

## Lityum Zehirlenmesi *Lithium Intoxication*

Sermin Kesebir<sup>1</sup>, Mehmet Fatih Üstündağ<sup>2</sup>,  
Semine Özdoğan Kavzoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doç. Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

<sup>2</sup> Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

---

### ÖZET

Lityum yaklaşık 60 yıldır bipolar bozukluk başta olmak üzere duygudurum bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır Zehirlenmesinden, her zaman artmış alım ya da azalmış atılım sorumlu olmaktadır. Lityum zehirlenmesi geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz şeklinde iki grupta incelenmektedir. Geri dönüşümsüz hasarın zehirlenmede kalınan süre ile ilişkilendirilmiştir. Yanlışlıkla ya da özkıyım amacıyla fazla miktarda lityum kapsülünün alınması ile akut zehirlenmeler, bazen de kendi kendini tedavi amacıyla yüksek dozlarda lityum alınması ile kronik zeminde akut zehirlenmeler ve aynı dozda ilaç alımı sürerken kronik lityum zehirlenmeler ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir durumda, risk etkenlerinin nedenlerinin iyi bilinmesi, düzenli izlem ve erken klinik belirtilerin tanınması önemlidir. Aynı zamanda tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için kanda kantitatif ölçüm ve idrarda toksikolojik tarama yapılmalıdır. Lityum kullanımında izlem kurallarına uyulması ve zehirlenme halinde hızlı müdahale edilmesi, lityum zehirlenmesine bağlı ölüm ve sekel oranlarını azaltacaktır. Bu yazıda lityum zehirlenmesinin tanımı, sıklığı, etiyolojisi, klinik ve tedavi özellikleri kısaca gözden geçirilmiştir.

*Anahtar Sözcükler: lityum, zehirlenme, etiyoloji, tedavi*

### ABSTRACT

Lithium has been commonly used for the treatment of several mood disorders particularly bipolar disorder in the last 60 years. Increased intake and decreased excretion of lithium are the main causes for the development of lithium intoxication. The influence of lithium intoxication on body is evaluated as two different groups; reversible or irreversible. Irreversible damage is usually related with the length of time passed as intoxicated. Acute lithium intoxication could occur when an overdose of lithium is received

mistakenly or for the purpose of suicide. Patients may sometimes take an overdose of lithium for self-medication resulting in acute intoxication during chronic, while others could develop chronic lithium intoxication during a steady dose treatment due to a problem in excretion of drug. In such situations, it is crucial to be aware of risk factors, to recognize early clinical symptoms and to conduct a proper medical monitoring. In order to justify or exclude the diagnosis, quantitative evaluation of lithium in blood and toxicologic screening is necessary. Following the monitoring schedules strictly and urgent intervention in case of intoxication would definitely reduce mortality and sequela related with lithium intoxication. In this article, the etiology, frequency, definition, clinical features and treatment approaches to the lithium intoxication have been briefly reviewed.

*Keywords: lithium, intoxication, etiology, treatment*

**L**ityum yaklaşık 60 yıldır bipolar bozukluk başta olmak üzere duygudurum bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır.[1] Lityumun tedavisi, farmakokinetiği ve klirensini etkileyen etmenler yeterince tanımlanmasına karşın, günümüzde halen lityum zehirlenmelerine rastlanmakta ve zehirlenmelerin farklı klinik tablolarla görünümü tanı ve tedavinin gecikmesine neden olmaktadır. Zehirlenmeden, her zaman artmış alım ya da azalmış atılım sorumlu olmaktadır. Bununla birlikte her iki durumda lityumun farmakokinetiği farklılık gösterebilmektedir.[2] Yanlışlıkla ya da özkıyım amacıyla fazla miktarda lityum alınması ile akut zehirlenmeler, bazen de kendi kendini tedavi amacıyla yüksek dozlarda lityum alınması ile kronik zeminde akut zehirlenmeler ve aynı dozda ilaç alımı sürerken kronik lityum zehirlenmeler ortaya çıkabilmektedir.[2] Zehirlenmelere bağlı ölüm ve sekel oranlarındaki azalma, ancak lityum kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken koşulların yerine getirilmesi ile sağlanabilecektir.

Bu yazıda lityum zehirlenmesinin tanımı, sıklığı, nedenleri, mekanizmaları, sınıflandırması, klinik ve tedavi özellikleri ele alınıp kısaca gözden geçirilmiştir.

## Yaygınlığı

Lityum zehirlenmesi lityum kullanan olgular içerisinde yaklaşık %10-15 civarında görülür.[1] Yapılan bir çalışmada bu oran %10, bir diğerinde ise %14 olarak bildirilmiştir.[2,3] Bu oranlar zehirlenme merkezi, genel psikiyatri kliniği ya da özelleşmiş bir duygudurum bozuklukları merkezi gibi, verinin

geldiği yere göre değişmektedir. Bu farklılığın en önemli nedenleri lityumun kullanılma oranları ve hasta izlemiyle ilgili değişkenlerdir.

Zehirlenme nedeniyle ölüm çoğunlukla kronik zeminde akut zehirlenmelerde ya da kronik zehirlenmelerde uzun süreli doz aşımı nedeniyle ilerleyici böbrek yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. Zehirlenmeye bağlı en sık görülen sekel, nörolojik bulgular şeklinde çok geniş bir yelpazede gözlenebilmektedir. Yapılan değerlendirmelerde ölüm ve sekel oranları %1.5-15 arasında ve % 10 dolayında bulunmuştur.[4,5] Bununla birlikte izlem sonuçları daha iyimser görünmektedir. Beş yıl süresince izlenen 921 olguda şiddetli zehirlenme sıklığı %10 olarak bildirilmiştir.[6] Bir çalışmada lityum kullanan 793 olgunun 10 yıllık izleminde hiç lityuma bağlı ölüm görülmemiştir.[7] 1991 yılına ait bir çalışmanın sonucuna göre lityum kullanan olgular ile kullanmayanlar arasında ölüm oranları farklı değildir.[8] Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, zehirlenme nedeniyle ölüm %1, sekel görülme sıklığı % 0.5 oranlarında bulunmuştur.[9,10]

## **Tanımı ve Sınıflama Girişimleri**

Lityumun istenmeyen yan etkileri üç ana grupta toplanabilir.[11] Bunlardan ilki; diyareden enürezise, ödemden psoriyazise, duygudurumda düzleşmeden bellek ve dikkat üzerine olumsuz etkilere uzanan ve çok geniş çeşitlilik gösteren, yan etki ya da komplikasyon olarak adlandırabileceğimiz, çoğu endokrin ve metabolik etkilerdir. Bu klinik durumlar genellikle serum düzeyinden bağımsız ortaya çıkar. İkinci grupta çok yüksek olmayan serum düzeylerinde ortaya çıkan ve şiddeti hafiften ortaya değişen toksik etkiler yer almaktadır. Belirtiler arasında nörolojik bulgular olabilir. Üçüncü grup lityum kan düzeyinin 2 mEq/l'nin üzerinde olduğu dönemlerde ortaya çıkan lityum zehirlenmesidir.[11]

Lityum zehirlenmesi için geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz kavramları üretilmiştir.[4] Geri dönüşümsüz kavramı "en az bir yıl sonra sekel gözlenen ya da ölümle sonuçlanan" olgular için kullanılmaktadır. Günümüzde, bir yıllık sürenin iki ay olmasını önerenler vardır.[12] Zehirlenmedeki kan düzeyi için önerilen 2 mEq/l sınırı da net değildir. Kan düzeyinin 2, hatta 3 mEq/l düzeyinde olduğu ancak zehirlenme bulguları göstermeyen olgular olduğu kadar; 0.75 mEq/l gibi düzeylerde çoğu idiyosenkratik mekanizmalarla açıklanabilecek, özellikle nörolojik belirti ve bulgularla giden, ciddi ve kalıcı sekel bırakabilen tedavi aralığında lityum zehirlenmesine ilişkin çok sayıda olgu bildirimleri vardır. Genel olarak kabul edilen geri dönüşümsüz hasarın zehirlen-

mede kalınan süre ile ilgili olduğu şeklindeki saptama, araştırma sonuçlarıyla da desteklenmektedir.[3,13]

Günümüzde en çok kabul gören Oakley ve arkadaşlarının zehirlenmeyi nedenine göre ayırt eden sınıflamasıdır.[10] Bu sınıflamaya göre lityum zehirlenmeleri; akut, kronik zeminde akut ve kronik zehirlenmeler olarak gruplara ayrılırlar (Tablo.1). Akut zehirlenme yanlılıkla ya da özkıyım amacıyla fazla miktarda lityum alınmasıyla ortaya çıkar. Bir zehirlenme merkezinde yapılan çalışmada, yanlılıkla ya da özkıyım amacıyla fazla miktarda ilaç alımıyla başlayan 1974 akut zehirlenme olgusunun, %88'inin psikotrop ilaç kullanımına bağlı olduğu saptanmıştır.[14] Bunların %70'ini benzodiazepin alımı oluşturmaktadır. Mortalite ve neden olan ilaçlar yönünden veriler ele alındığında, ilk sırada trisiklik antidepressanlar yer almakta, ardından lityum ikinci sırada yer almaktadır.

Kronik zeminde akut zehirlenme; lityum kullanmakta olan olgularda, ilacın yanlılıkla ya da özkıyım amacıyla, bazen de kendi kendini sağaltım amacıyla yüksek dozlarda alınması ile ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla depresif atak sırasında görülür. Depresif atakta gelişen lityum zehirlenmeleri daha şiddetlidir.[3] Bir çalışmada serum lityum düzeyi, yan etki sıklığı ve şiddeti ile depresif ataklar arasında doğrusal, manik ataklar arasında ters bir ilişki gösterilmiştir.[15] Araştırmacılar zehirlenmenin depresif ataklarla bağlantısının, lityumun etki mekanizmasına ilişkin etiyolojik bir bağlantı olabileceği üzerinde durmaktadır. Başka bir çalışmada ise standart dozda lityum kullanan ötimik olgularda, zehirlenme ile mevsimsel bir ilişki gösterilmiştir.[16] Bu çalışmanın sonuçlarına göre yazın yükselen lityum düzeyleri sonbaharla birlikte azalmaktadır.

Kronik zehirlenme ise aynı dozda ilaç alımı sürerken ortaya çıkan ve en sık görülen lityum zehirlenmesi tipidir. Neden sıklıkla bozulmuş lityum atılımıdır. Bu tablo daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar ve daha şiddetlidir.

**Tablo.1. Lityum Zehirlenme Tipleri**

Tipi	Nedeni
Akut zehirlenme	Yanlılıkla ya da özkıyım amacıyla fazla miktarda lityum alınması ile
Kronik zeminde akut zehirlenme	Lityum kullanmakta olan olgularda, ilacın yanlılıkla ya da özkıyım amacıyla, bazen de kendi kendini tedavi amacıyla yüksek dozlarda alınması ile
Kronik zehirlenme	Aynı dozda ilaç alımı sürerken lityum atılımının bozulması sonrası

## Nedenleri

Lityum zehirlenmesinden her zaman artmış alım ya da azalmış atılım sorumludur.[17] Yüksek dozlardaki lityumun akut alımı ile terapötik dozdaki lityumun farmakokinetiği farklıdır ve bu iki durum ayırt edilmelidir. Lityum böbrek glomerüllerinden serbest olarak süzülmemekte ve proksimal tübüllerden geri emilmektedir. Fraksiyonel atılım glomerüler filtrasyon hızının %25'i kadardır. Atılımın azalması iki nedene bağlı olabilir: Böbrek işlevi bozuktur ya da böbrekten atılımı etkileyen başka bir ilaç daha kullanılmaktadır. Tablo.2'de böbrekten atılımı azaltan durumlar özetlenmiştir. Lityum içeriğinden yüksek sular ya da pil atıklarının toplandığı yerlerde çevresel zehirlenme sözkonusu olabilirse de, bu durum çok nadirdir.[17]

**Tablo-2: Böbrekten Lityum Atılımını Bozan Etkenler**

Glomerüler filtrasyon (süzme) hızını azaltan durumlar
Dolaylı olarak etkileyen durumlar
Yaşlılık
Serum kreatinin artışı
Endojen kreatinin klirensinin azalması
Hipotiroidizm
Lityumun fraksiyonel atılımını azaltan durumlar
Eş zamanlı ilaç alımı:
Tiazid diüretikler
Distal tüplere etkili diüretikler
Loop diüretikler
Kombine diüretikler
Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar
Anjiyotensin convertting enzim inhibitörleri
Tirotoksikoz
Her iki tablonun birlikte görüldüğü durumlar:
Nefrojenik diabetes insipitus
Hiperparatiroidizm

Nefrojenik diyabetes insipitus ve hiperparatiroidizm hem glomerüler filtrasyon (süzme) hızını hem de fraksiyonel lityum atılımını azaltmaktadır.[3] Nefrojenik diabetes insipitusta kullanılan amilorid lityum düzeyini artırarak zehirlenmeye yol açabilir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri lityum atılımını %25 oranında azaltır. İndometazinle bu oran %60 dolayındadır. Aspirin ise prostaglandin sentezini önleyici ve tübüler geri emilimi artırıcı etkisi olmadığından lityum düzeyine

bir etki yapmaz. Eşzamanlı ilaç kullanımı ile zehirlenme arasında geçen süre ortalama bir haftadır, eşzamanlı fiziksel hastalık durumunda ise bu süre 26 ayı bulmaktadır.[3] Dolayısıyla eş zamanlı ilaç kullanımındaki zehirlenme riskini azaltmak için sık kontroller yetersiz kalacağından, bu konuyla ilgili olarak lityum kullanan olguları bilgilendirmek önemli olacaktır.

### Zehirlenmenin Mekanizması

Lityum normalde sodyum ya da potasyum taşıyan bazı taşıyıcı proteinlerin üzerindeki sodyum ve ya potasyumun yerine geçerek hücre içine girebileceği bir yolak bulur.[18] Lityumu hücre dışına taşıyan yolakların sınırlı olması ise hücre içi lityum birikmesine sebep olabilir. Hücre içi ve hücre dışı bölümler arasında lityumun denge halinde olmaması önemlidir. Lityum, hücre zarı boyunca pasif bir şekilde dengelenebilseydi, birçok hücrenin negatif zar potansiyeline (-60'dan -90mV) sahip olması nedeniyle, lityumun hücre-plazma konsantrasyon oranı yaklaşık olarak 10'a 30 oranında olurdu. Ancak ölçülen hücre-plazma lityum konsantrasyon oranı aslında çok düşüktür. Bu nedenle lityum mutlaka aktif olarak hücrelerin dışına taşınmalıdır.[18] Sodyum kanalı ve sodyum-proton değiştiricisi, lityumun taşınmasını sağlayan 2 önemli proteindir. Her iki taşıyıcı da, amilorid tarafından baskılanır. Amiloride duyarlı sodyum kanalları sodyum dengelenmesine dahil olan asıl taşıyıcılardır. Bu kanalın lityum ve sodyuma geğirgenliği yaklaşık olarak eşit olup, toplayıcı kanal hücrelerindeki lityum birikmesinin ana yoludur.[19]

Na/H değiştiricisi, vücuttaki birçok hücrede mevcut olup, sık rastlanan ve amilorid tarafından baskılanan bir taşıma sistemidir.[18] Na/H değişimi, sodyumun, proksimal tübül boyunca olan geri emiliminden sorumludur. Bu protein, lityumun sodyum yerine hücre içine taşır.[19] Lityum taşıyıcılığına bir diğer aday ise Na-K-2Cl (NKCC2,BSC1) ve yoğun olarak artan Henle kulpunun üst zarında bulunur ve furosemid tarafından inhibe edilir.[18] NKCC2 (BSC1), çoğunluk olarak bir sodyum, bir potasyum ve 2 klorid iyonlarının elektronöronal olarak taşınmasını katalize eder. Ayrıca, Na/K-ATPaz (sodyum pompası), lityumun hücre zarları boyuca hareketinden sorumlu olan en belirgin adaydır. Lityumun hücrelerin içine taşınmasında bir diğer olası yolak lityumun sodyum-bağımlı kotransport yolaklarındaki sodyumun yerine geğmesi ile oluşur. Bu kotransport sistemleri genellikle proksimal tübüle yerleşirler.[19]

Lityumun hücrelerden atılımı, sodyum-sodyum değişimi proteini ile sağlanabilmektedir.[18] Bu taşıyıcı sodyum-sodyum değiştiricisi, sodyum-lityum

değiştiricisi, sodyum-lityum taşıyıcısı olarak çeşitli yerlerde farklı şekillerde adlandırılmıştır. Lityumun afinitesi yaklaşık olarak sodyumdan 15-18 oranında fazladır. Lityum ile tedavi gören iki uçlu hastalardaki serum sodyum ve lityum konsantrasyonları tipik olarak 140 mEq/L ve 0,6-1,5 mEq/L olarak bulunmuştur. Nitekim dışsal bağlayıcı konumlar, normal olarak sodyumun bağlayıcısı ve onun kendi elektrokimyasal gradiyentini hücrenin içine taşır. Zarın hücre içi tarafında, sodyum konsantrasyonu çok daha düşüktür (yaklaşık 10 mEq/L). İçte bağlanan konum lityuma bağlanmasını tercih edecektir ve bu da lityumu hücrenin dışına pompalayarak aktif taşıyıcı ikincil yolağı ile olacaktır. Her ne kadar, bazı bulgular eritrositlerdeki (ve beyindeki) sodyum-sodyum değışiminin Na/H değıştirici ile sağılandığını desteklese de, mevcut bulgular göz önüne alındığında bu belirsizlikte devam etmektedir.[18]

Yaklaşık olarak % 60 oranında filtrelenmiş olan lityum, proksimal tübülde yeniden emilir. Lityumun hücresel yolaklar aracılığıyla pasif olarak yeniden emilimi olasıdır. Eğer proksimal tübüldeki yeniden emilim hücrelerarası yolak aracılığıyla gerçekleşiyorsa, bu mekanizmanın detayları mevcut lityum taşıma yolaklarının verileri açısından açıklanması olası değıldir. Luminal sıvıdan hücrelere doğıru olan lityum hareketi, birçok olası yolağı atfedilebilir ve bunlara Na/H değışimi ve sodyum-bağımlı kotransport süreçler de dahildir (örn. sodyum-glukoz kotransport). Fakat lityumun bazolateral zar boyunca hücre dışı hareketi, mantıksal olarak herhangi bir bilinen bazolateral taşıyıcı ile açıklanamaz. Bu zar, normalde düşük lityum geçirgenliğı olan bir yapıdır ve lityum ile tedavi gören bireylerde kayda değer lityum-geçirgenliğini olduğunu düşünmek için geçerli bir veri yoktur.[18] Bu yüzden, lityumun bazolateral zar boyunca pasif bir sızıntı yolağı tarafından hareket etmesi de olası değıldir. Yukarıda tartışıldığı üzere, lityumun hücreler dışına taşınmasında Na/K-ATPaz'ın sorumlu olmadığı düşünölmektedir. Lityumun basolateral zardan geçişini açıklayan bir hipoteze göre ise bu zarda lokalize olmuş eritrositlerde bulunan benzer ya da aynı protein ile sodyum-sodyum değışimi olmaktadır.[18]

Sonuç olarak lityumun büyük bir bölümü böbrekler yoluyla atılmaktadır.[19] Lityum glomeröl tarafından serum proteinlerine bağlanmadığı sürece filtrelenebilir.[19] Proksimal tübülde lityum, tıpkı sodyum gibi kullanılmaktadır. Fakat, glomeröler filtrasyon hızını düşüren ya da proksimal tübüle geri emilimini arttıran faktörler, hacim azalması gibi lityum serum seviyelerini arttıracaktır. Diğer taraftan, proksimal tübül sodyum geri emilimini düşüren faktörler -karbonik anhidraz inhibitörleri, aminofilin ya da osmotik diüretikleri gibi- lityum atılımını arttıracak ve lityum serum seviyelerini düşü-

receklerdir. Glomerül tarafından filtrelenen lityumun yaklaşık olarak %80'i geri emilir ve geriye kalan ise idrar olarak atılır. Filtrelenen lityumun % 60'ı proksimal tübülde emilir ve %20'si Henle kulbu ve toplayıcı kanal arasında emilir. Lityum emilimi loop diüretikleri ve amilorid tarafından düşürülebilir[19].

Lityumun hücre içi etkileri fazladır. Nörotransmitter sistemlere, nöropeptid sistemlere, yolaklara ve gen ekspresyonunu etkilediği düşünülmektedir.[20] cAMP genetik bilgi aktarımı yolağı, hücre içi lityum etkilerinin ana hedefidir ve normal sıvı dengesinin sağlanması gibi bazı böbrek işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynar. Lityum, adenilat siklazı böbrek epitelyum hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücre tipinde baskılar.[20] Farelere 4 hafta boyunca lityum içeren (60 mol/kg) bir diyet uygulandığında, terapötik serum lityum seviyesi 0.7 mEq/l ulaşılmadığı halde poliüri ve polidipsi gelişimi izlenmiştir. Lityum kullanan hayvanlarda AMP üretiminde %60 oranında düşüş olmuş ve bu durumun vasopresin ya da ADH'ye bağlı olduğu düşünülmüştür.[21] Bu etki cAMP fosfodiesteraz aktivitesi olarak belirlenmiş ve lityum verilen hayvanlar ile kontrol grubu hayvanları arasında benzer ATP içeliklerine rastlanmıştır.[21]

Lityum zehirlenmesindeki nörotoksisitenin nasıl geliştiği ile ilgili olarak önceleri bir dopaminerjik duyarlılıktan söz edilmiştir.[22] Ancak neostriatumdaki dopaminerjik duyarlılığın arttığı ya da azaldığı yönünde bir görüş birliğine varılamamıştır. Sonraları bu aşırı duyarlılığın normal olmayan aberan yolaklar üzerindeki uyarılmalarla ilgili olabileceği düşünülmüştür. İkinci olarak fosfoinozitol döngüsünün engellenmesinin rolü üzerinde durulmuştur.[23] Son dönemde ise lityumun glikojen sentetaz kinaz-3 beta üzerine inhibe edici ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve nörotrofin-3 üzerine aktive edici etkisinin, zehirlenme ile tersine döndüğü, N-asetil aspartat ve myoinozitol düzeylerinin azaldığı ve sitokin aktivitesinin arttığı ileri sürülmektedir.[24,25] Ortaya atılan bir diğer hipotez ise endozomlarda meydana gelen tuz zehirlenmesinin bu süreçte patofizyolojik önemi olduğudur.[26]

## Risk Etkenleri

İleri yaştaki olgular, sıvı-elektrolit dengesizliğine yatkın ve duyarlı olduklarından, eşzamanlı fiziksel hastalıkları ve ilaç kullanmaları yönünden ve yaşla birlikte doğal olarak azalan glomerüler süzme hızları nedeniyle, lityum kullandıklarında zehirlenme için risk grubunda yer alırlar.[27] Bu grup özellikle kronik zehirlenmeler için risk altındadır.[10] Böyle bir durumda, merkezi



sinir sistemi lityuma çok duyarlı olduğu için en sık deliryum tablosu ortaya çıkar.

Lityum zehirlenmesi kadınlarda daha sık görülür.[1] Buna ek olarak kadınlarda ortaya çıkan lityum zehirlenmesinin daha şiddetli olduğu düşünülmektedir.[3] Yaz mevsimi dehidratasyon nedeniyle risk yaratmaktadır.[16] Atak geçiren olgular gerek yanlışlıkla gerekse özkıyım amacıyla, bazen de kendi kendini tedavi amacıyla, ötimik dönemlerdekine göre artmış risk taşırlar.[15] Zehirlenme depresif atak sırasında daha sık görülmektedir.[3]

Nörolojik hastalık varlığı lityumun toksik etkilerine duyarlılığı arttıracığı için zehirlenme riskini artırır.[28] Öyküde bulunmasının yanısıra lityum kullanılırken gelişmesi halinde de risk taşımaktadır. Literatürde intrakraniyal kanama geçirdiği süreçte zehirlenme geliştiren bir olgu bildirilmiştir.

Böbrek işlevleri bozuk olanlarda zehirlenme riski artmıştır. Öte yandan lityumun kendisi zaman içerisinde bu işlevleri etkileyerek kendi atılımını azaltabilir. Lityum kullanan olgularda böbrek hasarının göstergeleri olan beta2 mikroglobulin ve glikozaminoglikan düzeyleri sağlıklı bireylerde olduğundan yüksektir.[29] Bölünmüş dozlarda kullanım, ileri yaş ve daha önce zehirlenme yaşamış olmak buradaki riski arttıran etkenler olarak bildirilmişlerdir.[30]

Nörolojik hastalık ve böbrek hastalığı dışında başka bir bedensel hastalık da risk etkeni olabilir. Özellikle ateşle seyreden durumlar, sıvı ya da sodyum alımını kısıtlayan ya da kusma, ishal ve terleme yoluyla sıvı elektrolit dengesizliği, diyabetik, laktik ya da metabolik her tür asidoz ya da üriner sistemde tıkanıklık, aldosteron eksikliği gibi idrar asidifikasyonunu bozabilecek durumlar da riski artırır.[31,32]

Lityumla birlikte tipik antipsikotik ilaçların kullanımı zehirlenme için risk etkenidir.[33] Birlikte intramüsküler atipik antipsikotik kullanımı sonrası gelişen lityum zehirlenmesi olguları da bildirilmiştir.[34] Fenitoin ve karbamazepinle birlikte lityum kullanımı önemli etkileşimler doğurabilir. Böyle durumlarda gelişen nörotoksisitenin daha şiddetli olduğu belirtilmektedir. İlaç olmayan fakat geniş ölçüde kullanılan ve internet üzerinden de satışı olan bitkisel ürünler, her tür zehirlenme için olduğu kadar lityum zehirlenmesi için de risk taşırlar. Bunların pek çoğu içerisinde 100 mg civarında lityum orotat bulunmaktadır.[35]

Gebelikte kullanıldığında fetal anomali riski yönünden D grubunda yer alan lityum, miadında ya da önce doğan bebeklerde zehirlenmeye neden olabilmektedir. Bu nedenle doğumdan önce doz mutlaka azaltılmalıdır. Yine anne sütündeki oranları bebekte zehirlenme bulgularına yol açabilir. Lityum

anne sütünde anne kanındaki %50'si, süt alan bebeğin kanında anne kanındaki %25'i oranında bulunmaktadır.[36]

Kalp cerrahisi gibi büyük operasyonların öncesinde kesilmediği olgularda, zehirlenme ve buna bağlı deliryum tabloları bildirilmiştir. Ancak kesilmesi ya da ne zaman kesilmesi gerektiği konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Hastanın genel tıbbi durumu, sıvı-elektrolit dengesi ve böbrek işlevleri olağan olduğu sürece, bir gün önce kesmenin yeterli olacağı ve operasyonun ertesi günü yeniden başlanabileceği belirtilmektedir. Diğer taraftan anestezi-nin, apoptoz gibi, beyinde zararlı olabilecek etkilerini önlemek amacıyla, lityumun premedikasyonda kullanımını da önerenler olmuştur.[37]

### Zehirlenmenin Klinik Görünümleri

Lityum zehirlenmesine bağlı gastrointestinal sistem belirtileri; iştahsızlık, ağız kuruluğu, ağızda metalik tat, bulantı, kusma, ishal bazen de kabızlık olmak üzere her şekilde karşımıza çıkabilir. Bu belirtiler genellikle olguların yarısında mevcuttur.[4] Akut ve kronik zeminde akut zehirlenmelerde daha çok görülürler.[10] Çoğunlukla zehirlenmenin ilk belirtileridirler.[38]

Nörolojik belirtiler zehirlenmenin 1. ve 4. günleri arasında gelişir.[39] Lityum beyin dokusu tarafından daha geç alınmakta ve daha geç bırakılmaktadır. Nörolojik bulgular ortaya çıkana dek geçen süre belirtileden anlaşılabilir. Her türde nörolojik belirti izlenebilir.[40] En sık görülen belirtiler; tremor, bilinç bulanıklığı, dizartri ve ataksidir. Anizokori, bakış kısıtlılıkları ve nistagmus gibi izole serebellar bulgular da olabilir. Kas güçsüzlüğü, fasikülasyonlar ve koreatetozlar bildirilmiştir.[41] Ekstrapiramidal sistem bulguları ve parkinsonizm sık görülen diğer belirtilerdir.[42] Bazı olgularda nöroleptik malign sendromu geliştiği bildirilmiştir.[43] Bilateral hiperrefleksi ve spastisite gibi piramidal sistem bulgular saptanabilir. Sık olmamakla birlikte epileptik nöbetler geçirilebilir. Lityum zehirlenmesine bağlı dirençli deliryum olguları da bildirilmiştir. Entelektüel bozulma siktir, nadir de olsa dirençli bilişsel bozulma da izlenebilir.[44] Bu bozulma genellikle bellek ve yürütücü işlevler alanındadır, özellikle görsel ve uzaysal yetilerde ortaya çıkar.

Elektroensefalografide (EEG) yavaş ve ritmik dalgaların hakim olduğu bir tür demans tablosu dahi bildirilmiştir.[45] Akinetik mutizmle gelen iştah ve kilo kaybı olan adeta şiddetli bir depresif atağı taklit eden tablolar, günlük baş ağrıları bildiren olgular da vardır.[46,47]

SILENT (The syndrome of irreversible effectuated neurotoxicity/Geri dönüşümsüz nörotoksisite sendromu) adı verilen sendrom lityum kaynaklı geri

dönüşümsüz nörotoksisteyi tanımlamak için kullanılmaktadır ve dirençli serebellar bulguları içeren bir sendromdur.[48] İlk kez 1980 yılında tanımlanmıştır. 1965 ve 2004 yılları arasında 90 kadar olgu bildirimini bulunmaktadır. Ateş ve tekrarlayan antipsikotik ilaç kullanımı ortaya çıkma riskini artırır.[49] Patofizyolojik olarak demiyelinizasyon ile açıklanmaya çalışılmıştır.[50] Demiyelinizasyonun pek çok alanda meydana geldiği, fakat bilinmeyen bir nedenle en yaygın ve sık olarak serebellumda izlendiği belirtilmektedir. Nadir pontin demiyelinizasyon sendromları da bildirilmiştir. İnflamatuvar lezyonların olmayışı ile karakterli bu durum, sodyum konsantrasyonunun hızlı değişimi ile ortaya çıkan osmotik bir süreç olarak yorumlanmaktadır.

Kardiyak belirtiler genellikle elektrokardiyografi (EKG)'de saptanabilir. ST çökmesi ve nadiren yükselmesi görülebilir.[49,51] ST yükselmesi halinde akut myokard infarktüsü ile ayırıcı tanı gerekebilir. Yine özgün olmayan QT uzaması ve aritmiler gözlenebilir. En sık bradiaritmiler olmak üzere, atriyoventriküler tam blok dahil her tür aritmi ortaya çıkabilir.[53] Respiratuvar distres sendromu bildirilen olgular vardır.[54]

Zehirlenme sırasında böbreklerde işlevsel olarak akut böbrek yetmezliği gelişebilir.[30] Küçük bir grup olguda interstisyel nefrit oluşturabilmektedir, fakat bu durumun glomerül işlevleri üzerine etkisi ilerleyici değildir.

**Tablo-3: Lityum Zehirlenmesinin Şiddeti**

Şiddet	Belirtiler
0- Belirti yok	Yok
1- Hafif	Hafif apati, uyuklama ve sersemlik, konsantrasyon güçlüğü, kas zayıflığı, yürümede dengesizlik, kaba tremor, uykuya dalarken fark edilebilen kas seğirmeleri
2- Orta	Belirgin apati, uyuklama ve sersemlik, konuşma güçlüğü, düzensiz tremor, belirgin kas zayıflığı, belirgin kas seğirmeleri, ataksi
3- Şiddetli	Deliryum ya da nörolojik belirtilere bağlı fiziksel yeti yitimi

## Zehirlenmenin Şiddeti

Zehirlenmenin şiddeti belirlenirken genellikle nörolojik bulgular temel alınmaktadır (Tablo.3).[55] Zehirlenmenin şiddetini belirlemeye yönelik güncel öneriler ise zehirlenmenin süresi, sekel olup olmadığı ve hemodiyaliz gerekip gerekmediği şeklinde sayılabilir.[56] Akut zehirlenmede lityum düzeyi ile zehirlenmenin şiddeti arasında doğrusal bir ilişki vardır.[10] Kronik zehirlenmede bu ilişki daha sınırlı olup idiyosenkratik mekanizmaların üzerinde du-

rulmaktadır. Akut zehirlenmede lityum klirensi bozulmadığı için merkezi sinir sistemi görece korunmuştur, nörotoksisite ender ve hafiftir. Kronik zehirlenme ise daha şiddetli ve uzun sürelidir. Akut zehirlenmede bir yere kadar bireysel bir toleranstan söz edilebilirse de kronik zehirlenmede tedaviye bağlı ve önlenabilir risk etkenleri ön plandadır. Lityum dokulara yaygın olarak dağılmaktadır. Bu nedenle bulguların düzelmesi için geçen süre, serum düzeyleri normale döndükten 10 gün sonraya dek uzayabilir. Sıvı elektrolit dengesi bozuklukları ise haftalarca sürebilmektedir.[10]

## Zehirlenmeyi Tanımak ve Ayırt Etmek

Lityum zehirlenmesi klinik bir tanıdır. Serum lityum düzeyinin yüksek bulunması bu tanıyı doğrular. Lityum dokulara yaygın olarak dağıldığından ve beyin dokusu tarafından daha yavaş alınıp bırakıldığından, eritrosit içi lityum düzeyi, beyindeki lityum düzeyinin daha iyi bir göstergesidir.[22] Eritrosit içi lityum düzeyinin serum lityum düzeyine oranı ise zehirlenmede en duyarlı gösterge kabul edilmektedir.[57] Eritrosit içi ve serum lityum düzeyi genellikle birbiri ile orantılıdır, ancak aralarında farklı bazı ilişkiler vardır. Akut zehirlenmede serum düzeyi daha çok yükselir, kronik zehirlenmede ise eritrosit içi lityum düzeyi daha önce yükselmektedir. Her iki durumda da eritrosit içi lityum düzeyi daha geç normale dönmektedir. En iyi ölçüm yöntemi ise atomik absorpsiyon spektrofotometridir.[57]

Her ne kadar lityum zehirlenmesi klinik bir tanı olsa da akut zehirlenmede bazen klinik belirtiler tanımlananlardan farklı olabilir. Alınan öykü zehirlenmeye işaret ediyorsa, bunu doğrulamak için serum lityum düzeyinin ölçümü yeterli olacaktır. Ancak öyküde zehirlenmeye dair bir şey söylenmiyorsa ya da ne ile zehirlenildiğine dair bir bilgi verilmiyorsa durum zorlaşacaktır. Toksik analizler ve immünoassay ya da kromatografik yöntemler, ne yazık ki potansiyel zehirleyici bileşiklerin tümünü -etanol, çeşitli metaller ve lityum gibi-saptayamamaktadır.[58] Böyle bir durumda tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için kanda kantitatif ölçüm ya da idrarda toksikolojik tarama gereklidir.

Bir diğer sorunlu alan lityum ölçümünde yapılan yanlış uygulamalardır. Tam olarak dolu olması gereken heparinli tüpteki az miktarda kan, yalnızca yüksek sonuçlar verebilmektedir.[36] Söz konusu kan miktarı ne kadar az ise, ölçülen değer o kadar yüksek olmaktadır. Standart tüplerle böyle bir durum yaşanmamaktadır. Yine yavaş salınımlı tabletler ile uzamış emilim, plazma pik konsantrasyonunu geciktireceğinden, herhangi bir zehirlenme durumunda,

serum lityum düzeyindeki yükselmeyi görebilmek için 48 ile 72 saat arasında bir sürede ardışık ölçümler gerekmektedir.[59]

Lityum zehirlenmesi olgularında EKG hem tanıyı desteklemek hem de kardiyak bulguları atlamamak için mutlaka görülmelidir.[60] Son yıllarda lityum doz aşımalarında EEG çekilmesi önerilmektedir.[61] Lityum düzeyleri terapötik aralıkta bile olsa, eğer zehirlenme şüphesi varsa, hastanın EEG'si görülmelidir. Konvulzif olmayan status epileptikus tanıya kesinlik kazandıracaktır. Konvulzif olmayan status epileptikus aynı zamanda nörotoksisitenin erken tanısı için de uyarıcıdır.

## **Tedavisi**

Lityum zehirlenmesinin tedavisi, zehirlenmenin nedenine, şiddetine ve lityumun böbreklerden atılım hızına bağlı olarak seçilir. Her durumda lityum alımının kesilmesinin ardından sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesi ve destekleyici tedavi atılması gereken ilk zorunlu adımdır.[62,63] Bunun için öncelikle yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Bu noktadan sonra amaç lityum emilimini azaltmak, atılımını arttırmaktır.

Tüm barsak irrigasyonu emilimi azaltan yöntemlerin başında gelir. Akut zehirlenmelerde, özellikle serum lityum düzeyinin ani yükseldiği durumlarda -örneğin gastrointestinal sistemde hala lityum kapsüllerinin olduğu düşünülüyorsa- kullanılmalıdır. Hemodiyaliz ile birlikte uygulanabilir, böyle olduğunda hemodiyalize gerek duyulan süreyi kısalttığı belirtilmektedir.[64] Ortalama 5 saate karşılık gelen rektal materyal temiz gelene kadar bu uygulama sürdürülmelidir.

Aktif kömür, lityumu tutmadığından bir yararı yoktur. Bugüne dek yapılan yayınlar gözden geçirildiğinde gastrik lavajın da lityum doz aşımında, tek başına bir yararının olmadığı belirtilmektedir.[65] Sodyum polistiren sülfonat resin adlı madde lityumu bağlamakta ve birlikte atılmaktadır.[66] Ancak hipokalemi riski kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca 2.5-5 mg/kg gibi yüksek dozlar gerektirmesi kullanımını kısıtlayan bir diğer nedendir.

Diürezle ilgili olarak, lityum glomerül ve proksimal tüplerden sodyuma benzer şekilde taşındığından, teoride, tuzlu su infüzyonu ya da zorlu diürezin glomerül ve proksimal tübüllerden geçişini artırarak, lityum atılımını hızlandıracığı düşünülmüştür.[67] Klinik uygulamada da böyle olduğu görülmüş, ancak hidrasyonun yeniden sağlanmasına bir üstünlüğü gösterilmemiştir. Tuzlu su infüzyonu olağan sıvı hacmini sağlar ve serum sodyum düzeyini olağan sınırlarda tutar. Bununla birlikte her zaman sıvı yüklenmesi ve

hipernatremi riski gözönünde bulundurulmalıdır. Zorlu diürez genellikle mannitol ile yapılmaktadır.

1980 ve 1990 yılları arasında çeşitli yayınlarda sözü edilen dopamin infüzyonunun yararı tam olarak bilinmemektedir.[23] Yine eskiden daha sık bir uygulama olan teofilin böbrek klirensini %25 oranında arttırarak lityum atılımını hızlandırmaktadır. Fakat mide yakınmaları, tremor ve olası nöbet riski gibi yan etki ve komplikasyonlar zehirlenme belirtileri ile karışabileceği gibi nörotoksisite riskini de arttırır.

Buraya kadar olan tedavi süreci ile ilgili olarak şu nokta halen tartışılmaktadır. Bir grup araştırmacı diürezin lityum klirensi üzerine etkisiz kaldığını, bir de böbrek işlev bozukluğu durumunda mutlaka hemodiyaliz ve benzeri yöntemlerin gerekli olduğunu savunurken, daha büyük bir grup yüksek dozla ortaya çıkan zehirlenmelerin, 2.5 mEq/l civarındaki lityum düzeylerinin, klinik belirtiler şiddetli bile olsa tuz diürezisi ile tedavi edilebileceğini ileri sürmektedir. Sürekli arteriovenöz hemofiltrasyon çeşitli olgu bildirimlerinde 12-48 saat süre ile, nörolojik bulgularda gerileme oluncaya dek ya da serum lityum düzeyi 1 mEq/l'nin altına ininceye dek başarıyla uygulanmıştır.[67] Periton diyalizi bir seçenek olmakla birlikte hemodiyalize bir üstünlüğü olmadığından tercih edilmemektedir.[62]

Ağır zehirlenmelerde en etkili yöntem hemodiyalizdir ki bu bile her zaman nörolojik sekeli önleyememektedir. Hemodiyaliz ile 12-24 saat olan lityum yarı ömrü 3-6 saate düşmektedir. Aktif, hızlı ve kolay ulaşılabilir bir tedavi yöntemidir. Bazı durumlarda birden çok kez tekrarı gerekebilir. Çünkü ilk uygulamanın ardından serum lityum düzeyinin düşmesi ile birlikte, dokulardaki lityum hızla kana geçerek ikinci bir zehirlenme tablosu yaratabilmektedir.[69,70] Hemodiyaliz sürekli yapılabilir ya da hemodiyaliz sonrası yapılan venovenöz hemofiltrasyon rebound olmadan düşük lityum düzeylerini sürdürebilir. Reboundu önlemek için yüksek geçirgenliği olan zarların daha yararlı olduğu belirtilmektedir.[71] Hemodiyalizde kullanılmak üzere fosfatlı sıvılar önerilmektedir.[72] Çünkü hipofosfatemisi riski vardır, bu da aritmi riskini arttırabilir. Pratikte daha çok asetatlı ya da bikarbonatlı sıvılar kullanılmakla birlikte bu uygulama ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Diğer yöntemler ile tedavi olasılığı düşük, klinik belirti ve bulguları şiddetli, zehirlenme süresi uzamış, serum lityum düzeyi yüksek ve böbrek işlevleri bozuk olan olgular hemodiyaliz ile tedavi edilmelidir.[12,56] Hemodiyaliz serum lityum düzeyi 1 mEq/l'nin altına düşüncüye kadar ya da klinik belirti ve bulgular gerileyinceye kadar sürdürülmelidir.[73]

## **Korunma**

Lityum kullanan olguları zehirlenmeden korumak için risk etkenleri çok iyi bilinmeli, hasta ve bakımverenlerine öğretilmelidir.[74] Buna ek olarak hasta ve bakımvereni zehirlenmenin erken belirti ve bulgularını ne olduğunu anlayacak düzeyde eğitilmelidir. Düzenli izlem ve lityum düzeyi ölçümleri önemsenmelidir.[75] Böbrek işlevlerine yönelik ölçümler en az yılda bir kez yapılmalı, 1.6'nın üzerindeki kreatinin düzeyleri etiyolojik olarak araştırılmalıdır. Lityum terapötik ve konservatif doz aralığında kullanılmalıdır.Mümkün olan en etkin ve en düşük dozlar hedeflenmelidir. Kombinasyon tedavilerinde daha dikkatli olunmalıdır.

Lityum zehirlenmesinin tedavisinin tedavi kılavuzlarında yer alması gerekip gerekmediği de tartışılmıştır.[15] Bu bilgilerin tedavi kılavuzlarında yer alması durumunda; yan etkileri ve zehirlenmeden duyulan endişenin bazen, lityumdan sağlanacak yararın önüne geçebileceği şeklinde bir çekince dile getirilmiştir. Bununla birlikte, tedavi kılavuzlarında bu başlık altında, pratik, anahtar niteliğinde öneriler ve alternatif tedavi seçenekleri bulunmalı, yoğun bakım gereklilikleri sıralanmalı, hipotetik olgu öyküleri ve az deneyimliler için bir tedavi algoritması sunulmalıdır.

## **Zehirlenme Sonrası**

Zehirlenmenin tanınmasıyla birlikte, lityumun kesilmesinin ve zehirlenmenin tedavisinin ardından, bipolar bozukluğun koruyucu tedavisine genellikle başka bir duygudurum dengeleyici ile devam edildiği gözlenmektedir. Oysa zehirlenme tek başına lityum ile koruyucu tedavinin sonlandırılması için bir neden değildir.[12,62] Zehirlenmeye neden olan etken sürmüyorsa, hasta ve hekim birlikte lityum tedavisinin olumlu ve olumsuz yönlerini gözden geçirerek bu kararı vermelidirler.

## **Sonuç**

Her ilaçla olabileceği gibi, lityum kullanıldığı sürece bu ilaca bağlı zehirlenmeler ortaya çıkacaktır. Bu durum, bipolar bozukluğun tedavisinde 60 yılını başarıyla tamamlayan lityumun yararlı olduğu gerçeğinin önüne geçmemelidir. Risk etkenlerinin ve nedenlerinin iyi bilinmesi ve koruyucu önlemlerin alınması ile bu tablonun ortaya çıkma sıklığı azalacak, ortaya çıktığında hızla tanınması tedavisini kolaylaştıracak, etkin ve hızlı tedaviler sekel olasılığını ortadan kaldıracaktır.

## Kaynaklar

1. Meltzer E, Steinlauf S. The clinical manifestations of lithium intoxication. *Isr Med Assoc J* 2002; 4:265-267.
2. De Haro L, Roelandt J, Pommier P, Prost N, Arditti J, Hayek-Lanthois M et al. Aetiologies of lithium overdose: 10-year experience of Marseille poison centre. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22:514-519.
3. Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Lityum zehirlenmesi. *Turk Psikiyatri Derg* 2001; 12:315-319.
4. Schou M. The recognition and management of lithium intoxication. In *Handbook of Lithium Therapy* (Ed M Schou):394-402. Lancaster, England, MTP Press, 1980.
5. Meltzer HL. Mode of action of lithium in affective disorders. An influence on intracellular calcium functions. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66:84-99.
6. Danielson DA, Jick H, Porter B. Drug toxicity and hospitalization among lithium users. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4:108-110.
7. Norton B, Whalley LJ. Mortality of a lithium-treated population. *Br J Psychiatry* 1984; 145:277-282.
8. Vestergaard P, Aagaard J. Five-year mortality in lithium-treated manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1991; 21:33-38.
9. Bailey B, McGuigan M. Lithium poisoning from a poison control center perspective. *Ther Drug Monit* 2000; 22:650-655.
10. Oakley PW, Whyte IM, Carter GL. Lithium toxicity: an iatrogenic problem in susceptible individuals. *Austr N Z J Psychiatry* 2001; 35:833-840.
11. De Paulo JR. Lithium. *Psychiatr Clin North Am* 1984; 7:587-599.
12. Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant* 2009; 18:951-975.
13. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part III: clinical safety. *CNS Drugs* 2009; 23:397-418.
14. Tournier M, Grolleau A, Cougnard A, Verdoux H, Molimard M. The prognostic impact of psychotropic drugs in intentional drug overdose. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42:51-56.
15. Wilting I, Heerdink ER, Mersch PP, den Boer JA, Egberts AC, Nolen WA. Association between lithium serum level, mood state, and patient-reported adverse drug reactions during long-term lithium treatment: a naturalistic follow-up study. *Bipolar Disord* 2009; 11:434-440.
16. Medhi B, Prakash O, Jose VM, Pradhan B, Chakrabarty S, Pandhi P. Seasonal variation in plasma levels of lithium in the Indian population: Is there a need to modify the dose? *Singapore Med J* 2008; 49:724-727.
17. Aral H, Vecchio-Sadus A. Toxicity of lithium to humans and the environment- A literature review. *Ecotoxicol Environ Saf* 2008; 70:349-356.
18. Holstein-Rathlou NH. Lithium transport across biological membranes. *Kidney Int Suppl* 1990; 28: S4-S9.
19. Timmer RT, Sands JM. Lityum intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:666-674.



20. Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, Manji HK. Neurobiology of lithium: An update. *J Clin Psychiatry* 1998; 58:37-47.
21. Christensen S, Kusano E, Yusufi ANK, Murayama N, Dousa TP. Pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus due to chronic administration of lithium in rats. *J Clin Invest* 1985; 75:1869-1879.
22. Apte SN, Langston JW. Permanent neurological deficits due to lithium toxicity. *Ann Neurol* 1983; 13:453-455.
23. Lenox RH, Manji HK. Lithium. In *Textbook of Psychopharmacology* (Eds AF Schatzberg, CB Nemeroff):303-349. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995.
24. Andrezza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L et al. Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33:516-524.
25. Beurel E, Jope RS. Lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production is controlled by glycogen synthase kinase-3 and STAT3 in the brain. *J Neuroinflammation* 2009; 11:6-9
26. Hernández F, Nido JD, Avila J, Villanueva N. GSK3 inhibitors and disease. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9:1024-1029.
27. Gelenberg AJ. Lithium, neuroleptics and neurotoxicity. *Biol Ther Psychiatry* 1983; 6:24-27.
28. Novak-Grubic V, Tavcar R. Lithium intoxication secondary to unrecognized pontine haemorrhage. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103:400-401.
29. Coşkunol H, Vahip S, Mees ED, Başçı A, Bayındır O, Tuğlular I. Renal effects of lithium. *J Affect Dis* 1997; 43:5-10.
30. Gitlin M. Lithium and the kidney: An updated review. *Drug Saf* 1999; 20:231-243.
31. Hetmar O, Povlsen UJ, Ladefoged J. Lithium: long-term effects on the kidney. A prospective follow-up study ten years after kidney biopsy. *Br J Psychiatry* 1991; 158:53-58.
32. Schou M, Hansen HE, Thomsen K. Lithium treatment in Aarhus: 2. Risk of renal failure and intoxication. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22:101-103.
33. 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.
34. Miodownik C, Hausmann M, Frolova K, Lerner V. Lithium intoxication associated with intramuscular ziprasidone in schizoaffective patients. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:295-297.
35. Pauzé DK, Brooks DE. Lithium toxicity from an Internet dietary supplement. *J Med Toxicol* 2007; 3:61-62.
36. Nagamine M, Yoshino A, Ishii M, Ogawa T, Kurauchi S, Yoshida T et al. Lithium-induced Hashimoto's encephalopathy: a case report. *Bipolar Disord* 2008; 10:846-848.
37. Meijer K, Slaets JP, Huyse FJ. Lithium use and perioperative management. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149:1873-1875.

38. Shopsin B, Gershon S. Pharmacology-toxicology of the lithium ion. In *Lithium: Its Role in Psychiatric Research and Treatment* (Eds S Gershon, B Shopsin):107-146. New York, Plenum, 1973.
39. Kemperman CJF, Tulner DM. Neurotoxicity of lithium. In *Lithium* (Ed FN Johnson):195-202. London, Churchill Livingstone, 1990.
40. Sellers J, Tyrer P, Whiteley A. Neurotoxic effects of lithium with delayed rise in serum lithium levels. *Br J Psychiatry* 1982; 141:623-625.
41. Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Lityum zehirlenmesi. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi* 2003;11:316-324.
42. Chakrabarti S, Chand PK. Lithium - induced tardive dystonia. *Neurol India* 2002; 50:473-475.
43. Gill J, Singh H, Nugent K. Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 2003; 23:811-815.
44. Omata N, Murata T, Omori M, Wada Y. A patient with lithium intoxication developing at therapeutic serum lithium levels and persistent delirium after discontinuation of its administration. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25:53-55.
45. Bartha L, Marksteiner J, Bauer G, Benke T. Persistent cognitive deficits associated with lithium intoxication: a neuropsychological case description. *Cortex* 2002; 38:743-752.
46. Maruta K. Lithium intoxication in a patient with severe motor and intellectual disabilities. *No To Hattatsu* 2003; 35:422-425.
47. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Daily headache as a manifestation of lithium intoxication. *Neurology* 2001; 57:1733-1734.
48. Adityanjee M, Kaizad R, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:38-49
49. Porto FH, Leite MA, Fontenelle LF, Marrocos RP, Szczerback NF, Freitas MR. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity (SILENT): one-year follow-up of a single case. *J Neurol Sci* 2009;15:277:172-3.
50. Bejot Y, Depierre P, Osseby GV, Troisgros O, Moreau T, Giroud M. Central pontine and extra-pontine myelinolysis: a complication of lithium toxicity in a pregnant woman. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110:852-854.
51. Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL. *Lithium Encyclopedia for Clinical Practice*. 2nd ed. Washington DC, American Psychiatric Press, 1987.
52. Puhr J, Hack J, Early J, Price W, Meggs W. Lithium overdose with electrocardiogram changes suggesting ischemia. *J Med Toxicol* 2008; 4:170-172.
53. Serinken M, Karcioğlu O, Korkmaz A. Rarely seen cardiotoxicity of lithium overdose: complete heart block. *Int J Cardiol* 2009; 132:276-278.
54. Toronjadze T, Polena S, Santucci T Jr, Naik S, Watson C, Lakovou C et al. Prolonged requirement for ventilatory support in a patient with eskalith overdose. *Proc West Pharmacol Soc* 2005; 48:148-149.
55. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. (Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Q J Med* 1978; 47:123-144.
56. Hauger RL, O'Connor KA, Yudofsky S. Lithium Toxicity: When is hemodialysis necessary? *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81:515-517.

57. Camus M, Henneré G, Baron G, Peytavin G, Massias L, Mentré F et al. Comparison of lithium concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:583-587.
58. Rentsch KM. Laboratory investigations in acute intoxications - what makes sense? *Ther Umsch* 2009; 66:365-371.
59. Parker G. Alert: inaccurate lithium assay results. *Aust NZ J Psychiatry* 2008; 42:643-645.
60. Habermeyer B, Hess M, Kozomara-Hocke P, Mager R, Kawohl W. Lithium intoxications at normal serum levels. *Psychiatr Prax* 2008; 35:198-200.
61. Yip KK, Young WT. Lithium overdose causing non-convulsive status epilepticus-the importance of lithium levels and the electroencephalography in diagnosis. *Hong Kong Med J* 2007; 13:471-474.
62. Schou M, Amedisim A, Trap-Jensen J. Lithium poisoning. *Am J Psychiatry* 1968; 125:520-527.
63. Derinöz O, Ünlüsoy A, Kanburoğlu K. Etkili sıvı tedavisine yanıt veren lityum zehirlenmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2009; 3(4):53-56.
64. Scharman EJ. Methods used to decrease lithium absorption or enhance elimination. *Clin Toxicol* 1997; 35:601-608.
65. Teece S, Crawford I. Best evidence topic report: no clinical evidence for gastric lavage in lithium overdose. *Emerg Med J* 2005; 22:43-44.
66. Linakis JG, Hull KM, Lacouture PG. Sodium polystyrene sulfonate treatment in lithium toxicity. *Acad Emerg Med* 1996; 3:333-337.
67. Nielsen JB, Vestergaard P. Lithium intoxication: assessment, treatment and prevention. *Ugeskr Laeger* 2007; 169:522.
68. Leblanc M, Raymond M, Bonnardeaux A. Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. *Am J Kid Dis* 1996; 27:365-372.
69. Kes P, Basić Jukić N. New experiences with the therapy of acute kidney injury. *Prilozi* 2008; 29:119-153.
70. Meertens JH, Jagernath DR, Eleveld DJ, Zijlstra JG, Franssen CF. Haemodialysis followed by continuous veno-venous haemodiafiltration in lithium intoxication; a model and a case. *Eur J Intern Med* 2009; 20:70-73.
71. Peces R, Fernández EJ, Regidor D, Peces C, Sánchez R, Montero A et al. Treatment of acute lithium intoxication with high-flux haemodialysis membranes. *Nefrologia* 2006; 26:372-378.
72. Chebrolu SB, Yang HK, Hariman A, Tzamaloukas AH, Kjellstrand CM, Ing TS. Treatment of severe lithium poisoning and dialysis-induced hypophosphatemia with phosphorus-enriched hemodialysis: a case report. *Chin Med J* 2005; 118:1405-1408.
73. Grueneberger EC, Maria Rountree E, Baron Short E, Kahn DA. Neurotoxicity with therapeutic lithium levels: a case report. *J Psychiatr Pract* 2009; 15:60-63.
74. Serinken M, Türkçüeri İ, Erdur B. Dizartri ile başvuran ve serberovasküler olay sanılan bir lityum toksisitesi olgusu. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2008; 7:38-39.

75. Eker ÖD, Eker Ç. Lityumun metabolik yan etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2:26-51.

---

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Sermin Kesebir, Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Turkey. E-mail: serminkesebir@hotmail.com