

Çocukluk Çağında Lityum Kullanımının Biyokimyasal Takibi: Laboratuvar Değerlerindeki Değişikliklerin Araştırılması

Biochemical Follow-up of Lithium Use in Childhood: Investigation of Changes in Laboratory Values

İÇ Çağatay Ermiş¹, İÇ Mutlu Muhammed Özbek², İÇ Eren Halaç¹, İÇ Doğa Sevinçok³, İÇ Remzi Oğulcan Çıray⁴, İÇ Nurten Gözde Kamar¹, İÇ Tuncay Küme⁵, İÇ Serkan Turan⁶, İÇ Neslihan İnal¹

¹Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

²Kars Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Kars, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Ağrı Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Ağrı, Türkiye

⁵Mardin Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Mardin, Türkiye

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

⁷Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Bursa, Türkiye

Amaç: Az sayıda çalışma çocuk ve ergenlerde sürdürüm tedavisi lityumun biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisini incelemiştir. Bu çalışma lityumun biyokimyasal parametreler üzerine etkisini incelemeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Herhangi bir psikiyatrik bozukluk nedeniyle lityum tedavisi alan olguların elektronik hasta dosyaları ve terapötik lityum izlemi hastanesinin biyokimya laboratuvarı veri tabanından retrospektif olarak toplanmıştır. Lityum takip süresi 3 aydan daha uzun süreli olan ve lityum kan düzeyi ölçümü iki defadan fazla olan olguların kan lityum düzeyleri ve biyokimyasal parametreleri analize dahil edilmiştir. Hastaların psikiyatrik verileri hasta dosyalarındaki verilerden sağlanmıştır.

Bulgular: Çalışma sonuçları karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında herhangi bir anlamlı değişim olmadığını göstermiştir. Tedavinin 4.-8. ayında beyaz küre ve nötrofil değerleri, normal düzeye düşüşün saptandığı tedavinin 16.-20. aylarındaki düzeylerine göre artmış olarak bulunmuştur. Bu zaman dilimindeki beyaz küre sayısı ve nötrofil değerleri kan lityum düzeyleri ile anlamlı düzeyde pozitif yönlü koreledir. Yine tedavinin 8.-12. aylarındaki kreatinin ve tiroid stimulan hormon düzeyleri kan lityum düzeyleri ile korele bulunmuştur.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız lityumun tedavinin erken evrelerinde laboratuvar parametrelerde değişiklik yapabildiğini göstermiştir. Ancak, iki yıla varan klinik takiplerde, sonuçlar lityumun biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir değişiklik olmaksızın çocuk ve ergen popülasyonda kullanılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, çocuk ve ergen, tanı, farmakolojik tedavi, lityum

Objectives: A small number of studies investigated the effects of lithium on biochemical parameters as maintenance therapy in children and adolescents. This study aimed to examine the effect of lithium on biochemical parameters.

Materials and Methods: Electronic patient files and the follow-up of therapeutic lithium monitoring among patients who received lithium treatment for psychiatric disorders were retrospectively collected from the database of the biochemistry laboratory of the hospital. The blood lithium levels and biochemical findings of the patients receiving lithium treatment for more than 3 months and with a therapeutic drug monitoring more than twice were collected. Data concerning psychiatric disorders of the patients included were obtained from patient files.

Results: Our findings did not suggest any significant changes in liver and kidney functions. At the 4th-8th months of the treatment, white blood cell and neutrophils counts increased compared to those in 16th-20th months of the treatment during which both decreased to normal levels. The white blood cell count and neutrophil doses in this period were significantly correlated with blood lithium levels. Similarly, creatinine and thyroid-stimulating hormone levels at the 8th-12th months of the treatment correlated with blood lithium levels.

Conclusion: Our study results support that lithium might give rise to changes in laboratory parameters in the early stages of treatment. However, during the clinical follow-up up to two years, results have supported that lithium can be used in children and adolescents without any changes in biochemical parameters.

Keywords: Bipolar disorder, children and adolescents, diagnosis, pharmacological treatment, lithium

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Çağatay Ermiş, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Tel.: +90 506 452 39 44 **E-posta:** ermiscagatay@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-8412-8049

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



Giriş

Çocuk ve ergenlerde Bipolar Bozukluk (BB), ruh sağlığı profesyonellerince yoğun araştırmaların yapıldığı bir konudur.¹ Günümüzde birçok çalışma, BB'nin yalnızca yetişkinlikte değil, ergenlikte ve ergenlik öncesi dönemde de başlayabileceği konusunda hemfikir görünmektedir.^{2,3} Literatür incelendiğinde, önceki bir meta-analizde, Amerika Birleşik Devletleri'nde 7-21 yaş arası çocuk ve ergenler grubunda BB prevalansı %1,7 olarak bulunmuş olup,⁴ bu oran başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluğun (BTA-BB) dahil edildiği bazı çalışmalarda ise %6,7'ye kadar artabilmektedir.^{5,6}

İkinci nesil antipsikotikler hem pediatrik hem de erişkin BB'de kullanılabilen farmakolojik ajanlar olmakla birlikte, çocuk ve ergenlerde antipsikotik ajanların olası advers etkileri ve tedavi risklerine yönelik endişeler nedeniyle tartışmalı bir konu olmuştur.⁷⁻⁹ Akut mani tedavisinde erişkinlerle yapılan çalışmalar neticesinde, lityum 12 yaş ve üzeri çocuklarda akut maninin tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onayı alan ilk ilaç olmuştur.¹⁰ Aynı zamanda çocuk ve genç popülasyonda davranım bozukluğu, zihinsel yetersizlik, otizm gibi bozukluklarda görülen agresyon ve iritabilitenin tedavisinde de lityum kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹¹⁻¹³ Dirençli depresyon tedavisinde de, lityum kullanılabilecek ajanlardan biri olarak bildirilmiştir.¹⁴ Ancak çocuk ve genç grubuyla çalışan ruh sağlığı profesyonelleri lityumun bilişsel yan etkilerinin yanı sıra hipotiroidizm ve kronik böbrek yetmezliği gibi uzun dönemde karşılaşılabilecek vital yan etkileri nedeniyle, bu ajanın kullanımı konusunda isteksiz davranabilmektedir.^{15,16}

Kullanımı 19. yüzyılın sonlarına dayanan lityumun, pediatrik yaş grubunda kanıta dayalı doz stratejileri, uzun dönemdeki etkileri ve güvenli kullanımına ilişkin çalışmalar nispeten sınırlı sayıdadır. Diğer bütün tıbbi tedavilerde olduğu gibi, lityum tedavisinde de yan etkiler tolere edilebilir boyutta olmazsa, tedavi tartışmalı hale gelmektedir. Erişkinler ile yapılan çalışmalardan elde edilen veriler göz önünde bulundurulduğunda, genel olarak lityumun iyi tolere edilebilir bir farmakolojik ajan olduğu düşünülmekle birlikte, santral sinir sistemi, dermatolojik, gastrointestinal, üriner, endokrin yan etkileri olabilmektedir.¹⁷ Altı-15 yaş arası 279 çocuk ve ergenin katılımıyla yapılan "The Treatment of Early Age Mania" çalışmasında, akut yan etkiler nedeniyle tedavi kesilme oranı lityum için %27,6 olurken, risperidon ve divalproeks için sırasıyla %21,4 ve %15,4 olarak bildirilmiştir.¹⁸ Yapılan bir başka çalışmada da, BB-I tanısı ile tedavi edilen çocuk ve gençlerde lityum tedavisinin advers etkileri incelenmiştir. Sonuçlar ilk 8 haftada en yaygın görülen advers etkilerin gastrointestinal sistemde (mide bulantısı, bulantı, kusma, ishal), santral sinir sisteminde (tremor, baş dönmesi) ve üriner sistemde (pollaküri) olduğu bildirilmiştir ve bu yan etkilerin lityum dozu ile ilişkisi net belirtilmemiştir.¹⁹ Literatürde lityumun idame tedavisi ile ilgili yan etkilerin, akut tedavi aşamadaki yan etkilere göre daha az tanımlandığı görülmektedir. Goldstein ve ark.⁷ 41 çocuk ve genç ile yaptığı bir çalışmada, 1 meq/L lityum düzeyi ile 15 hafta takip edilen hastalarda, serum tirotropin düzeylerinde ortalama

0,9 mIU/L düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca birkaç hastada tiroit değerlerinde kayda değer değişiklikler olmasına rağmen, çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde tiroit bezi ile ilgili advers bir etkinin görülmediği bildirilmiştir.²⁰ Aynı çalışmada, kreatinin klirensinde hiçbir değişiklik bulunmadığı ve vücut kitle endeksindeki değişikliklerin de klinik açıdan belirgin düzeyde olmadığı, dahil edilen hastaların yaklaşık %10'unda ise akne yakınmalarının arttığı ifade edilmiştir.²⁰

BB'nin akut döneminde lityum tedavisinin yan etkileri ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen, özellikle idame lityum tedavisinin yan etkileri ile ilgili verilerin kısıtlı olduğu görülmektedir. Bu çalışmamızda BB, majör depresif bozukluk veya agresyon/irritabilite nedeniyle lityum kullanan çocuk ve ergen olgularda tiroit, karaciğer böbrek fonksiyonları, hematolojik parametreler gibi bazı önemli vital etkilerin geriye dönük incelenmesi ve idame tedavinin advers etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Buna ek olarak, çocuk ve ergen psikiyatri alanındaki lityum konusundaki mevcut çekinceler ve güncel araştırma ve kılavuzların antipsikotik ilaçlar üzerine yoğunlaştığı düşünüldüğünde; çalışmamızdaki verilerin, lityum tedavisinin güvenliğini daha iyi anlama bakımından objektif biyokimyasal parametreler içermesi vasıtasıyla güncel literatüre katkı sunması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Verilerin Toplanması

Çalışmamıza, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Onayı alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Başhekimliği'nden izin alınarak, 2011 Ocak - 2019 Aralık tarihleri arasındaki 9 yıllık süre boyunca terapötik lityum izlemi (TLİ) yapılan olgular dahil edilmiştir. Lityum takip süresi 3 aydan kısa süreli olan ve lityum kan düzeyi ölçümü iki defadan az olan olgular tedavinin kısa süreli etkilerini yansıtmaması nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır.^{19,20} Toplam 57 elektronik hasta dosyasına ulaşılmıştır. Ulaşılan dosyalardan dördü (%7,0) araştırmacılar tarafından belirlenen zaman aralığının öncesinde olması ve bundan dolayı laboratuvar verilerine ulaşılamaması nedeniyle dışlanmıştır. On yedi hastanın (%29,8) sadece bir defa lityum düzey ölçümü bulunması nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir. Benzer şekilde, 12 hasta (%21,1), üç aydan daha kısa süreli takibi bulunması nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Katılımcıların dosyaları geriye doğru incelenmiş, belli zaman aralıklarındaki kan lityum düzeyi, hemogram ve biyokimya verileri analizlere dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan 18 (%75,0) kişi bipolar spektrum bozuklukları nedeniyle lityum tedavisi kullanmıştır. Primer tanıları otizm spektrum bozukluğu (n=1), zihinsel yetersizlik (n=1) ve yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu (n=1) olan üç olguya, primer bozukluğa eşlik eden ve antipsikotik ilaçlara yanıt vermeyen irritabilite yakınması nedeniyle lityum tedavisi düzenlenmiştir. Benzer şekilde, primer klinik tanıları şizofreni (n=1), şizoaffektif bozukluk manik tip (n=1) ve majör depresif bozukluk (n=1) olan üç olguya, eşlik eden duygudurum

yakınmalarının tedavisi amacıyla duygudurum düzenleyici tedavi olarak lityum tedavisi başlanmıştır.

Veri analizi yapılmadan önce eksik veriler göz önünde bulundurularak tekrarlayan ölçümlere dahil edilecek zaman dilimleri araştırmacılar tarafından belirlenmiştir. Biyokimyasal testlerde yapılacak tekrarlayan ölçümlerde kullanılacak zaman dilimleri 8.-12. ay (9. ay) ve 16-20. ay (18. ay) olarak belirlenmiştir. Hemogram değerleri için 4.-8. ay (6. ay) ve 16-20. ay (18. ay) değerleri tekrarlayan ölçümlerle yapılacak analizlere dahil edilmiştir. Lityum düzeyleri için ise 9.-12. ay ve 18.-24. ay değerleri başlangıç ölçümleri ile birlikte analize dahil edilmiştir.

Elektronik hasta dosyalarındaki ve laboratuvar sistem kayıtlarındaki biyokimyasal ölçümler [karaciğer enzim düzeyleri, kan üre değeri, üre, kreatinin, tiroit stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), kan hücreleri sayım düzeyleri] eş zamanlı TLİ ile birlikte kaydedilmiştir. Lityumun diğer sistemler üzerine (örneğin; gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi vb.) olan etkileri değerlendirmeye alınmamıştır. Olguların klinik izlemleri, takip edildikleri psikiyatrik tanılar ve lityum tedavisiyle eş zamanlı olarak kullandıkları psikiyatrik ilaçları ayrıca kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak bildirilmiştir. Kategorik değişkenler olgu sayıları ve yüzdelere olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım Shapiro-Wilk testi kullanılarak test edilmiştir. Yapılan analizlerde küresellik varsayımı sağlanmış olup 6., 9., ve 18. ay kan düzeylerine dair sonuçlar arasındaki farklılıklar test edilirken tek yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA testi uygulanmıştır. Anlamli farklılık gösteren sonuçların post-hoc analizleri için bağımlı örneklemelerde Student's t-testi kullanılmıştır. Açıklanan varyans Wilks-Lambda değeri ile ifade edilmiştir. İki grup arasında anlamlı farklılık olduğu durumlarda etki büyüklüğü (Cohen d) hesaplanmıştır. Son olarak, TLİ ve kan TSH, kreatinin ve hemogram değerleri arasındaki Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde iki yönlü p değeri <0,05 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences Versiyon 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Araştırmaya lityum tedavisi alan 6-18 yaş arasında 24 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Lityum tedavisi alan olgulardan 15'i (%62,5) bir yıllık ve 10'u (%41,7) iki yıllık takip süresini tamamlamıştır. Çalışmadaki olguların ortalama izlem aralığı 2,1 ay olarak bulunmuştur. Tedavi sırasında iki yıllık takip süresini tamamlayamayan 14 olgudan 10'u (%71,4) izlemiden çıkmıştır. Üç kişinin lityum tedavisi (%21,4) faydalanım yokluğu nedeniyle takip eden klinisyenlerce başka psikotrop ilaçlarla değiştirilmiştir. Bir olgu ise (%7,1) ilaç reddi nedeniyle psikiyatrik tedaviyi sürdürmemiştir. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş, cinsiyet, hastalık karakteristikleri, tanı ve kullandıkları ilaçlar ile ilgili bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir. Katılımcıların yaş ortalamasının 15,0 (±2,3) yıl olduğu, örneklemin %37,5'inin

kız cinsiyette olduğu saptanmıştır. Katılımcılar psikiyatrik bozukluklar açısından incelendiğinde sıklıkla açından ilk sırada BB (%75,0) yer almaktadır. Bu tanıyı sırasıyla dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (%33,3), zihinsel yetersizlik (%12,5) ve psikotik bozukluklar (%12,5) takip etmektedir. Olguların lityum tedavisi ile eş zamanlı aldıkları tedaviler incelendiğinde, %54,2'sinde aripirazol, %29,2'sinde ise risperidon kullanıldığı; duygudurum dengeleyici olarak en sık valproatin (%33,3) tercih edildiği saptanmıştır. Dört olguya (%16,7) ise lityum kullanımını takiben levotiroksin tedavisi başlanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen ve lityum tedavisi alan çocuk ve ergenlerin titrasyonun yapıldığı ilk ölçüm değerleri, 9.-12. aylar arasındaki ve 18.-24. aylar arasındaki dosyalarındaki ilk değerler tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizine dahil edilmiştir. Her üç zaman aralığındaki lityum kan düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (lityum ilk ölçüm=0,72±0,30 mmol/L, 9. ay=0,75±0,28 mmol/L, 16. ay=0,60±0,20 mmol/L, F=1,8, df=2, p=0,19) (Tablo 2). Öte yandan, tekrarlayan TSH ölçümlerinde anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır (TSH ilk ölçüm= 4,7±1,9 m(IU)/L, 8. ay=3,3±2,3 m(IU)/L, 16. ay=2,7±1,4 m(IU)/L, df=2, F=4,5, p=0,04). Post-hoc analizlerde TSH düzeylerinin ilk ölçüm zamanında 8.-12. aylara göre daha yüksek olduğu, 8.-12. aylar ile 16.-20. aylar arasında ise anlamlı düzeyde farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Ek olarak, örneklemin böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri her üç zaman aralığı arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Katılımcıların her üç zaman aralığında hemogram değerleri bağımlı gruplarda t-testi ile analiz edilmiştir. Beyaz küre, nötrofil sayısı ve hematokrit değerlerinin 4.-8. aylarda, 16.-20. aylara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, beyaz küre sayısı için 10,06±3,79 10³/μL'ye karşı 7,59±2,65 10³/μL, t=4,9, df=6, p<0,01; nötrofil sayısı için, 6,75±3,26 10³/μL'ye karşı 4,50±1,94 10³/μL, t=2,9, df=6, p=0,03 ve hematokrit yüzdesi için, 39,4±2,9'a karşı 36,3±2,8, t=3,3, df=6, p=0,02).

Lityum kullanan olguların kan biyokimya ölçümleri, hemogram değerleri ve eş zamanlı kan lityum düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile incelenmiştir (Tablo 3). Analizler sonucunda yalnızca 8.-12. aylardaki kan lityum seviyesi ile kreatinin ve TSH değerleri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiş (sırasıyla, n=10, r=0.79, p=0.01 ve n=13, r=0.62 p=0.02), diğer zaman aralıklarında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte, 4.-8. aylar arasındaki beyaz küre ve nötrofil sayısı kan lityum düzeyi ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (sırasıyla; r=0.66, p=0.02 ve r=0.64, p=0.02).

Tartışma

Çalışmamızda çocuk ve ergen yaş grubunda lityum kullanan olguların idame tedavilerinin, tiroit, karaciğer böbrek fonksiyonları ve hematolojik parametreler gibi bazı önemli laboratuvar parametreleri üzerindeki etkilerinin geriye dönük olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Lityumun Tiroit Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Lityum, psikotrop ilaçlar içerisinde, tiroit işlevlerini en sık etkileyen ilaç olarak nitelendirilmektedir.^{21,22} Kullanıma

girdikten sonra bu konudaki klinik ve deneysel çalışmalar artmış olup, en sık görülen tiroit bezi yan etkileri guatr, subklinik ya da klinik hipotiroidizm, nadiren de hipertiroidi olarak belirtilmiştir.^{21,23} Lityumun cAMP etkinliğini azalttığı ve TSH etkinliğini baskıladığı, TSH etkinliğindeki bu değişiklikler sonucunda T3 ve T4 salınımında azalma meydana geldiği, HPT eksenindeki homeostazın sağlanması amacıyla tiroid hormon düzeylerindeki azalmaya yanıt olarak TSH salınımının uyarıldığı düşünülmektedir.^{24,25} Alan yazın incelendiğinde, lityum tedavisi alan olgularda, lityuma bağlı hipotiroidizm görülme olasılığının, lityum kullanımı süresiyle birlikte arttığı görülmektedir.^{22,23} Bunun yanı sıra lityum kullanımına sekonder tiroit fonksiyon değişikliklerinin tedavi süresi ile ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada ise hem tedavinin çok erken dönemlerinde (ilk 4 hafta gibi) hem de uzun süre lityum kullanımı ile TSH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.²⁶ Lityum tedavisi alan hastaların tedavilerinin herhangi bir döneminde klinik olarak hipotiroidi saptandığında, lityum tedavisini kesmek yerine uygun dozda tiroksin ile tedaviye başlanması ve tiroid fonksiyonlarının yakın takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir.²⁷ Çalışmamıza katılan olguların takipleri sürecinde guatr görülmemiş olsa da, düzenli TSH ölçümü yapılan hastalardan dördünün hipotiroidizm nedeniyle levotiroksin kullandığı görülmüştür. Takipte saptanan TSH düşüşünün lityumu takiben başlayan levotiroksin tedavisi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın sonuçları da levotiroksin kullanımının, çocuk ve ergenlerde lityuma bağlı artmış TSH düzeylerini normalleştirdiğini desteklemektedir. Genel olarak sonuçlar, tiroit bezi patolojileri yönünden lityumun çocuk ve ergenlerde 20 aylık dönem boyunca nispeten güvenilir bir ajan olarak kullanılabileceğini ve klinik hipotiroidi gelişen olgularda, ilaç değişimi öncesi levotiroksin tedavisinin eklenmesinin uygun bir yaklaşım olacağını desteklemektedir.

Lityumun Hematopoetik Sistem Üzerine Etkisi

Çalışma sonuçları lityum kullanımının hematopoetik sistem üzerine de düzenleyici bazı etkileri olduğunu göstermektedir. Önceki veriler, lityum kullanımının kemik iliğinde, granülosit koloni stimulan faktörü (G-CSF) artırdığını, nötrofil miktarında artış yaptığını ve periferik kanda nötrofil sayısını artırdığını desteklemektedir.²⁸ Benzer şekilde, önceki yıllarda lityumun bu etkileri, sitotoksik ajanlarla gelişen nötropeni durumlarında alternatif bir tedavi seçeneği olarak görülmesine yol açmıştır.²⁹ Ayrıca alan yazında lityum kullanımının plateletler üzerindeki etkisine dair çelişkili veriler bulunmaktadır.³⁰ Çalışmamıza dahil edilen olguların yapılan tetkiklerinde kan parametrelerinde 4-8 aylık dönemde nötrofil ve beyaz küre artışı saptanmıştır. Olguların daha sonraki takiplerinde ise laboratuvar değerlerinin düşüş eğilimi gösterdiği görülmektedir. Bu veriler, lityumun çocuk ve ergenlerde, kan parametrelerinde önemli bir bozulma olmadan idame tedavide kullanılabileceğini desteklemektedir.

Lityumun Karaciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Lityum ve hepatotoksisite ile ilgili geniş örneklemli çalışmalar bulunmamakla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerini yükseltebileceği ya da karaciğer hücre zarlarında

değişiklikler yapması sonucu bu enzimlerin sentezini azaltarak serum düzeylerini düşürebileceği gibi birbirine zıt bulgular saptanmıştır.³¹ Karaciğer fonksiyon testlerinin anlamlı olarak yükseldiğini kabul etmek için, referans düzeyin 2 katından daha fazla yükselme olması gerekmektedir.³² Çalışmamızın bulguları incelendiğinde olguların takiplerde AST ve ALT düzeylerinde anlamlı değişimlerin olmadığı görülmektedir. Karaciğerden metabolize olmaması nedeniyle, lityum kullanımında böbrek fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olduğu, karaciğer fonksiyon testleri üzerinde daha güvenli bir profil çizdiği düşünülmüştür.

Lityumun Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Lityumun özellikle böbrek işlevleri üzerine etkisi önem taşımaktadır. Alan yazın incelendiğinde hastaların yaklaşık %20'sinde lityum kullanımı sonrası ortaya çıkan poliüri ve tübüler hasar bildirilmektedir.³³ Lityum kullanımı ile gelişen böbrek hasarını saptamak için yapılan geniş örneklemli bir çalışmada 15 yıldan uzun süre lityum kullananlarda renal hasarın %0,5-1,2 oranında olduğu ifade edilmiştir.³³ Nefrojenik yan etkilerin kısa ve orta dönemde genellikle geriye dönüşümlü olduğu, ancak 15 yıldan uzun süren tedavilerde kalıcı hale geldiği gösterilmiştir.^{34,35} Alan yazın incelendiğinde lityumun glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açabileceği, ancak etki büyüklüğünün net olmadığı bildirilmektedir.³³ Lityum kullanımına bağlı gelişen nefropatide en önemli faktörün, lityum kullanım süresi olduğu ifade edilmektedir.³³ Çalışmamıza dahil edilen olguların ortalama lityum kullanımı daha kısa olup, hastaların tekrarlayan kreatinin ölçümlerinde anlamlı değişim saptanmamıştır. Bu bulgu nefrojenik yan etkilerin daha uzun dönemde görülebileceği yönündeki alan yazın bilgisi ile uyumludur. Bunun yanı sıra kısa-orta dönemde, çocuk ve gençler için, lityumun böbrek fonksiyonları açısından tolere edilebilir bir ajan olduğu, ancak uzun dönem kullanımı planlanan hastalarda böbrek fonksiyon testlerinin yakından takip edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Birinci olarak hastaların vital değerleri ve kan lityum ölçümleri geriye dönük incelenmiştir. Bu sebeple, hastaların tamamına ait tüm verilere ulaşılamamıştır. İkinci olarak, verilerine ulaşılabilen olgular tekrarlayan ölçümlerle değerlendirilmiş olup, en uzun gözlem süresi yaklaşık 2 yıl olmuştur. Lityumun uzun dönem etkilerini yansıtmak için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Üçüncü olarak, hastaların komorbid tıbbi ve psikiyatrik hastalıkları nedeniyle aldıkları ek tedavilerin metabolik ve hematolojik etkileri, örneklem küçüklüğü nedeniyle alt analizlerle değerlendirilememiştir. Yine çalışmamızda lityum kullanımına uyum incelenememiştir. Belirli bir kan düzeyinin üzerinde ilacın ne kadar süre kullanıldığı bilinmediğinden bu durum metabolik parametreleri etkileyebilir. Ayrıca boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi metabolik değerler üzerine etkisi olabilecek bazı değişkenler de benzer şekilde değerlendirilememiştir.

Sonuç

Çalışma sonuçlarımız genel olarak tedavinin birinci ayındaki TSH ve 4. ayındaki lökosit değerlerinin artmış olduğunu, ancak takipte bu değerlerin referans aralığa gerilediğini desteklemektedir. İkinci olarak, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinde tedavi sürecinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Üçüncü olarak, TSH ve kreatinin değerleri tedavinin 1. yılında lityum kan düzeyleri ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Çalışmamızda çocuk ve ergenlerdeki lityum kullanımının izleminde, tiroit, karaciğer böbrek fonksiyonları, hematolojik parametrelerde belirgin bozulma saptanmamış olup, çalışmamız lityumun çocuk ve ergenlerde güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini desteklemektedir. Öte yandan çocuk ve ergenlerde lityum kullanımı ile ilgili daha geniş örneklemli ve uzunlamasına çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 20.10.2020 karar no: 2020/02-37).

Hasta Onayı: Çalışmanın tasarımı nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ç.E., M.M.Ö., N.E., Dizayn: Ç.E., R.O.Ç., D.S., Veri Toplama veya İşleme: N.G.K., E.H., T.K., M.M.Ö., Analiz veya Yorumlama: Ç.E., M.M.Ö., N.E., S.T., Literatür Arama: D.S., R.O.Ç., Yazan: Ç.E., M.M.Ö., N.E., S.T.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada yazarların çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek alınmadı.

Kaynaklar

- Carlson GA, Glovinsky I. The concept of bipolar disorder in children: a history of the bipolar controversy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009;18:257-71.
- Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE Jr, McElroy SL, Altshuler LL, Frye MA, Luckenbaugh DA, Rowe M, Grunze H, Suppes T, Nolen WA. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:864-72.
- Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:894-921.
- Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1250-6.
- Kessler RC, Avenevoli S, Green J, Gruber MJ, Guyer M, He Y, Jin R, Kaufman J, Sampson NA, Zaslavsky AM, Merikangas KR. National comorbidity survey replication adolescent supplement (NCS-A): III. Concordance of DSM-IV/CIDI diagnoses with clinical reassessments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:386-99.
- Lewinshon PM, Kleim DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: Prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1995;34:454-63.
- Goldstein BI, Birmaher B, Carlson GA, DelBello MP, Findling RL, Fristad M, Kowatch RA, Miklowitz DJ, Nery FG, Perez-Algorta G, Van Meter A, Zeni CP, Correll CU, Kim HW, Wozniak J, Chang KD, Hillegers M, Youngstrom EA. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord.* 2017;19:524-43.
- Singh MK, Ketter T, Chang KD. Distinguishing bipolar disorder from other psychiatric disorders in children. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16:516.
- Schneider C, Taylor D, Zalsman G, Frangou S, Kyriakopoulos M. Antipsychotics use in children and adolescents: An on-going challenge in clinical practice. *J Psychopharmacol.* 2014;28:615-23.
- Sani G, Perugi G, Tondo L. Treatment of Bipolar Disorder in a Lifetime Perspective: Is Lithium Still the Best Choice? *Clin Drug Investig.* 2017;37:713-27.
- Masi G, Milone A, Manfredi A, Pari C, Paziente A, Millepiedi S. Effectiveness of lithium in children and adolescents with conduct disorder: a retrospective naturalistic study. *CNS Drugs.* 2009;23:59-69.
- Craft M, Ismail IA, Krishnamurti D, Mathews J, Regan A, Seth RV, North PM. Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients. A double-blind trial. *Br J Psychiatry.* 1987;150:685-9.
- Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, Cater J, Campbell M. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:649-54.
- DeFilippis M, Wagner KD. Management of treatment-resistant depression in children and adolescents. *Paediatr Drugs.* 2014;16:353-61.
- Findling RL. Safety and tolerability of bipolar disorder treatment in youth. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:e44.
- McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:721-8.
- Grant B, Salpekar JA. Using Lithium in Children and Adolescents with Bipolar Disorder: Efficacy, Tolerability, and Practical Considerations. *Paediatr Drugs.* 2018;20:303-14.
- Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, Axelson DA, Bolhofner K, Robb A, Wolf DV, Riddle MA, Birmaher B, Nusrat N, Ryan ND, Vitiello B, Tillman R, Lavori P. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:515-28.
- Findling RL, Robb A, McNamara NK, Pavuluri MN, Kafantaris V, Scheffer R, Frazier JA, Rynn M, DelBello M, Kowatch RA, Rowles BM, Lingler J, Martz K, Anand R, Clemons TE, Taylor-Zapata P. Lithium in the Acute Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatrics.* 2015;136:885-94.
- Findling RL, Kafantaris V, Pavuluri M, McNamara NK, Frazier JA, Sikich L, Kowatch R, Rowles BM, Clemons TE, Taylor-Zapata P. Post-acute effectiveness of lithium in pediatric bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23:80-90.
- Shimizu M, Hirokawa M, Manabe T, Shimoizuma K, Sonoo H, Harada T. Lithium associated autoimmune thyroiditis. *J Clin Pathol.* 1997;50:172-4.
- Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:249-55.
- Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry.* 1999;175:336-9.

24. Friedman E, Hoau-Yan-Wang, Levinson D, Connell TA, Singh H. Altered platelet protein kinase C activity in bipolar affective disorder, manic episode. *Biol Psychiatry*. 1993;33:520-5.
25. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci*. 1999;24:227-33.
26. Eşel E, Sofuoğlu S, Gönül AS, Turan MT, Baştürk M, Tutuş A, Köse K. Bipolar hastalarda kısa ve uzun süreli lityum tedavisinin tiroid hormonları üzerine etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2001;12:195-201.
27. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2006;20:347-55.
28. Oliveira JL, Silva Júnior GB, Abreu KL, Rocha Nde A, Franco LF, Araújo SM, Daher Ede F. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010;56:600-6.
29. Focosi D, Azzarà A, Kast RE, Carulli G, Petrini M. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol*. 2009;85:20-8.
30. Oyesanmi O, Kunkel EJ, Monti DA, Field HL. Hematologic side effects of psychotropics. *Psychosomatics*. 1999;40:414-21.
31. Ahmad M, Elnakady Y, Farooq M, Wadaan M. Lithium induced toxicity in rats: blood serum chemistry, antioxidative enzymes in red blood cells and histopathological studies. *Biol Pharm Bull*. 2011;34:272-7.
32. Chadha VD, Bhalla P, Dhawan D. Uptake and retention of ⁶⁵Zn in lithium-treated rat liver: role of zinc. *Dig Liver Dis*. 2010;42:446-50.
33. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis*. 1987;10:329-45.
34. Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:850-6.
35. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathé AA, Sjödin I. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:1250-4.