

Akut Lityum Zehirlenmesinde Tanı ve Tedavi Güçlükleri: Olgu Sunumu

Nesrin Buket Tomruk¹,
Mehtap Arslan Delice¹,
Abdullah Yıldırım², Nihat Alpay¹

¹Psikiyatrist, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Birinci Psikiyatri Kliniği,
İstanbul - Türkiye

²Asist. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Onikinci Psikiyatri Kliniği, İstanbul - Türkiye

ÖZET

Akut lityum zehirlenmesinde tanı ve tedavi güçlükleri: Olgu sunumu

Lityumun (Li) bipolar bozukluk tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olmakla birlikte, terapötik indeksi çok dardır. İdame Li tedavisi alan hastaların çoğunda, tedavi sürecinde bir noktada toksisite oluşur. Lityumun farmakokinetik özellikleri nedeniyle, intoksikasyon tipine göre klinik belirtiler farklılıklar gösterir. Bu nedenle de, toksisitenin tanınması güç olabilir. Bu sunumda, çok yüksek lityum düzeylerine rağmen, hafif ve silik semptomlar gösteren bir olgunun klinik tablosu ve tedavisi literatür ışığında tartışılmaktadır. 37 yaşında bipolar bozukluk hastasının son üç gün içinde gelişen uykusuzluk, bulantı ve ince tremoru vardı ve serum Li düzeyi 5,4 mmol/L bulundu. Hasta, son 10 gündür 1200 mg/gün Li kullanmaktaydı. Forse alkalin diürez ve destekleyici tedavi ile 24 saatte serum Li düzeyi normal seviyeye indi. Lityum, psikiyatride maksimum alım dozlarına yakın düzeylerde kullanılır. Bazı intoksikasyon olgularında serum düzeyleri normal olabilirken, bazen de akut doz aşımalarında serum düzeyi çok yüksek olabilir. Ancak olgu, normal hücre içi yoğunluk nedeni ile asemptomatik kalabilir. Lityum intoksikasyonunun şiddeti ile en iyi korelasyonu klinik semptomlar gösterirler. Olgumuz, lityum intoksikasyonu tedavisinde kararların, serum lityum düzeylerinden çok klinik parametrelere dayalı olması gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Lityum, akut intoksikasyon, istenmeyen yan etkiler

ABSTRACT

Diagnostic and therapeutic challenges in acute lithium intoxication: a case report

Lithium (Li) is a highly efficient therapy in bipolar disorder, but its therapeutic index is extremely narrow. The vast majority of patients receiving maintenance Li therapy become toxic at some point during their course of treatment. Due to its pharmacokinetics, the clinical effects of Li toxicity vary according to the type of intoxication; and diagnosis may be difficult. We present a case of lithium intoxication in whom, despite very high serum Li levels, the clinical presentation was very subtle and we discuss treatment strategies in line with literature. A 37 year old female bipolar patient with a serum Li concentration of 5.4 mmol/L had insomnia, nausea and fine tremor which developed in the last three days. She had been on Li carbonate 1200 mg/day for the last 10 days. She recovered and her Li level returned to normal in 24 hours with forced alkaline diuresis and supportive measures. Lithium carbonate is applied in psychiatry in doses close to the maximum intake level. In some cases of Li intoxication, serum Li levels may be normal. Conversely, in acute overdoses because of Li's delayed serum equilibrium concentration may be very high, but because of normal intracellular concentrations, the patient may be asymptomatic. Clinical symptoms correlate best with severity of intoxication. Our case supports the approach that decisions regarding treatment in Li toxicity should be based on clinical parameters rather than Li levels.

Key words: Lithium, acute intoxication, adverse effects

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Psikiyatrist Nesrin Buket Tomruk, Bakırköy Ruh
Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Birinci Psikiyatri Kliniği,
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1301

Elektronik posta adresi / E-mail address:
tomruknb@superonline.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
29 Ekim 2010 / October 29, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance:
18 Ocak 2011 / January 18, 2011

GİRİŞ

Lityum (Li), bipolar bozukluğun tedavisi ve atakların önlenmesinde en etkili ilaçlardan biridir; ancak terapötik indeksi çok dar olduğundan toksisite potansiyeli yüksektir (1). 2.5 mmol/L üzerindeki serum Li düzeylerinde hafif, 2.5-3.5 mmol/L'de şiddetli ve 3.5 mmol/L'nin

üzerinde ise yaşamı tehdit eden toksisite gelişir (2). Akut toksisitede, erken dönemde bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlarla sık karşılaşılır. Çeşitli EKG değişiklikleri görülebilir. Merkezi sinir sistemine yavaş dağıldığından nörolojik semptomlar geç bulgudur (3).

İdame Li tedavisi alan hastaların büyük çoğunluğunda

(%70-90), tedavi sürecinin bir aşamasında intoksikasyon gelişir (4). Bu nedenle, Li toksisitesinin hekimlerce tanınması önemlidir. Lityumun farmakokinetik özellikleri nedeni ile, toksisitenin klinik etkileri intoksikasyon tipine göre değişir. Akut zehirlenmede semptomlar hızlı düzelerken, kronik intoksikasyon ve kronik tedavide, akut intoksikasyondakine göre lityumun daha büyük oranı hücre içinde olduğundan, semptomlar daha şiddetlidir ve toksisite daha yavaş düzeler (5).

Li zehirlenmesinin klinik tanısı güçtür; zira zehirlenmenin klinik görünüşleri farklı ve sıklıkla çok silik olabilir. Bazı intoksikasyon olgularında serum Li düzeyleri normal olabilirken (6), bunun tersine, lityumun hücre içi ve dışı kompartmanlar arası yavaş difüzyonu sonucu geç dengelenmesi nedeniyle, akut doz aşımalarında serum düzeyleri çok yüksek olabilir; ancak hücre içi konsantrasyonun normal düzeyde olması sonucu hasta asemptomatik kalabilir (4). Serum Li konsantrasyonundan çok, klinik semptomların intoksikasyon şiddeti ile korele olduğu kabul edilmekte ve tedavi seçiminde klinik parametrelerin esas alınması önerilmektedir. Literatürde çok az sayıda olmakla birlikte, yüksek Li düzeylerine rağmen az semptom gösteren olgu bildirimleri mevcuttur. Bu sunumda, çok yüksek Li düzeylerine rağmen hafif ve silik semptomlar gösteren bir olgunun klinik tablosu ve tedavisi tartışılmaktadır. Bildirim için hastadan gerekli izin alınmıştır.

OLGU

15 yıllık bipolar bozukluk öyküsü olan 37 yaşında kadın hasta, çoğu atağın yaz aylarında olduğu mevsimsel gidiş ve ataklar arası tam iyilik dönemleri tanımlamaktaydı. Psikiyatrik öyküsünde, 2.5 yıl önce bir kez yatırılarak tedavisi, sonrasında valproik asit ve olanzapin kullanımı bulunmaktaydı. Aile öyküsünde, amcada bipolar bozukluk öyküsü ve tedavisi vardı. Özgeçmişinde, 13-15 yaşları arasında esrar kötüye kullanımı tanımlamaktaydı ve sol önkolda o döneme ait self mütlatif kesi izleri mevcuttu.

Acil psikiyatri ünitesine, son üç günde gelişen uyku-suzluk, bulantı, titreme ve huzursuzluk yakınmaları ile başvuran hasta, 10 gün önce hastanemizden bipolar bozukluk manik hecme tanısı almış ve lityum karbonat

1200 mg/gün, haloperidol 20 mg/gün ve biperiden 4 mg/gün tedavisi düzenlenerek taburcu edilmişti. Söz konusu yatış kayıtları incelendiğinde, 10 gün boyunca 900 mg/gün dozunda kullanılan Li ile serum düzeyinin 0.62 mEq/L saptanması üzerine, taburculuk günü doz artışı yapıldığı anlaşılmıştır. Öykü derinleştirildiğinde, son günlerde poliüri, polidipsi ve halsizlik geliştiği öğrenilmiştir. Acil ünitesinde Li serum düzeyi 5.4 mEq/L saptanmış, iki kez tekrarlandığında da aynı değer bulunmuştur.

Hastanın fiziki muayene ve vital bulguları normaldi. EKG'si sinüs ritminde ve normal sınırlar içindeydi. Nörolojik muayenede; bilinç açık, yönelim tamdı, ince tremor dışında patolojik bulgu saptanmadı. Psikiyatrik muayenede; psiko-motor aktivesi hafif artmış, mizaç disforik, iritabl, konuşma miktarı artmıştı; psikotik bulgu ve kognitif bozukluk belirtisi yoktu, hastalığına içgörüsü kısmen mevcuttu. Taburculuğu sonrasındaki 10 gün içinde, ilaçları istemli ya da kaza ile fazla miktar aldığına dair bir bilgi netleştirilemedi. Hastanın kliniğimize ilk kabulünde yapılan laboratuvar incelemelerinde; lökositöz (lökosit 14.8 /mm³), anemi (eritrosit 3.76 /mm³; Hct %33.9), hipoproteinemi (albumin 3.3 g/dL; protein 6.1 g/dL), AST ve CK yüksekliği (AST 52 IU/L; CK 657 IU/L), hipokalsemi (kalsiyum 7.8 mg/dL), alt sınırdaki sodyum düzeyi (Na 136 mmol/L), üre, kreatin klirensi, ürik asit ve idrar dansitesi değerlerinde düşüklük (üre 12 mg/dL; kreatin klirensi 63.56 mL/dk; ürik asit 2.9 mg/dL; idrar dansitesi 1005) saptandı. Acil dahiliye kliniğine sevk edilen hastanın intoksikasyon tedavisi yoğun bakımda uygulandı.

%0.9 NaCl infüzyonu başlanan ve ilk gün forse alkalen diürez (4 ampul sodyum bikarbonat, 4000 cc izotonik içinde) ile tedavi edilen hastada, sodyum düzeyi 143 mmol/L'ye çıktı ve idrar dansitesi 1020'ye yükseldi. Li düzeyi, 24 saat içinde 5.4'den 0.03'e indirilen hasta psikiyatri kliniğine nakledildi.

TARTIŞMA

Li, psikiyatride maksimum alım düzeylerine yakın dozlarda kullanılır. Etkin ve toksik dozları arasındaki terapötik pencere dardır ve terapötik doz aralığında bile yan etkiler sık görülür. Fiziksel tolerans bireyler arasında

Tablo 1: Lityum Toksisitesinin Klinik Görünümleri (4)

	Nörolojik	Gastrointestinal	Kardiyovasküler	Renal
Hafif	İnce tremor, apati, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, hiperrefleksi	Bulantı, kusma, diyare	T dalga değişiklikleri, intraventriküler ileti defektleri	-
Orta	Kaba tremor, dizartri, çınılama, ataksi, hipertoni, miyoklonus	Bulantı, kusma, diyare	T dalga değişiklikleri, intraventriküler ileti defektleri	-
Şiddetli	Stupor, epileptik nöbet, koma, fasikülasyonlar, spastisite, rijidite, koreo-atetoz, parezi, paralizi	Bulantı, kusma, diyare	Kardiyovasküler kollaps, ventriküler disritmiler	Böbrek yetmezliği

farklılıklar gösterir. Li tedavisinin sık görülen yan etkileri; gastrointestinal bozukluklar, ödem ve tremordur (7). El titremesinin doz aşımının potansiyel bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (8). Li toksisitesinin başlıca hedef organı merkezi sinir sistemidir.

Serum Li konsantrasyonu 5.4 mEq/L iken hastamızda kardiyovasküler ve renal semptomlar yoktu. Ancak, çok hafif gastrointestinal ve nörolojik semptomlar (ince tremor, bulantı ve iritabilite) söz konusu idi (Tablo 1).

Literatürde, akut doz aşımında olgumuza benzer, hatta daha yüksek serum Li düzeylerinde semptom görülmeyen iki olgu yer almaktadır. Bu olguların ilkinde, 45.000 mg (150 kapsül) Li ile intihar girişiminden 16 saat sonra, 8.64 mEq/L serum Li düzeyinde, hafif bulantı dışında semptom görülmemiştir (9). İkinci olguda, 22.500 mg (50 adet 450 mg, yavaş salınımlı) Li ile akut intoksikasyondan 13 saat sonra, 10.6 mEq/L serum Li düzeyi ile nörotoksisite ve nefrotoksisite saptanmamış ve konservatif tedavi ile tam iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (10).

Literatürde daha sık olarak, özellikle kronik intoksikasyonlarda ve olgumuza yakın serum Li düzeylerinde kardiyak komplikasyonlar ve sekel de bırakabilen şiddetli nörotoksisite olguları yer almaktadır (11-14). Olgumuzdakine kıyasla daha düşük serum Li düzeylerinde çeşitli komplikasyonların bildirildiği olgular da mevcuttur. Serum Li düzeyleri için; 1.2 mEq/L'de ortaya çıkan kardiyak komplikasyon (15), 0.94 mEq/L'de ortaya çıkan ve düzeyin 0.72 mEq/L'ye inmesiyle ortadan kalan koreiform bozukluk (16), 1.8 mEq/L düzeyinde nörotoksisite (17), 2.86 mEq/L ile şiddetli nörolojik semptomlar, status epileptikus ve ölüm (12) bildirilmiştir.

Lityum doz aşımında orogastrik lavajın yeri yoktur; aktif kömür kontrendikedir (3). Çoğu olguda, böbrek işlevinde sıvı tedavisine yanıt veren azalmalar olabilir (18). Bu nedenle, öncelikle damar içi volümün restorasyonuna odaklanılmalıdır. %0.9 NaCl infüzyonu ile böbrek perfüzyonu, glomerüler filtrasyon hızı ve lityum atılımı artar. İdrar çıkışı izlenmeli, elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir. Lup diüretikleri, ozmotik ajanlar, karbonik anhidraz inhibitörleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri ile forse diürezden kaçınılmalıdır. Üriner alkalinizasyon için sodyum bikarbonat kullanımı, sodyum klorür ile hacim genişletmeye kıyasla daha fazla eliminasyon sağlamadığından ve hipokalemi, alkalemi ve sıvı yüklenmesine yol açabildiğinden önerilmez. Ancak elektrolitler, alkalemi, sıvı yüklenmesi açısından yakından izlenen olgumuzda, forse alkalen diürez uygulanmış ve Li düzeyleri hızla düşürülmüştür.

Li zehirlenmesinde ileri eliminasyon tekniklerinin kullanımı ve bunların zamanlaması konusunda görüş birliği yoktur (5,19,20). Li hemodiyaliz için ideal görünse de, toksikokinetik profili nedeni ile serum konsantrasyonları toksisite ile her zaman korele değildir (1,3,5). Klinik tabloya ek olarak, herhangi tipte bir lityum intoksikasyonunda, Li konsantrasyonu >4.0 mEq/L olduğunda ya da kronik toksisitede, >2.5 mEq/L olduğunda hemodiyaliz önerilmektedir (3). Periton diyalizi kullanılmamalıdır. Olgumuzda, serum Li düzeyi çok yüksek olduğundan hemodiyaliz uygulanabilirdi. Ancak, klinik bulgular çok hafif olduğundan, infüzyon tedavisi ve genel destekleyici önlemler yeterli olmuştur. Literatürde de hemodiyaliz ya da bir diğer alternatif ekstrakorporeal teknik üç grup hastada önerilmektedir: 1) Şiddetli nörotoksisite işaret ve semptomları gösterenler, 2) Li

toksitesisi işaret ya da semptomları ve böbrek yetmezliği olanlar ve 3) Toksikite işareti az olan ya da olmayan, ancak sodyum replasman tedavisini tolere edemeyecek olanlar (örn. konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, pankreatit ya da sepsis vakaları). Olgumuz tanımlanan bu gruplardan hiçbirine girmemektedir.


SONUÇ

Akut Li intoksikasyonu kronik intoksikasyondan daha iyi tolere edilir, nörolojik bulgu ve kalıcı sekel görülme olasılığı daha düşüktür (14,21). Akut Li zehirlenmelerinde yüksek serum düzeyleri olsa da, hedef

dokular nispeten korunur. Bu nedenle az sayıda semptom görülebilir, serum Li düzeyi dokulardaki düzeyi yansıtmaz ve toksisite ile Li düzeyi korelasyonu zayıftır. Akut Li intoksikasyonunun tedavisinde serum düzeyleri değil, semptomlar dikkate alınmalıdır. Klinisyen, alacağı öykü ve seri Li düzey takipleri ile intoksikasyonun şiddetini belirlemelidir. Tanının hızla konması, sıvı yüklemesi ve gerektiğinde tüm barsak irrigasyonu (22), hemodiyaliz ya da diğer ekstrakorporeal tekniklerin kullanımı ile şiddetli nörolojik morbidite önlenmeli ya da tedavi edilmeli ve mortalite engellenmelidir. Olgumuzda olduğu gibi konservatif yaklaşım kural olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Peces R, Fernández EJ, Regidor D, Peces C, Sánchez R, Montero A, Selgas R. Treatment of acute lithium intoxication with high-flux haemodialysis membranes. *Nefrologia* 2006; 26:372-378.
2. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:666-674.
3. Greller HA. Lithium: In Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin N, Nelson L (editors). *Goldfrank's toxicologic emergencies*. New York: McGraw-Hill, 2006, 1052-1058.
4. Sadosty AT, Groleau GA, Atcherson MM. The use of lithium levels in the emergency department. *J Emerg Med* 1999; 17:887-891.
5. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Tritsch L, Flesch F. When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31:429-447.
6. Dupuis RE, Cooper AA, Rosamond LJ, Campbell-Bright S. Multiple delayed peak lithium concentrations following acute intoxication with an extended-release product. *Ann Pharmacother* 1996; 30:356-360.
7. Aral H, Vecchio-Sadus A. Toxicity of lithium to humans and the environment - a literature review. *Ecotoxicol Environ Saf* 2008; 70:349-356.
8. Kato T, Fujii K, Shioiri T, Inubushi T, Takahashi S. Lithium side effects in relation to brain lithium concentration measured by lithium-7 magnetic resonance spectroscopy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20:87-97.
9. Havle N, İlnem MC, Yener F, Dayan C. Serum lityum seviyesi çok yüksek olan hastaların prognozu kötü olmayabilir. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:206-207.
10. Nagappan R, Parkin WG, Holdsworth SR. Acute lithium intoxication. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30:90-92.
11. Apte SN, Langston JW. Permanent neurological deficits due to lithium toxicity. *Ann Neurol* 1983; 13:453-455.
12. Pandey S, Jain S, Chatterjee R. Acute lithium toxicity: two cases with different outcomes. *Neurol India* 2008; 56:484-485.
13. Pühr J, Hack J, Early J, Price W, Meggs W. Lithium overdose with electrocardiogram changes suggesting ischemia. *J Med Toxicol* 2008; 4:170-172.
14. Aronson JK (editor). *Lithium*. In: *Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs*. First ed. San Diego, CA: Elsevier B.V., 2009, 125-184.
15. Offerman SR, Alsop JA, Lee J, Holmes JF. Hospitalized lithium overdose cases reported to the California Poison Control System. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:443-448.
16. Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Lityum zehirlenmesine bağlı koreatetoz: Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Psikiyatri Derg* 2001; 12:315-319.
17. Micheli F, Cersosimo G, Scorticati MC, Ledesma D, Molinos J. Blepharospasm and apraxia of eyelid opening in lithium intoxication. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:176-179.
18. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med* 1994; 97:383-389.

19. Scharman EJ. Methods used to decrease lithium absorption or enhance elimination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:601-608.

20. Bailey B, McGuigan M. Comparison of patients hemodialyzed for lithium poisoning and those for whom dialysis was recommended by PCC but not done: What lesson can we learn? *Clin Nephrol* 2000; 54:388-392.
21. Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Lityum zehirlenmesi. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2003; 11:316-324.
22. Fertel SB, Nelson LS, Goldfarb DS. Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: A review for the intensivist. *J Intensive Care Med* 2010; 25:139-148.
