

Lityumun Kalsiyum ve Parathormon Düzeyi Üzerine Etkisi: Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırmalı Kesitsel Bir Çalışma

Özlem KUMAN TUNÇEL¹, Fisun AKDENİZ², Süha Süreyya ÖZBEK³,
Gülgün KAVUKÇU⁴, Gökçen ÜNAL KOCABAŞ⁵

ÖZET

Amaç: Lityum ile ilişkili hiperparatiroidi (LİH) pek çok olumsuz tabloya neden olabilmekteyken yeteri kadar üzerinde durulan bir yan etki değildir. Bu çalışmanın amacı lityumun kalsiyum ve parathormon üzerine etkisini ve LİH ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya, lityum kullanan 87 bipolar bozukluk tanılı hasta ve lityum grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 65 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Katılımcıların kalsiyum, intakt parathormon, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, serbest tiroksin, tiroid stimule edici hormon, tiroid antikorları ve kreatinin düzeyleri belirlenmiş; ultrasonografi ile paratiroid ve tiroid incelemeleri yapılmıştır. İlk ölçümlerde kalsiyum ve/veya parathormon düzeyi yüksek saptananlarda ölçümler tekrarlanmış, ayrıntılı ileri inceleme yapılmıştır.

Bulgular: Düzeltilmiş kalsiyum ve parathormon medyan değerlerinin, lityum grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kalsiyum düzeyi ile lityum kullanım süresi arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır. İlk ölçümlerde lityum kullanan 11 hastanın düzeltilmiş kalsiyum ve/veya parathormon düzeyi yüksek saptanmışken kontrol grubundakilerin sonuçları olağan sınırlar içindeydi. İleri araştırma sonucunda LİH tanısı konan beş hastanın hepsine tiroid hastalığı tanısı da konmuştur.

Sonuç: Bu bulgular lityum tedavisi ile kalsiyum ve parathormon düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermektedir. LİH prevalansının %5,7 olması ve LİH'in ölümcül dahi olabilen olumsuz sonuçları göz önünde bulundurulduğunda erken tanıyı kolaylaştırabilecek ve ucuz bir yöntem olan kalsiyum düzeyi taramalarının düzenli aralıklarla yapılması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hiperparatiroidizm, kalsiyum, lityum, parathormon, paratiroid bezi

SUMMARY

The Effects of Lithium on Calcium and Parathormone Levels: A Cross-sectional Study with Healthy Controls

Objective: Despite lithium associated hyperparathyroidism (LAH) can lead to many complications, little notice has been paid to this side-effect. The aim of this study was to investigate the effects of lithium on calcium and parathyroid hormone levels and the relation between lithium use and thyroid diseases.

Method: This cross-sectional study was carried out with 87 lithium-treated patients and 65 volunteers who had a similar age and gender distribution with the lithium group. Serum levels of corrected calcium, intact parathormone, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, free thyroxine, thyroid stimulating hormone, thyroid autoantibodies and creatinine were assessed, and also, thyroid and parathyroid ultrasonography was conducted. Further detailed investigations were made depending on the elevation of the initially measured calcium and/or parathormone levels.

Results: Median values of serum levels of the corrected calcium and the intact parathormone were significantly higher in the lithium group. Calcium levels had a mild correlation with the duration of lithium treatment. In the first assessment, while all control individuals had values within the normal reference range, 11 lithium-treated patients had corrected calcium and/or intact parathormone levels above the normal reference levels. All of the five patients, who were diagnosed with LAH after further investigation, were also diagnosed with a thyroid disorder.

Conclusion: These results demonstrate that lithium treatment has a relationship with calcium and parathormone levels. The 5.7% prevalence of LAH and potential life-threatening conditions associated with LAH necessitates the use of available low-cost methods to monitor blood calcium levels of lithium-treated patients for early diagnosis.

Keywords: Calcium, hyperparathyroidism, lithium, parathormone, parathyroid glands

Geliş Tarihi: 19.10.2018 - **Kabul Tarihi:** 23.12.2018

¹Uz., Ege Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, İzmir, ²Prof., Özel Sektör, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, ^{3,4}Prof., Ege Üniv. Tıp Fak., Radyoloji AD, İzmir, ⁵Uz., Başkent Üniv. Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji Bl., İzmir.

Dr., Özlem Kuman Tunçel, e-posta: kumanozlem@yahoo.com

<https://www.doi.org/10.5080/u23677>

GİRİŞ

Günümüzde lityum bipolar bozukluk, major depresif bozukluk, şizoafektif bozukluk ve diğer pek çok psikiyatrik hastalığın tedavisi için kullanılmaktadır. Lityumun en sık görülen yan etkileri gastrointestinal, nörolojik, kardiyovasküler, dermatolojik, renal ve endokrin yan etkiler olarak sınıflandırılabilir (Bowden 2017).

Lityum kullanımı ile hiperparatiroidi arasındaki ilişki ilk kez 1973 yılında bildirilmiştir (Garfinkel ve ark. 1973). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda lityum ile ilişkili hiperparatiroidiye (LİH) bağlı hiperkalseminin görülme sıklığı %3,6-62 gibi geniş bir aralıkta bulunmuştur (Albert ve ark. 2013, Albert ve ark. 2015, Awad ve ark. 2003, Bendz ve ark. 1996, de Oliveira ve ark. 2014, El Khoury ve ark. 2002, Kallner ve Petterson 1995, Meehan ve ark. 2015, Meehan ve ark. 2018, Stancer ve Forbath 1989, Twigt ve ark. 2013). Cerrahi olarak doğrulanmış hiperparatiroidinin nokta prevalansı ise Awad ve arkadaşlarının çalışmasında (2003) %4,3 olarak saptanmıştır. Örneklemin seçtiği popülasyondaki farklılıklar ve parathormon (PTH) düzeyinin ölçümünde farklı duyarlılık-taki laboratuvar tekniklerin kullanılmış olması LİH prevalansı ile ilgili değişik sonuçlar elde edilmesinin nedeni olabilir. Hipoalbuminemi varlığında, toplam serum Ca konsantrasyonunun ölçümü hiperkalseminin gerçek prevalansını değerlendirmede yetersiz kalmasına rağmen bazı çalışmalarda iyonize Ca düzeyi değerlendirilmeksizin toplam Ca düzeyi ölçülmüştür (Bendz ve ark. 1996, Meehan ve ark. 2018). Ayrıca, çalışmaların çoğunda hiperkalsemi ile ilişkili gerekli ayırıcı tanı araştırması yapılmamıştır. Karaciğer, böbrek yetmezliği ve vitamin D yetersizliği sekonder hiperparatiroidiye; sekonder hiperparatiroidi çok uzun süre devam ederse tersiyer hiperparatiroidiye neden olabilir. En sık tersiyer hiperparatiroidi nedenleri kronik böbrek hastalığı, uzun süreli yüksek fosfat düzeyi ve düşük 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyi olmasına rağmen (Fraser 2009) vitamin D düzeyi sadece üç çalışmada değerlendirilmiştir (Albert ve ark. 2015, Meehan ve ark. 2015, van Melick ve ark. 2014). Çelişkili sonuçlar elde edilmesinin diğer bir nedeni ise LİH için net tanımlamalar yapılmamış olmasıdır. Çoğunlukla, Ca ya da PTH'nin tek bir yüksek düzeyi LİH olarak kabul edilmiştir. Bu şekilde değerlendirmenin yapıldığı yakın tarihli iki çalışmada hiperparatiroidi prevalansı %12,9 ve %22,8 bulunmuşken, hiperparatiroidi olarak değerlendirilenlerin Ca düzeylerinin normal sınırlar içinde yer alması LİH tanısı açısından düşündürücüdür (Albert ve ark. 2015, de Oliveira ve ark. 2014).

LİH'te görülen biyokimyasal değişiklikler primer hiperparatiroidiye benzerdir, ancak tamamıyla aynı değildir. Serum Ca düzeyinde hafif artış ve Ca düzeyindeki artış ile uyumsuz yükseklikte PTH düzeyi saptanır. Hiperkalsemiye fizyolojik yanıt olarak PTH düzeyinin referans değerlerin altına düşmesi beklendiği için hiperkalsemiye eşlik eden normal referans

aralıklarındaki PTH düzeyi hiperparatiroidinin göstergesidir. Genel olarak LİH'te idrarda Ca atılımı azalmış iken primer hiperparatiroidide hiperkalsiüri görülmektedir. Serum fosfat düzeyleri genelde normal sınırlardadır. Magnezyum (Mg) düzeyleri ise yüksek ya da normal sınırlar içinde bulunabilir (Livingstone ve Rampes 2006).

LİH sonucunda böbrek taşı, nefrokalsinozis, osteoporoz, osteopeni, psikiyatrik durumun kötüleşmesi ve böbrek yetmezliği gelişebilir (Livingstone ve Rampes 2006). Hayatı tehdit eden aritmiler, koma ve deliryum dahil pek çok olumsuz tabloya neden olmaktadır, tedavi kılavuzları lityum kullanımı sırasında Ca düzeyinin monitorizasyonu üzerinde fikir birliğine varamamıştır (Duggal ve Singh 2008, Lin ve Mao 2010, NICE 2006, Rifai ve ark. 2001, Rizwan ve Perrier 2009). LİH ile ilişkili yüksek düzey kanıtların yetersiz olması nedeniyle kılavuzların bazılarında monitorizasyon önerilememektedir.

Lityum kullanım süresi ya da kan düzeyi ile LİH gelişimi arasındaki ilişki ile ilgili kesin sonuçlara ulaşılamamıştır. Bir günlük lityum tedavisi sonrasında hiperkalsemi gelişmesi (Rothman 1982) ve tek bir seferlik lityum infüzyonu sonrasında PTH yükselmesi ile ilgili bildirimler yayınlanmıştır (Seely ve ark. 1989). Ayrıca, LİH ile tiroid kanseri ve ailesel tiroid hastalığı arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (Abdullah ve ark. 1999, Carchman ve ark. 2008, Kusalic ve Engelsmann 1999, Szalat ve ark. 2009).

Daha önceki çalışmalarda LİH ile ilgili ayırıcı tanının yetersiz yapılması, Ca düzeyini etkileyebilecek diğer değişkenlerin değerlendirilmemesi ve tek ölçümle tanı konulması gibi eksiklikleri göz önünde bulundurarak planladığımız bu çalışmanın birincil amacı, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak lityum kullanan bipolar bozukluk tanılı hastalarda görülen paratiroid ve Ca metabolizması bozukluklarını araştırmaktır. Lityum kullanan hastalarda hiperparatiroidi prevalansının daha yüksek saptanacağı varsayılmıştır. Çalışmanın ikincil amacı paratiroid ve/veya Ca metabolizması bozuklukları ile yaş, süre, günlük doz gibi lityuma maruziyet değişkenleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Üçüncül amaç ise lityuma bağlı hiperparatiroidi ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

YÖNTEM

Örneklem

Bu kesitsel çalışmanın örneklemini 87 lityum kullanan hasta ve lityum grubuna yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzer, hayatında hiç lityum kullanmamış 65 sağlıklı gönüllü oluşturmaktadır.

Katılımcıların 18-65 yaş arasında olması şart koşulmuştur. Osteoporoz, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, hipo/hiperparatiroidi, akromegali, osteomalazi, immobilizasyon gibi bilinen Ca metabolizması ile ilişkili hastalığı olanlar ya da

Kontrol Grubu

Daha önce belirtilen dışlama ölçütlerinin yanı sıra kontrol grubundaki katılımcıların hayatlarında hiç lityum kullanmamış olması ve son altı aydır hiçbir psikotrop kullanmaması şart koşulmuştur. Kontrol grubunu 26 erkek, 39 kadın gönüllü oluşturmuştur.

Veri Toplama Araçları ve Çalışmanın Basamakları

Çalışmanın başlangıcında Ege Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır ve tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Tüm katılımcılara DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) uygulanmıştır. SCID-I'nin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır. Yarı yapılandırılmış bir görüşme ile psikiyatrik hastalık ile ilgili geçmişe yönelik bilgiler, kullanılan ilaçlarla ilgili veriler, günlük tüketilen süt ve süt ürünleri miktarı değerlendirilmiştir. Ca düzeyini etkileyen minör bir durum da diyetle alınan Ca miktarı olduğu için bu da değerlendirmeye alınmıştır. Diyetle alınan besinler içinde en zengin Ca kaynakları süt ve süt ürünleridir. Değişim listelerinde yer alan besinler, içecekler ve sık tüketilen yemeklerin enerji ve besin öğeleri değerleri cetveli kaynak olarak alınarak diyetle alınan günlük Ca miktarı hakkında bilgi edinilmiştir (1 su bardağı süt ya da yoğurt: 288 mg, 1 kibrit kutusu beyaz peynir: 26 mg, 2/3 kibrit kutusu kaşar peyniri: 140 mg, 1 adet yumurta: 27 mg) (Baysal ve ark. 2002).

Ca, albümin (Alb), intakt PTH, fosfor (P), Mg, alkalin fosfat (ALP), serbest tiroksin (sT4), tiroid stimule edici hormon (TSH), anti-tiroglobulin (anti-TG), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve kreatinin için kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında ve sabah saat 08:00 ile 10:00 arasında alınmıştır. Tirotoksikozu ve böbrek yetmezliğini dışlayabilmek, LİH ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştırabilmek için tiroid ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmıştır. Kreatinin klirensi Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanmıştır (Barri ve Shah 2000): Kreatinin klirensi = $[(140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı (kg)}] / [\text{Serum Kreatinini (mg/dl)} \times 72]$ (Kadınlar için son değer 0,85 ile çarpılır). Serum Alb düzeyindeki değişikliğe göre düzeltilmiş total kalsiyum (dCa) düzeyi, $dCa \text{ (mg/dl)} = \text{ölçülen Ca} + 0,8 \times [4 - \text{Alb (g/dl)}]$ formülü ile hesaplanmıştır (Khosla 2015). sT4, TSH, anti-Tg, anti-TPO ve PTH kemilüminensans immünolojik test ile; Ca, P, Mg, Alb, ALP, üre ve kreatinin ise standart otomatik ekipman ile çalışılmıştır. Referans değerleri Ca için 8,6-10,2 mg/dl, Alb için 3,5-5,2 g/dl, P için 2,3-4,5 mg/dl, Mg için 1,5-2,6 mg/dl, ALP için 40-129 U/l, sT4 için 0,89-1,76 ng/dl, TSH için 0,35-5,5 µIU/l ve PTH için 12-88 pg/ml'dir.

Kontrol grubundan ilk 30 katılımcının ve lityum kullanan hastaların hepsinin tiroid ve paratiroid ultrasonografik incelemeleri yapılmıştır. Ultrasonografik değerlendirmeler katılımcıların hangi çalışma grubundan oldukları (hasta ya da kontrol) ve hormon sonuçları kendilerine bildirilmeyen iki

tiyazid diüretikler, osteoporoz ilaçları, steroid gibi Ca metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar çalışmaya alınmamıştır. Ailede hipokalsiürik hiperkalsemi varlığı, erkekler için haftada 14 standart içkiden fazla kadınlar için haftada yedi standart içkiden fazla alkol alımı (Brick 2006), madde kullanımı ya da yeme bozukluğu eş tanısı, tiroidektomi öyküsü, tirotoksikoz, malignite, vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması ve gönüllü olmamak diğer dışlama ölçütlerini oluşturmaktadır.

Lityum Grubu

Lityum grubunun büyüklüğünü hesaplamak için kullanılan güç analizinde LİH sıklığı, Awad ve arkadaşlarının (2003) serisinde cerrahi olarak doğrulanmış prevalans olarak saptanan %4,3 olarak kabul edildiğinde, %95 güven sınırı ile en az 85 hasta alınması gerektiği bulunmuştur. Hastalar Ege Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Afektif Hastalıklar Tedavi Birimi tarafından bipolar bozukluk tanısı ile izlenmekte olan ve en az üç aydır lityum kullanmakta olan hastalar arasından seçilmiştir. Hastaların lityum tedavisine uyumundan emin olmak için önceki değerlendirmede serum lityum düzeyinin önerilen terapötik aralıkta olması (en az 0,5 mEq/L) şart koşulmuştur. Ca metabolizmasını etkileyen psikotrop kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Valproat ve karbamazepinin özellikle çocuklarda ve D vitamini alımı düşük hastalarda hipokalsemi ile ilişkili olduğunun bildirilmesi nedeniyle çalışmaya bu duygudurum dengeleyicileri kullanan hastalar alınmamıştır (Bhuvaneshwar ve ark. 2009, Nicolaidou ve ark. 2006). Antiepileptikler içinde sadece, Ca düzeyine belirgin etkisi olmadığı gösterilen lamotrijinin kullanımı serbest bırakılmıştır (Pack ve ark. 2005). Serotonin geri-alım inhibitörlerinin uzun süreli kullanımında osteoklastik aktivitenin artarak kemik mineral yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (Haney ve ark. 2007). Trisiklik antidepressanların ise bu duruma daha az neden olduğu düşünülmektedir (Bhuvaneshwar ve ark. 2009). Antidepressanların kemik-kalsiyum metabolizması ile bu şekilde etkileşimini gösteren veriler nedeniyle antidepressan kullanmakta olan hastalar da çalışmadan dışlanmışlardır. Kemik mineral yoğunluğunun azalması ile ilgili diğer potansiyel bir neden ise hiperprolaktinemi. Hiperprolaktinemiye neden olan antipsikotiklerin Ca ve PTH düzeyi üzerine etkileri ile ilgili bir veri yoktur. Ancak; osteoporozla ilişkili olmaları nedeniyle bu antipsikotikleri kullanmakta olan hastalar da çalışmaya alınmamışlardır. Prolaktin düzeyini arttırıcı etkisi olmayan klozapin ve ketyapin kullanmakta olan hastalar ise çalışmadan dışlanmamışlardır (Bhuvaneshwar ve ark. 2009, O'Keane 2008). Hasta alımında hastaların içinde bulunduğu hastalık dönemi göz ardı edilmiştir. Özetle; lityum dışında klozapin ve/veya lamotrijin, ketyapin kullanan hastalar çalışmaya alınmışlardır. Bu şartları karşılayan tüm hastalar çalışmaya telefonla aranarak davet edilmiş, katılmayı kabul eden 87 hasta çalışmaya alınmıştır.

deneyimli radyolog tarafından yapılmıştır. İncelemeler yüksek rezolüsyonlu renkli doppler ultrasonografi (USG) cihazları ile gerçekleştirilmiştir (Siemens Sonoline Antares ve Siemens Acuson Antares cihazları; Mountain View, CA, ABD). Ultrasonografik incelemelerde, sırası ile 4-9 ve 5-13 megahertz (MHz) arası frekans bant aralığına sahip, yüksek rezolüsyonlu VFX9-4 ve VFX13-5 lineer dizilimli yüzeyel doku problemleri kullanılmıştır. USG incelemelerinde ayrıca, görüntü ayırıcısını arttıran, yeni nesil spatial compound ve doku harmonik görüntüleme teknolojilerinden de yararlanılmıştır. Tetkiklerde elde edilen örnek görüntüler dijital arşivde saklanmak üzere kaydedilmiştir. Üç hasta ultrasonografik değerlendirmeyi beklemediği için toplamda 84 lityum kullanan hasta ile 30 kontrolün ultrasonografik değerlendirmesi yapılabilmektedir. Tiroid bezinin USG ile değerlendirilmesinde tiroid hacmi, nodül varlığı ve parankim yapısı incelenmiştir. Örneklemin ayrıntılı tiroid ultrasonografik değerlendirmeleri ile ilgili sonuçlar daha önce yayınlanmıştır (Kuman Tunçel ve ark. 2017).

İlk değerlendirmede dCa ve/veya PTH düzeyi yüksek bulunanları araştırma için tetkik edilerek Ca ölçümleri tekrarlanmıştır. PTH düzeyi yüksek çıkanlarda PTH ölçümü de tekrarlanmış, ayırıcı tanıda D vitamini yetmezliğini dışlamak için D vitamininin depo formu olan 25-OH-D düzeyine de bakılmıştır. İleri araştırmada, primer hiperparatiroidi ile LİH arasında ayırıcı tanı yapabilmek için 24 saatlik idrar örneğinde Ca ve P düzeylerine de bakılmıştır. İkinci dCa ölçümünün normal sınırlarda çıkması durumunda üçüncü ölçümler yapılmıştır. İleri araştırma ile, dCa için iki ölçümde normal sınırların üstünde sonuçlar elde edilmesi "hiperkalsemi" olarak kabul edilmiştir. PTH için ise yüksek dCa düzeylerine rağmen baskılanmamış PTH düzeyleri "hiperparatiroidi" olarak kabul edilmiştir.

Bir endokrinoloji uzmanı ile birlikte hormonal ve ultrasonografik sonuçlar değerlendirilip hiperkalsemi açısından ayırıcı tanı yapılmıştır. Bir hastada tiroid işlev bozukluğu ve/veya

tiroid otoimmünitesi ve/veya herhangi bir ultrasonografik patolojinin varlığı "tiroid hastalığı" olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışma maddi açıdan Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü ve Türkiye Psikiyatri Derneği Proje Teşvik Ödülü ile desteklenmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde IBM SPSS 21 Paket Programı kullanılmıştır. Normal dağılım sınaması için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Niceliksel değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler medyan ve çeyrekler arası aralık ile tanımlanmıştır. Niceliksel verileri gruplar arasında karşılaştırmak için normal dağılım gösterenlerde Student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi; kategorik verileri karşılaştırmak için X² ve Fisher kesin testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri normal dağılım gösterenlerde Pearson korelasyon analizi ile; normal dağılım göstermeyenlerde Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. p<0,05 olması halinde istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Demografik ve Klinik Veriler

Lityum ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 1). Gruplar arasında sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. SCID-I sonucunda 80 hastaya bipolar I bozukluğu, yedi hastaya bipolar II bozukluğu tanısı konmuştur. Lityum grubunda 60 hasta (%69) sadece lityum kullanmaktayken, yedi hasta hayatı boyunca lityum, lamotrijin, ketyapin ve klozapin dışında bir psikotrop

Tablo 1. Lityum Kullanan Hastaların Kontrol Grubuyla Demografik, Biyokimyasal ve Hormonal Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Lityum (n=87) n (%)	Kontrol (n=65) n (%)	İstatistik
Kadın cinsiyet	47 (54)	39 (60)	X ² =0,541; p=0,462
	Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	
Yaş (yıl)	43 (19)	37 (17)	Z=-1,668; p=0,095
Diyetle alınan Ca miktarı (mg/gün)	434,3 (418,8)	479,0 (367,7)	Z=-1,015; p=0,310
Düzeltilmiş Ca (mg/dl)	9,6 (0,7)	9,4 (0,6)	Z=-3,280; p=0,001
İntakt PTH (mg/dl)	52,3 (26,4)	43,4 (20,2)	Z=3,922; p<0,0001
Fosfor (mg/dl)	3,7 (0,7)	3,5 (0,65)	Z=-1,125; p=0,260
Magnezyum (mg/dl)	2,2 (0,2)	2,0 (0,2)	Z=-4,898; p<0,0001
Alkalen fosfataz (U/l)	69 (25)	53 (26)	Z=-4,211; p<0,0001
Albümin (g/dl)	4,8 (0,4)	4,7 (0,6)	Z=1,522; p=0,128
Serum sT4 (ng/dl)	1,14 (0,22)	1,18 (0,19)	Z=-1,155; p=0,248
Serum TSH (µIU/l)	2,21 (2,52)	1,66 (1,16)	Z=-3,1250; p=0,002
Kreatinin klirensi (ml/dk)	100,18 (29,44)	107,23 (26,24)	Z=-1,991; p=0,047

n: Sayı, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, Ca: Kalsiyum, PTH: Parathormon, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon

Tablo 2. Lityum Kullanan Hastaların Hastalık ve Kullandıkları Psikotroplarla İlgili Verileri

Değişkenler	n	Minimum	Maksimum	Medyan	Ortalama	SS
Hastalık süresi (ay)*	87	10	456	204	211	124,6
Lityum kullanmaya başlama yaşı	87	15	59	29	30,6	9,8
Lityum kullanma süresi (ay)*	87	7	408	110	139,3	99,2
Lityum dozu (mg/gün)*	87	450	1800	1050	1089,2	289,7
Serum lityum düzeyi (mEq/L)*	87	0,5	1,1	0,69	0,7	0,1
Lamotrijin kullanma süresi (ay)	8	5	84	54	48,8	33,6
Lamotrijin dozu (mg/gün)*	8	125	300	200	190,6	53,3
Klozapin kullanma süresi (ay)	3	144	168	156	156	12
Klozapin dozu (mg/gün)	3	100	100	100	100	0
Ketyapin kullanma süresi (ay)*	19	4	96	24	31,2	25,3
Ketyapin dozu (mg/gün)*	19	12,5	300	100	130,9	105,8
Çalışma dışı tutulan psikotropların en son kullanımından itibaren geçen süre (ay)*	80	6	287	58	81,6	76,8

n: Sayı, SS: standart sapma

*: normal dağılım göstermeyenler

kullanmamıştı. Lityum kullanan hastaların klinik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kalsiyum ve Parathormon Düzeyi ile İlgili Veriler

dCa, intakt PTH, ALP ve Mg düzeyleri lityum grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 1). Kontrol grubundan hiçbir katılımcının dCa ya da PTH düzeyi referans aralıkların dışında değilken lityum grubundan yedi hastanın dCa, üç hastanın PTH, bir hastanın ise hem dCa hem de PTH düzeyleri referans aralığının üstünde bulunmuştur. İlk ölçümlerde yüksek dCa düzeyi saptanması lityum grubunda daha yüksek oranda iken (p=0,010), PTH'nin kategorik değerlendirilmesi (yüksek/normal) açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Paratiroid Bezinin Ultrasonografik İncelenmesi

Katılımcıların hiçbirinde ultrasonografik olarak paratiroid patolojisi tespit edilmemiştir.

İleri Araştırma

İlk ölçümlerde dCa ve/veya intakt PTH düzeyi yüksek saptanan 11 lityum kullanan hastanın ileri incelemeleri yapılmıştır. Ca düzeyi yüksek olan üç hasta 24 saatlik idrar biriktirmemiştir. Vitamin D düzeyinin ölçümü, 24 saatlik idrar analizi ve dCa ile intakt PTH ölçümlerinin tekrarlanması sonucunda üç hastaya D vitamini yetmezliğine bağlı hiperparatiroidi (HPT-vitD), beş hastaya (%5,7) ise LİH tanısı konmuştur. Diğer üç hastada ise tekrarlayan ölçümlerde hiperkalsemi saptanmamıştır. LİH tanısı konan tüm hastaların Mg, P ve ALP düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. dCa düzeyleri ise 10,3-10,5 mg/dl aralığında saptanmıştır. LİH tanısı konan hastaların dördü sadece lityum, biri ise lityumun yanı sıra 250 mg/gün dozunda ketyapin kullanmaktaydı. LİH'i olan hastaların diğer lityum kullanan hastalar ile karşılaştırılması tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Lityum ile İlişkili Hiperparatiroidisi Olan Alt Grubun Lityum Kullanan Diğer Hastalar ile Karşılaştırılması

Değişkenler	LİH+(n=5) n (%)	LİH-(n=82) n (%)	İstatistik	
Cinsiyet	Kadın	3 (60)	44 (53,7)	p=0,577 (Fisher kesin testi tek yönlü)
	Erkek	2 (40)	38 (46,3)	
Bipolar bozukluk alt tipi	Bipolar I	4 (80)	76 (92,7)	p=0,349 (Fisher kesin testi tek yönlü)
	Bipolar II	1 (20)	6 (7,3)	
		Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	
Yaş (yıl)	45 (15)	43 (19)	Z=-0,672 p=0,502	
Lityum kullanma süresi (ay)	168 (222)	109 (171)	Z=-0,255 p=0,798	
Lityum kullanmaya başlama yaşı*	38 (21)	29 (15)	t=0,143 p=0,887	
Lityum dozu (mg/gün)	900 (825)	1050 (300)	Z=-0,047 p=0,963	
Serum lityum düzeyi (mEq/L)	0,64 (0,16)	0,69 (0,21)	Z=-0,109 p=0,913	
Düzeltilmiş Ca (mg/dl) ^b	10,4 (0,15)	9,6 (0,6)	Z=-3,664 p<0,0001	
İntakt PTH (mg/dl) ^b	44,8 (19,2)	47,4 (24)	Z=-0,201 p=0,840	
Fosfor (mg/dl)	4 (1,15)	3,6 (0,6)	Z=-0,678 p=0,498	
Magnezyum (mg/dl)	2,2 (0,25)	2,1 (0,2)	Z=-1,040 p=0,298	
Alkalen fosfataz (U/l) ^c	57 (28)	63 (24)	t=-0,418 p=0,676	

LİH: Lityum ile ilişkili hiperparatiroidizm, n: Sayı, ÇAA: Çeyrekler arası aralık

a: Normal dağılım gösteren lityum kullanmaya başlama yaşı için ortalama ve standart sapma LİH+ alt grubunda 31,2±11,3; LİH- alt grubunda 30,6±9,8'dir

b: ilk ölçümlere ait değerler verilmiştir

c: Normal dağılım gösteren alkalen fosfataz için ortalama ve standart sapma

LİH+ alt grubunda 61,2±14,15; LİH- alt grubunda 64,54±17,67'dir.

Tablo 4. Lityum ile ilişkili Hiperparatiroidisi Olan Alt Grubun Lityum Kullanan Diğer Hastalar ile Tiroid ile ilişkili Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	LİH+ (n=5)	LİH- (n=82)	Toplam (n=87)	İstatistik
	n (%)	n (%)	n (%)	Fisher kesin testi
Bilinen tiroid hastalığı ^a	4 (80)	10 (12,2)	14 (16,1)	p=0,002 (tek yönlü)
1.derece akrabalarda tiroid hastalığı ^a	1 (20)	29 (35,4)	30 (34,5)	p=0,434 (tek yönlü)
Düşük sT4	0 (0)	1 (1,2)	1 (1,1)	p=0,943 (tek yönlü)
Tiroidte USG patolojisi	4 (80)	66 ^b (83,5)	70 ^c (83,3)	p=0,608 (tek yönlü)
Tiroid hastalığı	5 (100)	68 (82,9)	73 (83,9)	p=0,407 (tek yönlü)
	Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	Medyan (ÇAA)	Mann Whitney U testi
Serum sT4 (ng/ml)	1,37 (0,22)	1,16 (0,21)	1,17 (0,22)	Z=-2,713; p=0,007
Serum TSH (μIU/l)	1,38 (1,06)	1,88 (1,74)	1,88 (1,63)	Z=-1,787; p=0,074

a: Çalışma öncesinde bilinen tiroid hastalığı ya da tiroid ilacı kullanımı

b: üç kişi ultrasonografik incelemeyi reddettiği için ultrasonografik değerlendirme yapılmış olan LİH- grubu 79 (82 değil) kişiyi içermektedir.

c: üç kişi ultrasonografik incelemeyi reddettiği için ultrasonografik değerlendirme yapılmış olan lityum kullanan hastaların toplamı 84 (87 değil) kişidir.

LİH: Lityum ile ilişkili hiperparatiroidi, n: Sayı, USG: ultrasonografi, ÇAA: çeyrekler arası aralık, sT4: serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon

HPT-vitD ile LİH beraber değerlendirildiğinde lityum grubunda hiperparatiroidi oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,010). Sadece LİH hesaba katıldığında ise, kontrol grubunda hiperparatiroidi tanısı konan hiçbir hasta olmamasına rağmen, hiperparatiroidi tanısı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (p=0,058).

Lityum ile ilişkili Hiperparatiroidi ile Tiroid Hastalığı Birlikteliği

Tiroid USG'si ve hormonal değerlendirmeleri sonucunda LİH tanısı konan tüm hastalara tiroid hastalığı tanısı da konmuştur (Tablo 4).

Kalsiyum/Parathormon Düzeyleri ile Lityum Maruziyeti Arasındaki İlişki

dCa ve intakt PTH düzeyleri ile ilk kez lityum kullanımına başlanılan yaş, lityum dozu, düzeyi ve kullanım süresi arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde sadece dCa düzeyi ile lityum kullanım süresi arasında zayıf bir ilişki olduğu (r=0,268; p=0,012) saptanmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada lityumun Ca ve parathormon üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Ayrıntılı ileri araştırma ile 87 lityum kullanan hastadan beşine LİH tanısı konmuştur. Dolayısıyla LİH prevalansı %5,7 olarak saptanmıştır. Literatürde ise LİH prevalansı %3,6 ile %62 arasında değişmektedir (Albert ve ark. 2013, Albert ve ark. 2015, Awad ve ark. 2003, Bendz ve ark. 1996, de Oliveira ve ark. 2014, El Khoury ve ark. 2002, Kallner ve Petterson 1995, Meehan ve ark. 2015, Meehan ve ark. 2018, Stancer ve Forbath 1989, Twigt ve ark. 2013). Bu çalışmaların pek çoğunda tek seferlik ölçümle tanı konmuş

olması prevalansın daha yüksek saptanmasına neden olmuş olabilir. Bendz ve arkadaşlarının (1996) çalışmasında tek ölçümle hiperparatiroidi prevalansı %4,5 olarak saptanmışken, tekrarlayan ölçümlerle prevalans %3,6'ya düşmüştür. Bizim çalışmamızda da ilk ölçümle tanı konması halinde prevalans %12,6 (11/87) olarak hesaplanacakken ileri araştırmalarla bu rakam %5,7'ye düşmüştür. Ölçümlerin tekrarlanmasının yanı sıra ailesinde Ca metabolizmasını etkileyen hastalık var olanlar, kan Ca düzeyini etkileyen ilaç kullananlar çalışmaya alınmamış; Ca düzeyi yüksek tespit edilenlerde hiperparatiroidinin ayırıcı tanısında yer alan böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği araştırılmış ve tanılandırma 24 saatlik idrar analizi ile desteklenmiştir. Ca düzeyini etkileyebilecek neredeyse tüm etkenlerin kontrol edilmesi ve kapsamlı bir şekilde ayırıcı tanı yapılmış olması diğer çalışmalara kıyasla daha düşük bir prevalans değerinin saptanmasına neden olmuştur. Ayrıca, lityum grubundaki hastaların yaklaşık %70'inin psikotrop olarak sadece lityum kullanan hastalardan oluşması, kullanılan ketyapin ve klozapin günlük doz ortalamalarının düşük olması ve hastaların lityum kullanım süresi ortalamasının on yıldan uzun bir süre olması, lityum kullanan hastaları temsil edebilecek daha homojen bir örneklemden veri elde edilmesini sağlamıştır. Örneklem seçimindeki seçiciliğin yanı sıra LİH tanısı konan beş hastanın dördünün sadece lityum kullanıyor olması suçlanabilecek başka bir ilaç olasılığını da ortadan kaldırmaktadır. Literatür ile uyumlu olarak LİH tanısı konan beş hastanın hepsinde yüksek Ca düzeyine rağmen baskılanmamış PTH düzeyi ve referans aralıklarına göre normal aralıkta olan P ve Mg düzeyleri saptanmıştır (Livingstone ve Rampes 2006, McHenry ve ark. 1990, Plenge ve Rafalsen 1982, Saunders ve ark. 2009, Stancer ve Forbath 1989, Szalat ve ark. 2009, Taylor ve Bell 1993).

LİH tanısı konan hastaların hiçbirinin klinik bir semptomunun olmaması ve var olan hiperkalseminin hafif derecede

olması nedeni ile bu hastaların 3 ayda bir Ca ve PTH düzeylerinin izlemi ile lityum idame tedavisinin devamı planlanmıştır. Mallette ve Eichhorn (1986) LİH tespit edildiğinde hiperkalseminin hafif (<11 mg/dl) düzeyde olması ve hastanın lityumdan çok fayda görüyor olması halinde lityum tedavisi kesilmeden izleminin sürmesini önermiştir.

Elde ettiğimiz LİH prevalansını primer hiperparatiroidi prevalansı ile karşılaştırmak istediğimizde Türkiye'den hiçbir prevalans çalışmasının olmaması nedeni ile çalışmamıza kontrol grubu alınmıştır; ancak kontrol grubunda hiçbir katılımcıda hiperparatiroidi saptanmaması karşılaştırma yapmamızı engellemiştir. Bendz ve arkadaşlarının (1996) çalışmasında lityuma bağlı hiperparatiroidinin prevalansı İsveç toplumu genelinde görülen primer hiperparatiroidi prevalansının yaklaşık 7,5 katı olarak hesaplanmıştır.

Lityum kullanan hastalarla kontrol grubunun Ca ve PTH düzeylerini karşılaştırırken, Ca ve paratiroid metabolizmasını etkileyebilecek; yaş, diyetle Ca alımı miktarı, bilinen malignite varlığı, böbrek işlevleri, ailede Ca metabolizmasını etkileyen hastalık varlığı, kan Ca düzeyini etkileyen ilaç kullanımı gibi pek çok faktör kontrol edilmiştir. Gruplar arasında alkol ve sigara kullanım miktarı açısından da farklılık tespit edilmemiştir. Literatürle uyumlu olarak lityum kullanan hastaların dCa, intakt PTH ve Mg düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Lityum kullanan hastalarda bir kemik döngüsü belirteci olan serum ALP düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Lityumun kemik döngüsüne etkisiyle ilgili çelişkili bildiriler vardır. Zamani ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında, bizim bulgumuzun tersine, ALP düzeyi lityum kullanan hastalarda daha düşük olarak saptanmıştır. Lityumun kemik yoğunluğu üzerine etkisi bu çalışmanın içeriğinde yer almaktadır. Bu konuda ayrıntılı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lityum kullanım süresi ile hem Ca hem de PTH düzeyi arasında ilişki bulmayan çalışmalar mevcutken (Kallner ve Petterson 1995, Komatsu ve ark. 1995, Zamani ve ark. 2009) bizim çalışmamızda lityum kullanım süresi ile Ca düzeyi arasında zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Kallner ve Peterson'un (1995) çalışmalarını destekler şekilde bizim çalışmamızda da Ca ve PTH düzeyi ile yaş arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Franks ve arkadaşları (1982), sonuçlarımıza benzer şekilde, lityum kan düzeyi ile Ca ve PTH düzeyi arasında ilişki saptamamışlardır. Bu bulguların tersine, lityum kan düzeyi ile Ca düzeyi arasında ilişki saptayan çalışmalar da mevcuttur (Davis ve ark. 1981, El Khoury ve ark. 2002, Toffaletti ve ark. 1979). Bunların yanı sıra, çalışmamızda Ca ve PTH düzeyi ile ilk kez lityum kullanımına başlanılan yaş ve lityum dozu arasında da bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda LİH tanısı konan hastaların cinsiyet, yaş, lityum kullanım süresi, dozu, düzeyi, hayatında ilk kez lityum kullanmaya başladığı yaş gibi özellikler açısından diğer lityum kullanan (LİH geliştirmeyen) hastalardan farklı olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde, Colt ve arkadaşları (1981) Ca düzeyi

yüksek olanlarla olmayanlar arasında yaş, lityum kullanım süresi ve lityum kan düzeyi açısından farklılık olmadığını tespit etmişlerdir. McIntosh ve arkadaşları (1987) lityumun paratiroid bezi üzerine olan etkisinin serum lityum düzeyine, tedavi süresine ya da hastanın maruz kaldığı kümülatif doza bağlı olmadığını bildirmiştir. LİH'in kadınlarda daha sık olduğunu bildiren yayınlar mevcut olmasına rağmen (Carchman ve ark. 2008, de Oliveira ve ark. 2014, Livingstone ve Rampes 2006, Szalat ve ark. 2009) çalışmamızda böyle bir farklılık tespit edilmemiştir.

Literatürde lityumun paratiroid üzerine etkisini ultrasonografik inceleme ile araştıran iki çalışma mevcuttur. Mallette ve arkadaşlarının (1989) çalışmasında üç yıldan uzun süredir lityum kullanan hastaların paratiroid hacminin sağlıklı kontrollere göre üç kat büyük bulunması, normal paratiroid dokusunun USG ile gözlenemediği bilgisi ile terslik oluşturmaktadır (Huppert ve Reading 2007). Bu nedenle bu çalışmanın sonuçlarını dikkate almak zordur. Komatsu ve arkadaşlarının (1995) çalışmasında ise ultrasonografik değerlendirme sadece 10 kişiye yapılmış ve bir kişide paratiroid kisti saptanmıştır. Çalışmamızda lityum kullanan 84 hastanın ultrasonografik paratiroid değerlendirmesi yapılarak, en geniş örneklem elde edilmiştir. Tecrübeli ellerde paratiroid ultrasonografisi duyarlı bir yöntem olmakla birlikte, kan Ca ve PTH düzeyi ile ilişkili olmaksızın, normal paratiroid bezleri hiç görülememektedir. Küçük ve/veya ektopik yerleşimli paratiroid kitleleri de saptanamayabilir (Mihai ve ark. 2009). Çalışmamızda LİH tanısı konan beş hastanın ultrasonografilerinde paratiroid kitlesi saptanmaması bu hastaların paratiroid bezlerinin büyüklüğünde belirgin bir artış olmadığını ya da lezyon yerleşimlerinin ektopik retrosternal konumlarda olabileceğini düşündürmektedir.

Lityumun tiroid fizyolojisi üzerine pek çok etkisi mevcuttur. Çalışma örnekleminin ayrıntılı tiroid verileri daha önce yayınlanmıştır (Kuman Tunçel ve ark. 2017). LİH tanısı konan hastalarla geri kalan lityum kullanan hastalar arasında tiroid hastalığı tanısı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olsa da LİH tanısı konan beş hastanın beşinde de tiroid hastalığının varlığı bu iki bozukluğun beraber bulunabileceğini akla getirmektedir. Taylor ve Bell'in (1993) derlemelerinde LİH tanısı konan olguların %20'sinde tiroid hastalığının eşlik ettiği bildirilmişken bizim çalışmamızda bu oran %100 olarak bulunmuştur. Ortalama serum sT4 düzeyinin, LİH tanısı olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmasında, çalışma öncesinde bu hastaların dördünün (%80) tiroid preparatı kullanıyor olması etkin olmuş olabilir. LİH hastalarında tiroid kanseri birlikteliği literatürde göze çarpan diğer bir bulgu iken (Abdullah ve ark. 1999, Carchman ve ark. 2008, Szalat ve ark. 2009) çalışmamızda LİH tanısı konan hastaların ultrasonografik tiroid incelemelerinde malignite lehine bulgu saptanmamıştır. Çalışmamızda, LİH tanısı konan grupla diğer lityum kullanan hastalar arasında birinci derece akrabalar da tiroid hastalığı varlığı açısından farklılık tespit edilmemişken Kusalic ve Engelsmann'ın (1999) çalışmalarında birinci

derece akrabalarda tiroid hastalığı varlığı hiperkalsemi için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hastaların lityum kullanmaya başlamadan önceki Ca ve PTH düzeylerinin bilinmiyor olması nedeniyle hastaların lityum kullanmaya başlamadan önce tanılanmamış hiperparatiroidisinin olma ihtimali dışlanamamaktadır. Çalışmamızın kesitsel desende olması kesin bir nedensellik ilişkisi kurulmasını da engellemektedir. Bu alanda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer pek çok çalışmaya benzer şekilde çalışmamız daha çok tedaviye dirençli hastaların izlendiği üçüncü basamak bir tedavi merkezinde yürütülmüştür. Bu nedenle çalışmaya sadece lityum tekli ilaç kullanımı olan hastalar alınmamıştır. Bu kısıtlılığı en aza indirmek için Ca metabolizmasını etkileyen psikotropoları kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Diğer bir kısıtlılık tüm katılımcılarda Vitamin D düzeyinin ölçülmemiş olmasıdır. Tüm katılımcıların aynı coğrafi alanda yaşıyor olmaları sonucunda benzer yemek alışkanlıklarına ve benzer düzeyde güneşe maruz kalmaları bu kısıtlılığı kısmen gidermektedir. Ayrıca PTH düzeyi yüksek olan hastalarda 25-OH-D düzeyine bakılmıştır. Sağlıklı kontrollerin yanı sıra, hayatında hiç lityum kullanmamış bipolar bozukluk tanılı hastalardan oluşan diğer bir kontrol grubunun daha olması bipolar bozukluğa özgü özelliklerin ortaya konmasında yardımcı olabilir. Son olarak, LİH tanısı konan hasta sayısının az olması LİH tanısı konan hastalarla geri kalan lityum kullanan hastaların karşılaştırılmasında istatistiksel güçlük yaratmaktadır. Çalışmamız bir kez yapılan Ca ve PTH ölçümü ile yetinmeyen, LİH için net bir tanımlama yapan, ayırıcı tanıda yer alabilecek pek çok faktörü kontrol eden ve aynı zamanda ultrasonografik değerlendirmenin de yapıldığı bir çalışma olması açısından önemlidir.

SONUÇ

Elde ettiğimiz veriler, lityum tedavisi ile Ca ve PTH düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermektedir. LİH prevalansının %5,7 olması ve LİH'in ölümcül dahi olabilen olumsuz sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; Ca düzeyinin lityum başlamadan evvel ve başladıktan sonra 3-6 ay aralıklarla ölçülmesi, Ca düzeyi yüksek saptanırsa PTH'nin de değerlendirilmesi bir gereklilik haline gelmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdullah H, Bliss R, Guinea AI ve ark. (1999) Pathology and outcome of surgical treatment for lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Surg* 86:91-3.
- Albert U, De Cori D, Aguglia A ve ark. (2013) Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: a case-control cross-sectional study. *J Affect Disord* 151:786-90.
- Albert U, De Cori D, Aguglia A ve ark. (2015) Effects of maintenance lithium treatment on serum parathyroid hormone and calcium levels: a retrospective longitudinal naturalistic study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:1785-91.
- Awad SS, Miskulin J, Thompson N (2003) Parathyroid adenomas versus four-

- gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg* 27:486-8.
- Barri YMH, Shah SV (2000) Böbrek hastalığı olan kişiye yaklaşım (Çev Serap Akın). *Cecil Essentials of Medicine*, 5. Baskı, Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J (Ed), WB Saunders Company, s. 232-7.
- Baysal A, Bozkurt N, Pekcan G ve ark. (2002) *Diyet El Kitabı*, 4 Baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara.
- Bendz H, Sjödin I, Toss G ve ark. (1996) Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 240:357-65.
- Bhuvaneshwar CG, Baldessarini RJ, Harsh VL ve ark. (2009) Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: selective clinical review. *CNS Drugs* 23:1003-21.
- Bowden C (2017) Lithium. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook Tenth Edition*, Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (Ed). Wolters Kluwer, s. 3088-101.
- Brick J (2006) Standardization of alcohol calculations in research. *Alcohol Clin Exp Res* 30:1276-87.
- Carchman E, Ogilvie J, Holst J ve ark. (2008) Appropriate surgical treatment of lithium-associated hyperparathyroidism. *World J Surg* 32:2195-9.
- Colt EW, Kimbrell D, Fieve RR (1981) Renal impairment, hypercalcemia, and lithium therapy. *Am J Psychiatry* 138:106-8.
- Davis BM, Pfefferbaum A, Krutzik S ve ark. (1981) Lithium's effect of parathyroid hormone. *Am J Psychiatry* 138:489-92.
- de Oliveira TC, de Campos Neto IA, de Aguiar-Oliveira MH ve ark. (2014) Evaluation of parathyroid function and mineral metabolism in psychiatric patients using lithium salts. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 58:619-24.
- Duggal HS, Singh I (2008) Lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism presenting with delirium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:903-4.
- El Khoury A, Petterson U, Kallner G ve ark. (2002) Calcium homeostasis in long-term lithium-treated women with bipolar affective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:1063-9.
- Franks RD, Dubovsky SL, Lifshitz M ve ark. (1982) Long-term lithium carbonate therapy causes hyperparathyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 39:1074-7.
- Fraser WD (2009) Hyperparathyroidism. *Lancet* 374:145-58.
- Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC (1973) Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 2:331-2.
- Haney EM, Chan BK, Diem SJ ve ark. (2007) Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 167:1246-51.
- Huppert BJ, Reading CC (2007) Parathyroid sonography: imaging and intervention. *J Clin Ultrasound* 35:144-55.
- Kallner G, Petterson U (1995) Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years. *Acta Psychiatr Scand* 91:48-51.
- Khosla S (2015) Hypercalcemia and Hypocalcemia. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition*. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Ed) McGraw-Hill Education s. 313-5.
- Komatsu M, Shimizu H, Tsuruta T ve ark. (1995) Effect of lithium on serum calcium level and parathyroid function in manic-depressive patients. *Endocr J* 42:691-5.
- Kuman Tunçel Ö, Akdeniz F, Özbek SS ve ark. (2017) Thyroid function and ultrasonography abnormalities in lithium-treated bipolar patients: a cross-sectional study with healthy controls. *Noro Psikiyatry Ars* 54:108-15.
- Kusalic M, Engelsmann F (1999) Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 24:227-33.
- Lin CE, Mao WC (2010) Mania complicated with delirium following cessation of long-term lithium therapy. *Gen Hosp Psychiatry* 32:102-4.
- Livingstone C, Rampes H (2006) Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 20:347-55.
- Mallette LE, Eichhorn E (1986) Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 146:770-6.
- Mallette LE, Khouri K, Zengotita H ve ark. (1989) Lithium treatment increases

- intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 68:654-60.
- McHenry CR, Rosen IB, Rotstein LE ve ark. (1990) Lithiumogenic disorders of the thyroid and parathyroid glands as surgical disease. *Surgery* 108:1001-5.
- McIntosh WB, Horn EH, Mathieson LM ve ark. (1987) The prevalence, mechanism and clinical significance of lithium-induced hypercalcaemia. *Med Lab Sci* 44:115-8.
- Meehan AD, Humble MB, Yazarloo P ve ark. (2015) The prevalence of lithium-associated hyperparathyroidism in a large Swedish population attending psychiatric outpatient units. *J Clin Psychopharmacol* 35:279-85.
- Meehan AD, Udumyan R, Kardell M ve ark. (2018) Lithium-associated hypercalcaemia: pathophysiology, prevalence, management. *World J Surg* 42:415-24.
- Mihai R, Simon D, Hellman P (2009) Imaging for primary hyperparathyroidism-an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch Surg* 394:765-84.
- NICE (2006) National Institute for Health and Clinical Excellence Bipolar disorder The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care National Clinical Practice Guideline Number 38 National Collaborating Centre for Mental Health The British Psychological Society, London.
- Nicolaidou P, Georgouli H, Kotsalis H ve ark. (2006) Effects of anticonvulsant therapy on vitamin D status in children: prospective monitoring study. *J Child Neurol* 21:205-9.
- O'Keane V (2008) Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 22:70-5.
- Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12:233-6.
- Pack AM, Morrell MJ, Marcus R ve ark. (2005) Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 57:252-7.
- Plenge P, Rafaelsen OJ (1982) Lithium effects on calcium, magnesium and phosphate in man: effects on balance, bone mineral content, faecal and urinary excretion. *Acta Psychiatr Scand* 66:361-73.
- Rifai MA, Moles JK, Harrington DP (2001) Lithium-induced hypercalcaemia and parathyroid dysfunction. *Psychosomatics* 42:359-61.
- Rizwan MM, Perrier ND (2009) Long-term lithium therapy leading to hyperparathyroidism: a case report. *Perspect Psychiatr Care* 45:62-5.
- Rothman M (1982) Acute hyperparathyroidism in a patient after initiation of lithium therapy. *Am J Psychiatry* 139:362-3.
- Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG (2009) Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World J Surg* 33:2314-23.
- Seely EW, Moore TJ, Le Boff MS ve ark. (1989) A single dose of lithium carbonate acutely elevates intact parathyroid hormone levels in humans. *Acta Endocrinol (Copenh)* 121:174-6.
- Stancer HC, Forbath N (1989) Hyperparathyroidism, hypothyroidism, and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Arch Intern Med* 149:1042-5.
- Szalat A, Mazeh H, Freund HR (2009) Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 160:317-23.
- Taylor JW, Bell AJ (1993) Lithium-induced parathyroid dysfunction: a case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 27:1040-3.
- Toffaletti J, McComb RB, Bowers GN Jr (1979) Increase in dialyzable calcium associated with therapy with lithium. *Clin Chem* 25:1806-9.
- Twigt BA, Houweling BM, Vriens MR ve ark. (2013) Hypercalcaemia in patients with bipolar disorder treated with lithium: a cross-sectional study. *Int J Bipolar Disord* 1:18.
- van Melick EJ, Wilting I, Ziere G ve ark. (2014) The influence of lithium on calcium homeostasis in older patients in daily clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 29:594-601.
- Zamani A, Omrani GR, Nasab MM (2009) Lithium's effect on bone mineral density. *Bone* 44:331-4.