

Lityum Tekli Tedavisi Alan Hastaların Hematolojik ve Biyokimyasal Değerlerinin İncelenmesi

Tevfik Kalelioğlu¹, Akif Taşdemir¹, Abdullah Genç¹, Esra Sena Genç¹, İsmail Özver¹, Dilek Yeşilbaş¹, Kürşat Altınbaş¹, Erhan Kurt¹

ÖZET:

Lityum tekli tedavisi alan hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin incelenmesi

Amaç: Tedavi edici dozlarda uzun dönem lityum (Li) tedavisinin değişik organ ve sistemler üzerinde belirgin toksik etkiler oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır. Lityum tekli tedavisi altındaki ötimik iki uçlu bozukluk hastalarında lityumun karaciğer, böbrek, tiroid işlevleri ve hematopoetik sisteme etkisinin geriye dönük araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastaların Ocak 2009'dan Ocak 2011 tarihine kadarki tıbbi dosya verileri tarandı. Karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri sonuçları ve tam kan sayımına ait bilgiler kaydedildi. En az üç aydır lityum tekli tedavisi kullanan hasta dosyalarının verileri çalışmaya alındı.

Bulgular: 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %41.5'i (n=27) erkek, %58.5'i (n=38) kadın ve bütün hastalar iki uçlu Bozukluk Tip I idi. Hastaların yaş ortalaması 40.47±11.41 idi. Hastaların hastalık süreleri 16.70±9.86 yıl ve kullandığı ortalama lityum dozu 1160±274 mg/gün ve kullanma süresi 156.29±117.53 hafta (min: 12, max: 410). Kreatinin, ürik asit ve albümin değerlerinde (sırasıyla; p<0.001, p<0.001 ve p=0.034) ve hemoglobin, hematokrit ve MPV değerlerinde cinsiyetler arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p=0.019). Hastaların %47.7'sinde nötrofil yüksekliği, %4.6'sında trombositopeni ve %4.6'sında trombositozis saptandı. Kadın ve erkekler arasında ortalama sT3 (p=0.173), sT4 (p=0.167) ve TSH (p=0.170) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Uzun dönem lityum tekli tedavisi alan iki uçlu bozukluk hastalarında ortalama böbrek ve karaciğer işlevlerinin genel olarak normal sınırlarda seyrettiği ancak bazı kişilerde farklılıklar olabileceği gözlenmiştir. Lityum tekli tedavisinin farklı organ ve sistemler üzerindeki yan etkileri literatür bilgileriyle uyumluydu.

Anahtar sözcükler: lityum tekli tedavi, metabolik parametreler, tiroid, hematolojik sistem

Journal of Mood Disorders 2012;2(3):109-14

ABSTRACT:

The review of hematologic and other biochemical parameters in lithium monotherapy patients

Aims: Long term treatment with lithium has been suggested to cause prominent toxic effects on different organs and systems. We aimed to investigate the effect of lithium on liver, kidney, and thyroid functions and hematopoietic system in euthymic patients with bipolar mood disorder, who have been on lithium monotherapy.

Methods: The medical charts of the bipolar patients from January 2009 to January 2011 were screened. Liver, kidney, and thyroid function test results and complete blood count parameters were recorded. The data of patients, who were under lithium monotherapy for three months or longer, were included in the study.

Results: A total of sixty five patients were included in this study and 41.5% of the patients (n=27) were male and 58.5% (n=38) were female. All patients were diagnosed with Type I Bipolar Disorder. The mean age of the patients was 40.47±11.41; 41.84±12.49 years for females versus 38.88±9.61 years for males (p=0.313). The mean duration of illness was 16.70±9.86 years and the received mean lithium dose was 1160±274 mg/day. The duration of lithium therapy was 156.29±117.53 weeks (min: 12 max: 410); 139.26±130.20 weeks in males and 168.39±107.80 weeks in females (p=0.207). There were significant differences between genders for creatinine, uric acid, and creatinine levels (p<0.001, p<0.001, and p=0.034, respectively) and for hemoglobin, hematocrit, and MPV values (p<0.001, p<0.001, p=0.019, respectively). Hematocrit values of the 13,8% of women were below the reference range, however hematocrit values of male patients were between reference range ($\chi^2=7.422$, p=0.006). There were higher neutrophil levels in 47.7% of patients, thrombocytopenia in the 4.6% of patients, and thrombocytosis in the 4.6% of patients. There were no significant differences between gender according to average values of fT3 (p=0.173), fT4 (p=0.167), and TSH (p=0.170).

Conclusion: Kidney and liver functions in patients with bipolar mood disorder, who have been on long term lithium monotherapy generally seemed to be in reference range, however some differences were observed in some patients. The side effects of lithium monotherapy on the different organs or systems were similar to reported findings in the literature.

Key words: lithium monotherapy, metabolic parameters, thyroid, hematological system

Journal of Mood Disorders 2012;2(3):109-14

¹MD, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bakırköy, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Tevfik Kalelioğlu, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bakırköy, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565

Elektronik posta adresi / E-mail address: tevfikkaleli@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 11 Haziran 2012 / June 11, 2012

Bağıntı beyanı:

T.K., A.T., A.G., E.S.G., İ.Ö., D.Y., K.A., E.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

T.K., A.T., A.G., E.S.G., İ.Ö., D.Y., K.A., E.K.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Lityum (Li) yıllardır iki uçlu bozukluk (İUB) akut/uzun dönem tedavisinde ve profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Li tedavisinin İUB üzerindeki etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır (1). Li 0.6-1.5 mEq/L arasında dar bir terapötik indekse sahiptir. Tedavinin başlangıç döneminde diyare, karın ağrısı, halsizlik, kas güçsüzlüğü ve susuzluk hissi, gibi yan etkiler görülebilir (2). Lityum bağırsaklardan kolayca emilir, tüm vücuda dağılır ve tamamına yakını böbreklerden atılır. Metabolizmayı, nöronal iletiyi ve hücre çoğalmasını etkilediği bilinmektedir. Ancak tedavi edici dozlarda uzun dönem Li tedavisinin belirgin toksik etkiler oluşturabileceği üzerinde de durulmaktadır (3).

Lityumun dokular üzerine olası yan etkileri ve özellikle de böbrek işlevleri üzerine etkileri her zaman tartışma konusu olmuştur. İdrarı yoğunlaştırma yetisinde bozulma, hastaların yaklaşık %20'sinde lityum kullanımı ile tetiklenen poliüri (4) ve yapısal tübüler hasar etkisi yıllardan beri vurgulanmaktadır (5). İsveç'te 3369 Li tedavisi alan hastaların on sekizinde uzun dönem Li kullanımına bağlı renal hastalık saptanmış ve 15 yıldan uzun süre Li kullananlarda renal hasar yaygınlığının %0.5-1.2 olduğu ortaya çıkarılmıştır (6).

Li tedavisinin renal dokuların yanı sıra başka sistemler üzerine etkileri de ilgi konusu olmaktadır. Li tedavisinin yalnızca dolaşıma katılan hücre popülasyonunu artırarak değil ayrıca hücre proliferasyonuna da etki ederek lökositozise yol açması ve ayrıca trombositozisi tetiklemesi (7) gibi Li-hematopoetik sistem etkileşimleri bilimsel literatürde dikkat çekmektedir. Li tedavisinin klinik hipotiroidi görülme sıklığını beş kata kadar artırdığı ve bu durumun alınan dozla ilişkili olmadığı belirtilmişse de (8), Li tedavisine bağlı gelişen tiroid işlev bozukluğunun geçici olup olmadığı halen tartışılmaktadır (9).

Uzun dönem Li tekli tedavisinin yan etkilerini izlemenin gerekliliği açıktır. Buna rağmen İngiltere'de son 20 yıldır bu izlemin yeterince yapılmadığı ortaya çıkmıştır (10). Bu nedenle, Li tekli tedavisinin uzun dönem yan etkilerinin araştırılması konusu güncelliğini sürdürmektedir. Çalışmamızda Li tekli tedavi alan İUB hastalarında karaciğer, böbrek, tiroid işlevleri ve diğer biyokimyasal parametrelerin ve hematopoetik sisteme etkisinin yaygınlığının geriye dönük olarak hasta dosyalarının taranması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Klinik görüşmeler sonucunda Psikiyatrik Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş IV. Baskı (DSM-IV, TR) ölçütlerine göre İUB tanısını karşılayan, ötimik olup, sürdürüm sağaltımı döneminde lityum tekli tedavisi uygun görülen ve duygudurum birimince ayaktan izlenen hastaların dosyaları geriye doğru taranmıştır. Ocak 2009 ve Ocak 2011 tarihleri arasında başvuran hasta dosyalarından aradığımız tüm ölçütleri kesitsel olarak içeren izlem verileri kayıt edilmiştir. Dosyalar taranırken hastanın kimlik verilerini ve hastalığın gidişat bilgilerini içeren bir sosyodemografik veri formu ardından da karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri sonuçları ve diğer biyokimyasal parametreler, tam kan sayımına ait bilgiler kaydedilmiştir. Tarama yapılırken, en az üç aydır lityum tekli tedavisi kullanan hasta dosyalarının verileri çalışmaya alındı. Son üç ay içinde lityum dışında başka psikotrop ilaç kullanmış, ardından lityum tekli tedavisine geçilmiş ya da beraberinde alkol madde kullanımı bildirilmiş hasta dosyaları çalışma dışında tutulmuştur. Lityum tekli tedavisi alırken psikiyatrik ilaçlar dışında genel tıbbi durumundan dolayı ilaç kullanan hastalar ve gerektiğinde (uykusuzluk gibi haller) ketiapin 50-100 mg ilaç kullanan hastalar çalışma dışında tutulmamıştır.

Veriler SPSS 16.0 istatistik programına yüklendikten sonra ortalama değerleri (ort±SS) ve sıklıkları (%) bakıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Kolomgorov Smirnov Testi ile normal dağılıma uyan ve uymayan parametreler değerlendirildi. Cinsiyetler arasında normal dağılıma uymayan değişkenler Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler Ki-kare Testi ve normal dağılıma uyan değişkenler Student's t testi kullanılarak karşılaştırıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

65 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %41.5'i (n=27) erkek, %58.5'i (n=38) kadın ve bütün hastaların tanısı İUB Tip I idi. Hastaların yaş ortalaması 40.47±11.41; kadınların yaş ortalaması 41.84±12.49 ve erkeklerin yaş ortalaması ise 38.55±9.58 (p=0.256) idi. Hastaların hastalık süreleri 16.70±9.86 ve tedavi süreleri 16.67±9.90 yıl idi. Hastaların kullandığı ortalama lityum dozu 1160±274 mg/gün ve ortalama kan düzeyleri 0.761±0.141 mEq/l (min:

Tablo 1: Hastalara ait sosyodemografik özellikler

ÖZELLİKLER	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	27	41,5
Kadın	38	58,5
Medeni durum		
Evli	33	50,8
Bekar	32	49,2
Eğitim		
Okur yazar değil	1	1,5
İlköğretim	31	47,7
Lise	13	20,0
Yüksekokul	6	9,2
Üniversite	14	21,5
İlk atak tipi		
Depresyon	34	52,3
Mani	29	44,6
Karma	2	3,1
Psikotik özellik		
Var	35	53,8
Yok	30	46,2
Başka tıbbi hastalık		
Diabet (DM)	1	1,5
Hipertansiyon (HT)	3	4,6
Guatr	8	12,3
DM + HT	1	1,5
DM + Hiperlipidemi	1	1,5
Diğer	1	1,5
Yok	50	76,9
Lityum dışı non-psikofarmakolojik ilaç		
Antidiabetik ilaç	2	3,1
Tiroid replasmanı	6	9,2
Antihipertansif	3	4,6
Antidiabetik + Antihiperlipidemik	1	1,5
Tiroid replasmanı +Anti-tremor	1	1,5
Antitremor	4	6,2
Diğer	2	3,1
Yok	46	70,8

0.30, max: 1.05) idi. Lityum tekli tedavisi altında olma süresi 156.29±117.53 hafta (min: 12, max: 410); 139.26±130.20 hafta erkekler için ve 168.39±107.80 hafta kadınlar için (p=0.207) idi. Ek tıbbi hastalık açısından hastaların %1.5'inde diabetes mellitus (DM), %4.6'sında hipertansiyon (HT), %12.3'ünde tiroid hastalığı, %1.5'inde DM+HT, %1.5'inde DM+hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların %3.1'i antidiabetik, %9.2'si tiroid replasmanı, %4.6'sı antihipertansif, %1.5'i antidiabetik+antihipertansif, %1.5'i tiroid replasmanı+antitremor, %6.2'si antitremor ilaçları kullanmaktaydı (Tablo 1). Hastaların ortalama kreatinin değeri 0.74±0.19 mg/dl, ürik asit değeri 5.06±1.30 mg/dl, albümin değeri 4.07±0.29 mg/dl ve üre değeri 21.29±6.77 mg/dl idi ve cinsiyetler arasında kreatinin, ürik asit ve albümin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla; p<0.001, p<0.001 ve p=0.034). Ortalama sodyum düzeyi 139.51±2.07 mmol/L; potasyum düzeyi 4.39±0.39 mmol/L; klor düzeyi 105.31±3.23 mmol/L; kalsiyum düzeyi 9.55±0.48 mg/dl; iyonize kalsiyum düzeyi 4.71±0.26 mg/dl idi. Cinsiyetler arasında elektrolit düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmedi. Hastaların ortalama Aspartat Transaminaz (AST) değeri 20.78±8.08 IU/L, Alanin Transaminaz (ALT) değeri 20.63±13.65 IU/L, Gama Glutamil Transferaz (GGT) değeri 16.75±10.43 IU/L, Alkalen Fosfataz (ALP) değeri 58.73±17.06 IU/L olarak bulundu ve cinsiyetler arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 2). Hastaların ortalama serbest T3 (sT3) değeri 3.05±0.38 pg/ml; serbest T4 (sT4) değeri 1.11±0.15 ng/dl ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) değeri 2.70±1.72 uIU/ml idi. TSH değeri bakımından hastaların %14.1'i (n=9) normal sınırların üstünde; %1.6'sı (n=1) normal sınırların altındaydı.

Tablo 2: Lityum monoterapisi altındaki hastaların böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri

	Ortalama (N=65)	Referans Değerler	Düşük %	Normal %	Yüksek %
ÜRE	21.29±6.77 mg/dl	15-55		100	
KREATİNİN	0.74±0.19 mg/dl	0.57-1.11		100	
ÜRİK ASİT	5.06±1.30 mg/dl	2.6-6.0		100	
ALBÜMİN	4.07±0.29 mg/dl	3.4-4.8		100	
SODYUM	139.51±2.07 mmol/L	135-145		100	
POTASYUM	4.39±0.39 mmol/L	3.5-5.1	1.6	93.8	4.7
KLOR	105.31±3.23 mmol/L	98-107		100	
KALSİYUM	9.55±0.48 mg/dl	8.4-10.2	1.5	98.5	
AST	20.78±8.08 IU/L	5.0-34		96.9	3.1
ALT	20.63±13.65 IU/L	0-55		92.3	7.7
GGT	16.75±10.43 IU/L	9.0-36		96.9	3.1
ALP	58.73±17.06 IU/L	40-150		100	

Tablo 3: Lityum monoterapisi altındaki hastaların tiroid fonksiyon testleri

	Ortalama (N=65)	Referans Değerler	Düşük %	Normal %	Yüksek %
ST3	3.05±0.38 pg/ml	2.3-4.2		95.3	4.7
ST4	1.11±0.15 ng/dl	0.88-1.72		95.3	4.7
TSH	2.70±1.72 uIU/ml	0.63-4.82	1.6	84.4	14.1

Tablo 4: Lityum monoterapisi altındaki hastaların tam kan değerleri

	Ortalama (N=65)	Referans Değerler	Düşük %	Normal %	Yüksek %
HEMOGLOBİN	13.66 ±1.32 g/dl	11.0-18.0	3.1	96.9	
HEMATOKRİT	40.47±3.77 %	35.0-55.0	13.8	86.2	
LÖKOSİT	8.61±1.94 µL	4.1-11.2		83.1	16.9
NÖTROFİL	5.57±1.52 µL	1.56-6.13		52.3	47.7
LENFOSİT	2.15±0.59 µL	1.18-3.74	3.1	92.3	4.6
MONOSİT	0.55±0.19 µL	0.24-0.36	3.1	86.2	10.8
EOZİNOFİL	0.28±0.14 µL	0.04-0.36	1.5	92.3	6.2
BAZOFİL	0.02±0.04 µL	0.01-0.08	63.1	10.8	26.2
TROMBOSİT	250.55±63.46 µL	159-388	4.6	90.8	4.6
MPV	8.84±1.08 fL	6.5-11.6		93.8	6.2

Hastaların %4.7'sinde (n=3) sT3 ve %4.7'sinde (n=3) sT4 değerleri normal sınırların üstünde idi. Kadın ve erkekler arasında ortalama sT3 (p=0.173), sT4 (p=0.167) ve TSH (p=0.170) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Tablo 3). Ortalama lökosit değeri 8.61±1.94µL; hemoglobin değeri 13.66 ±1.32g/dl; hematokrit değeri %40.47±3.77; trombosit değeri 250.55±63.46 µL; ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri 8.84±1.08 fL, nötrofil değeri 5.57±1.52 µL; lenfosit değeri 2.15±0.59 µL; monosit değeri 0.55±0.19 µL; eozinofil değeri 0.28±0.14 µL; bazofil değeri 0.02±0.04 µL idi. Hemoglobin, hematokrit ve MPV değerlerinde cinsiyetler arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p=0.019). Kadın hastaların %13.8'inin (n=9) hematokrit değeri normal sınırların altında, erkek hastaların tamamında normal sınırlarda idi ($\chi^2=7.422$, p=0.006) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Li ile nefropati oluşması için en önemli risk faktörü ilacın kullanılma süresidir (2). Günlük tek doz Li alan hastalarda tübüler yenilenme nedeniyle nefropati olasılığı düşük iken, 5 yıldan daha kısa süre içinde günde birkaç kez Li kullanımına geçilenlerde tübüler yenileyen dönüşümler olmadığı varsayılmaktadır (2). Bu çalışmada ortalama Li kullanma süresi 156 haftaydı ve serum kreatinin,

üre, albümin ve elektrolit düzeylerinin normal olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda hastaların Li tekli tedavisi altında olma süresi ortalama 3 yıl idi ve yukarıdaki Li-böbrek yenileyen süreç varsayımını desteklerken, hastalarımızın hepsi çoklu doz Li almaktaydı ve bu bakımdan yukarıdaki varsayımı desteklememekteydi. Birçok eski çalışmada uzun dönem Li kullananlarda glomerüler filtrasyon hızının (GFH) normal olduğu belirtilmişken (11); yapılan 5 çalışmada %21-55 Li alan hastada GFH'nin evre 3 süregen böbrek hastalığına denk gelecek biçimde azaldığı bulunmuştur (4,12-15). Ancak, bizim çalışmamızda hastalarda GFH bakılmamıştı. Mevcut Li tedavi ve takip kılavuzlarının hiçbirisinde rutin olarak GFH takibi önerilmemiştir. Son yıllarda, Li kullanan hastalarda yapılan çalışmaların (4,14,15) sonucu GFH'nin önemli bir parametre olabileceğini ve belirli dönemlerde bakılmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Li ve hepatotoksisite ile ilgili klinik bir çalışma İngilizce ve Türkçe bilimsel literatürde bulunamamıştır. Preklinik çalışmalarda ise Li'nin karaciğer üzerine zararlı etkileri nedeniyle aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerini yükseltebileceği (16) ya da karaciğer hücre zarlarında değişiklikler yapması sonucu bu enzimlerin biosentezini azaltarak serum düzeyinin düşük çıkmasına yol açabileceği (3) gibi çelişkili bulgular saptanmıştır. Bizim çalışmamızda iki kişide AST, beş kişi-

de ALT yüksek bulunmuştu. Ancak, bu çalışmanın geriye dönük ve kesitsel olması Li ve karaciğer doku hasarı üzerine yorum yapmamızı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, Li alan hastalarda AST ve ALT düzeylerini ileriye dönük olarak birkaç farklı zamanda ölçen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Li'nin tiroid bezi üzerine birçok fizyolojik etkileri bulunmaktadır. En önemli etkisi tiroid hormon salınımını inhibe etmesi ve guatr ya da hipotiroidiye yol açmasıdır. Seyrek sıklıkta ise hipertiroidiye yol açtığı bilinmektedir (17). Li kullanımını sonrası hipotiroidi gelişimi kadınlarda daha fazla olduğu belirtilmektedir (17). Bu çalışmada ortalama serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri açısından cinsiyetler arasında bir fark bulunmamıştır.

Li'nin paratiroid bezi üzerine etkisiyle alakalı yapılan çalışmalarda uzun süre Li kullanan hastaların toplam serum kalsiyum değerlerinin Li kullanmayan İUB hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur (18,19). Cohen ve ark. yaptığı bir çalışmada bir yıldan az süredir Li kullananlar ile üç yıldan fazla süredir Li kullananlar arasında serum kalsiyum düzeyleri açısından fark saptanmamıştır (20). Bu çalışmada ortalama Li kullanım süresinin 3 yıl olması; serum kalsiyum değerleri açısından cinsiyetler arasında fark olmamasının ve hiçbir hastada yüksek serum kalsiyum düzeyi saptanmamasının sebebi olabilir.

Li tedavisinin hematopoetik sistem üzerine modülatör etkileri olduğu düşünülmektedir. Hematolojik değerleri normal bireylerde Li kullanılması kemik iliğinde nötrofil üretimini artırmakta ve granülosit koloni stimulan faktörü (G-CSF) yükselterek periferik kanda nötrofiliye yol açtığı bilinmektedir (21). Ayrıca, Li ile tetiklenen nötrofil sayısı sitotoksik ajanlarla gelişen nötropeni durumlarında kullanılmaktadır (7). Bunlara ek olarak, Li tedavisinin platelet sayısı üzerine artıran/etkisiz olduğuna dair çelişkili veriler bulunmaktadır (21). Bizim çalışmamızda da hastaların

yaklaşık yarısında nötrofili ve üç hastada trombositopeni ve üç hastada da trombositozis saptanmıştır.

Bu çalışmanın önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi geriye dönük bir dosya tarama çalışması olmasıdır. İkincisi hastaların verilerinin tek zamanlı değerlendirilmiş olması ve uzunlamasına verilerin olmamasıdır. Üçüncü olarak, Li tekli tedavisi kullanan katılımcılar Li kullanım süresi açısından homojen değildir ve 3 ay Li kullananlar ile 10 yılı aşan süre Li kullananlar ortak veri kümesine dahil edilmiştir. Ortalama Li kullanım süresinin yaklaşık 3 yıl olması uzun dönemi yansıtmak için yetersiz olabilir. Lityumun kronik kullanım süresi ile ilgili literatürde belirlenmiş ve bildirilmiş bir veriye rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmaya 3 aydan daha uzun süre lityum kullananlar alınmıştır. Dördüncü olarak, hastaların ek tıbbi hastalıkları sebebiyle kullanmakta oldukları ilaçların etken maddeleri ve etki mekanizmaları hakkında geriye dönük dosya taramasında net bilgi elde edilememesi nedeniyle, bu ilaçların organ ve sistemler üzerindeki yan etkilerinin tartışılmasını güçleştirmektedir.

Bu çalışma geriye dönük bir tarama çalışma olmasına karşın, ülkemizde Li tekli tedavisi alan hastalarda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Sonuç olarak, uzun dönem Li tekli tedavisi alan İUB hastalarında ortalama böbrek ve karaciğer işlevlerinin genel olarak normal sınırlarda seyrettiği ancak bazı kişilerde farklılıklar olabileceği gözlenmiştir. Li tekli tedavisinin hematolojik sistem üzerine yan etkileri literatür bilgileriyle uyumlu biçimde hastaların yarısında nötrofil sayısını artırma yönündeydi. Ancak bu çalışma geriye dönük ve kesitsel bir tarama çalışmasıdır. Bu nedenle Li tekli tedavisi altındaki İUB hastalarında ileriye dönük ve birkaç farklı zamanda karaciğer, böbrek, tiroid ve hematolojik parametrelerin ölçümünün planlandığı çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar:

- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007;9:394-412.
- De Oliveira JL, Da Silva GB, De Abreu AKLS, De Albuquerque RN, Franco LFLG, Araújo SMH, et al. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:600-6.
- Ahmad M, Elnakady Y, Farooq M, W Adaan M. Lithium Induced Toxicity in Rats: Blood Serum Chemistry, Antioxidative Enzymes in Red Blood Cells and Histopathological Studies. *Biol Pharm Bull* 2011;34:272-77.
- McCann SM, Daly J, Kelly CB. The Impact Of Long-Term Lithium Treatment On Renal Function In An Outpatient Population. *Ulster Med J* 2008;77:102-5.
- Boton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987;10: 329-45.
- Bendz H, Schön S, Attman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010;77:219-24.

7. Oyesanmı O, Kunkel EJS, Montu DA, Field HL. Hematologic Side Effects of Psychotropics. *Psychosomatics* 1999;40:414-21.
8. Anon: Drug treatments for bipolar disorder: maintenance, prevention and special situations. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2005;43:33-7.
9. Eşel E, Sofuoğlu S, Gönül AS, Turan MT, Baştürk M, Tutuş A, Köse K. Bipolar Hastalarda Kısa ve Uzun Süreli Lityum Tedavisinin Tiroid Hormonları Üzerine Etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;12:195-201
10. Glover KJ, Lawley D. How safe is lithium prescribing? Audit of a local prescribing framework and patient survey. *Psychiatr Bull* 2005;29:98-100.
11. Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Aff Disorders* 2010;126:436-40
12. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathé AA, Sjödin I. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1250-54.
13. Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry* 2001;16:199-206.
14. Bassilios N, Martel P, Godard V, Froissart M, Grünfeld JP, Stengel B, et al. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol. Dial Transplant* 2008;23:562-65.
15. Janowsky DS, Soares J, Hatchm JP, Zunta-Soares G, Hu Q, Davis JM. Lithium effect on renal glomerular function in individuals with intellectual disability. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:296-9.
16. Chadha VD, Bhalla P, Dhawan D. Uptake and retention of ⁶⁵Zn in lithium-treated rat liver: role of zinc. *Dig Liver Dis* 2010;42:446-50.
17. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:723-33.
18. Turan MT, Esel E, Tutus A, Sofuoğlu S, Gonuk AS. Lithium-induced alterations in parathormone function in patients with bipolar disorder. *Bull Clin Psychopharmacol* 2001;11:96-100
19. Sofuoğlu S, Basturk M, Tutus A, Karaaslan F, Aslan SS, Gonuk AS. Lithium-induced alterations in parathormone function in patients with bipolar affective disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2:56
20. Cohen O, Rais T, Lepkifker E, Vered I. Lithium carbonate therapy is not a risk factor for osteoporosis. *Horm Metab Res* 1998;30:594-7.
21. Focosi D, Azzarà A, Kast RE, Carulli G, Petrini M. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol* 2009;85:20-8.