayed rise in serum lithium levels. *Br J Psychiatry*, 140:623–625.
- Shaldubina A1, Agam G, Belmaker RH (2001) The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25:855–866.
- Shibuya-Tayoshi S, Tayoshi S, Sumitani S, Ueno S, Harada M, Ohmori T (2008) Lithium effects on brain glutamatergic and GABAergic systems of healthy volunteers as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:249–256.
- Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR (2015) Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet*, 386:461–468.
- Silverstone PH, McGrath BM, Kim H (2005) Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar Disord*, 7:1–10.
- Silverstone PH, McGrath BM (2009) Lithium and valproate and their possible effects on the thymyo-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.
- Silverstone T, Romans S (1996) Long term treatment of bipolar disorder. *Drugs*, 51:367–382.
- Singh SV (1982) Lithium carbonate/fluphenazine decanoate producing irreversible brain damage. *Lancet*, 2:278.
- Sipes TE, Geyer MA (1996) Functional behavioral homology between rat 5-HT1B and guinea pig 5-HT1D receptors in the modulation of prepulse inhibition of startle. *Psychopharmacology (Berl)*, 125:231–237.
- Speirs J, Hirsch S (1978) Severe lithium toxicity with normal serum concentration. *BMJ*, 1:815–816.
- Stern DN, Fieve RR, Neff NH, Costa E (1969) The effect of lithium chloride administration on brain and heart norepinephrine turnover rates. *Psychopharmacology (Berl)*, 14:315–322.
- Stoll AL, Locke CA, Vuckovic A, Mayer PV (1996) Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. *J Clin Psychiatry*, 57:356–359.
- Stone KA (1999) Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract*, 12:43–47.
- Tan D, Özderem A, Güntekin B, Atagün Mİ, Tülay E, Karadağ F et al. (2016) Increased beta frequency (15–30 Hz) oscillatory responses in euthymic bipolar patients under lithium monotherapy. *Clin EEG Neurosci*, 47:87–95.
- Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Otsubo Y, Yamamoto S et al. (1995) Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: A prospective study. *Int Clin Psychopharmacol*, 10:103–105.
- Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR (2009) Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. *Glia*, 57:467–478.
- Tunalı D, Yazıcı O, Alagöl F, Oğuz H, Tanakol R. (1998) Lityumün tiroid işlevlerine etkisi. *NoroPsikiyatri Ars*, 35:113–119.
- Tuo Q, Lei P, Jackman KA, Li X, Xiong H, Li X et al. (2017) Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke. *Mol Psychiatry*, 22:1520–1530.
- Turan MT, Eşel E, Tokgöz B, Aslan S, Sofuoğlu S, Utaş C. (2001) İki uçlu duyudurum bozukluklu hastalarda kısa ve uzun süreli

- lityum tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi. *Klin Psikofarmakol Bulteni*; 11:149-154.
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA et al. (2003) Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*, 157:1015–1022.
- Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M (1988) Prospective studies on a lithium cohort. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand*, 78:434-441.
- Vieweg WV, Godleski LS, Hundley PL, Yank GR (1988) Lithium, polyuria and abnormal diurnal weight gain in psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 78:510-514.
- Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ (2009) Effects of lithium on cognitive performance. *J Clin Psychiatry*, 70:1588–1597.
- Worrall E, Gillham R (1983) Lithium induced constructional dyspraxia. *BMJ*, 286:189.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M et al. (2013) 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.
- 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 (Berl)*, 195:357–67.
- Zarate CA, Manji HK (2009) The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord*, 11(Suppl 2):92-109.
- Zecca L, Zucca FA, Wilms H, Sulzer D (2003) Neuromelanin of the substantia nigra: a neuronal black hole with protective and toxic characteristics. *Trends Neurosci*, 26:578-580.
- Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR (2004) Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*, 5:863–873.

---

**Yazarların Katkıları:** Tüm yazarlar, her bir yazarın çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladığını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğunu kabul etmişlerdir.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

---

**Authors Contributions:** All authors attest that each author has made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

---