

LİTYUM ZEHİRLENMESİNDE EKSTRAKORPOREAL TEDAVİ: 10 YILLIK KLİNİK TECRÜBE

Extracorporeal Treatment in Lithium Poisoning: 10 Years of Clinical Experience

Fatih ÇALIŞKAN¹ , Orhan Utku TÜRKER¹ , Celal KATI¹ 

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.D., SAMSUN, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Lityum zehirlenmesinde hemodiyaliz tedavisini öngörmeye kullanılabilecek faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında acil servise başvuran ve lityum zehirlenmesi tanısı alan 111 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, vital bulguları, başvuru anında Glasgow Koma Skalası skoru, laboratuvar sonuçları, lityum içeren ilacı kullanma amacı, kullanılan diğer ilaçlar, bulantı, kusma, halsizlik, lityumla ilişkili nörolojik semptomlar, diyare, tedavi şekli ve hastanede kalış süreleri kayıt altına alındı. Tek ve çok değişkenli lojistik regresyon modeli kullanılarak hemodiyaliz tedavisi için risk faktörleri incelendi.

Bulgular: Lityum zehirlenmesi olan hastalarda en sık görülen semptom halsizlik (%81.1) olup en sık görülen nörolojik semptom tremordu (%73). Yirmi iki hastanın hemodiyaliz tedavisine alındığı tespit edildi. Hemodiyaliz alınan tüm hastaların en az bir nörolojik semptomu vardı. Çalışmaya alınan 111 hastanın serum lityum düzeylerinin ortalaması 2.24±0.88 mmol/L, ölçülen en yüksek serum lityum düzeyi 6.30 mmol/L olarak saptandı. Uygulanan tedaviler, lityum alım nedenleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (p=0.006). Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastaların çoğu (n=17; %77.3) önerilen lityum tedavi dozu üzerinde yüksek doz ilaç içeren hastalardan oluşmaktadır.

Sonuç: Acil servise başvuran zehirlenme olguları içinde az görülen lityum zehirlenmesinin tedavisinde ekstrakorporeal tedavinin öngörücü faktörleri olarak yeni gelişen EKG değişikliği ve GKS skorunda gerilik saptanmıştır. Lityum zehirlenmesi yönetiminde özellikle EKG değişikliği, bilinç değişikliği ve nörolojik değişikliği olan hastaların başvuru anında ciddi serum düzey yüksekliği olmasa bile tedavide ekstrakorporeal tedavinin kullanımı düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Lityum zehirlenmesi, ekstrakorporeal tedavi, hemodiyaliz, nörotoksikite, duygudurum bozukluğu

ABSTRACT

Objective: We aimed to determine the factors that can be used to predict hemodialysis treatment in lithium poisoning.

Material and Methods: The data of 111 patients diagnosed with lithium poisoning who applied to the emergency department between January 01, 2010 and December 31, 2020 were analyzed retrospectively. Sociodemographic characteristics of the patients, vital signs, Glasgow Coma Scale score at the time of admission, laboratory results, purpose of using lithium-containing drug, other drugs, nausea, vomiting, lithium-related neurologic symptoms, diarrhea, type of treatment and length of hospital stay were recorded in the patient study form. Risk factors for hemodialysis treatment were analyzed using a univariate and multivariate logistic regression model.

Results: The most common symptom in patients with lithium poisoning was fatigue (81.1%), and the most common neurological symptom was tremor (73%). It was determined that 22 patients received hemodialysis. All of the patients receiving hemodialysis treatment had at least one neurological symptom. The mean serum lithium level of the 111 patients included in the study was 2.24±0.88 mmol/L, and the highest serum lithium level measured was 6.30 mmol/L. When the treatments applied were compared in terms of the causes of lithium intake, a statistically significant difference was found (p=0.006). Most of the patients who received hemodialysis treatment (n=17; 77.3%) consisted of patients who took high-dose medication over the recommended lithium treatment dose.

Conclusion: Newly developed ECG changes and regression in GCS scores were found to be predictive factors of extracorporeal therapy in the treatment of lithium poisoning, which is rare among poisoning cases admitted to the emergency department. In the management of lithium intoxication, the use of extracorporeal therapy should be considered, even if there is no severe serum level elevation at the time of admission, especially in patients with ECG changes, changes in consciousness and neurological changes.

Keywords: Lithium poisoning, extracorporeal treatment, hemodialysis, neurotoxicity, mood disorders



Yazışma Adresi / Correspondence:
Acil Tıp Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, SAMSUN, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 506 8975857
Geliş Tarihi / Received: 01.12.2021

Dr. Fatih ÇALIŞKAN
E-posta / E-mail: mdffcaliskan@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 04.04.2022

GİRİŞ

Lityum, bipolar hastalığın manik dönemi ve hastalığın idame tedavisinde uzun yıllardır kullanılan “altın standart” bir ilaçtır. Kalp yetmezliğinde kullanılan dijital grubu kardiyak ilaçlarda olduğu gibi lityumun da terapötik indeksi oldukça dar ve toksisite potansiyeli yüksektir; bu nedenle serum düzeyinin yakın takibi gereklidir. Lityumun pek çok sistem üzerine etkileri vardır. Yaygın yan etkileri arasında böbrek, endokrin, sindirim ve sinir sistemi bileşenleri yer almaktadır. Lityumun bipolar hastalığının tedavisi için serum lityum düzeyi 0.8-1.2 mmol/L arasında tutulmalıdır (1). Böbrekler, lityum atılımının %95’inden sorumludur; geri kalan kısım ter ve feçes yoluyla uzaklaştırılmaktadır (2). Herhangi bir sebeple meydana gelen volüm depleksiyonu, serum lityum düzeylerinin artmasıyla sonuçlanır (3). Serum eliminasyon yarı ömrü 12 ile 27 saat arasında değişmekle birlikte yaşlı hastalarda ve kronik zehirlenme tablolarında bu süre 48-58 saate kadar uzayabilir (4,5).

Akut, akut-kronik lityum zehirlenmesinde bulantı, kusma, ishal ve bunun sonucu dehidratasyon gelişebilir. Elektrokardiyografi (EKG) değişikliği ve hayatı tehdit eden aritmilere yol açabilir. QTc uzamasına ve bradikardiye yol açtığı gösterilmiştir. Potansiyel nörolojik semptomlar ve bulgular arasında uykuya eğilim, ataksi, konfüzyon, ajitasyon, nöromüskülereksitabilite (fasikülasyon veya miyoklonik jerkler) ve ciddi zehirlenme durumunda nöbet, nonkonvülsif epileptikus ve ensafalopati görülebilir. Kronik kullanımda natriürez, volüm depleksiyonu, nefrojenik diabetes insipidus gibi renal yan etkiler görülebilir (6). Tiroid fonksiyonunu bozarak klinik ve kimyasal hipotiroidiye yol açtığı bilindiğinden lityum kullanımı ve tiroid fonksiyonu arasındaki dengeyi korumak önem taşımaktadır (2). Lityum zehirlenmesi tanısı konulduğunda kolayca yönetilebilir ancak tanının atlandığı durumlarda koma, beyin hasarı ve hatta ölüme yol açabileceği bilinmelidir (7).

Lityum zehirlenmesi tedavisinde spesifik bir antidot olmayıp asıl amaç lityumun uzaklaştırılmasıdır. Lityum ile alınan içeriğin bilinmediği çoklu ilaç zehirlenmelerinde aktif kömür uygulaması düşünülmelidir. Sıvı tedavisi ile renal yolla atılımı sağlanmalı ve ciddi lityum zehirlenme bulgu ve işaretleri varlığında hemodiyaliz en uygun tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır. Periton diyalizi, hemodiyaliz yerine değil hemodiyaliz yapılamayan durumlarda alternatif olarak önerilmektedir (8).

Bu retrospektif çalışma, son on yılda acil servisimizde lityum zehirlenmesi tanısı konan hastalara ait sosyodemografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları incelenerek lityum zehirlenmesi yönetimine ait tecrübelerimizi aktarmak ve hemodiyaliz tedavisini öngörmede kullanılacak parametreleri saptamak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için yerel etik kurul onayı alınmıştır (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 24.11.2021, sayı no: 2021/529). Üçüncü basamak sağlık uygulama ve araştırma hastanesi yetişkin acil servisine 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında serum düzeyi normal aralığın (Normal aralık: 0.6-1.2 mmol/L) üzerinde saptanan hastalar retrospektif olarak elektronik hasta veri tabanında tarandı. Serum lityum düzeyi yüksek (Serum lityum düzeyi >1.2 mmol/L) saptanan 111 hasta çalışmaya alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri (Yaş ve cinsiyet), vital bulguları (kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve vücut ısısı), başvuru anında Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru, laboratuvar sonuçları (Kan elektrolit düzeyleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin fosfokinaz (CPK), serum lityum düzeyi), lityum içeren ilacı kullanma amacı, kullandığı diğer ilaçlar, bulantı, kusma, halsizlik, konfüzyon, ataksi, hipertoni, ajitasyon, halüsinasyon, sanrı, nöbet, diyare, konuşma bozukluğu varlığı, tedavi şekli (sıvı ve

hemodiyaliz tedavisi) ve hastanede kalış süresi her bir hasta için çalışma formuna kaydedildi.

Verilerin analizinde SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri oluşturmak için sayı, yüzde, ortalama, standart sapma gibi merkezi eğilim ve dağılım ölçümleri verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normallik testi ile test edildi ve normal uyumlu bağımsız değişkenler arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Çalışmada diyalize alınmaya etki eden faktörlerin belirlenmesinde tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz yapıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 42.1 ± 17.0 (aralık: 18-88) /yıl ve %54.1'i kadın cinsiyeteydi. Kadınların yaş ortancası 34.5 /yıl iken, erkeklerin 41 /yıl idi. Cinsiyetler arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0.43$).

En sık görülen üç semptom sırasıyla halsizlik (%81.1), bulantı (%77.5) ve kusma (%73) idi. Nörolojik semptomlardan ise en sık tremor (%73), ataksi (%47.7) ve konfüzyon (%32.4) görüldü. Hastaların başvuru esnasında GKS ortanca değeri 14 (8-15) olarak belirlendi. Hemodiyalize girmeyen %81.8'sinde herhangi bir klinik semptom varken; hemodiyalize giren hastalarda ($n=22$) en az bir nörolojik semptomu olduğu belirlendi ($p=0.031$).

Serum lityum seviyesi referans değeri üzerinde saptanan hastalar incelendiğinde %51.4'ünün yanlışlıkla aşırı doz

aldıkları, %48.6'sının ise intihar amacıyla lityum içeren ilaçlardan içtiği belirlendi. %72'sinin lityum ile beraber birden fazla farklı grup ilaç aldığı tespit edildi. İntihar amacıyla lityum kullananların ortanca yaşı (27), tedavide aşırı doz alanlardan (55) istatistiksel anlamlı düzeyde daha küçüktü ($p < 0.001$). Ancak cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.83$) (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 111 hastanın serum lityum düzeylerinin ortalaması 2.24 ± 0.88 mmol/L, ölçülen en yüksek serum lityum düzeyi 6.30 mmol/L olarak saptanmıştır. Serum lityum düzeyi, lityum alım nedenlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0.756$). Kreatinin değerinin ortalaması 0.96 ± 0.51 mg/dL olup en yüksek değer 3.50 mg/dL olarak saptanmıştır. Kreatinin değeri lityum alım nedenine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Tedavi amaçlı aşırı alımda kreatinin değerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Lityum zehirlenmeli hastalara %80'ine sıvı tedavisi uygulandığı tespit edilmiştir. Hasta grubunda yer alan 22 hastada hemodiyaliz tedavisi yapılmıştır. Uygulanan tedaviler lityum alım nedenleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.006$). Hemodiyalize alınan hastaların 17'sinin (%77.3) tedavi amacıyla aşırı alan hastalardan oluşmaktadır. Lityum zehirlenmesi olan hastalarda hemodiyaliz tedavisi için öngörücü faktörler, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon modeli kullanılarak saptanmış ve Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 1: Hastaların lityum alım nedenlerine göre bazı özelliklerinin dağılımı

	Toplam (n=111)	Aşırı alım (n=57, %51.4)	Özkıyım (n=54, %48.6)	P
Yaş (yıl)	42.1±17.0 (18-88)	55 (27-88)	27 (18-59)	<0.001
Cinsiyet				
Erkek n (%)	51 (%45.9)	26 (46.4)	24 (44.4)	0.83
Kadın n (%)	60 (%54.1)	30 (53.6)	30 (55.6)	
Vital Bulgular				
Sistolik kan basıncı	121 (90-165)	120 (100-165)	110 (90-160)	<0.001
Diyastolik kan basıncı	74 (60-100)	70 (60-90)	70 (60-100)	0.25
Nabız	87 (60-125)	84 (60-120)	87 (65-125)	0.06
Solunum sayısı	21 (18-32)	22 (18-32)	20 (18-25)	0.52
Ateş	36.4±0.5	36.7 (36-38)	36.0 (36-38)	0.048
Başvuru GKS skoru	14 (8-15)	15 (8-15)	15 (8-15)	0.06
EKG değişikliği				
Normal sinüs ritmi	78 (%70.9)	38 (67.9)	40 (74.1)	0.50
Sinüs taşikardisi	15 (%13.6)	7 (12.5)	8 (14.8)	
T dalga negatifliği	11 (%10.0)	8 (14.3)	3 (5.6)	
QT uzaması	6 (%5.5)	3 (5.3)	3 (5.5)	
Uygulanan Tedavi				
Sıvı tedavisi	88 (%80.0)	39 (69.6)	49 (90.7)	0.006
Hemodiyaliz	22 (%20.0)	17 (30.4)	5 (9.3)	
Nörolojik semptom	94 (85.5)	55 (98.2)	39 (72.2)	<0.001
Yatırılan servis				
Acil servis	67 (%60.9)	37 (66.1)	30 (55.6)	0.27
Yoğun bakım	5 (%4.5)	1 (1.8)	4 (7.4)	
Diğer*	38 (34.6)	18 (32.1)	20 (37.0)	
Yattığı süre (gün)	8.85±11.80 (0-55)	5 (0-55)	2 (0-51)	0.002

*Psikiyatri servisi, nöroloji servisi, anestezi yoğun bakım

Tablo 2: Lityum zehirlenmeli hastaların laboratuvar özellikleri

	Toplam	Aşırı alım	Özkıym	p
Serum lityum düzeyi (mmol/L)	2.24±0.88 (1.27-6.30)	2.1 (1.3-3.95)	1.8 (1.2-6.3)	0.756
Na (mEq/L)	136.67±13.84	129 (132-153)	138.5 (131-147)	0.05
K (mEq/L)	4.01±0.68	4.2 (3-5.04)	4 (3-5.8)	0.14
Cl (mEq/L)	102.94±14.16	104 (88-124)	105 (90-111)	0.63
Ca (mg/dL)	9.19±1.13	9.2 (7.5-1.9)	91 (8-10.5)	0.37
Glukoz (mg/dL)	109.63±30.83	110 (80-205)	96 (78-171)	<0.001
BUN (mg/dL)	15.60±12.89	15.4 (6-17)	10.6 (0.6-18.9)	<0.001
Cr (mg/dL)	0.96±0.51	0.9 (0.5-3.5)	0.7 (0.3-1.6)	<0.001
AST (U/L)	30.27±40.69	25 (7-108)	19 (10-402)	0.33
ALT (U/L)	34.79±59.64	20.5 (7.4-307)	20 (9-475)	0.49
CPK (U/L)	130.40±74.16	135 (32-454)	107 (60-257)	0.02
WBC (bin/uL)	9.78±3.87	8900 (0-18800)	9050 (0-22000)	0.48
Hgb (g/dL)	12.75±3.04	12.3 (0-16.1)	13.2 (0-17)	0.003
Htc (%)	38.21±8.67	37.5 (0-48.9)	40.0 (0-48.6)	0.019
Plt (bin/uL)	234±84.69	230 (0-445000)	239 (0-456)	0.42

Tablo 3: Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon modeli kullanılarak saptanan lityum zehirlenmesi olan hastalarda hemodiyaliz tedavisi için öngörücü faktörler

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	Beta (standart hata)	OR (CI 95%)	p	Beta (standart hata)	OR (CI 95%)	p
EKG değişikliği	2.206	9.076 (3.204-25.709)	<0.001	6.115	452.812 (6.486-31610.44)	0.005
Yaş	0.049	1.051 (1.019-1.083)	0.001	0.072	1.075 (0.987-1.170)	0.096
GKS skoru	-0.516	0.597 (0.443-0.803)	0.001	-0.829	0.437 (0.195-0.976)	0.043
Kreatinin	2.564	12.983 (3.261-51.693)	<0.001	-0.914	0.401 (0.029-5.629)	0.498
BUN	0.138	1.148 (1.074-1.228)	<0.001	0.132	1.141 (0.946-1.377)	0.168
CPK	0.003	1.003 (0.997-1.009)	0.329	0.008	1.008 (0.984-1.032)	0.521
Lityum	1.649	5.199 (2.396-11.285)	<0.001	5.635	280.122 (6.375-12308.342)	0.004
Yatış süresi	0.014	1.014 (0.978-1.052)	0.45	0.081	1.084 (0.965-1.217)	0.172

TARTIŞMA

Lityumun bipolar hastalığın tedavisinde altın standart ilaç olarak kullanılıyor olmasına karşın dar terapötik aralığa sahip oluşu, sınırlı dağılım hacmi, proteinlere bağlanmaması, metabolize olmayışı ve sadece böbrek yoluyla uzaklaştırılması sebebiyle optimal sıvı tedavisi ile serumdan uzaklaştırılmadığı durumlarda ekstrakorporeal tedavi toksinin uzaklaştırılması için en uygun tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, lityum zehirlenmesinde ekstrakorporeal tedavinin endikasyonları ve faydaları hala tartışmalı bir konudur (9,10). Çalışmamız lityum zehirlenmesinde ekstrakorporeal tedaviye karar vermede çok değişkenli lojistik regresyon modeli kullanılarak yaş, EKG değişikliği varlığı, GKS skorunda düşüklük, kreatinin, BUN, CPK ve serum lityum düzeyi, yatış süresi gibi kriterler göz önünde bulundurulduğunda; EKG değişikliği varlığı, GKS skorunda düşme ve serum lityum düzeyi yüksekliğinin öngörücü faktörler olduğunu göstermiştir. Tek değişkenli lojistik regresyon modelinde kullanılarak yaş, EKG değişikliği varlığı, GKS skorunda düşüklük, kreatinin, kreatinin, BUN ve serum lityum düzeyi yüksekliği lityum zehirlenmeli olgularda ekstrakorporeal tedaviyi öngörücü bağımsız faktörler olarak bulunmuştur.

Vodovor ve ark. tarafından yapılan 10 yıllık bir süreçte yoğun bakım ünitesine yatırılan lityum zehirlenmeli 128 hastanın erkek/kadın oranı 0.7 ve yaş ortancası 46 (min:35; max:56) olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızda kadın ağırlığının fazla olduğu ve daha genç hastalardan oluştuğu dikkat çekmektedir. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir. Özellikle ilerleyen yaşla birlikte lityum klirensinin azalacağı ve daha düşük serum konsantrasyonlarında bile, özellikle kronik kullanımda yaşlı hastalarda (>60 yaş) lityum zehirlenmesi görüleceği öngörülmektedir. Kronik lityum zehirlenmeleri üzerine yaşın etkisini araştıran Chan ve ark., ordinal regresyon modeli kullanarak hasta yaşının ciddi toksisite için bağımsız risk faktörü

olmadığını saptamışlardır (11). Çalışmamızda yaş, tek değişkenli lojistik regresyon modeli kullanılarak ekstrakorporeal tedavi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu durum her ne kadar Chan ve ark.'nın çalışmasında 242 hasta yer alsada hemodiyalize alınan hasta sayısı (n=4) az olmasına bağlı olabilir (11).

Orta ve ciddi lityum zehirlenmesinde EKG değişiklikleri literatürde bildirilmektedir. Bildirilen EKG anormallikleri arasında Wandering atrial pacemaker, sinüs bradikardisi, ST-segment elevasyonu, Brugada sendromu, T dalgasında düzleşme veya inversiyonu ve QT interval uzaması yer almaktadır (12-14). Vodovor ve ark., distritmi gelişen yedi hastayı yüksek serum lityum düzeyiyle korele bulup distritmi varlığını hemodiyaliz tedavisi endikasyonu için faktör olarak saymışlardır (10). Literatürde lityum zehirlenme olguların pek çok ileti bozukluğunu gösteren EKG değişikliği gösterilse de hemodiyaliz kararında EKG değişikliğinin bağımsız risk faktörü olarak saptayan çalışma en son yayınlanan EXTRIP çalışmasıdır (10,15). Benzer sonucun çalışmamızda da saptanmış olması sebebiyle hemodiyaliz tedavisini öngörmede EKG değişikliği varlığının vurgulanması açısından bu çalışma önem arz etmektedir.

Lityum zehirlenmesinde en yaygın görülen klinik görünüm bilinç değişikliğidir. Bunun dışında tremor, baş dönmesi, halsizlik, apati, hiperrefleksi, konuşma bozukluğu, tinnitus, koreaotetoid hareketler, klonus, koma, konfüzyon nöbet lityum zehirlenmesinin nörolojik bulguları arasında yer alırken miyopati ve periferik nöropatide lityum zehirlenmesinde sık görülen nöromusküler bulgulardır (13). Ciddi lityum zehirlenmesinin nonkonvülsif status epileptikusunu içeren nöbet tablolarına yol açtığı bildirilmiştir (14). Vodovor ve ark. tarafından yürütülen EXTRIP çalışmasında bilinç durumunda gerilik (GKS skoru<12) veya nöbet varlığı, hemodiyaliz tedavisi için endikasyon kabul edilmiştir (10,15). Çalışmamızda hemodiyalize giren veya girmeyen hastaların en az bir nörolojik semptomu olması sebebiyle ekstrakorporeal tedavi öngörmede

nörolojik semptom varlığı bağımsız değişken olarak saptanmamıştır. Buna karşın GKS skorunda düşüklük literatürle uyumlu bir şekilde lityum zehirlenmesinde tedavi seçeneği olarak ekstrakorporeal tedaviyi öngörmeye bağımsız bir değişken olarak çalışmamızda tespit edilmiştir.

Serum lityum düzeyinin 5 mEq/L'nin, böbrek yetmezliği varlığında 4 mEq/L'nin ve ciddi lityum zehirlenmesi semptomları varlığında 2.5 mEq/L'nin üzerinde olması durumunda ekstrakorporeal tedavi önerilmektedir (10,15). Çalışmamızda yer alan hastaların serum lityum düzey ortalaması 2.24 ± 0.88 mEq/L ve başvuruda ölçülen en yüksek serum lityum düzeyi 6.3 mEq/L olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan hastaların serum lityum düzey ortalaması düşük olmasına rağmen eşlik eden orta-ciddi lityum zehirlenme bulgularının eşlik etmesi nedeniyle hastaların beşte birinin hemodiyalize alındığı dikkati çekmektedir. Çalışmamızda lityum zehirlenmesinde ekstrakorporeal tedaviyi öngörmeye serum lityum seviyesinin yüksekliği bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Lityumun sadece böbreklerden atılan bir ilaç olması sebebiyle herhangi bir böbrek hasarı varlığında veya diyare gibi buna zemin hazırlayan herhangi bir durum varlığında lityumun renal klerensi azalır, toksisite gelişme ihtimali artar. Çalışmamızda tek değişkenli lojistik regresyon modeli kullanıldığında BUN ve kreatinin yüksekliği lityum zehirlenmesinde ekstrakorporeal tedaviyi öngörmeye bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. EXTRIP çalışması kronik böbrek hastalığı, KDIGO evre 2-3, oligüri/anüri varlığında, 65 yaş altında serum kreatinin konsantrasyonu $>176 \mu\text{mol/L}$ ve yaş >65 ise serum kreatinin konsantrasyonu $>132 \mu\text{mol/L}$ olması durumunda serum lityum düzeyi 4 mEq/L üzerinde olması durumunda ekstrakorporeal tedavi önermektedir (10,15).

Retrospektif gözlemsel çalışmamızın kısıtlamaları olduğunun farkındayız. Ekstrakorporeal tedavinin lityum zehirlenmesinde ne zaman kullanılacağı, hangi

endikasyonlarda tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiği, özellikle lityumla ilişkili toksisiteyi önlemede veya toksik etkilerin tersine çevrilmesindeki etkisi randomize kontrollü çalışmalarla daha doğru şekilde aydınlatılabilir. Çalışmamızın diğer kısıtlamaları arasında şiddet skoru veya klinik şiddet skorunun kullanılmamış olması sayılabilir. Buna karşın lityum zehirlenmesinin nadirliği ve tedavi seçeneği olarak tartışmaların devam ettiği ekstrakorporeal tedavi için çalışmamız, uluslararası literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, acil servise başvuran zehirlenme olguları içinde az görülen lityum zehirlenmesinin tedavisinde ekstrakorporeal tedavinin öngörücü faktörleri olarak yeni gelişen EKG değişikliği ve GKS skorunda geriliklik saptanmıştır. Lityum zehirlenmesi yönetiminde özellikle EKG değişikliği, bilinç değişikliği ve nörolojik değişikliği olan hastaların başvuru anında ciddi serum düzey yüksekliği olmasa bile tedavide ekstrakorporeal tedavinin kullanımı düşünülmelidir.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir: FÇ, CK; Analiz: FÇ, OUT; Veri sağlama: FÇ, OUT; Yazım: FÇ; Düzeltme: FÇ, CK; Onay: FÇ, OUT, CK

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır. Çalışmanın istatistiksel analizleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD. öğretim üyesi Doç. Dr. Özlem Terzi tarafından kontrol edilmiştir. Yazarlar olarak çalışmamıza destekleri için kendisine teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onamı: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 24.11.2021, sayı no: 2021/529.

KAYNAKLAR

1. Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B. Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide. 1st ed. London. Taylor & Francis Group, CRC Press, 2013. eBook ISBN:9780429228476.
2. Kishore BK, Ecelbarger CM. Lithium: a versatile tool for understanding renal physiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(9):F1139-49.
3. Ott M, Stegmayr B, Salander Renberg E, Werneke U. Lithium intoxication: incidence, clinical course and renal function—a population-based retrospective cohort study. *J Psychopharmacol*. 2016;30(10):1008-19.
4. Mohandas E, Rajmohan V. Lithium use in special populations. *Indian J Psychiatry*. 2007;49(3):211-8.
5. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach. *CNS drugs*. 2009;23(3):225-240.
6. Aydın G, Alparslan M, Gençay İ. Lityum intoksikasyonu: tek ilaç-üç komplikasyon. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;21(2):273-5.
7. Netto I, Phutane VH. Reversible lithium neurotoxicity: review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(1):PCC.11r01197.
8. Hedy SA, Avula A, Swoboda HD. Lithium toxicity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Accessed Date: 24 Dec 2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499992/>.
9. Lavonas EJ, Buchanan J. Hemodialysis for lithium poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD007951.
10. Vodovar D, Beaune S, Langrand J, Vicaut E, Labat L, Mégarbane B. Assessment of extracorporeal treatments in poisoning criteria for the decision of extracorporeal toxin removal in lithium poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(3):560-8.
11. Chan B, Cheng S, Isoardi KZ, Chiew A, Siu E, Shulruf B et al. Effect of age on the severity of chronic lithium poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(11):1023-7.
12. Meneguetti MG, Basile-Filho A, Martins-Filho OA, Auxiliadora-Martins M. Severe arrhythmia after lithium intoxication in a patient with bipolar disorder admitted to the intensive care unit. *Indian J Crit Care Med*. 2012;16(2):109-11.
13. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):666-74.
14. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LC, Gosselin S, Roberts DM. Lithium poisoning. *Intensive Care Med*. 2017;32(4):249-63.
15. Buckley NA, Cheng S, Isoardi K, Chiew AL, Siu W, Vecellio E et al. Haemodialysis for lithium poisoning: Translating EXTRIP recommendations into practical guidelines. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(5):999-1006.