

Lityum

Levent KIRILMAZ*, Gülten KANTARCI*

Özet: Lityum manik hastaların tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir ilaçtır. Bu derlemede lityumun farmakolojik ve toksikolojik özellikleri, farmakokinetik ve biyoyararlanımından bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler : Lityum, Farmakokinetik, Biyoyararlanım.

Geliş tarihi : 1.3.1993

Kabul tarihi : 1.10.1993

Summary: Lithium has been used for many years in the therapy of manic patients. The pharmacokinetics, bioavailability, pharmacological and toxicological properties of lithium is reviewed.

Keywords : Lithium, Pharmacokinetics, Bioavailability.

Genel Bilgiler

Alkali madenler grubundan tek değerli bir kation olan lityum günümüzde esas olarak manik-depresif (bipolar) hastalıkların manik fazını kontrol etmek için, ayrıca nöbetlere karşı profilaktik olarak da kullanılmaktadır. Bu etkinliği ilk olarak 1949'da Avusturyalı Cade tarafından bildirilmiştir. Sedatif etkisi belirgin olan lityum sadece manik durumun kontrolünde etkilidir, depresif dönemde etkisi yoktur. Ruhsal yapı üzerine bu etkisinin yanısıra ürikozürük, antiromatizmal, hipnotik ve anti epileptik etkiye de sahiptir. Lityum, kalp hastalıklarında da tuz yerine denenmiş fakat uygulamadaki belirsizlikler nedeniyle toksik belirtiler görülmüştür^{1,2}. Ayrıca iyatrojenik kemik iliği depresyonuna bağlı belirtilere ve bu durumda gelişen enfeksiyona karşı³ ve kanser kemoterapisi ile ilgili araştırmalarda nötrofil sayısının düzenlemek için de kullanılmıştır⁴. Alkol bağımlılığında da lityumun piridin-3-karbon asidinin semi hidrat tuzu (Lithonit) nun yeni bir antialkolik ilaç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir⁵.

Düzyey Tayini Yöntemleri:

Lityumun vücut sıvılarındaki düzey tayininde en çok alev fotometresi⁶, alev atomik absorpsiyon spektrofotometresi⁷ ve alevsiz fırın atomik absorp-

siyon spektrofotometresi⁸ kullanılmaktadır. Ayrıca nötron aktivasyon metodu, kütle spektrofotometresi ve iyon seçici elektrot yöntemleri ile de düzey tayini yapılabilmektedir⁹.

Farmakolojisi:

Lityumun terapötik konsantrasyonları normal insanlarda hemen oluşan psikotrop etkilere sahip değildir. Lityum, sedatif veya öforizan değildir. Bu özellikleri de onu diğer psikotrop ilaçlara göre daha farklı kılar¹⁰. Hayvanlarda en önemli özellikleri sadece agresivite ve hiperaktivite üzerine olanlardır, diğer nöroleptik ilaçların aksine adrenerjik bloke edici veya antikolinerjik etkileri yoktur¹.

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bazı teoriler ileri sürülmüştür. Lityum, ozmotik denge ve elektrokimyasal bir değişimi devam ettirerek, iyon değişimine katılıp sodyum ve potasyum kanyonlarıyla yer değiştirerek etkisini oluşturur¹¹⁻¹³. Lityum, antimanik etkisine bağlı olarak kortisol düzeyinde değişiklik meydana getirir, bununla beraber kortisol düzeyindeki bu değişiklik, katekolamin metabolizmasının düzeltilmesi gibi temel bir mekanizma ile de oluşabilir¹¹. Bir diğer görüşe göre lityum siklik AMP sentezini kontrol eden adenil siklazı hücre membran düzeyinde inhibe ederek post sinaptik katekolaminlerin etkinliğinde de bir azalma oluşturarak etki eder.

(*) Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı 35100, Bornova/İZMİR

Lityumun terapötik sınırı çok dardır, genel olarak 0.4-1.4 mmol/L arasında kabul edilir. Önerilen idame dozu ise koruma amacıyla 0.4-0.8 mmol/L, sağaltım amacıyla ise 1-1.4 mmol/L arasında değişir^{1, 14-15}.

Farmakokinetiği:

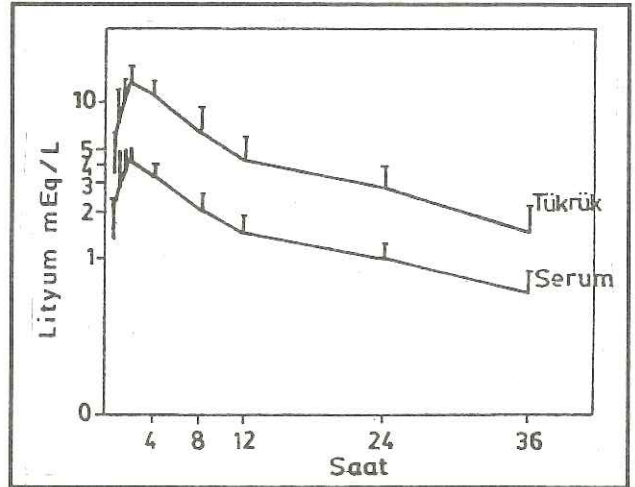
Lityumun farmakokinetik özellikleri türler arasında ve aynı türlerin de bireyleri arasında önemli farklılıklar gösterir. Pratikte lityum tuzları sadece oral verilir. 12 mmol tek doz intravenöz lityum uygulamasının mümkün olabileceği araştırma koşullarında gösterilmiştir. Rektal preparatları ise ağırlı bir diyareye neden olur. Genel kullanımda intravenöz ve rektal formülasyonları mevcut değildir. Lityum klorür veya lityum sitrat halinde seyreltik çözelti şeklinde alındığında absorpsiyon çok hızlıdır fakat çok da değişkendir. Genellikle alımdan 15-40 dakika sonra pik konsantrasyonlarına ulaşılır. Lityumun önemli absorpsiyonu jejunum ve ileumda meydana gelir, kolonda ise absorpsiyon önemsizdir⁹. Kolon üzerine olan iritan etkisi diyare oluşturabilir. Bu nedenle ideal bir yavaşlatılmış salınımlı tabletinde ileumdan sonra salınacak fazla miktarda lityum kalmaması istenir¹⁶.

Kapsül veya tablet olarak verildiğinde de absorpsiyon hızlı ve tamdır. Pik konsantrasyonlarına 1-4 saat içinde ulaşılır. Tam absorpsiyon ise yaklaşık 8 saatte meydana gelir. 5-6 günde denge durumuna ulaşılır. Tedavinin başında oluşan pik konsantrasyonları ile bulantı, kusma ve diyare görülebilir. Bunu bertaraf etmek için sürekli etkili preparatları tedaviye sunulmuştur¹⁷⁻¹⁹.

Lityum, absorpsiyondan sonra vücudun bütün kısımlarına 6-10 saatte dağılır. Bu dağılım pek çok dokuda eşittir fakat tiroid bezi, kemik ve beyinde daha yüksek iken kalp, akciğer, böbrek ve kaslarda biraz daha azdır. Lityum, eritrositlerin içine aktif sodyum-potasyum transport sistemi ile girdiği için buradaki lityum seviyeleri doku konsantrasyonları hakkında daha doğru fikir verir. Lityum önce vücut ağırlığının % 25-40'ı kadar zahiri dağılım hacmine sahiptir, sonra total vücut suyuna dağılır. Son dağılım hacmi 0.7-1 L/kg ve zahiri dağılım hacmi ise 0.3-0.4 L/kg dir^{10, 15, 17, 20, 21}. 30 yaşın altındaki

hastalar daha büyük dağılım hacmine sahip iken, yaşlılar daha küçük dağılım hacmi gösterirler. Uygulamadan sonra ilacın absorpsiyonu ve doku dağılımına bağlı olarak ilk 6-10 saat süresince serum lityum konsantrasyonları düzensizlik gösterir. Yapılan bir çalışmada lityumun, iki kompartmanlı ve santral kompartmanlı modele göre dağılım hacimleri sırasıyla vücut ağırlığının % 25 ve % 40'ı olarak bulunmuştur⁹. Bu yüzden serum lityum konsantrasyonunu gözlemek için klinisyenler tarafından genelde 12 saat sonundaki serum lityum konsantrasyonları kullanılır¹⁴.

Lityum tükrüğe de geçer. Lityumun plazma ve tükrük konsantrasyonları pek çok çalışmalarda karşılaştırmalı olarak aynı zamanda ölçülmüş ve tükrükte 2-3 misli daha fazla lityum saptanmıştır (Şekil 1). Aralarında 0.83-0.88 gibi anlamlı korelasyonlar elde edilmekle birlikte^{13,14,22-25}; yapılan bir çalışmada serum ve tükrük lityum değerleri arasında benzerlikler bulunmasına rağmen, hastalarda sadece tükrük lityum seviyesinin izlenmesinin faydasının şüpheli olacağı belirtilmiştir²⁶. Lityumun kolayca plasentaya da geçtiği, anne ve fetusun serum konsantrasyonlarının hemen hemen eşit olduğu bildirilmiştir. Emziren annelerin sütündeki lityum konsantrasyonu serumdakinin yaklaşık % 33-50'si kadar olup bu değerler bile fetus için tehlikeli olabilir^{14, 27}.



Şekil 1 - Lityumun serum ve tükrükteki konsantrasyonları²².

Lityum plazma proteinlerine bağlanmaz. Genelde lityum iyonunun hücre içine girmesi sodyum ve potasyumun çıkması sonucunu doğurur. Kan beyin enge-

li, lityum için fazla geçirgen değildir, SSS'ne geçişi oldukça yavaştır. Beyin-omurilik sıvısında kanın % 40-60'ı oranında bulunur^{1, 14, 15}.

Lityum tuzları organizmada metabolize olmazlar (28). Atılım esas olarak böbrek yolu ile olur. Alınan dozun % 80-95'i idrar ile atılır. Dozun 2/3'ü yaklaşık 24 saatte, geri kalanı ise 10-15 günde atılır^{1,13,15,29}. Lityum yaygın olarak böbrekler ile atıldığı için yaşlılıkta görülen glomerüler filtrasyon zayıflaması nedeniyle lityum klirensinde azalma olması beklenebilir; bu bakımdan yaşlı hastalarda başlangıç ve devam dozları daha düşük tutulmalıdır¹⁷. Ayrıca erkeklerde alkol alımının lityum atılımını hızlandırdığı da gösterilmiştir³⁰. Filtre edilen lityumun % 80'i renal tubuluslardan geri emildiği için lityumun böbreklerden klirensi, kreatin klirensinin % 20'si kadardır ve sınır ise 15-30 mL/dakikadır¹³. Lityumun atılım hızı zahiri dağılım hacmine ve total vücut klirensine bağlıdır ve genelde 45 saatlik sınır karakteristik olarak görülmektedir. Renal atılım hızı 5-40 mL/dakikadır. Feçes ve tükrük ile atılımı önemsiz olup, lityum serbest ve yüksüz olarak elimine edilir^{9,31}. Renal hastalık veya sodyum tüketilmesi gibi faktörler atılım hızını azaltır ve böylece toksisite ihtimali artar, ağız yolu ile artan sodyum alımı ise lityum atılımını artırır^{2, 32, 33}.

Normal renal fonksiyonu olan hastalarda tek doz verilisinden sonra dağılım yarıömrü ($t_{1/2 \alpha}$) 0.8-2.7 saattir ve eliminasyon yarı ömrü ise ($t_{1/2 \beta}$) 20-27 saattir^{14, 34, 35}. Yaşlılarda ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda bu süre 36-50 saate kadar değişebilir. Yaşlı hastalar daha düşük, genç hastalar ve hamileler ise daha yüksek renal klirens sahiptirler. Poliüri ve potasyum klorür verilmesi lityumun renal klirensini arttırmaz^{14,31}. Lityumun geri emiliminin köpeklerde distal nefronda da meydana geldiği bildirilmiştir³⁶, fakat proksimal tubulus dışındaki emilim minimumdur. Bu sebepten pek çok diüretik renal lityum klirensini arttırmadığı için toksisiteye neden olabilir. Lityum, hemodializ ile de 50-90 mL/dakikalık bir klirens ile uzaklaştırılabilir. Peritoneal dializ ile ise daha yavaş bir şekilde uzaklaşır, burada klirens 13-15 mL/dakikadır. İntraselüler ve ekstraselüler sıvı kompartmanları arasındaki denge yavaş oluştuğu için serum lityum konsantrasyonlarındaki artışlar dializden 5-8 saat

sonra da sıklıkla meydana gelebilir^{14,37}. Yapılan bir başka çalışmada akut lityum dozuna bağlı intoksikasyonda hemodializin çabuk olarak tesis edilemediği durumlarda sodyum polistiren-sülfonat ve sorbitolün hemen veya kısa sürede kullanılmasıyla serum lityum konsantrasyonunun azaltılabileceği gösterilmiştir³⁸. Ayrıca lityumun eliminasyon yarı ömrünün, tedavi süresinin uzunluğuna bağlı olarak değiştiği de bildirilmiştir³⁹.

Lityumun farmakokinetiğinin yapılan çeşitli çalışmalarda daha çok iki kompartmanlı modele uyduğu gözlenmiştir. Pozoloji tayininde 72 saat, 24 saat ve Ritschel'in tekrarlı tek noktali metotları kullanılmış ve en iyi sonucun Ritschel'in önerdiği metot olduğu bildirilmiştir⁴⁰⁻⁴². İki kompartmanlı modele uyan hastaların, terapötik lityum seviyesine ulaşmak için tek kompartmanlı modele uyan hastalara göre daha yüksek günlük lityum dozuna ihtiyaç duydukları da saptanmıştır⁴². Lityumun tek doz ve çok doz farmakokinetiği incelenmiş ve önemli farklılıklar görülmüştür. Günlük tek doz, tubuler hasarı minimuma indirmiş, ayrıca daha az poliüri meydana gelmiştir. Günlük çok dozların ise yüksek pik serum konsantrasyonlarından kaçınılmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir⁴³.

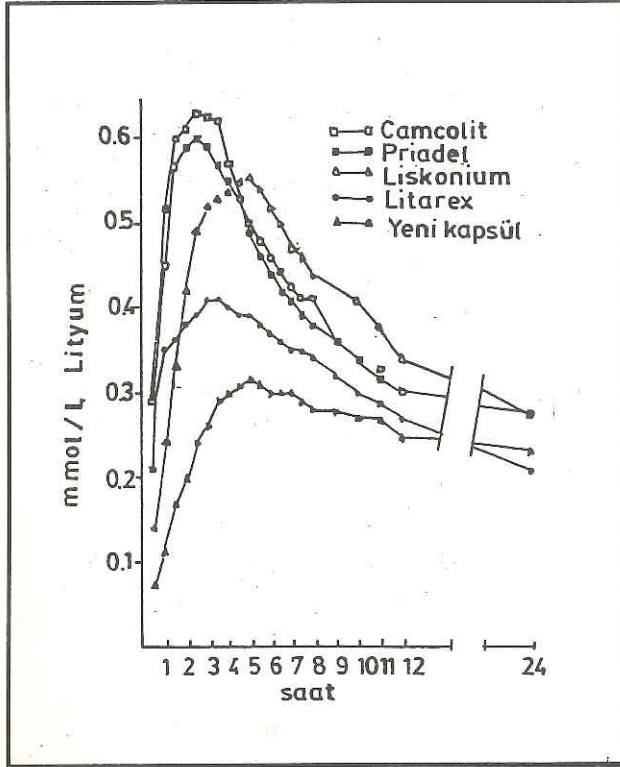
Biyoyararlanımı:

Lityum preparatlarının biyoyararlanımını etkileyen faktörler; sıvı farmasötik şekiller, normal tablet veya kapsüller ile sürekli etkili preparatlar arasındaki temel farklılıklara dayanır. Lityum içeren preparatların in vitro çözünme hızları ve içeriklerindeki farklılıkların minimuma indirilmesi lityumun farmakokinetiğine daha faydalı olacaktır⁹.

Lityum içeren preparatların çözünme hızı ve buna etki eden faktörler araştırılmıştır. USP XXII, lityum içeren kapsüllerin çözünme hızını tayin için 900 mL distile su içinde palet metodunu (100 devir/dakika) önerirken⁴⁴, başka bir çalışmada formülasyona kapsül başına kaydırıcı olarak 2 mg Mg-stearat ilavesinin veya çözünme ortamına ilave edilen %0.003-0.005 oranındaki Na-lauril sülfatin çözünürlüğe olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir⁴⁵. Ayrıca in vitro çözünme hızı tayin apareyi olarak manyetik bir sepet de geliştirilmiştir⁴⁶.

Sürekli akış hücresi kullanılarak lityum sitratın suni mide ve bağırsak ortamlarında ve bu ortamların değişik orandaki karışımlarında yapılan çözünme hızı tayinleri sonucunda 3 saat sonunda yapay mide ortamında çözünen miktar 6.47 mmol iken, yapay bağırsak ortamında bu miktar 4.14 mmol olarak bulunmuştur^{47,48}.

Lityum dozaj şekillerinin biyoyararlanım çalışmaları ya normal tablet veya kapsüllerin kendi aralarında, ya da sürekli etkili preparatlarla karşılaştırmasıyla yapılmıştır. İki lityum karbonat küpsülü (Liskonum ve Litarex), iki kontrollü salınım preparatı (Camloil 400 ve Priadel) ve yeni geliştirilen mikrokapsül preparatının biyoyararlanımlarının karşılaştırılmasında değişik kan profili sonuçları elde edilmiştir (Şekil 2)⁴⁹.



Şekil 2 - Çeşitli lityum preparatlarının ortalama lityum konsantrasyonları⁴⁹.

Benzer bir çalışmada yine Camloil 400 ve Priadel karşılaştırılmış ve her ikisi de biyoyararlanım açısından benzer bulunmuştur⁵⁰.

Lityum sitrat içeren bir şurup ve katı bir farmasötik şekli farmakokinetik yönden incelenmiş, şurupta

eğri altı alan (EAA) 4.14 mmol.L^{-1} saat iken, katı dozaj şeklinde 5.98 mmol.L^{-1} saat bulunmuştur. Şurupta pik zamanına daha kısa sürede ulaşılmıştır. Her ne kadar şurubun EAA'si daha düşük ise de, yutma güçlüğü çeken hastalarda tedavi için yeterli olacağı bildirilmiştir⁵¹.

Normal ve sürekli etkili preparatların ekivalan dozda verildiği manik hastalarda C_{max} değerleri sırasıyla 1.13 ve 0.78 mmol/L iken, t_{max} değerleri 6 ve 12 saat olarak bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerde normal preparat tam olarak absorbe edilmiş, fakat sürekli etkili şeklin ise % 85'i absorbe edilmiştir⁵².

Bireylerarası farklılıkları azaltmak ve lityumun peritonici mutlak biyoyararlanımı için, biyoyararlanım ve absorpsiyon hızını tayin konusunda sıçanlarda elde edilen sonuçlar nonlineer ve lineer regresyon ile incelenmiş ve sonuçta nonlineer regresyon daha uygun bulunmuştur⁵³.

Oral çözelti, normal tablet, standart sürekli etkili bir tablet ve yeni geliştirilen sürekli etkili matriks tipi tabletin biyoyararlanımı 12 sağlıklı gönüllüde karşılaştırılmış ve her iki sürekli etkili tabletin de daha düzgün bir serum lityum konsantrasyonu verdiği ve total biyoyararlanımlarında kayıp olmadığı görülmüştür⁵⁴.

Yedi lityum karbonat ticari kapsülü ve standart lityum karbonat tozu süspansiyon şeklinde sağlıklı gönüllülere verilmiştir. Süspansiyon şekli daha çabuk absorbe olmuş ve t_{max} anlamı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer ticari ürünlerin EAA_{0-24} değerleri arasında ise anlamlı farklılıklar gözlenmemiş, fakat kişiler arasında farklılık gözlenmiştir. Ayrıca 2. saatteki tükürük lityum seviyeleri ile USP sepet metodunda 50 devir/dakika hızda 4 dakikada elde edilen sonuçlar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur⁵⁵.

Beş sağlıklı kişiye oral olarak lityum karbonat, lityum sülfat ve lityum klorür verilmiş; EAA, yarıömürleri, total vücut klirensleri, zahiri dağılım hacimleri arasında hem plazmada hem de eritrositlerde anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Fakat karbonat tuzu daha yüksek eritrosit/plazma oranı göstermiştir ki, bu da karbonat tuzunun daha

fazla terapötik etkinliğe sahip oluşunu açıklamaktadır⁵⁶.

Lityum karbonatın iki kapsül şekli (Pfi-Lithium ve Eskalith) 300 mg dozda 18 sağlıklı erkek gönüllülere verilmiş ve C_{max} , t_{max} , EAA'lar arasında anlamlı farklılıklar olmadığı ve biyoeşdeğer oldukları saptanmıştır⁵⁷.

Yine eşdeğer dozlarda standart (Lichticarb) ve sürekli etkili (Priadel) lityum karbonat tabletleri altı hasta ve sekiz sağlıklı gönüllüye verilmiş, her iki grupta da C_{max} , renal klirens ve biyoyararlanımlarda her iki dozaj şekli için anlamlı farklılıklar gözlenmemiş, fakat t_{max} değeri formülasyon gereği beklenildiği gibi Priadel'de daha uzun bulunmuştur⁵⁸.

Dört lityum preparatı (Camlolil 400, Priadel, Liskonum, Litarex) ve yeni mikrokapsül formülasyonu normal gönüllülerde denenmiş, Camlolil 400 ve Priadel de diğer üç preparata göre daha erken ve büyük pik serum lityum konsantrasyonları görülmüştür. Mikrokapsül şeklinin en yavaş salınım hızına ve en düşük biyoyararlanıma sahip olduğu saptanmıştır. Beş preparatın da C_{max} , t_{max} , 12 saat serum lityum seviyeleri, EAA ve idrar atımları arasında (24 saat hariç) anlamlı farklılıklar görülmüştür⁵⁹.

Lityum klorürün intravenöz şekli ve lityum karbonatın tek oral dozu sekiz köpekte farmakokinetik olarak karşılaştırılmış ve oral dozun ortalama biyoyararlanımı % 78.8 olarak bulunmuştur⁶⁰.

Beş hastada normal ve sürekli etkili tabletler denenmiş ve serum lityum seviyeleri ölçülmüştür. Sürekli etkili tabletler ile elde edilen değerler farklılık göstermiştir; ayrıca kişisel farklılıklar da saptanmıştır⁶¹.

Sağlıklı gönüllülerde normal (2x300 mg) ve hidrofil matriks ile hazırlanan kontrollü dozaj şekli (500 mg) karşılaştırılmış ve kontrollü dozaj şeklinde C_{max} değerinin % 22 daha düşük olduğu, t_{max} değerinin ise 1.44 satten 4.25 saate uzadığı saptanmıştır. İdrar ile atılan total lityum miktarına dayanarak tayin edilen biyoyararlanım, kontrollü salınım dozaj şeklinde % 90.2 iken, normal tablete %

94.5 olarak bulunmuştur. Ayrıca normal tablette $t_{1/2\alpha} = 1.4$ saat, $t_{1/2\beta} = 16.5$ saat, $ka = 2.27$ saat⁻¹, $Cl = 0.024$ L/kg/saat, $C_{max} = 0.619$ mmol/L, dağılım hacmi = 0.54 L/kg olarak belirlenmiştir⁶².

Lityumun % 90'ını 14 saatte salacak şekilde etil selüloz ile hazırlanan matriks tablet, küçük köpeklere verilmiş ve bağıl biyoyararlanım % 80 bulunmuştur⁶³.

Yine bir başka çalışmada, lityumun normal ve kontrollü salınım şekli gönüllülerde karşılaştırılmış ve normal tablette serum lityum konsantrasyonundaki dalgalanma, $F = C_{max} - C_{min} = 0.459$ mmol/L iken, kontrollü salınım preparatında 0.136 mmol/L bulunmuştur, EAA'ları da 3.58 ± 0.99 ve 3.37 ± 0.74 mmol.L⁻¹. saat olarak hesaplanmıştır⁶⁴.

Sonuç olarak, 12 saat serum lityum seviyesinin güvenilirliği için; lityum pozolojisi, kan örnekleri almadaki zaman aralığı, dozaj şekli, laboratuvar sonucunun doğruluğu, preparatın lityum içeriği ve seriler arasındaki değişkenlik, preparatın çözünme hızı özellikleri, preparatın biyoyararlanımı, gıdaya bağlı sodyum alımı ve sodyumun ekstrarenal kaybı, natriüretik ilaçlar ve renal eliminasyonu etkileyen diğer faktörler ile beraber lityumun farmakokinetiği gibi konuların klinisyen tarafından çok iyi bilinmesi ve uygulanması gerekir^{9, 65}.

Yan etkiler, toksik belirtiler ve tedavide dikkat edilmesi gereken hususlar:

Lityumun yan etkileri doza bağlıdır. Başlangıçta görülen yan etkiler, bulantı, baş dönmesi, el titremesi, poliüri, polidipsi, kas zayıflığı, susama, uyku ve uyuşukluk hissidir. Bu etkilerin bazıları tedavi süresince azalır. Ayrıca terapötik serum konsantrasyonunda, diyare, metalik tat, baş ağrısı, hiperkalsemi, lökositoz, kilo artışı, hipermagnesemi, akne, kaşıntı, alopesi gibi yan etkiler de görülebilir. Uzun süreli kullanımda görülen yan etkiler ise hiperparatiroidi, hipotiroidi ve guatr, böbrek hasarı, renal fonksiyon bozukluğu, nefrojenik diyabet, zayıf şuurdur^{1,2,13,16,32,66-68}.

Serum konsantrasyonu 1.5 mmol/L olduğunda toksik belirtiler beklenir. 2 mmol/L'yi aştığında ise bu toksik etkiler ciddileşmeye başlar. Bu belirtiler

diyare, kusma, anoreksi, poliüri, kas zayıflığı, ataksi, görüş kaybı, kas seğirmesi, konfüzyon ve ödemdir. Bazı hastalıklarda kardiyak aritmiler gelişebilir, hatta koma ve ölüm de oluşabilir. Bu durumda alkali diüretikler, osmotik diüretikler ve sodyum bikarbonat kullanılır. Sodyum azaltıcı diüretikler kesinlikle verilmemelidir. Tedavi hemen kesilmelidir^{2,12,15}.

Tedaviye başlamadan önce hastalar renal ve tiroid fonksiyon testinden geçirilmelidir. Hastalar yüksek doza bağlı bulantı, kusma, diyare, titreme gibi basit semptomlara karşı uyarılmalıdır¹⁵.

Lityum tedavisi esnasında hastalar mutlaka izlenmeli ve dehidratasyondan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Günde 2.5-3 litre sıvı almalı ve normal sodyum diyetine devam etmelidirler. Lityumun 12 yaşından küçük hastalarda kullanılması güvenli değildir, fakat zorunlu hallerde kullanılabilir¹⁴.

Hamilelikte fetal kardiyak bozukluklara neden olabilir; bu nedenle ilk üç ayda kullanılmamalıdır. Hayati tehlike durumlarında ise, hasta dikkatle izlenmek kaydı ile ve en düşük düzeyde kullanılabilir. Lityum kullanan annelerde mümkünse emzirmeden de kaçınmalıdır. Doğumdan bir hafta önce lityum tedavisi kesilmelidir^{9,14, 15}.

Antipsikotik, antidepresan, antianksiyetik, kardiyovasküler ilaçlar, diüretikler, nonsteroidal anti-inflamatuarlar, antibiyotikler^{10,15,69} ile etkilenebilir.

Kaynaklar

1. Tuğlular, I., "Klinik Uygulamalı Farmakoloji. I. Psikofarmakoloji", İzmir, Mas Ambalaj, 1985.
2. Rang, H. P., Dale, M.M., "Pharmacology", London, Churchill Livingstone, p. 528, 1987.
3. Kayaalp, O., "Tıbbi Farmakoloji", Cilt 1, Ankara, Nüve Matbaası, s. 788, 1981.
4. Gennaro, A.R., "Remington's Pharmaceutical Sciences", Easton, Pennsylvania, Mack Publishing Company, p. 1086, 1990.
5. Kresyun, V. I., Aryaev, V. L., Kostev, F. I., "Chronic Alcohol Dependence: Efficiency of Lithium Salts Therapy", Johnson, F. D. (ed), *Lithium*, London, Churchill Livingstone, 2, 163-166, 1991.

6. Nielsen, I., "The Determination of Lithium Ion Concentration In Urine by Flame Photometry After Separation by Cryptand Extraction", Johnson, F. D. (ed), *Lithium*, London, Churchill Livingstone, 1, 59-64, 1990.
7. Amdisen, A., "Serum Lithium Determinations For Clinical Use" *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 60, 104-108, 1967.
8. Trautman, J. K., Gadzepko, V. P.Y., Christian, G. D., "Spectrophotometric Determination of Lithium In Blood Serum With Thoron", *Talanta*, 30, 587-591, 1983.
9. Amdisen, A., Carson, S. W., "Lithium", Evans, W. E., Schentag, J. J., Jusko, W. J. (eds), *Applied Pharmacokinetics*, Spokane, Applied Therapeutics Inc., s. 978, 1986.
10. Gilman, A., Goodman, L. S., Rall, T. W., Murad, F., "Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics", Seventh Ed., New York, MacMillan Publishing Comp., p. 426, 1980.
11. Appelt, G. D., Appelt, J. McN., "Therapeutic Pharmacology", Philadelphia, Lea & Febiger, p. 66, 1988.
12. Wilson, A., Schild, H.O., Modell, W., "Applied Pharmacology", London, Churchill Livingstone, p. 299, 1975.
13. "The Pharmaceutical Codex", Eleventh Ed., London, The Pharmaceutical Press, p. 498, 1979.
14. Anon., "Drug Information", American Society of Hospital Pharmacists, 1273, 1988.
15. Laurence, D. R., Bennett, P. N., "Clinical Pharmacology", London, Churchill Livingstone, 357, 1987.
16. Reynolds, E. F., "Martindale, The Extra Pharmacopoeia", London, The Pharmaceutical Press, p. 365, 1989.
17. Norman, T. R., Walker, R. G., Burrows, G. D., "Renal Function Related Changes In Lithium Kinetics", *Clin Pharmacokinet.*, 9, 349-353, 1984.
18. Simard, M., Gumbiner, B., Lee, A., Lewis, H., Norman, D., "Lithium Carbonate Intoxication", *Arch. Intern. Med.*, 149, 36-46, 1989.
19. Mason, R. W., Mc Queen, E. G., Keary, P. J., James, N. M., "Pharmacokinetics of Lithium: Elimination Half-life, Renal Clearance and Apparent Volume of Distribution in Schizophrenia", *Clin. Pharmacokinet.*, 3, 241-246, 1978.
20. Poust, R. I., Mallinger, A. G., Mallinger, J., Himmelhoch, J. M., Hanin, I., "Pharmacokinetics of Lithium In Human Plasma and Erythrocytes", *Psychopharmacol. Commun.*, 2, 91-103, 1976.

21. Meyers, F. H., Jawets, E., Goldfien, A., "Review of Medical Pharmacology", California, Lange Medical Publications, p. 247, 1972.
22. Vitiello, B., Behar, D., Malone, R., Delaney, M. A., Ryan, P., Simpson, G., "Pharmacokinetics of Lithium Carbonate in Children", *J. Clin. Psychopharmacol.*, 8, 355-359, 1988.
23. Verghese, A., Indrani, N., Kuruvilla, K., Hill, P. G., "Usefulness of Saliva Lithium Estimation", *Br. J. Psychiatry*, 130, 148-150, 1977.
24. Perry, R., Campbell, M., Grega, D. M., Anderson, L., "Saliva lithium levels in children: Their Use In Monitoring Serum Lithium Levels and Lithium Side Effects", *J. clin. Psychopharmacol.*, 4, 199-202, 1984.
25. Selinger, D., Simmons, S., Hailer, A. W., Nurnberg, J.I.Jr., Gershon, E.S., "An Effective Method For Measuring Salivary Lithium In Patients on Anticholinergic Drugs", *Biol. Psychiatry*, 17, 1145-1155, 1982.
26. Obach, R., Borja, J., Prunonosa, J., Valles, J. M., Torrent, J., Izquierdo, I., Jane, F., "Lack of Correlation Between Lithium Pharmacokinetic Parameters Obtained From Plasma and Saliva", *Ther. Drug Monit.*, 10, 265-268, 1988.
27. Wise, M. G., Jawors, M. A., Funderburg, L. G., "Lithium Levels in Bodily Fluids of a Nursing Mother and Infant" Johnson, F. D. (ed), London, Churchill Livingstone, *Lithium*, 1, 189-191, 1990.
28. Luisier, P. A., Schulz, P., Dick, P., "The Pharmacokinetics of Lithium In Normal Humans: Expected and Unexpected Observations In View of Basic Kinetic Principles", *Pharmacopsychiatry*, 20, 232-234, 1987.
29. Thomsen, K., "The Renal Excretion of Lithium", Birch, N. J. (ed), *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*, London, IRL Press Limited, 1, 231-234, 1988.
30. Tyrer, S. P., Peat, M. A., Minty, P. S.B., "The Effect of Alcohol On Lithium Kinetics", Johnson, F. D. (ed), *Lithium*, 1, 163-168, 1990.
31. Hetmar, O., Rafaelsen, O. J., "Lithium: Long-term Effects On the Kidney. IV. Renal Lithium Clearance", *Acta Psychiatr. Scand.*, 76, 193-198, 1987.
32. Avery, G. S., *Drug Treatment*, London, Churchill Livingstone, p. 815, 1976.
33. Atherton, J. C., Green, R., Hughes, S., McFall, V., Sharples, J. A., Solomon, L. R., Wilson, L., "Lithium Clearance In Man: Effects of Dietary Salt Intake, Acute Changes In Extracellular Fluid Volume, Amiloride and Furosemide", *Clin. Sci.*, 73, 645-651, 1987.
34. Swartz, C. M., Wilcox, J., "Characterization and Prediction of Lithium Blood Levels and Clearances", *Arch. Gen. Psychiatry*, 41, 1154-1158, 1984.
35. Hardy, B. G., Shulman, K. I., Mackenzie, S. E., Kutcher, S. P., Silverberg, J. D., "Pharmacokinetics of Lithium In the Elderly", *J. Clin. Psychopharmacol.*, 7, 153-158, 1987.
36. Boer, W.H., Joles, J. A., Koomans, H. A., Dokhout, M. E.D., "Decreased Lithium Clearance Due to Distal Tubular Lithium Reabsorption in Sodium-depleted Dogs", *Renal Physiol.*, 10, 65-68, 1987.
37. Jacobsen, D., Aasen, G., Frederichsen, P., Eisenga, B., "Lithium Intoxication: Pharmacokinetics During and After Terminated Hemodialysis in Acute Intoxications", *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 25, 81-94, 1987.
38. Belanger, D. R., Tierney, M. G., Dickinson, G., "Effect of Sodium Polystyrene Sulfonate on Lithium Bioavailability", *Ann. Emerg. Med.*, 21, 1312-1315, 1992.
39. Goodnick, P. J., Fieve, R. R., Meltzer, H. L., Dunner, D. L., "Lithium Pharmacokinetics, Duration of Therapy, and the Adenylate Cyclase System", *Int. Pharmacopsychiatry*, 17, 65-72, 1982.
40. Ku, J. S., Wu, Z. Y., Fang, Y. S., Pei, Y. Y., "Clinical Study on the Pharmacokinetics of Lithium Carbonate", *Int. J. Clin. Pharm. Ther. and Toxicol.*, 25, 648-650, 1987.
41. Nielsen-Kudsk, F., Pedersen, A. K., "Myocardial Pharmacokinetics of Lithium In Vitro", *Acta Pharmacol. Toxicol. Copenh.*, 42, 303-310, 1978.
42. Lechmann, N., Kanarkowski, R., Matkowski, K., Rybakowski, J., "Studies of Lithium Pharmacokinetics In Patients With Affective Illness", *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 40, 47-54, 1988.
43. Hunter, R., "Steady-state Pharmacokinetics of Lithium Carbonate In Healthy Subjects", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 25, 375-380, 1988.
44. "USP XXII", United States Pharmacopeial Conv. Inc., Rockville, 776, 1990.
45. Caldwell, H. C., "Dissolution of Lithium and Magnesium From Lithium Carbonate Capsules Containing Magnesium Stearate", *J. Pharm. Sci.*, 63, 770-773, 1974.
46. Shepherd, R. E., Price, J. C., Luzzi, L. A., "Dissolution Profiles For Capsules and Tablets Using a Magnetic Basket Dissolution Apparatus", *J. Pharm. Sci.*, 61, 1152-1156, 1972.

47. Phillips, J. D., Birch, N. J., "Estimation of Lithium Tablet Dissolution Rate", Birch, N. J., (ed.), *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*, London, IRL Press Limited, p. 125-127, 1988.
48. Wall, B. P. 1 Parkin, J. E., Sunderland, V. B., Zorbas, A., "Dissolution and Saliva Concentrations of Some Lithium Dosage Forms", *J. Pharm. Pharmacol.*, 34, 601-603, 1982.
49. Shelley, R. K., "Bioavailability of Lithium Preparations", Birch, N. J., (ed.), *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*, London, IRL Press Limited, p. 115-118, 1988.
50. Phillips, J. D., "Formulation and Other Factors Affecting Serum Lithium Kinetic Profiles", Birch, N. J., (Ed.), *Lithium. Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*, London, IRL Press Limited, p. 119-122, 1988.
51. Collier, J. L., Storkes, H., Mulley, B., "Pharmacokinetics of a Lithium Citrate Syrup in Manic Depressive Patients", Johnson F. D., (ed.), *Lithium*, London, Churchill Livingstone, 1, p. 45-48, 1990.
52. Thornhill, D. P., "Pharmacokinetics of Ordinary and Sustained Release Lithium Carbonate In Manic Patients After Acute Dosage", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 14, 267-271, 1978.
53. Karlsson, M. O., Bredberg, U., "Estimation of Bioavailability on a Single Occasion After Semisimultaneous Drug Administration", *Pharm. Res.*, 6, 817-821, 1989.
54. Çiftçi, K., Çapan, Y., Öztürk, O., Hıncal, A. A., "Formulation and In Vitro-In Vivo Evaluation of Sustained-Release Lithium Carbonate Tablets", *Pharm. Res.*, 7, 359-363, 1990.
55. Needham, T. E., Javid, P., Brown, W., "Bioavailability and Dissolution Parameters of Serum Lithium Carbonate Products", *J. Pharm. Sci.*, 68, 952-954, 1979.
56. Altamura, A. C., Gomeni, R., Sacchetti, E., Smeraldi, E., "Plasma and Intracellular Kinetics of Lithium After Oral Administration of Various Lithium Salts", *Eur. J. Clin. Pharm.*, 12, 59-63, 1977.
57. Foster, T. S., Crass, R. E., Bustrack, J. A., Smith, R. B., Munson, J. W., "Evaluation of Two Lithium Carbonate formulations", *Am. J. Hosp. Pharm.*, 37, 1528-1531, 1980.
58. Johnson, G. F., Hunt, G. E., "Pharmacokinetics of Lithium Preparations In Patients", *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.*, 8, 63-70, 1984.
59. Shelley, R. K., Silverstone, T., "Single Dose Pharmacokinetics of 5 Formulations of Lithium: A Controlled Comparison in Healthy Subjects", *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1, 324-331, 1986.
60. Rosenthal, R. C., Koritz, G. D., Davis, L. E., "Pharmacokinetics of Lithium in the Dog.", *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 9, 81-87, 1986.
61. Thornhill, D. P., "Serum Levels and Pharmacokinetics of Ordinary and Sustained-Release Lithium Carbonate in Manic Patients During Chronic Dosage", *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 24, 257-261, 1986.
62. Arancibia, A., Corvalan, F., Mella, F., Concha, L., "Absorption and Disposition Kinetics of Lithium Carbonate Following Administration of Conventional and Controlled Release Formulations", *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 24, 240-245, 1986.
63. Ritschel, W. A., Sathyan, G., "Development and Pharmacokinetics Evaluation of a Controlled-Release Dosage Forms of Lithium Carbonate in Beagle Dogs", Johnson, F. D. (ed.), *Lithium*, London, Churchill Livingstone, 1, p. 209-214, 1990.
64. Arancibia, A., Flores, P., Pezoa, R., "Steady-state Lithium Concentrations With Conventional and Controlled-release Formulations", Johnson, F. D. (ed.), *Lithium*, London, Churchill Livingstone, 1, p. 237-239, 1990.
65. Amdisen, A., "Serum Level Monitoring and Clinical Pharmacokinetics of Lithium", *Clin. Pharmacokin.*, 2, 73-92, 1977.
66. Knorring, L. von., Wahlin, A., Nyström, K., Bohman, S. O., "Uraemia Induced by Long-term Lithium Treatment", Johnson, F. N. (ed.) *Lithium*, London, Churchill Livingstone, 1, 251-253, 1990.
67. King, J. R., "Review of Significant Side Effects", Birch, N. J., (ed.), *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*, London, IRL Press Limited, p. 15-18, 1988.
68. Simhandl, C. H., Thau, K., Spiel, Ch., Denk, E., Lenz, G., Lovrek, A., Topitz, A., Wancata, J., Wolf, R., "Side Effects (Self Rating and Objective Rating) in 265 Patients Under Lithium Long Term Therapy", Birch, N.J., (ed.), *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*, London, IRL Press Limited, p. 157-158, 1988.
69. Jefferson, J. N., Greist, J. H., Carroll, J. A., "Lithium Interactions with Other Drugs", Birch, N. J., (ed.), *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*, London, IRL Press, 45-48 (1988).