

Lityumun Metabolik Yan Etkileri

Metabolic Side Effects of Lithium

Özlem Donat Eker¹, M. Çağdaş Eker²

¹ Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir, Turkey

² Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İzmir, Turkey

ÖZET

Lityum 19. yüzyıldan bu yana tıpta kullanılan alkali bir iyondur. Lityumun psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanımının yaygınlaşması ile birlikte yan etkilerin de gözlenmeye başlaması lityum kullanımı konusunda çekinceler doğurmuştur. Tüm bu çekincelere karşın lityumun bipolar bozukluk başta olmak üzere duygudurum bozukluklarında vazgeçilmez ilaçlardan birisidir. Lityumun halen özellikle bipolar bozuklukta altın standart sağaltım olarak kabul edilmesi yan etkilerinin iyi tanınması gerekliliğini de beraberinde getirmiştir. Lityumun süregen kullanımında çeşitli organ sistemleri üzerine olan etkileri iyi bilinmektedir. Bu yazıda metabolik yan etkiler olarak tiroid ve paratiroid bezleri ile vücut ağırlığı üzerine etkileri ve böbrekler üzerine olan etkilerinden söz edilirken bu yan etkilerin olası etki düzenekleri, klinik bulguları, olası risk etmenleri ve bu yan etkilere yönelik önlemler üzerinde durulacaktır. Lityumun tiroid üzerinde gözlenen en sık yan etkisi hipotiroididir. Klinik ve biyokimyasal özellikler bakımından primer hipotiroidi ile aynı özelliklere sahiptir ve en sık subklinik hipotiroidi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipotiroidi, subklinik de olsa sağaltıma yanıtızlık veya yetersiz yanıtla ilişkili olabilir ve hızlı döngülük için bir risk etmeni olarak gösterilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle hipotiroidi, şiddeti ne olursa olsun izleme alınmalı ve klinik hipotiroidi varlığında tiroid hormonu ile tedavi edilmelidir. Lityuma bağlı kilo artışı tedavi uyumunu bozmakta ve ruhsal rahatsızlığın seyrini olumsuz etkilemektedir. Kilo artışına bağlı gelişen diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve inme riskinde artış diğer sorun odaklarını oluşturmaktadır. Bu nedenlerle lityuma başlamadan önce risk etmenlerinin belirlenmesi, kilo takibi, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve egzersiz programlarının önerilmesi önem taşımaktadır. Lityum kullanımı konusunda en çok sorun yaratan yan etkilerden birisi de böbrek işlev bozukluğudur. Lityuma bağlı gelişen böbrek işlevlerindeki bozulmanın çok önemli bir kısmı poliüri ve polidipsi ile karakterize nefrojen diyabetes insipidus şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Nefrojen diyabetes insipidus, lityumun toplayıcı tübüller seviyesinde su ve sodyumun emilimini etkileyerek idrar konsantrasyon yeteneğini bozması sonucu gelişmektedir. Lityum kullanırken gelişebilecek böbrek hasarının önlenmesi için böbrek işlevlerinin yakın takibi önemlidir. Bununla birlikte lityum zehirlenmesi ataklarının böbrek hasarı riskini artırabileceğinden serum lityum düzeylerinin izlemi de büyük önem taşımaktadır. Sonuç olarak, lityum özellikle duygudurum bozukluklarında halen vazgeçilmezliğini korumaktadır. Bu kadar önemli bir tedavinin hastalardan esirgenmemesi için klinisyenlerin lityumun yan etkileri konusunda güncel bilgilere sahip olması ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Lityum, Yan Etkiler, Tiroid, Paratiroid, Kilo Artışı, Böbrek İşlevleri

ABSTRACT

Lithium is an alkaline ion being used since 19th century. After its widespread use in psychiatric disorders, observed side effects caused skepticism about its therapeutic efficacy. Despite several disadvantages, lithium is one of the indispensable drugs used in affective disorders, especially in bipolar disorder. It became a necessity for physicians to recognize its side effects since lithium is still accepted as a gold standard in the treatment of bipolar disorder. Adverse effects of chronic administration of lithium on several organ systems are widely known. In this article metabolic effects of lithium on thyroid and parathyroid glands, body mass index and kidneys will be discussed along with their mechanisms, clinical findings, possible risk factors and treatment. One of the most common side effect of lithium is hypothyroidism. It has the same clinical and biochemical properties as primary hypothyroidism and observed as subclinical hypothyroidism in the first place. Hypothyroidism, even its subclinical form, may be associated with non-response or inadequate response and is indicated as a risk factor for development of rapid cycling bipolar disorder. Therefore, hypothyroidism should be screened no matter how severe it is and should be treated with thyroid hormone in the presence of clinical hypothyroidism. Weight gain due to lithium administration disturbs the compliance to treatment and negatively affects the course of the illness. Increased risk for diabetes, hypertension, ischemic heart disease and stroke because of weight gain constitute other centers of problem. Indeed, it is of importance to determine the risk factors before treatment, to follow up the weight, to re-organize nutritional habits and to schedule exercises. Another frequent problematic side effect of lithium treatment is renal dysfunction which clinically present as nephrogenic diabetes insipidus with the common symptoms of polyuria and polydipsia. Nephrogenic diabetes insipidus develops because of urinary concentration defects due to the detrimental effects of lithium on re-absorption of water and sodium at the level of collector tubules. Close screening of renal functions is very important in the prevention of renal damage during treatment with lithium. Moreover, it is also of importance to screen serum lithium levels as lithium intoxication episodes may increase the risk of renal failure. As a conclusion lithium still preserves its indispensability in affective disorders. Clinicians should have current knowledge about the side effects of lithium and take preventive measures to apply such an important treatment to the patients.

Keywords: Lithium, Side Effects, Thyroid, Parathyroid, Weight Gain, Renal Functions

*(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(1):26-51)
Çevrimiçi adresi/ Available online at: www.cappsy.org/archives/vol2/no1/
Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 10 Aralık 2009 / December 10, 2009*

Bipolar bozukluk sağaltımına yönelik son yıllarda giderek artan sayıda alternatif ilacın ortaya çıkmasına karşın lityum halen ilk sıra sağaltım seçeneklerimizden biridir ve hatta "altın standart" olarak kabul edilmektedir.[1] Bipolar bozukluğun uzun dönemde yinelemeler ile seyreden bir hastalık olduğu göz önüne alındığında lityum ile koruma sağaltımı çok uzun yıllar hatta ömür boyu sürdürülmesi önerilmektedir. Uzun süreli sağaltım söz konusu olduğunda, lityuma bağlı ortaya çıkabilecek metabolik yan etkiler önem kazanmaktadır. Lityuma bağlı metabolik yan etkiler sıklıkla tiroid, paratiroid, böbrek üzerine olan etkiler ve lityuma bağlı kilo artışı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu gözden geçirme yazısında bu başlıklar

altında yan etkiler değerlendirilecek, olası mekanizmalar, klinik bulgular, olası risk faktörleri ve alınabilecek önlemler üzerinde durulacaktır.

Geçmişten Günümüze Lityumun Kullanım Alanları

Lityum 1800'lü yılların başında keşfedilmiş alkali bir iyondur. Tıpta ilk kez 1800'lü yılların ortalarında A. Lipowitz ve Alexander Ure tarafından in vitro olarak lityum çözeltilerinin ürik asit kristallerini çözme yeteneğinin keşfinden sonra, mesanenin ürik asit taşlarının tedavisi ve gut hastalarında ürik asit depositlerinin çökelti tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır.[2,3] Ondokuzuncu yüzyılın ikinci yarısından itibaren, ürik asit dengesindeki bozulmanın birçok hastalığın nedeni olabileceği görüşünün yaygınlaşmasına paralel olarak lityumun kullanım alanı hızla genişlemiştir. Romatizmal hastalıklar, dispepsi, hazımsızlık, böbrek taşları, mesanenin yangısı, hipertansiyon, astım, angina, baş ağrısı gibi pek çok durumda da kullanılmaya başlanmıştır.

Lityumun psikiyatri alanında kullanımı, depresyon ve maninin de ürik asit diyatezi içinde ele alınması ile birlikte olmuştur. İngiltere'de Alexander Haig ve Fransa'da Armand Trousseau depresif hastalarda lityumun etkin bir seçenek olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İzleyen dönemde, Amerikalı William A. Hammond lityumun manik hastalarda da etkin olduğunu gözlemlemiştir. Böylelikle lityum depresyonun hem akut hem de koruyucu tedavisi ve akut manik eksitasyonların kontrolü için kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, tedavi edici etkileri ile birlikte genel güçsüzlük hali, titreme, bulantı ve kusma, ishal lityuma bağlı toksik etkiler ve lityuma bağlı ölümler kısa sürede dikkati çekmiştir.

1900'lü yıllara gelindiğinde ise lityum gut, romatizma, kabızlık, şişmanlık, gebelikte ortaya çıkan albuminüri, astım, idrar inkontinansı, sistit, ürogenital hastalıklar, baş ağrısı, nevralsi, bel ağrısı, sıtma gibi pek çok hastalıkta kullanılmaktaydı. Birçok hastalığa deva olduğu ileri sürülen lityum, mineral soda ve bira içinde de pazarlanmaya başlandı fakat terapötik dozda lityum alınabilmesi için günde yaklaşık 150000-200000 galon tüketmek gerekiyordu. 1940'larda lityumun klorid tuzu hipertansif ve konjestif kalp yetmezliği olan hastaların düşük sodyum içeren diyetlerinin bir parçası olarak sofraya tuzu şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. Fakat akut ve ölümcül zehirlenme olgularının görülmesi bu amaçla lityum kullanımını sınırlamıştır. [4]

Lityumun kardiyak hastalarda görülen toksik etkileri yüzünden bu yöndeki kullanımı sonlanmış, fakat aynı yıl yeni bir kullanım alanı daha bulunmuştur. 1949 yılında Avustralyalı psikiyatrist John F.J. Cade manik hastalarda lityumun antimanik etkinliğine dikkati çekmiştir. Cade'in 10 manik hastada lityumun etkin olarak kullanıldığını bildirmesinin ardından lityumun hem

akut antimanik etkinliği hem de manik depresif bozuklukta koruyucu amaçlı kullanımı kontrollü çalışmalar ile de desteklenmiştir.[5] 1960'lı yılların sonuna doğru bu amaçlarla kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından mani tedavisinde kullanımının onaylanması ise 1970 yılında olmuştur. Dört yıl sonra ise mani öyküsü olan hastalarda idame tedavisi olarak kullanımı onaylanmıştır. Valproatın akut manide kullanımının FDA tarafından onaylandığı 1995 yılına kadar ise bipolar bozukluğun tedavisinde FDA onayı bulunan tek ilaç olarak kullanımı yaygın biçimde sürmüştür.

Lityumun psikiyatri alanında bipolar bozuklukların yanısıra geniş bir yelpazede kullanım alanı bulunmaktadır. Yineleyici veya dirençli unipolar depresyonda antidepresanlarla birlikte güçlendirme tedavisi olarak, şizoaffektif bozukluk ve şizofrenide affektif komponent belirgin ise antipsikotiklerle birlikte, özkıyım davranışının engellenmesi amacıyla, agresyon önlenmesi amacıyla davranım bozukluğu ve dürtü kontrol bozukluğu olanlarda, obsesif kompulsif bozuklukta ekleme tedavisi olarak kullanımı, lityumun kullanım alanlarına örnek olarak verilebilir. Psikiyatrik hastalıklar dışında da kullanım alanı bulmuştur. Lityumun, kemik iliğinde granülosit yapımını uyarması nedeniyle nötropenik hastalarda (aplastik anemi veya kanser, immunsupresifler ile indüklenen nötropeni), amiyotrofik lateral sklerozda bulgulardaki ilerlemenin geciktirilmesi için, uygunsuz antidiüretik hormon üretiminin varlığında, tiroid kanserlerine radyoaktif iyot tedavisine ekleme tedavisi olarak, kronik veya epizodik küme baş ağrılarının tedavisinde ve genital herpes enfeksiyonlarında kullanımı bildirilmiştir.[3]

Tiroid İşlevleri Üzerine Olan Etkileri

Lityumun tiroid üzerine en sık etkisi hipotiroidiye yol açması şeklinde dir. Lityum kullananlarda hipotiroidi gelişimi çok değişen sıklıklarda bildirilmektedir ve % 47'ye varan oranlardan söz edilmektedir. Kadınlarda daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır.[6] Bununla birlikte lityuma bağlı klinik hipotiroidi gelişme sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığını ileri süren çalışmalarda vardır.[7] Klinik özellikleri ve biyokimyasal değişiklikler birincil hipotiroididen farklı değildir. Yüksek düzeyde tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve normal sınırlarda serbest T4 hormonu şeklinde kan bulguları ile karşımkıza çıkan subklinik hipotiroidi en sık görülen lityuma bağlı tiroid bozukluğudur. Subklinik hipotiroidi çoğunlukla bulgu vermeyebilir ve bipolar depresyonda sağaltıma yanısızlık, kısmi yanıt veya yavaş yanıtla ilişkili olabilir ya da hızlı döngü lülüğe neden olabilir. Frye ve arkadaşları düşük serum tiroid hormon düzeyleri ile lityum kullanan bipolar hastalarda depresyonun şiddeti ve sık

duygudurum atağı yaşanması arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir.[8] Bu nedenle lityuma bağlı gelişebilecek hipotiroidinin, erken evrelerde tespit edilerek tedavisinin yapılması büyük önem taşımaktadır.

Mekanizması

Lityum tiroid bezinde yoğunlaşarak tiroid hormonlarının üretim aşamasında tiroid bezine iyot alımını, iototironinlerin T3 ve T4'e dönüşümünü, ve tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımı gibi birden fazla üretim basamağını olumsuz etkiler.[9] Bunların dışında lityum tiroid bezinin iyodini konsantre etme ve yeterince iyodunlu tiroglobulin sentezleme yeteneğini de baskılar.[10] Lityumun tiroid bezi dışında (periferde) T4'ün deiyonize olarak hormonun aktif şekli olan T3'e dönüşümünü azalttığı hem hayvan hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir.[11]

Lityum, hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT) ekseninde de hormonal düzeyde değişikliklere neden olur. Tiroid hormonlarının salınımı hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (thyrotrophin releasing hormone; TRH) tarafından kontrol edilir. TRH, TSH'ın sentez ve salınımını uyarır ve bunun sonucunda TSH'da siklik adenosin monofosfat (cyclic adenosine monophosphate; cAMP)'nin aracılık ettiği bir mekanizma ile tiroid bezinden T3 ve T4'ün sentez ve salınımını uyarır. Lityumun cAMP etkinliğini ve TSH salınımını baskıladığı düşünülmektedir. TSH düzeyindeki değişiklikler sonucunda T3 ve T4 uyarımında da azalma meydana gelir. HPT eksenindeki homeostazın sağlanması amacıyla tiroid hormon düzeylerindeki azalma bir geri bildirim mekanizması ile TSH salınımını uyarır. TSH düzeylerindeki bu artış hipotiroidi geliştiğinin habercisi olarak yorumlanmaktadır.[12]

Lityum kullanan hastaların yaklaşık yarısında TRH testinde, TRH'ya TSH ve prolaktin yanıtının artmış olduğu gösterilmiştir.[9] Bu durumun lityuma bağlı gelişen hipotiroidi ve azalmış tiroid hormonlarının TSH üzerindeki negatif geri bildiriminin yetersizliği sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Lityuma Bağlı Gelişen Hipotiroidi için Risk Faktörleri

Lityum sırasında gelişen hipotiroidi için çeşitli risk etmenleri tanımlanmıştır. Bunlar; kadın cinsiyeti,[7,13,14] lityuma başlama yaşının 40-50 yaş (orta yaş) olması,[15] birinci derece akrabalarda hipotiroidi öyküsü,[13] bazal ölçümlerde TSH'nın yüksek olması (subklinik hipotiroidi).[13,16] bazal değerlendirmede tiroid otoantikörleri varlığı [7,17] ve iyottan fakir diyet [18]. Bunu yanı sıra yüksek serum lityum düzeyleri olan veya hızlı döngülü

olan hastalar da hipotiroidi gelişimi açısından daha riskli kabul edilmektedirler.[16,19]

Normal popülasyonda subklinik hipotiroidi (TSH düzeylerinde artış ile birlikte serbest T4 düzeyleri normaldir ve klinik hipotiroidi bulgusu yoktur) görülme sıklığının kadınlarda %8, erkeklerde %3 olduğu ve bu hastaların lityuma bağlı hipotiroidi gelişimi için daha fazla risk taşıdığı bilinmektedir. Hipotiroidi gelişimi için risk etmenlerinin varlığı lityum sağaltımı için kontrendikasyon oluşturmaz. Fakat klinisyen hipotiroidi gelişebileceği yönünde daha dikkatli olmalıdır. Lityum sağaltımı öncesi hipotiroidisi olan hastalarda sağaltımla birlikte alevlenmeler görülebilir. Alevlenmeler kadınlarda erkeklerden daha sık ortaya çıkmaktadır. Ailede hipotiroidi öyküsünün varlığı durumunda lityuma bağlı hipotiroidinin tedavinin daha erken dönemlerinde gelişebileceği de unutulmamalıdır.[12]

Lityum ve Otoimmünite

Lityuma bağlı hipotiroidisi olanlarda antitiroid peroksidaz (anti-TPO) antikollarının sık olarak saptanması lityum ve otoimmünite arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Buna karşılık, lityum tedavisi ile birlikte otoantikollarının titrasyonundaki artışın yalnızca lityum ile tedaviye başlamadan önce tiroid otoantikoları mevcut olan bireylerde olduğu gösterilmiştir.[20] Lityumun tek başına otoimmüniteyi tetiklemediği fakat lenfositlerden immunglobulin salınımını uyararak var olan tiroid otoimmünitesini ağırlaştırabileceği/kötüleştirebileceği düşünülmektedir.[9,21] Lityum ve tiroid otoimmünitesinin araştırıldığı bir çalışmada Kupka ve arkadaşları da anti-TPO antikollarının diğer ruhsal bozukluklar ve genel popülasyon ile kıyaslandığında, bipolar bozuklukta lityum ile tedaviden bağımsız olarak daha sıklıkla saptandığını; hipotiroidi gelişiminin ise lityum kullanımı ile ilişkili olduğu göstermişlerdir.[22] Bu nedenle lityum ile sağaltıma başlamadan önce, özellikle ailede hipotiroidi öyküsü varsa, tiroid antikollarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

Lityuma bağlı Guatr

Lityuma bağlı guatr gelişimi %5.6 ile %60 arasında değişen oranlarda görülebilir. Lityum ile tedaviye başladıktan guatr gelişene kadar geçen süre çok değişkendir. Lityum kullanımından birkaç haftada sonra guatr gelişebileceği gibi guatr gelişimi uzun yıllar da alabilir.[6]

Lityuma bağlı guatr gelişiminden, tiroid hormon sentez ve salınımındaki azalma sonucu TSH üzerindeki negatif geri bildirim azalması ve TSH düzeylerindeki artış sorumlu tutulmaktadır.[9,23] Ayrıca tiroid hücre fizyolo-

jisinde mitojenik etkisinin olduğu ancak bu etkisinin terapötik düzeylerin üzerindeki dozlarda gerçekleştiği bildirilmiştir.[24]

Guatra her zaman klinik hipotiroidi eşlik etmeyebilir. Fakat özellikle tiroid otoantikorları varsa guatr ile birlikte subklinik hipotiroidi gelişme riski daha yüksektir.[25] Fazla miktarda iyot alımı, diyetteki guatrojenlerin miktarı ve kişinin immünolojik ve genetik yapısının da uzun süreli lityum tedavisine bağlı gelişebilecek guatr ve hipotiroidi ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir.[9]

Tiroid bezindeki olası etkilerin izlemi sırasında biyokimyasal ve immünolojik yöntemlere ek olarak görüntülemenin kullanılmasını gerektiren durumlar da vardır. Örneğin, guatr saptandığında tiroid hacmindeki değişikliklerin tiroid ultrasonografisi ile takip edilmesi önerilmektedir.[23] Benzer şekilde, gebeliğinde lityum kullanan bipolar bozukluk hastalarının yenidoğan bebeklerinde doğum sonrası hipotiroidi ve guatr gelişme riski nedeniyle yenidoğanda da tiroid fonksiyon testlerinin ve tiroid ultrasonografisinin yapılması önerilmektedir.[26]

Lityuma bağlı Hipertiroidizm

Tiroid hormon düzeylerinde azalmaya yol açması nedeniyle lityum geçmişte hipertiroidinin tedavisinde de kullanılmıştır.[27,28] Bununla birlikte nadir de olsa lityuma bağlı hipertiroidizm gelişebilmektedir. Ancak hipertiroidiye ilişkin bilgiler çoğunlukla olgu bildirimlerine dayanmaktadır ve çoğunlukla uzun tedavi süresi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Lityum ile ilişkili tirotoksikozun birden çok nedeni olan heterojen bir tablo olduğu, en sık nedenlerin de toksik multinodüler guatr, Graves hastalığı, sessiz tiroidit olduğu bildirilmiştir.[29] Tirotoksikozun tedavisi için öncelikle antitiroid tedavi başlanması, antitiroid tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ise radyoaktif iyot tedavisi önerilmektedir.

Bryne ve Delaney, aktardıkları bir olguda lityuma bağlı tirotoksikoz ve ekzoftalmus geliştiğini, lityum kullanımının sonlandırılmasının ardından kısa süre içinde ekzoftalmusun gerilediğini bildirmişlerdir.[30] Lityumun kesilmesinin veya dozunun azaltılmasının ardından gelişen hipertiroidi olguları da bildirilmektedir.[31,32] Bu olgularda lityum kullanımı sırasında subklinik hipertiroidi bulguları saptanmış ve tedavinin sonlandırılması ile tirotoksikoz gelişmiştir. Bu durumun lityumun antitiroid etkilerinden dolayı hipertiroidi bulgularını maskeleyişine bağlı olduğu düşünülmektedir. Diğer olası mekanizmalar ise lityumun otoimmunitiyi tetikleyerek hipertiroidiye yol açması, tiroid folliküllerine direkt toksik etki sonucu tiroglobulin salınımını arttırması olarak tanımlanmıştır.

Tiroid İşlevlerinin Takibi ve Hipotiroidi Tedavisi

Hipotiroidi, çoğunlukla özgül belirtilere yol açmadığından veya yavaş ve sinsi biçimde başladığından biyokimyasal parametrelerin takibi büyük önem taşımaktadır. Lityum ile tedaviye başlamadan önce hipotiroidi gelişimi açısından herhangi bir risk faktörü varsa kaydedilmelidir. Her hastada tiroid fonksiyon testlerinin yapılması, ailede hipotiroidi varlığı söz konusu ise tiroid antikorlarının da istenmesi de önerilmektedir. Lityum ile sağaltıma başladıktan sonra üçüncü ayda ölçümler tekrarlanmalıdır. Sonraki izlemde ise ölçümler 6-12 ayda bir tekrar görülmelidir. Tedavinin herhangi bir döneminde klinik olarak hipotiroidi saptandığında uygun dozda tiroksin ile tedaviye başlanmalı ve tiroid işlevlerinin yakın takibi sürdürülmelidir.[6] Lityuma bağlı subklinik hipotiroidinin tedavisi ise daha tartışmalı olmakla birlikte Kleiner ve arkadaşları tarafından önerilen basamaklar yaygın kabul görmektedir:[10]

- TSH 5-10 mU/L arasında ve klinik hipotiroidi bulgusu yok ise TSH'nın yakın takibi önerilir (bir ay sonra tekrarı ardından 3 ayda bir görülmese şeklinde).
- TSH 5-10 mU/L ve klinik hipotiroidi bulgusu var ise tiroksin başlanması ve TSH takibi önerilir. TSH düzeylerini referans aralığın altında olacak şekilde baskılayan uygun tiroksin dozu uygun doz kabul edilmektedir.
- Serum TSH 10 mU/L ve üzerinde ise klinik hipotiroidi ortaya çıkma riski yüksektir, hastada klinik bulgu olmasa da tiroksin başlanması önerilmektedir.

Hipotiroidi depresyonda tedaviye yanıtızsızlık ile ilişkili olabileceği gibi hızlı döngülülükle de ilişkili gibi görünmektedir. Bu nedenle tedaviye dirençli veya sık duygudurum atağı yaşayan hastalarda eşlik eden hipotiroidinin tedavisi büyük önem taşımaktadır.

Paratiroid ve Kalsiyum Metabolizması Üzerine Etkileri

Uzamış lityum tedavisi ile hiperparatiroidi arasındaki ilişki ilk kez 1973 yılında Garfinkel ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.[33] Lityum tedavisi sırasında hiperkalsemi ile biyokimyasal olarak birincil hiperparatiroidiye benzeyen bir tablo gelişebilmektedir.[34] Lityum ile tedavinin uzun yıllar sürdürüldüğü dikkate alınırsa, daha az karşılaşılan fakat potansiyel olarak ciddi sonuçları olabilecek hiperkalsemi ve hiperparatiroidinin tanınması önemlidir.[35] Örneğin, lityuma bağlı olarak gelişen hiperkalsemi nadir de olsa böbrek taşları, osteopeni ve osteoporoz, dispeptik yakınmalar ile pep-

tik ülsler, kardiyak aritmiler, hipertansiyon, dehidratasyon, kas güçsüzlüğü ve böbrek işlevlerinde bozulmaya yol açabilir.[6]

Lityum kullanan hastalarda hiperparatiroidizm ile ilişkili hiperkalsemi görülme sıklığı %6.3 ile %50 arasında değişmektedir.[36-38] En az 15 yıldır lityum kullanan hastalarda hiperkalsemi gelişme riskinin normal populyasyondan 3 ila 6 kat daha fazladır.[38] Lityuma bağlı olarak gelişen iyonize kalsiyum ve paratiroid hormon (PTH) düzeyindeki artış yıllar içinde ortaya çıkabilirken, 6 ay gibi kısa bir süre içinde de kan düzeyinde yükselmeler bildirilmiştir.[39] Hiperparatiroidinin kadınlarda daha sık geliştiği ve insidansın yaşla birlikte arttığı öne sürülmektedir. Bununla birlikte serum lityum düzeyi, lityum ile tedavinin süresi ve kümülatif lityum dozu ile hiperparatiroidi gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır.[40] Birinci derece akrabalarında tiroid hastalığı öyküsünün bulunması da lityuma bağlı hiperkalsemi gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.[12]

Lityuma bağlı gelişen hiperparatiroidinin biyokimyasal bulguları sporadik görülen birincil hiperparatiroidiye benzer olmakla birlikte aynı değildir. Lityuma bağlı gelişen hiperparatiroidide serum kalsiyum düzeyinde hafif artış ve kalsiyum düzeyindeki artış ile uyumsuz olarak PTH düzeyinde de artış saptanır. PTH düzeylerindeki artış referans aralığın içinde fakat üst sınıra yakın biçimde olabilir (Referans aralık laboratuvarlar arasında farklılık göstermekle birlikte yaklaşık 0.5-5.5 pmol/L'dir). Normalde hiperkalsemi sırasında beklenen PTH düzeylerinde baskılanma olmasıdır. Referans aralıkta olmasına karşın hiperkalsemi ile uyumsuz biçimde üst sınıra yakın bir PTH değerinin saptanması hiperparatiroidizmin bir göstergesidir. Hiperparatiroidiye sıklıkla eşlik eden hiperkalsiürinin tersine, lityum ile ilişkili hiperparatiroidide kalsiyum atılımında azalma görülür. Serum fosfat düzeyleri ise çoğunlukla normal sınırlardadır.[6]

Mekanizması

Normal şartlar altında hücre dışı iyonize kalsiyum düzeyinde bir artış olduğunda, paratiroid bezinden PTH salınımı azalır. Lityumun paratiroid bezi üzerinde nasıl bir etki oluşturduğu tam olarak bilinmemekle birlikte paratiroid bezine hücre dışı kalsiyum girişini ve inositol fosfat metabolizmasını baskıladığı düşünülmektedir. Hücre içinde azalan kalsiyum düzeyine yanıt olarak PTH düzeyleri artmaktadır.[41] Lityum kalsiyuma duyarlı reseptörü (calcium sensing receptor; CaR) antagonize etmekte ve böylelikle paratiroidlerden salınan PTH'ın baskılanması için gerekli kalsiyumun eşik düzeyinde bir artış meydana gelmektedir.[42]

Öne sürülen diğer bir mekanizma ise lityumun doğrudan paratiroid bezden PTH üretimini arttırmasıdır.[43] İn vitro olarak lityumun insan ve

sıgır paratiroid hücrelerinden PTH salınımını uyardığı; in vivo tek doz lityum uygulaması ile PTH düzeylerinde akut artış meydana geldiği gösterilmiştir.[44,45]

PTH artışından hiperplazi veya bir adenomun sorumlu olabileceği de ileri sürülmektedir. Lityum tedavisi sistemik bir tedavidir ve tedavi sırasında paratiroid bezlerinin dördünün de lityuma maruz kaldığı düşünülürse paratiroid bezde hiperplastik değişikliklerin gelişmesi ve multiglandüler bir hastalık görülmesi beklenebilir. Nitekim, bir çalışmada ortalama 8 yıl süre ile lityuma maruz kalmış hastaların paratiroidlerinin ultrasonografik değerlendirmesinde paratiroid hacimlerinin 3 kat artmış olduğu görülmüştür.[46] Fakat literatürde bildirilmiş hastaların önemli bir kısmında hiperparatiroidi nedeni olarak adenomlar saptanırken iken yaklaşık üçte birinde paratiroid hiperplazisi görülmüştür.[47] Kendi örneklemelerinde de, Awad ve arkadaşları 15 hastadan sadece birinde multiglandüler hastalık geliştiğini diğerlerinde ise tablodan tek adenomun sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.[47] Hastaların önemli bir kısmında tablodan bir adenomun sorumlu olduğu dikkate alındığında, tek bezden kaynaklanan primer hiperparatiroidisi olan subklinik olgularda lityumun etkisi ile hiperparatiroidizm belirtilerinin belirginleştiği yorumu yapılmaktadır.[48] Yine de hiperparatiroidiyi lityumun mu tetiklediği yoksa subklinik olarak var olan hiperparatiroidizm belirtilerinin lityum kullanımı ile birlikte belirgin hale geldiğini ayırt etmek güçtür.

Hipokalsiürinin ise lityumun böbrek tübülleri üzerine direkt bir etkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.[49] Ayrıca sıçanlarda lityumun böbrekte PTH'un iyon transportu üzerine etkilerini baskıladığı gösterilmiştir.[50] Bu etki lityumun siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu baskılaması sonucu gelişmektedir.

PTH, idrar yolu ile fosfat atılımını artırır. Birincil hiperparatiroidizm de saptanan düşük serum fosfat düzeyleri de PTH'un bu etkisi ile uyumlu bir bulgudur. Lityum ise fosfatın idrar yolu ile atılımını azaltır ve bu etkinin sonucu olarak lityum kullananlarda çoğunlukla serum fosfat değerleri yüksektir. Bu yükseklik genellikle normal aralığın üst sınırına yakın değerler biçimindedir.

Tedavi Yaklaşımları

Serum kalsiyum düzeyinde hafif yükselme (2.75 mmol/l nin altında) söz konusu ise konservatif bir yaklaşım önerilir ve genellikle lityumun kesilmesi gerekmez. Hiperkalsemiye bağlı klinik bulgular söz konusu olduğunda ise lityumun kesilerek alternatif bir duygudurum dengeleyiciye geçilmesi önerilmektedir. Bulgular çoğunlukla lityumun kesilmesi ile düzelmektedir. Se-

rum PTH ve kalsiyum düzeylerinin normale dönmesi birkaç haftayı bulabileceği için biyokimyasal izlemin sürdürülmesi önerilmektedir.[6]

Lityum ile tedavinin sonlandırılmasının mümkün olmadığı hastalar veya primer hiperparatiroidisi olan hastalarda ise paratiroidlerin cerrahi olarak çıkarılması tedavi edici bir yaklaşımdır.[48,51] Fakat cerrahi sonrası lityuma bağlı hiperparatiroidinin tekrar gelişebileceği bildirildiğinden biyokimyasal izlemin sürdürülmesi de önerilmektedir.[52] Serum kalsiyumunun 3 mmol/L ve üzeri olduğu fakat klinik bulgusu olmayan hastalarda da paratiroidlerin cerrahi olarak çıkarılması gerekmektedir. Ciddi hiperkalsemi ve dehidratasyon gelişen hastalarda hızlı biçimde rehidratasyonun sağlanması ve bifosfanat ile tedavi önem taşımaktadır.

Sinakalset, lityumun CaR'ü antagonize etmesini engellemektedir ve serum kalsiyum ve PTH düzeylerinde lityuma bağlı gelişen yükselmeyi giderir. Kronik lityum tedavisine bağlı hiperkalsemi ve/veya hipertiroidi gelişmiş, depresif belirtilerin şiddeti nedeniyle lityum kesilmesinin mümkün olmadığı hastalarda sinakalset uygulaması ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir.[53] Benzer şekilde lityuma bağlı hiperparatiroidi gelişmiş ve paratiroidlerin cerrahi olarak çıkarılmasına rağmen hiperkalsemik olan başka bir bipolar hastada da sinakalset ile hiperkalseminin kontrol altına alınabilmektedir.[54]

Lityum ile tedaviye başlamadan önce ve lityum başladıktan sonra 6 ayda bir serum kalsiyum düzeyinin değerlendirilmesi önerilmektedir. İzlemden kalsiyum düzeyinde bir artış tespit edildiğinde PTH ölçümü yapılmalıdır. Lityum toksik düzeye çıktığında hiperkalseminin ağırlaşacağı göz önüne alınarak lityum serum düzeylerinin de yakın takibi gerekmektedir. Başlangıçta yapılan değerlendirmede semptomatik birincil hiperparatiroidi saptanmışsa lityum ile tedaviye başlanmaması önerilmektedir.[55]

Kilo Artışı

Bipolar bozukluk tanısı almış hastaların normal popülasyondan daha kilolu oldukları ileri sürülmektedir. Lityum kullanan hastaların da yaklaşık dörtte birinde kilo artışı olduğu bildirilmiştir.[56,57] Yedi yıllık bir izlem çalışmasında ise koruyucu olarak lityum kullanan hastalarda kilo artışının özellikle tedavinin ilk 1-2 yılı içinde meydana geldiği sonrasında ise ağırlıklarının sabit kaldığı görülmüştür.[58] Lityuma bağlı gelişen kilo artışı ilk 1-2 yıl içinde ortalama 5 kg; ikinci yıldan sonrasında 4.5 ile 15.6 kg arasında değişebilen miktarlarda olabilmektedir.[6,59] Bunun üzerinde kilo alımı, eşlik eden bedensel hastalıklar (tip 2 diyabet gibi), ek psikotrop ilaçların kullanımı veya daha uzun süreli izlem ile ilişkilendirilmektedir.[6]

Lityuma bağılı kilo artışı ile ilişkili olduğu kabul edilen risk faktörleri arasında genç yaş[60], kadın cinsiyet[13], lityum başlanmadan önce fazla kilolu olmak[58], daha fazla sayıda yağ hücresine sahip olmak [61] ve ek olarak antidepresanların veya antipsikotiklerin kullanımı yer almaktadır. Kilo artışı ile birlikte tedaviye uyumun bozulması ve tedavinin bırakılmasının[59] yanı sıra, tip 2 diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve inme riskinde artış da söz konusudur.

Lityuma bağılı kilo artışının serum lityum düzeyi ile ilişkili olabileceği de düşünölmektedir. Serum lityum düzeyinin 0.8 mmol/l'nin altında olması durumunda kilo artışı daha az görölmektedir.[62] Fakat düşük serum lityum düzeylerinin suboptimal olduğu düşünöldüğünde, kilo artışının önlenmesi amacıyla lityum dozunun azaltılmasının iyi bir seçenek olmadığı belirtilmektedir.

Mekanizması

Lityuma bağılı gelişen kilo artışının mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Birkaç mekanizma ileri sürölmektedir. Bunlardan birisi lityumun hipotalamus üzerine doğrudan bir etki ile iştah ve susama hissini artırıyor olmasıdır. Susamanın giderilmesi amacıyla yüksek kalorili içeceklerin tüketilmesi kilo artışına yol açabilir.[63,64] Bununla birlikte lityuma bağılı sıvı tutulumu da kilo artışı ile sonuçlanmaktadır.[63]

Kadınlarda lityuma bağılı kilo artışının daha sıklıkla ortaya çıkması kadın üreme hormonları ile ilişkili bir durumu akla getirmektedir. Fakat Baptista ve arkadaşları hormonal parametreleri değerlendirdikleri bir çalışmada, lityum ile tedavinin, üreme hormonları üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir. Bununla birlikte aynı çalışmada TSH düzeylerindeki artış ile kilo artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. TSH düzeylerindeki artış hipotiroidinin habercisi olabilir. Özellikle kadınlarda uzamış lityum tedavisi ile birlikte daha sıklıkla hipotiroidi geliştiği bilinmektedir. Tiroid hormonları metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğundan, lityumun hipotiroidiye yol açması ve hipotiroidinin bazal metabolizma hızını azaltması yoluyla kilo artışına neden olabileceği düşünölmektedir.[65] Özellikle kadınlarda lityum ile tedavinin ilk yılında ortaya çıkan kilo artışının sonrasında subklinik hipotiroidi gelişimini öngören bir etmen olduğu da ileri sürölmektedir.[13]

Obezitenin araştırıldığı çalışmalarda üzerinde durulan diğer bir hormon da leptindir.[66] Leptin yağ dokusunda yağ hücrelerinden sentezlenmektedir ve yiyecek alımının düzenlenmesi, vücut ağırlığı, metabolizma ile enerji dengesi üzerinde önemli rol oynamaktadır. Leptinin yiyecek alımını azaltarak vücut ağırlığında azalmaya yol açtığı, leptinin eksikliğin de ise aşırı ye-

mek yemeye neden olduğu bilinmektedir. Kilo artışına yol açan atipik anti-psişikotiklerin leptin düzeylerinde de artışa yol açtığı gösterilmiştir.[67] Lityumun leptin düzeyleri üzerine etkisini araştıran çalışmalar ise daha az sayıdadır. Perimenapozal sağlıklı kadınlarda yapılan bir çalışmada lityum kullanımının leptin düzeylerini etkilemediği görülmüştür. Atmaca ve arkadaşları ise lityum ile tedavinin leptin düzeylerinde bir artışa yol açtığını bildirmişlerdir.[68]

Tedavi Yaklaşımları

Lityuma iyi yanıt vermiş hastalarda bile, kilo artışı hastanın lityumu bırakmasının önemli nedenlerinden biridir. 1594 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların yaklaşık tamamının lityumu 5.5 yıl içinde kestiği görülmüştür.[69] Lityuma iyi yanıt veren hastalarda lityumun sonlandırılması hastalığın yinelenme riskini de beraberinde getirmektedir. Bunun yanısıra kilo artışına ikincil tip 2 diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve inme gibi ek hastalıkları gelişimi de diğer önemli sorunlardır.

Kilo artışı ve buna bağlı gelişebilecek tip 2 diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve inme gibi ek tıbbi hastalıkların da önlenbilmesinde kilo kontrolü büyük önem taşımaktadır. Fakat lityuma bağlı kilo artışının düzeneği tam olarak bilinmediğinden özgül önlemler almak veya önerilerde bulunmak da güçtür. Öncelikle kilo artışının engellenmesi amaçlanarak tedavi öncesi diyetisyen ile işbirliği ve bir egzersiz programı oluşturmak yararlı olmaktadır.[62] Tedaviye başlanmadan önce kilo artışına yol açabilecek risk etmenleri belirlenmeli, vücut ağırlığı kaydedilmelidir. Lityum başlandıktan sonra da vücut ağırlığı ölçümlerinin ilk aylarda ayda bir yapılması, sonrasında hasta lityum serum düzeyi kontrolleri için çağrıldıkça ölçümlerin tekrarlanması önerilmektedir. Lityuma bağlı kilo artışı saptananlarda karbamazepin ve valproata geçilmesi bir alternatif olsa da bu ilaçlarla da kilo artışının olabileceği unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarda bipolar bozukluğun özellikle depresif dönemlerinde kilo artışının daha fazla olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle etkin koruyucu tedavinin sürdürülmesi ve stabilizasyonun sağlanması ile hem kilo kontrolünün sağlanabileceği hem de hastanın egzersiz ve diyetle uyumunun arttırılabileceği düşünülmektedir.[70]

Böbrek İşlevleri Üzerine Etkileri

Lityum ağız yolu ile alındığında tamamı gastrointestinal kanaldan emilir. Tek değerli pozitif yüklü bir iyon olması nedeniyle glomerülden serbestçe filtre olur ve filtrattaki lityumun yaklaşık %80'i geri emilir. Lityum geri emiliminin

önemli kısmı proksimal tübülden olur, küçük bir kısmı ise nefronun distal kısmından epitelyal sodyum kanalı aracılığı ile geri emilir.[71]

Tübüler İşlevler Üzerine Etkileri ve Nefrojenik Diyabetes İnsipitus

Lityumun böbrek işlevleri üzerindeki en sık etkisi, toplayıcı kanallar düzeyinde suyun ve sodyumun emilimini etkileyerek üriner konsantrasyon kapasitesinde azalmaya yol açmasıdır. Uzun süredir lityum tedavisi alan hastaların yaklaşık % 40-50'sinde bu yan etki görülmektedir. Hastaların %20'sinde ise klinik olarak belirgin poliüri ve polidipsi görülmekte ve geri dönüşümsüz bir tablo ile karşılaşmaktadır. Antidiüretik hormon (ADH) etkilerine yanıtı olmayan bu tablo, nefrojenik diyabetes insipitus olarak adlandırılmaktadır. Nefrojenik diyabetes insipitus lityum ile tedavinin çok erken dönemlerinde, örneğin tedaviye başlandıktan sonraki ilk 8 hafta içinde ortaya çıkabilir.[71,72]

Nefrojenik Diyabetes İnsipitus Gelişiminin Mekanizması

Lityuma bağlı nefrojenik diyabetes insipitus gelişimi birden fazla mekanizma ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlardan birisi lityumun böbrek toplayıcı kanalları düzeyinde suyun emiliminde rol oynayan ve aquaporin (AQP) adı verilen su kanallarının işlevinde bozulmaya yol açmasıdır. Fizyolojik koşullarda ADH'un hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması ile hücre içinde adenilat siklaz etkinleşir ve ardından hücre içi ikincil mesajcı olan cAMP üretimi artar. Böylelikle AQP2'nin hücre yüzeyindeki ekspresyonu artar ve suyun filtrattan hücreye emilimi gerçekleşir. Lityum hem ADH'un reseptörüne bağlanmasını engeller ve ardından G proteininin aracılık ettiği adenilat siklaz yolağı baskılanır, hem de hücre içinde adenilat siklazi doğrudan baskılayarak cAMP üretiminde azalmaya neden olur. Böylelikle protein kinaz aracılığı ile gerçekleşen AQP fosforilasyonu engellenerek AQP'lerin hücre yüzeyine taşınması bozulur.[71] Bunlara ek olarak lityumun AQP mRNA düzeylerinde azalmaya yol açtığı da bildirilmiştir.[73] Aquaporinlerin hücre yüzeyindeki ekspresyonunda azalma, su geri emiliminin bozulması ve üriner konsantrasyon yeteneğinde azalma ile sonuçlanır. Marples ve arkadaşları, 25 gün süre ile lityuma maruz kalmış sıçanların AQP2 su kanalı ekspresyonunda %70 oranında downregülasyon meydana geldiği ve bu etkinin lityumun kesilmesi veya sentetik vazopresin uygulaması ile kısmen geriye döndüğünü göstermişlerdir.[74] Klinik olarak lityuma bağlı gelişen üriner konsantrasyon defektinin lityum sonlandırıldıktan sonra devam etmesi veya kısmen düzelmesi benzer bir mekanizmayı akla getirmektedir.

Lityuma bağlı toksisitenin Şiddeti zamana bağımlı gibi görünmektedir. Sıçan çalışmalarında toksik etkilerinin bir kısmının başlangıçta geri dönüşümlü olduğu fakat zaman içinde morfolojik değişikliklerin gelişmesi ile birlikte kalıcı değişikliklerin ortaya çıktığı gösterilmiştir. rnek olarak, sıçanlarda lityum ile tedavinin ilk iki haftasında hücre morfolojisinde belirgin değişiklik olmadan AQP2'lerin hücre yüzeyindeki ekspresyonu azalırken, ikinci haftadan sonra morfolojik değişikliklerin de gelişmeye başladığı ve toplayıcı kanallarda hücre dağılımının değiştiği gösterilmiştir.[73] Bazı klinik çalışmaların sonuçları da üriner konsantrasyon yeteneğindeki azalma ve lityum ile tedavi süresi arasında anlamlı ilişki olduğu görüşünü desteklemektedir.[71,75]

Nefrojenik diyabetes insipitus gelişiminde rol oynadığı ileri sürülen diğer bir mekanizma da toplayıcı kanal epiteliyal sodyum kanallarının (ENaC) işlevindeki bozulmadır. Lityuma bağlı nefrojenik diyabetes insipitus gelişiminde de ENaC 'ın önemli bir işlevinin olduğu dşnlmektedir. Lityum kullanımı ile birlikte, sodyum geri emiliminde önemli bölgeler olan toplayıcı kanalların kortikal ve dış medullar kısımlarında ENaC'nin iki alt biriminde down-regülasyon meydana geldiği gösterilmiştir.[76] ENaC'ın rolünün araştırıldığı bir çalışmada Christensen ve arkadaşları, ağız yolu ile lityum verilen ve toplayıcı kanallarında alfa ENaC ekspresyonundan yoksun transgenik farelerde idrar çıkışı ve su alımını, ENaC fonksiyonu normal olan farelerle karşılaştırmışlardır. Lityum alan transgenik farelerin su alımında sadece ılımlı bir artış olup idrar miktarlarında bir değişiklik görülmezken, ENaC'ı normal fonksiyon gören farelerde su ihtiyaı dört kat artmış ve poliüri gelişmiştir. Bu çalışmada toplayıcı kanallarda ENaC'ın işlev görmesi genetik olarak engellendiğinde lityuma bağlı normalde gelişmesi beklenen polirinde engellendiği gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanılarak ENaC aracılığı ile hücre içine lityum girişinin nefrojenik diyabetes insipitus gelişiminde önemli bir basamak olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte lityumun ENaC zerindeki bu etkisinin neden toplayıcı kanallarda sınırlı olduğu, nefronun diğer segmentleri üzerinde bu toksik etkinin neden oluşmadığı henüz cevaplanamamıştır.[72]

Klinik alışmalar

Renal konsantrasyon yeteneğindeki bozulmanın önemli göstergeleri maksimal idrar osmolalitesindeki azalma ve 24 saatlik idrarın 3 lt ve üzerinde olması şeklinde tanımlanan 24 saatlik idrar hacmindeki artıştır. Eğer kişi yeterince sıvı almıyor ise veya ciddi hakim kaybına yol açabilecek gastrointestinal bir hastalık söz konusu ise dehidratasyon gelişebilir ve bu durum lityum intoksikasyonuna zemin hazırlayabilir. Lityuma bağlı nefrojenik diya-

betes insipitus'un araştırıldığı klinik çalışmalarda bu iki parametre (maksimal idrar osmolalitesindeki azalma ve 24 saatlik idrar hacmindeki artış) değerlendirilmiştir. Kesitsel desende yapılan çalışmaların önemli bir kısmı lityum kullanımı ile birlikte maksimal idrar osmolalitesinin azaldığını ve 24 saatlik idrar hacminin arttığı görüşünü desteklemektedir.[75,77-79]

Lityuma bağlı gelişen tübüler işlevlerdeki bozulmanın ilerleyici özellikte olup olmadığı uzunlamasına çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Ancak, uzunlamasına çalışmaların sonuçları çelişkili görünmektedir. Çalışmaların bir kısmında lityum kullanımı ile birlikte ortaya çıkan 24 saatlik idrar hacmi artışının ve maksimal idrar osmolalitesindeki azalmanın ilerleyici özellikte olduğu gösterilmiştir.[78,80,81] Buna karşın tübüler işlevlerindeki bozulmanın ilerleyici nitelikte olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.[82-86] İzlem çalışmalarında tübüler işlevlerdeki bozulmanın ilerleyici nitelikte olmadığı yorumunu yaparken bu çalışmalarda izlemde kalan hasta sayısının önemli ölçüde azalmış olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Lityuma bağlı gelişen tübüler hasarın geri dönüşümlü olup olmadığını araştıran çalışmalarda, lityum sonlandırıldıktan sonra tübüler işlevler aynı iki parametre ile tekrar değerlendirilmiştir. Tübüler disfonksiyonun zaman içinde kararlı biçimde devam ettiği veya zaman içinde kısmen düzelse de hiç lityum almayan kontrollere göre anormalliğin sürdüğü görülmüştür.[80,87-89] Bu sonuçlar, lityum ile tedavi sırasında başlangıçta işlevsel ve potansiyel olarak geri dönüşümlü olan tübüler işlev bozukluğunun bir aşamadan sonra yapısal ve kısmen geriye dönebilen bir hasara yol açtığı şeklinde yorumlanmıştır.

Özetle, lityumun tübüler işlevler üzerine etkilerin araştırıldığı çalışmaların çoğunda lityumun üriner konsantrasyon bozukluğuna (maksimal idrar osmolalitesi ve 24 saatlik idrar hacmine bakılarak) yol açtığı sonucuna varılabilir. Bu değişikliklerin lityum ile tedavi süresi ile ilişki gösterip göstermediği veya ilerleyici özellikte olup olmadığı sorusunu yanıtlamak ise daha güç görünmektedir. Tübüler işlevlerin kesitsel olarak değerlendirildiği çalışmaların önemli bir kısmında da lityumun maksimal idrar osmolalitesinde bir azalmaya ve 24 saatlik idrar hacminde artışa yol açtığı gösterilmiştir. İzlem çalışmalarının çoğunda ise tübüler işlevlerdeki bozulmanın zaman içinde ilerleyici nitelikte olmadığı ve konsantrasyon yeteneğindeki bozulmanın belirgin olarak tedavinin ilk yıllarında ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır.

Tedavi Yaklaşımları

Nefrojenik diyabetes insipitusun klinik göstergeleri poliüri ve polidipsidir. Eğer kişi yeterince sıvı almazsa hipernatremik dehidratasyon tablosu

gelişebilir. Özellikle yaşlı hastalarda dehidratasyon daha hızlı gelişebilir. Dehidratasyon lityum retansiyonuna neden olur. Bu durum da lityum intoksikasyonu ve böbrek toksisitesine yol açar.

Nefrojenik diyabet insipitusun gelişip gelişmediği hakkında rutin olarak günlük idrar miktarının ve susamanın sorgulanması bir fikir verebilir. Hasta iyi işbirliğine girebiliyorsa 24 saatlik idrar idrar toplanması daha doğru fikir verir. İdrar osmolalitesi ölçümünün rutin olarak yapılması önerilmemekle birlikte nefroloji ile işbirliği içinde gerekiyorsa yapılabilir.

Nefrojenik diyabet insipitus saptandığında tedavi olarak potasyum tutucu diüretiklerin (amilorid) kullanılması önerilmektedir.[90,91] Amilorid böbrek distal tübülünde lityumun ADH üzerine etkilerini geri çevirerek ve su geri emilimini arttırarak etki göstermektedir.

Bir tedavi yaklaşımı olarak günde tek veya bölünmüş dozda lityum uygulamasının etkisi ise tartışmalıdır. Lityumun bölünmüş dozda uygulanması yerine günde tek doz uygulamasının idrar miktarını azaltabileceğini savunan görüşe göre lityumun tek doz uygulanması ile 24 saatten kısa olan yarılanma ömrü nedeniyle günün bir kısmında lityum düzeyinin azalmasıdır ve bu sürede böbrek tübüllerinin rejenerasyonu mümkün olmaktadır.[92,93] Bununla birlikte günde tek doz uygulaması ile idrar miktarını değişmemiş bulan çalışmalar da vardır.[94,95]

Nefrojenik diyabet insipitus varlığında lityumun ile tedavinin sonlandırıp sonlandırılmayacağı kararı poliürinin miktarına göre değil oluşturduğu sıkıntı ve yarattığı işlev sorunlarına göre (örneğin seyahat edememe veya idrar nedeniyle uykuların sık bölünmesi) verilmelidir.

Glomerüler İşlevler Üzerine Etkileri

Lityumun glomerüler işlevlerde bir bozulmaya yol açıp açmadığı daha tartışmalı bir konudur. Klinik çalışmalarda glomerüler işlevler, serum kreatinin, kreatinin klirensi veya alternatif belirleyiciler kullanılarak(Cr-ETA gibi) glomeruler filtrasyon hızı (GFR)' nin hesaplanması ile değerlendirilmektedir.

Glomerüler işlevleri araştıran ilk çalışmaların önemli bir kısmının ortak sonucu lityumun glomerüler işlevlerde ilerleyici bir biçimde bozulmaya yol açmadığı, GFR'de bir azalma saptansa bile bunun hafif ve klinik önemi olmadığı şeklindeydi.[77] İzleyen dönemde yapılan çalışmaların bir kısmında lityumun glomerüler işlevlerde bozulmaya yol açmadığı [78,79,96] ve izlem çalışmalarında da glomerüler işlevlerdeki bozulmanın yaşa bağlı değişiklikler göz önüne alındığında klinik önemi olmadığı sonucuna varılmıştır.[85,86] Bununla birlikte lityum ile tedavinin süresinin uzaması ile GFR'deki azalmanın ilişkili olabileceği de gösterilmiştir. Bendz ve arkadaşları en az 15 yıl (ortalama 19 yıl) lityum kullanan hastaların %21'inin GFR'sinde

azalma olduğunu bulmuşlardır.[75] Lepkifker ve arkadaşları da uzun süre lityum kullanan 114 hastanın %21'inin iki ardışık ölçümle serum kreatinin düzeyinin 1.5 ve üzerinde olduğunu tespit etmişler ve özellikle tedavinin 15. yılından sonra böbrek yetmezliği riskinin arttığına vurgu yapmışlardır.[97] Buna karşılık böbrek yetmezliği gelişen hastalarda böbrek işlevlerini bozabilecek ek hastalıkların (hipertansiyon veya diyabet gibi) varlığı veya nefrotoksik özelliği olan ek ilaçların kullanımının yetmezlik gelişmeyenlere göre daha fazla olması, yetmezlikten sadece lityumun sorumlu olmadığını akla getirmektedir.

Lityum kullanan ve böbrek yetmezliği gelişmiş hastalarda kreatinin düzeylerinin 2.5 ve üzerinde olması tedavi sonlandırılrsa bile son dönem böbrek yetmezliğini yordayan bir etmen olarak değerlendirilmektedir.[98] Presne ve arkadaşları böbrek yetmezliği gelişmiş ve bu nedenle lityum tedavileri kesilmiş hastaları değerlendirdikleri bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada Lityum sonlandırıldığında kreatinin klirensi 40 ml/dk'nın üzerinde olan hastalarda bozulmuş böbrek işlevlerinin iyileşme olasılığının daha yüksek olduğunu, kreatinin klirensi 40 ml/dk'nın altında olan hastaların çoğunda ise böbrek işlevlerindeki bozulmanın ilerleyerek devam ettiği belirtilmiştir.[99] Bu açıdan bakıldığında böbrek işlevlerindeki işlevsel ve hafif derecede bir bozulmanın geri dönüşümlü olabileceği fakat bir noktadan sonra böbrekte fibrotik değişikliklerin gelişmesi ile birlikte lityum sonlandırılrsa bile böbrek işlevlerinde bozulmanın geri dönüşümsüz ve ilerleyici hale geldiği anlaşılmaktadır.

Lityum zehirlenmesi ataklarının uzun dönemde böbrek yetmezliği için bir risk oluşturabileceği de ileri sürmektedirler.[85,100-102] Lityum zehirlenmesi öyküsünün böbrek yetmezliği gelişenlerde daha fazla olduğu bilinmekle birlikte, kreatinin düzeylerinde yavaş ama artan bir yükselme olmasının da lityum zehirlenmesinin bir habercisi olabileceği belirtilmektedir. [97]

Tedavi Yaklaşımları

Lityum kullanan hastaların glomerüler işlevlerini değerlendiren en kolay fakat en kabaca fikir veren parametre serum kreatinin düzeyleridir. Kreatinin klirensi ise daha doğru sonuç vermektedir. Lityum ile sağaltıma başlamadan önce serum üre, kreatinin ve elektrolitler değerlendirilmelidir. İzlemede böbrek işlevlerini ölçen bu tetkiklerin 3 ila 6 ay arasında tekrarlanması önerilmektedir.

Böbrek işlevlerinin bozabilecek ek hastalıkların (diyabet, hipertansiyon gibi) veya nefrotoksik özelliği olabilecek ilaçların hem lityum başlanmadan önce hem de lityum ile tedavi sırasında sorgulanması önem taşımaktadır.

Böyle bir durum söz konusu olduğunda ise mutlaka nefroloji bilim dalı ile işbirliği yaparak ve böbrek işlevlerinin daha yakın takibi ile tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir

Böbrek hasarı riskinin en aza indirilmesi için lityum zehirlenmesi ataklarının önlenmesi büyük önem taşımaktadır.[103] Bu amaçla, lityum düzeyini arttırabilecek veya lityum atılımını azaltabilecek ilaçların (tiazid diüretikler, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi) kullanılması durumunda lityum kan düzeyinin yakın takibi ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.[104] Ciddi dehidratasyona yol açabilecek bulantı, kusma ve ishal ile giden gastrointestinal sistem hastalıklarında da yakın lityum kan düzeyi takibi ve ağır dehidratasyon söz konusu olduğunda lityuma kısa süre ara verilmesi önerilmektedir.

Kararlı serum lityum konsantrasyonu sağlandıktan sonra lityum kan düzeyinin 1-3 aylık sıklıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Ek tıbbi bir hastalık söz konusu ise lityum kan düzeylerinin daha sıklıkla izlemi ve gelişebilecek lityum toksisitesinin önlenmesi için kan düzeyinin 1.0 mmol /l altında tutulması da önerilmektedir.[105]

Lityuma bağlı glomerüler işlevlerdeki bozulmanın hangi düzeyinde lityumun kesilmesi gerektiği konusunda da tam bir görüş birliği yoktur. Ardışık ölçümlerde serum kreatinin düzeylerinin 1.6 mmol/l üzerinde olması durumunda ayrıntılı değerlendirme yapılması ve uygun alternatiflerin denenmesi görüşü ağır basmaktadır.[100,106]

Türkiye’de Yayınlanmış Bazı Çalışmalar

Türk Psikiyatri Dizininde yer alan ülkemizde yürütülen ve ulusal dergilerimizde yayınlanmış lityumun metabolik yan etkilerini araştıran bazı çalışmalar ve sonuçları şu şekildedir: Tunalı ve arkadaşları [107] tarafından lityumun tiroid işlevleri üzerine etkisi araştıran bir çalışmada, duygudurum bozukluğu tanısı almış ve lityum kullanan hastalar, duygudurum bozukluğu tanısı almış fakat lityum kullanmayan hastalar ve eksen I tanısı almamış kontrollerle karşılaştırılmıştır. Lityum kullanan grupta guatr ve hipotiroidi sıklığının, lityum kullanmayan hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte lityum kullanma süresi ile tiroid bezi büyüklüğü arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Lityuma bağlı tiroid işlev değişikliklerinin tedavi süresi ile bir ilişki gösterip göstermediğinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise Eşel ve arkadaşları [108] hem kısa hem de uzun süre lityum kullanımı ile serbest T4 düzeylerinin azaldığı ve TSH düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Bulgular, tedavinin çok erken dönem-

lerinde (ilk 4 hafta gibi) lityuma bağlı hipotiroidi geliştiğini ve tedavi sürdükçe lityumun tiroidi baskılayıcı etkisinin devam ettiğini desteklemektedir. Tiroid otoantikörleri ile tiroid otoimmünitesinin de değerlendirildiği bu çalışmada lityumun doğrudan otoimmüniteyi tetiklemediği de gösterilmiştir. Her iki çalışmanın sonuçları genel olarak literatür ile uyumludur.

Lityumun paratiroidi üzerine etkilerini araştırıldığı bir çalışmada ise, lityum kullanmayan hastalar ile kıyaslandığında lityum kullanan bipolar hastaların serum kalsiyum ve parathormon düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.[109] Turan ve arkadaşları [110], hiç lityum kullanmamış hastalar ile kısa ve uzun süre lityum kullanan hastaların böbrek işlevlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, serum üre ve kreatinin değerleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken; uzun süreli (3 yıldan uzun) lityum kullananların, kısa süreli lityum kullanan (3 yıldan kısa) ve hiç lityum kullanmayanlarla kıyaslandığında, kreatini klirenslerinin anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç, lityum ile tedavi süresinin uzadıkça glomeruler işlevler üzerine olumsuz etkilerinin ortaya çıkabileceği görüşünü desteklemektedir ve bu sebeple izlemede böbrek işlevlerinin yakından izlemi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın ilginç bir bulgusu ise şudur: Lityuma bağlı diyabetes insipidus gelişimi vazopresine direnç yanısıra -en azından hastaların bir kısmında- hipotalamik düzeydeki etkiler sonucu olmaktadır.

Ülkemizde lityumun yan etkileri ve metabolik etkileri ile ilgili yapılmış burada bahsetmediğimiz bir kısmı ulusal bir kısmı uluslararası dergilerde yayınlanmış daha çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları genel olarak dünya literatürü ile uyumlu görünmektedir.

Sonuç

Lityum bipolar bozukluğun hem depresif ve manik dönemlerinin tedavisi hem de koruyucu amaçlı kullanılan en etkin seçeneklerimizden biridir. Olası yan etkilerinin bulunması lityum kullanımına engel oluşturmamaktadır fakat; lityumun organlar üzerindeki etkilerinin iyi bilinmesi gereklidir. Bu yan etkiler nedeniyle hem tedaviye başlamadan önce bazal değerlendirilmelerin yapılması ve gerekli önlemlerin alınması, hem de tedavi sırasında yan etkilerin görülebileceği organ ve sistemler ile ilgili tetkiklerin düzenli biçimde sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır. Yan etkiler açısından klinik ve biyokimyasal izlemin yakından sürdürülmesi tedaviye uyumu arttırma, olası zararlı sonuçları erken farkedebilme ve önlem alabilmeye yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Young AH, Hammond JM. Lithium in mood disorders: Increasing evidence base, declining use? *Br J Psychiatry* 2007; 191:474-476.
2. El-Mallakh RS, Jefferson JW. Prethymoleptic use of lithium. *Am J Psychiatry* 1999; 156:129.
3. Jefferson JW, Greist JH. Lithium. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 8. ed.. Ed. Sadock BJ, Sadock VA. Philadelphia, PA, ABD. 2007; pp.2839-2850
4. Corcoran AC, Taylor RD, Page IH. Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *J Am Med Assoc* 1949; 139:685-688.
5. Schou M. The early European lithium studies. *Aust NZJ Psychiatry* 1999; 33 Suppl: S39-47.
6. Livingstone C, Rampes H. Lithium: A review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006; 20:347-355.
7. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:594-598.
8. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1909-1914.
9. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8:909-913.
10. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: Review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:249-255.
11. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Otsubo Y, Yamamoto S et al. Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: A prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10:103-105.
12. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24:227-233.
13. Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: Sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27:104-107.
14. Kirov G. Thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord* 1998; 50:33-40.
15. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999; 175:336-339.
16. Gracious BL, Findling RL, Seman C, Youngstrom EA, Demeter CA, Calabrese JR. Elevated thyrotropin in bipolar youths prescribed both lithium and divalproex sodium. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:215-220.
17. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, et al. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: A two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:38-41.
18. Deodhar SD, Singh B, Pathak CM, Sharan P, Kulhara P et al. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients: A cross-sectional study. *Biol Trace Elem Res* 1999; 67:151-163.

19. Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, Garcia-Espana F, Cnaan A, Whybrow PC. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol Psychiatry* 2003; 53:899-905.
20. Rapaport MH, Schmidt ME, Risinger R, Manji H. The effects of prolonged lithium exposure on the immune system of normal control subjects: Serial serum soluble interleukin-2 receptor and antithyroid antibody measurements. *Biol Psychiatry* 1994; 35:761-766.
21. Loviselli A, Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Bernardi F, del Zompo M et al. Value of thyroid echography in the long-term follow-up of lithium-treated patients. *Neuropsychobiology* 1997; 36:37-41.
22. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: Lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry* 2002; 51:305-311.
23. Schiemann U, Hengst K. Thyroid echogenicity in manic-depressive patients receiving lithium therapy. *J Affect Disord* 2002; 70:85-90.
24. Tasevski V, Benn D, King M, Luttrell B, Simpson A et al. Mitogenic effect of lithium in fRTL-5 cells can be reversed by blocking de novo cholesterol synthesis and subsequent signal transduction. *Thyroid* 2000; 10:305-311.
25. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83:193-198.
26. Frassetto F, Tourneur Martel F, Barjhoux CE, Villier C, Bot BL, Vincent F et al. Goiter in a newborn exposed to lithium in utero. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1745-1748.
27. Temple R, Berman M, Robbins J, Wolff J. The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 1972; 51:2746-2756.
28. Kristensen O, Andersen HH, Pallisgaard G. Lithium carbonate in the treatment of thyrotoxicosis. A controlled trial. *Lancet* 1976; 1:603-605.
29. Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: A report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol* 1994; 40:759-764.
30. Byrne AP, Delaney WJ. Regression of thyrotoxic ophthalmopathy following lithium withdrawal. *Can J Psychiatry* 1993; 38:635-637.
31. Oakley PW, Dawson AH, Whyte IM. Lithium: Thyroid effects and altered renal handling. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38:333-337.
32. Carmaciu CD, Anderson CS, Lawton CA. Thyrotoxicosis after complete or partial lithium withdrawal in two patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5:381-384.
33. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 1973; 2:331-332.
34. Dalan R, Leow MK, Jong M. Multiple endocrinopathies associated with lithium therapy. *Endocr Pract* 2007; 13:758-763.
35. Wilting I, Souverein PC, Nolen WA, Egberts AC, Heerdink ER. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005. *J Affect Disord* 2008; 111:94-99.
36. Heath H, 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302:189-193.

37. Nordenstrom J, Elvius M, Bagedahl-Strindlund M, Zhao B, Topping O. Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism* 1994; 43:1563-1567.
38. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240:357-365.
39. Christiansen C, Bastrup PC, Lindgreen P, Transbol I. Endocrine effects of lithium: II. 'primary' hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol* 1978; 88:528-534.
40. McIntosh WB, Horn EH, Mathieson LM, Sumner D. The prevalence, mechanism and clinical significance of lithium-induced hypercalcaemia. *Med Lab Sci* 1987; 44:115-118.
41. McHenry CR, Stenger DB, Racke F. Investigation of calcium-induced hydrolysis of phosphoinositides in normal and lithium-treated parathyroid cells. *Am J Surg* 1995; 170:484-487.
42. Riccardi D, Gamba G. The many roles of the calcium-sensing receptor in health and disease. *Arch Med Res* 1999; 30:436-448.
43. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Fuleihan Ge-H. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2844-2848.
44. Seely EW, Moore TJ, LeBoff MS, Brown EM. A single dose of lithium carbonate acutely elevates intact parathyroid hormone levels in humans. *Acta Endocrinol* 1989; 121:174-176.
45. Brown EM. Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:1046-1048.
46. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:654-660.
47. Awad SS, Miskulin J, Thompson N. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg* 2003; 27:486-488.
48. Rizwan MM, Perrier ND. Long-term lithium therapy leading to hyperparathyroidism: A case report. *Perspect Psychiatr Care* 2009; 45:62-65.
49. Wolf ME, Moffat M, Mosnaim J, Dempsey S. Lithium therapy, hypercalcemia, and hyperparathyroidism. *Am J Ther* 1997; 4:323-325.
50. Carney S, Jackson P. Acute lithium administration impairs the action of parathyroid hormone on rat renal calcium, magnesium and phosphate transport. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25:795-799.
51. McHenry CR, Rosen IB, Rotstein LE, Forbath N, Walfish PG. Lithiumogenic disorders of the thyroid and parathyroid glands as surgical disease. *Surgery* 1990; 108:1001-1005.
52. Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG. Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Surgery* 2005; 138:1027-1031.
53. Gregoor PS, de Jong GM. Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. *Kidney Int* 2007; 71:470.
54. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: Report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:317-323.

55. Neal JM, Adrian DC. Recurrent acute primary hyperparathyroidism in an adult male patient. *Endocr Pract* 1996; 2:243-244.
56. Silverstone T, Romans S. Long term treatment of bipolar disorder. *Drugs* 1996; 51:367-382.
57. Goodwin FK, Jamison KR. Maintenance medical treatment. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990; pp.665-724.
58. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:434-441.
59. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, Alastre T, Burguera JL, de Burguera M et al. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28:35-44.
60. Mathew B, Rao JM, Sundari U. Lithium-induced changes in the body mass index. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80:538-540.
61. Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53:139-147.
62. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 21:16-19.
63. Vieweg WV, Godleski LS, Hundley PL, Yank GR. Lithium, polyuria and abnormal diurnal weight gain in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:510-514.
64. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:486-491.
65. Baptista T, Lacruz A, de Mendoza S, Guillen MM, Burguera JL, de Burguera M et al. Endocrine effects of lithium carbonate in healthy premenopausal women: Relationship with body weight regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24:1-16.
66. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The ob protein (leptin) pathway--a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res* 1996; 28:619-632.
67. Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, Jeste DV. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res* 2008; 100:70-85.
68. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2002; 46:67-69.
69. Johnson RE, McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 1996; 153:993-1000.
70. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Mallinger AG, Swartz HA, Buysse DJ et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:528-533.
71. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: Renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1324-1331.
72. Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:270-276.
73. Laursen UH, Pihakaski-Maunsbach K, Kwon TH, Ostergaard Jensen E, Nielsen S, Maunsbach AB. Changes of rat kidney AQP2 and NA,K-ATPase mRNA expression in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 97:e1-16.

74. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest* 1995; 95:1838-1845.
75. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathe AA, Sjodin 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; 9:1250-1254.
76. Nielsen J, Kwon TH, Praetorius J, Kim YH, Frokiaer J, Knepper MA et al. Segment-specific enac downregulation in kidney of rats with lithium-induced ndi. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285:F1198-1209.
77. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:329-345.
78. Waller DG, Edwards JG, Papasthatis-Papayanni S. A longitudinal assessment of renal function during treatment with lithium. *Q J Med* 1988; 68:553-558.
79. Coskunol H, Vahip S, Mees ED, Basci A, Bayindir O, Tuglular I. Renal side-effects of long-term lithium treatment. *J Affect Disord* 1997; 43:5-10.
80. Vestergaard P, Amdisen A. Lithium treatment and kidney function. A follow-up study of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 63:333-345.
81. DePaulo JR, Jr., Correa EI, Sapir DG. Renal function and lithium: A longitudinal study. *Am J Psychiatry* 1986; 143:892-895.
82. Johnson GF, Hunt GE, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Renal function and lithium treatment: Initial and follow-up tests in manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1984; 6:249-263.
83. Smigan L, Bucht G, von Knorring L, Perris C, Wahlin A. Long-term lithium treatment and renal functions. A prospective study. *Neuropsychobiology* 1984; 11:33-38.
84. Jorkasky DK, Amsterdam JD, Oler J, Braden G, Alvis R, Geheb M et al. Lithium-induced renal disease: A prospective study. *Clin Nephrol* 1988; 30:293-302.
85. Hetmar O, Povlsen UJ, Ladefoged J, Bolwig TG. Lithium: Long-term effects on the kidney. A prospective follow-up study ten years after kidney biopsy. *Br J Psychiatry* 1991; 158:53-58.
86. Kallner G, Petterson U. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: Laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91:48-51.
87. Bucht G, Wahlin A. Renal concentrating capacity in long-term lithium treatment and after withdrawal of lithium. *Acta Med Scand* 1980; 207:309-314.
88. Bendz H. Kidney function in a selected lithium population. A prospective, controlled, lithium-withdrawal study. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72:451-463.
89. Bendz H, Sjodin I, Aurell M. Renal function on and off lithium in patients treated with lithium for 15 years or more. A controlled, prospective lithium-withdrawal study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:457-460.
90. Bedford JJ, Leader JP, Jing R, Walker LJ, Klein JD, Sands JM et al. Amiloride restores renal medullary osmolytes in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294:F812-820.
91. Finch CK, Kelley KW, Williams RB. Treatment of lithium-induced diabetes insipidus with amiloride. *Pharmacotherapy* 2003; 23:546-550.
92. Schou M, Amdisen A, Thomsen K, Vestergaard P, Hetmar O, Møllerup ET et al. Lithium treatment regimen and renal water handling: The significance of dosage

- pattern and tablet type examined through comparison of results from two clinics with different treatment regimens. *Psychopharmacology* 1982; 77:387-390.
93. Plenge P, Mellerup ET. Lithium and the kidney: Is one daily dose better than two? *Compr Psychiatry* 1986; 27:336-342.
 94. O'Donovan C, Hawkes J, Bowen R. Effect of lithium dosing schedule on urinary output. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87:92-95.
 95. Abraham G, Waldron JJ, Lawson JS. Are the renal effects of lithium modified by frequency of administration? *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92:115-118.
 96. Povlsen UJ, Hetmar O, Ladefoged J, Bolwig TG. Kidney functioning during lithium treatment: A prospective study of patients treated with lithium for up to ten years. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:56-60.
 97. Lepkifker E, Sverdlık A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:850-856.
 98. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1439-1448.
 99. Presne C, Fakhouri F, Noel L, Stengel B, Even C, Kreis H et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64:585-592.
 100. Gitlin MJ. Lithium-induced renal insufficiency. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:276-279.
 101. 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.
 102. Kehoe RF. A cross-sectional study of glomerular function in 740 unselected lithium patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89:68-71.
 103. Schou M, Hansen HE, Thomsen K, Vestergaard P. Lithium treatment in Aarhus. 2. Risk of renal failure and of intoxication. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22:101-103.
 104. Harvey NS, Merriman S. Review of clinically important drug interactions with lithium. *Drug Saf* 1994; 10:455-463.
 105. DasGupta K, Jefferson JW. The use of lithium in the medically ill. *Gen Hosp Psychiatry* 1990; 12:83-97.
 106. Schou M. Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:9-13.
 107. Tunalı D, Yazıcı O, Alagöl F, Oğuz H, Tanakol R. Lityumun tiroid işlevlerine etkisi. *NöroPsikiyatri Arşivi* 1998; 35:113-119.
 108. Eşel E, Sofuoğlu S, Gönül AS, Turan MT, Baştürk M, Tutuş A ve ark. Bipolar hastalarda kısa ve uzun süreli lityum tedavisinin tiroid hormonları üzerin etkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 2001; 12:195-202.
 109. Turan MT, Eşel E, Tutuş A, Sofuoğlu S, Gönül AS. Bipolar bozukluğu olan hastalarda lityumun yol açtığı parathormon fonksiyon değişiklikleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:96-100.
 110. Turan MT, Eşel E, Tokgöz B, Aslan SS, Sofuoğlu S, Utaş C. İki uçlu duygudurum bozukluklu hastalarda kısa ve uzun süreli lityum tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerin etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:149-154.