

Lityumun Kırk Yıldır Sorunsuz Kullanımı: Olgu Sunumu

Ahmet Ünal¹, Ümit Sertan Çöpoğlu², Feridun Bülbül¹, Osman Vırt¹, Haluk Asuman Savaş¹

ÖZET:

Lityumun kırk yıldır sorunsuz kullanımı: Olgu sunumu

Lityumun psikiyatride adından söz ettirmeye başlaması ilk defa 1949 yılında John Cade'nin lityumu manik hastalarda denemesinin başarılı olması sonucudur. Daha sonra yapılan klinik çalışmalarda iki uçlu bozukluğun (İUB) koruyucu tedavisi ve manide lityumun etkinliği gösterilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) lityuma mani tedavisi için 1970'de, maniye önlemede idame tedavi olarak 1974'de onay vermiştir. Lityum son tedavi kılavuzlarında akut manide, İUB idame ve İUB depresif dönem tedavilerinde halen birinci sıra tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır. Geniş kullanım alanına rağmen lityum dar bir tedavi aralığına sahiptir ve bununla ilişkili olarak birçok ciddi akut ve süregelen yan etki oluşabilmektedir. Nörolojik, endokrin, renal, dermatolojik, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler değişik şiddette etkilenebilmektedir. Lityum zehirlenmesi durumu ise nörolojik sekelle, hatta ölüme sonuçlanabilmektedir.

Bu yazıda ilaç yan etkisi olmadan sorunsuz bir şekilde kırk yıldır lityum ile tedavi edilen, yapılan laboratuvar ve görüntüleme incelemelerinde de herhangi bir anormallik saptanmayan bir İUB hastası sunulacaktır.

Anahtar sözcükler: iki uçlu bozukluk, tedavi, lityum

Journal of Mood Disorders 2013;3(2):70-3

ABSTRACT:

The usage of lithium for forty years without problem: a case report

Lithium's first rise in psychiatry was in 1949 when John Cade tried lithium in manic patients successfully. Clinical research which conducted later on, showed the lithium's effectivity in maintenance treatment of bipolar disorder (BD) and mania. On the other hand, U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved lithium for mania treatment in 1970, and for maintenance treatment against mania in 1974. Lithium still keeps its importance as the first line treatment option in acute mania, maintenance treatment, and depressive episode of BD. However, despite this wide usage area, lithium has a narrow therapeutic index and as a result of this, a lot of serious acute and chronic side effects may occur. Neurologic, endocrine, renal, dermatologic, and gastrointestinal, and cardiovascular systems may be affected in different severities. Lithium intoxication may result in neurological sequela, even in death.

In this article, a BD patient who has been treated with lithium for forty years without side effects, and who has been found to be normal in lab and monitoring examination will be reported.

Key words: bipolar disorder, treatment, lithium

Journal of Mood Disorders 2013;3(2):70-3

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep-Türkiye

²Ceylanpınar Devlet Hastanesi, Şanlıurfa-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Ahmet Ünal, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep-Türkiye

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

Kabul tarihi / Date of acceptance: 1 Mart 2013 / March 1, 2013

Bağıntı beyanı:

A.Ü., Ü.S.Ç., F.B., O.V., H.A.S.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

A.Ü., Ü.S.Ç., F.B., O.V., H.A.S.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Alkali bir metal olan lityumun psikiyatride adından söz ettirmeye başlaması John Cade'nin lityumun maniye tedavi edici etkisini keşfiyledir (1). Manik hastaların idrar örneklerinin domuzlarda zehir etkisi gösterdiğini gözleyen Cade, bu zehirlenmenin muhtemelen ürik asitten kaynaklandığı şeklindeki hipotezini ortaya attı. Hipotezini test edebilmek için idrara lityum karbonat ekleyerek ürik asitin çözünürlüğünü artırdı ve bu uygulamadan sonra zehirlenmede anlamlı bir azalma gözlemlendi. Sonraki aşamada lityumun insanlardaki etkisini araştırma riskini göze aldı ve önce kendi üzerinde deneyerek lityumun insanlarda zararlı bir etkisinin olmadığı-

nı gösterdi. 1949'da lityumun manik hastalarda sakinleştirici etkisinin olduğunu belirledi (2). Cade'den sonra yapılan klinik çalışmalarda manide ve iki uçlu bozukluğun (İUB) koruyucu tedavisinde lityumun etkinliği gösterilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi lityuma 1970 yılında akut mani tedavisinde, 1974 yılında maniye önlemede idame tedavi olarak onay vermiştir (3). Lityum son tedavi kılavuzlarında akut manide, İUB idame ve İUB depresif dönem tedavilerinde halen birinci sıra tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır (4,5). Geniş kullanım alanına rağmen lityum dar bir tedavi aralığına sahiptir ve bununla ilişkili olarak birçok ciddi akut ve süregelen yan etki oluşabilmektedir (6). Nörolojik, endokrin, renal, dermatolojik, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler değişik şid-

dette etkilenebilmektedir. Lityum zehirlenmesi durumu ise nörolojik sekelle, hatta ölümle sonuçlanabilmektedir (3,5,7,8).

Etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekle birlikte lityumun ikinci haberci sistemi üzerinden fosfotidil inositol sisteminde G proteinlerini düzenlediği, inositol monofosfat adlı bir enzimin engelleyicisi olduğu, protein kinaz C ve glikojen sentetaz 3'ü engelleyerek büyüme etmenlerini ve nöronal plastisite için gen ekspresyonunu düzenleyici etkisinin olduğu düşünülmektedir (7).

Bu yazıda ilaç yan etkisi olmadan sorunsuz bir şekilde kırk yıldır lityum ile tedavi edilen, yapılan laboratuvar ve görüntüleme incelemelerinde de herhangi bir anormallik saptanmayan bir iki uçlu bozukluk hastası sunulacaktır.

OLGU

63 yaşında, evli, 4 çocuklu, üniversite mezunu, serbest meslek sahibi erkek hasta. 1968 yılında “öz güvende artış, uykusuzluk, çok konuşma, fazla hareketlilik, sinirlilik, aşırı para harcama isteği ve cinsel istekte artış” şikayetleri ile başvurduğu bir ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından adlarını hatırlayamadığı birkaç ilaç başlanmış. Tedavinin ilk 20 gününde ilaç tedavisi ile birlikte günlük elektrokonvulsif tedavi uygulanmış. İlk tedaviye başladıktan beş ay sonra ve 1972 yılında üniversitede okurken şikayetleri tekrarlayınca iki defa yatarak tedavi gören hastaya ikinci yatışında klorpromazin tablet 100 mg/gün ve lityum kapsül 1200 mg/gün başlanmış. O dönemde lityum kan düzeyini inceleyebilen hastane sayısının az olduğunu ifade eden olgumuz, lityum kan düzeyi ölçümlerini Fransız Hastanesi'nde yaptırıyormuş. 1979'da ve 1983'te iki kez uykusuzlukla başlayan manik dönemleri olmuş ve yine yatarak tedavi görmüş. Lityum kullandığı zaman çocuk sahibi olamadığını düşünerek çocuk istediği dönemlerde (her çocukta yaklaşık 3 ay) ve askerliği süresince (1978-79) ilacı elde edemediği için tedaviyi kesmiş. Belirtilen dönemler dışında 1972 yılından beri lityumu düzenli olarak kullanmış. Türkiye'de lityumu bulamadığı zamanlarda (1983-1984) yurt dışından elde ediyormuş. 1972'den bu yana 3 veya 6 ayda bir kontrollere giderek, kontrollere gidemediği zaman ise hekimi ile telefonla görüşerek tedavisini sürdürmüştü. Yukarıda söz edilen hastalık dönemleri dışında herhangi bir şikayeti olmamış ve mesleğini de rahatlıkla sürdürüyormuş. Halen lityumu 900 mg/gün ve klorpromazini 100 mg/gün dozlarında kullanmaya devam ediyordu.

Kontrol amaçlı polikliniğimize başvuran ve herhangi bir şikayet tariflemeyen olgunun fiziksel ve ruhsal muayenesi yapılarak laboratuvar tetkikleri istendi. Ruhsal durum muayenesinde psikomotor aktivitesi, konuşma miktarı, düşünce içeriği normal, duygulanımı olağan, duygudurumu ötimikti. Psikotik bulgu ve bilişsel bozukluk belirtisi yoktu. Hastalığına karşı içgörüsü tamdı. Eşlik eden ruhsal ve fiziksel hastalık saptanmadı. İntihar girişimi öyküsü, alkol ve madde kullanımı öyküsü ve ailede İUB öyküsü yoktu. Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) puanı 1, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) puanı 0 ve Klinik Global İzlenim-Şiddet puanı (KGİ-Ş) 1 (normal, hastalık belirtisi yok) olarak saptanan olgu iyileşmede İUB Tip 1 olarak değerlendirildi. Fiziksel muayenede herhangi bir anormallik saptanmadı. Nörolojik muayenesinde taraf veren bir bulgusu mevcut değildi, tremor gözlenmedi. Hastanın vital bulguları stabildi (TA 110/70 mm Hg; solunum 12/dk; ateş 36.8 C; nabız 80/dk). Akneiform döküntü, ekfoliyatif dermatit, psöriyazis gibi dermatolojik poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, ishal gibi üriner ve gastroenterolojik belirti ve bulgular saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit (WBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) değerleri, bazı biyokimyasal değerler ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı (Lökosit 9.2 mm³; Hemoglobin 16.4 g/dL; Hematokrit 47.4 %; Albumin 4.43 g/dL; Total protein 7.75 g/dL; AST 17 U/L; ALT 11 U/L; Kalsiyum 9.1 mg/dL; Sodyum 138 mmol/L; Potasyum 4.59 mmol/L; Total kolesterol 202 mg/dL; HDL kolesterol 29 mg/dL; LDL kolesterol 134 mg/dL; Magnezyum 2.22 mg/dL; Ürik Asit 7.5 mg/dL; Kreatinin 0,96 mg/dL; Kreatin klirensi 102 mL/dk; İdrar dansitesi 1011 ve Lityum 0.66 mmol/L).

Tiroid ve paratiroid hormon düzeyleri, antitiroglobulin antikorları, antitiroid peroksidad ve tiroid ultrasonografisi dahiliye ve nükleer tıp konsültasyonları ile normal olarak değerlendirildi (Serbest T3 3.01 pg/mL; Serbest T4 1.02 ng/dL; TSH 1.86 µIU/mL; Parathormon 100.2 pg/mL). Testosteron düzeyi 275 ng/dL idi. Hastanın EKG'sinde de herhangi bir patoloji saptanmadı. Tedavi ile ilişkili bir kilo alımı yoktu ve vücut kitle indeksi (VKİ) 27.44'tü.

TARTIŞMA

Lityum kullanımı sırasında hastaların yaklaşık %20'sinde hiçbir yan etki görülmezken, diğerlerinde istenmeyen bazı yan etkiler görülebilmektedir. Hastaların üçte biri veya daha fazlası lityumu yetersiz tahammül etmektedir (3,9). Tremor, yorgunluk hali, ishal, poliüri, kusma, baş ağrısı, bulantı ve

kusma lityumun yaygın görülen fakat genelde kısa sürede düzelebilen yan etkileridir. İUB'de uzun dönem lityum kullanımında zamanla süregelen yan etkilerin ortaya çıktığı bildirilmektedir (5).

Lityumun uzun süre kullanımında nefropati oranının arttığı (10) özellikle glomerüler filtrasyon hızının azaldığı belirtilmektedir (11). Poliüri ve polidipsi şeklinde kendini belli eden lityumun tetiklediği nefrojenik diabetes insipitus uzun dönem lityum ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unu etkilemektedir (12). Hipotiroidi, nadiren hipertiroidi ve hiperparatiroidi şeklinde endokrin yan etkiler de gözlemlenmektedir (8,14). Lityum sinus nodu işlev bozukluğuna neden olup senkoplara, ayrıca elektrokardiogramda T dalgası değişikliklerine neden olabilmektedir (15). Uzun süre lityum kullanımı genellikle dikkate değer kilo alımı ile sonuçlanır (5,14). Bulantı, iştahsızlık, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler; akne, psöriazis, deri döküntüleri ve nadiren saç dökülmesi gibi dermatolojik yan etkiler de lityum kullanımı olanlarda bildirilmiştir (5,14).

Olgumuz 40 yıldan beri sorunsuz bir şekilde lityum kullanmaktaydı. Literatürde böyle uzun süre kullanıma dair herhangi bir veriye rastlamadık. Kalelioğlu ve ark.nın geriye dönük kesitsel dosya tarama çalışması daha kısa süreli olmakla birlikte bu çalışmada, üç yıl süreyle lityum kullanan 65 hasta değerlendirilmiş ve uzun dönem lityum tekli tedavisi alan İUB hastalarında ortalama böbrek ve karaciğer işlevlerinin genel olarak normal sınırlarda seyrettiği belirtilmiştir (13).

Lityumun birçok sistemi etkileyen, değişik sıklık ve şiddetteki yan etkileri bazı çalışmalarda ve olgu sunumlarında belirtilmektedir. Ancak sunumunu yaptığımız olgunun klinik muayenesinde ve laboratuvar incelemelerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Böbrek fonksiyonları, tiroid, paratiroid incelemesi, EKG ve hematolojik göstergeler normal olarak değerlendirildi.

Sunulan olgu, lityum ve klorpromazin tedavisine devam ettiği sıradaki infertilitenin nedeninin ilaçlar olabileceğini düşünerek kısa süreli ilaçlarını kesmiş ve sonrasında çocuk sahibi olmuş. İnfertilite nedeni ile muayene olmamış ve herhangi bir tetkik yaptırmamış. Lityumun reproduktif sistemde zehirli etkileri olduğu ve fertilitiyi azalttığı, klorpromazinin

de sperm hareketliliğini baskıladığı bazı hayvan çalışmaları belirlenmiştir (16-18). Levin RM ve ark. nın in vitro çalışmaları ise lityum maruziyetinin spermelerin yaşayabilirliğini azalttığı, sperm hareketliliği ve sayısını etkilemediği, klorpromazinin de sperm hareketliliğini güçlü bir şekilde engellediği gösterilmiştir (19).

Dikkatimizi çeken bir başka nokta ise kırk dört yıllık hastalık sürecinde hiç depresif dönemin olmayışdır. Tekrarlayan manik dönemlerle karakterize bu olguyu "tek uçlu mani" olarak tanımlayabiliriz. Tek uçlu maninin ayrı bir bozukluk olduğunu ileri süren görüşler olmakla birlikte bu durum İUB'nin bir alt tipi olarak kabul edilmiştir. Tek uçlu manide büyülenme, psikotik belirtiler, daha fazla toplam dönem sayısı, hastalık öncesi hipertimi ve alkol dışı madde kötüye kullanımının klasik iki uçlulardan daha yaygın olduğu, hastalık başlama yaşının daha erken olduğu ve kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğü, buna karşılık hızlı döngü ve intihar riskinin daha az görüldüğü belirtilmiştir. Tedavide ise tek uçlu manide lityumun koruyucu tedavideki etkinliğinin klasik İUB'ye göre daha az olduğu ifade edilmiştir (20). Bizim olgumuz, intihar girişimi ve hızlı döngünün olmaması ile belirtilen genel tek uçlu mani özelliklerine uyarken, madde kötüye kullanımının, psikotik belirtilerin olmaması ve koruyucu lityum tedavisine iyi cevap vermesi ile genel tek uçlu mani özelliklerinden farklılık göstermektedir.

Olgumuzun öyküsünden 1983 yılından beri duygudurum dönemlerinin olmadığı, bu tedavi ile etkin bir koruma sağlandığı anlaşılmaktadır. Lityum tedavisi ile etkin koruma sağlanabilmesinin lityumun yüksek koruyuculuğuna bir kanıt oluşturduğunu, kullanılan klorpromazinin de uykusuz kalmayı önleyerek bu uzun süreli korumaya katkı sağladığını düşünüyoruz. Ayrıca olgumuzda lityuma mani döneminde başlanması ve önceki hastalık dönemlerinde yarar sağlanması, öfori, büyüklük düşünceleri gibi tipik manik belirtilerin varlığı literatürde lityumdan yarar görebilme olasılığının yüksek olduğu durumlar olarak ifade edilmektedir (21).

Sonuç olarak, olgumuzda etkin koruma ile kırk yıldır sorunsuz bir şekilde kullanılan lityum halen iki uçlu bozukluk tedavisinde temel taşlardan biridir. Lityum tedavisi, korunmanın ayrıntıları ve yan etkiler iyi bilindiği takdirde lityumla tedavi zor olmayan ve yüz güldüren bir uygulamadır.

Kaynaklar:

1. Parker G. John Cade. *Am J Psychiatry* 2012;169:125-6.
2. Abhishekh HA, Faizan S. John Cade. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46:68-9.
3. Jefferson JW, Greits JH. Biyolojik Tedaviler. Aydın H, Bozkurt A (çevirenler). In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Volume III, 8th ed. (Sadock BJ, Sadock VA editors). Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2007:2839-51.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009;11:225-55.
5. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46:192-211.
6. Raja M. Lithium and Kidney, 60 Years Later. *Curr Drug Saf* 2011;6:291-03.
7. Stahl SM. Stahl'ın temel psikofarmakolojisi nörobilimsel ve pratik uygulamaları. Uzay İT (Çeviri Ed) İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2012.
8. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;25:721-28.
9. Singh LK, Nizamie SH, Akhtar S, Praharaj SK. Improving tolerability of lithium with a once-daily dosing schedule. *Am J Ther*. 2011;18:288-91.
10. Oliviera JL, Silva Junior GB, Abreu KL, Rocha Nde A, Franco LF, Araújo SM, Daher Ede F. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:600-06.
11. Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry*. 2001;16:199-06.
12. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 1999;21:449-56.
13. Kalelioğlu T, Taşdemir A, Genç A, Genç ES, Özver İ, Yeşilbaş, Altınbaş K, Kurt E. Lityum tekli tedavisi alan hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin incelenmesi. *Journal of Mood Disorders*. 2012;2:109-14.
14. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS drugs*. 2009;23:397-18.
15. Hagman A, Arnman K, Ryden L. Syncope caused by lithium treatment. Report on two cases and a prospective investigation of the prevalence of lithium-induced sinus node dysfunction. *Acta Med Scand*. 1979;205:467-71.
16. Thakur SC, Thakur SS, Chaube SK, Singh SP. Subchronic supplementation of lithium carbonate induces reproductive system toxicity in male rat. *Reprod Toxicol*. 2003;17:683-90.
17. Banerji TK, Maitra SK, Dey M, Hawkins HK. Gametogenic responses of the testis in spotted munia (*Lonchura punctulata*; Aves) to oral administration of lithium chloride. *Endocr Res*. 2001;27:345-56.
18. Namyniuk MA, Chaturvedi AK. Influence of chlorpromazine on motility and calcium uptake of boar sperm. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1988;292:286-04.
19. Levin RM, Amsterdam JD, Winokur A, Wein AJ. Effects of psychotropic drugs on human sperm motility. *Fertil Steril*. 1981;36:503-06.
20. Yazıcı O, Çakır S. Unipolar mani: Aynı bir antite mi, bir manik baskınlık özelliği mi? *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012;23:201-05.
21. Yazıcı O, Kora K, Üçok A, Tunalı D, Turan N. Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord*. 1999;55:133-42.