



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



SERUM LİTYUM DÜZEYİ ÖLÇÜMÜNDE
SPEKTROFOTOMETRİK VE ICP-MS YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Ramadan ALHESSO

TEZLİ YÜKSEK LİSANS

TİBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. İbrahim KAPLAN

DİYARBAKIR-2020



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anabilim Dalı
Yüksek Lisans öğrencisi’nın
hazırladığı

“.....”
başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../20..

Danışman _____

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı		_____
Üye		_____
Üye		_____
Üye		_____
Üye		_____

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun .../.../20..
tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

06/07/2020

Ramadan ALHESSO

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca iliminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, tecrübeleri, yol göstericiliği ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nuriye METE'ye , tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim KAPLAN hocama eğitim sürecimdeki katkıları ve tez dönemindeki yardımları için, Dr. Öğr. Üyesi Enes ARICA ve diğer bölüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

En yakın arkadaşlarıma Mahmut ALOMAR ve Alaa ZEM çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlığı esirgemeyen aileme ve her koşulda desteğini yanımda hissettiğim anneme, abilerime (Fuat ve Ahmet), Ablarıma, eşim Eman'a ve küçük kelebek kızım Sıla'ya teşekkür ederim.

Ramadan ALHESSO

Diyarbakır 2020

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	VII
ŞEKİL, GRAFIK VE TABLOLAR.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1. ÖZET	1
1.2. ABSTRACT	3
2. GİRİŞ ve AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLERİ.....	7
3.1.Tarihçesi	7
3.2. Lityum Yapısı	9
3.3. Lityumun Fonksiyonları	10
3.4. Farmakokinetik Özellikleri.....	11
3.5. Lityumun Etki Mekanizması	12
3.6. Lityumun Metabolik Yan Etkileri	15
3.6.1.Tiroid Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri	15
3.6.1.1. Mekanizması	16
3.6.2. Lityum ile İlgili Gelişen Hipotiroidi için Risk Faktörleri	17
3.6.3.Lityum ile Guatr İlişkisi.....	17
3.6.4. Lityum Hipertiroidizm İlişkisi	18
3.6.5. Kalsiyum Metabolizması ve Paratiroid Bezi Üzerine Etkileri.....	19
3.6.6. Kilo Alma.....	20
3.6.7. Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri	21

3.6.7.1. Tübüler Fonksiyonlar Üzerine Etkileri ve Nefrojenik Diyabetes İnsipitus	21
3.6.7.2. Glomerüler Fonksiyonlar Üzerine Etkileri	21
3.7. Metot Validasyonu	22
3.7.1. Doğruluk (Accuracy)	23
3.7.2. Tekrarlanabilirlik (Kesinlik) (Precision).....	24
3.7.3. Analitik Sensitivite (Analitik Duyarlılık).....	24
3.7.4. Analitik Spesifiklik (Analitik Özgüllük)	24
3.7.5. Doğrusallık (Linearite)	25
3.7.6. Tayin Limitleri	25
3.7.6.1. Limit of Blank (LOB).....	25
3.7.6.2. Limit of Detection (LOD).....	26
3.7.6.3. Limit of Quantitation (LOQ)	26
3.7.7. Recovery (Geri Kazanım).....	26
3.7.8. İnterferans (Girişim)	26
3.7.9. Taşıma (Carryover).....	26
3.7.10. Matriks Etkisi.....	27
3.7.11. Yöntem Karşılaştırma	27
3.7.12. Referans Aralık Doğrulama	28
3.8. Lityum Analizi Yöntemleri	28
3.8.1. Alev Atomik-Absorpsiyon Spektrometrisi (FAAS) Yöntemin Prensipleri	29
3.8.2. İyon Selektif Elektrotlar (ISE)	31
3.8.3. Spektrofotometrik Yöntemin Prensipleri	32
3.8.4. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometre (ICP-MS) Yöntemi	32
3.8.4.1. Çalışma Prensipleri	32
3.8.4.2. ICP – MS Özellikleri	34

4.GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	35
4.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	35
4.1.1. Kullanılan Cihazlar	35
4.1.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler	36
4.2. ICP-MS ile Lityum Ölçümü	36
4.3. Spektrofotometrik Lityum ölçümü	37
4.4. Metot Verifikasyonu.....	37
4.4.1. Linearite (Doğrusallık) Çalışması.....	37
4.4.2.Tekrarlanabilirlik (Kesinlik) Çalışması	38
4.4.3. Geri Kazanım (Recovery) Deneyi	38
4.4.4. Yöntem Karşılaştırma	38
4.5. İstatistiksel Analiz.....	39
5. BULGULAR.....	40
5.1. Linearite Çalışması	40
5.2. Tekrarlanabilirlik (Kesinlik) Çalışması	41
5.3.Geri Kazanım (Recovery) Çalışması	44
5.4.Yöntem Karşılaştırma.....	44
6.TARTIŞMA	48
7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	53
8. KAYNAKLAR	55
9. ÖZGEÇMİŞ	63
10. ORJİNAL RAPORU	64

KISALTMALAR VE SİMGELER

5HT1A	: 5-Hidroksitriptamin 1A
ADP	: Adenozin difosfat
AKT-1	: serin/treonin protein kinaz
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca²⁺	: Kalsiyum iyonu
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CGCs	: Serebellar granül hücre
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CNS	: Merkezi sinir sistemi
CO₂	: Karbondioksit
CREB	: cAMP yanıt elementi bağlayıcı protei
EC₅₀	: İlacın maksimum etkisinin yarısını oluşturan konsantrasyon
ERK	: Mitojen aktive protein kinaz
GSK3	: Glikojen Sentaz Kinaz 3
RSK	: Ribozomal S6 kinaz
TrkB	: Tropomiyosin reseptör kinaz B
K⁺	: Potasyum iyonu
MEK	: Mitojen aktive protein kinaz kinaz
Na/K	: Sodyum/Potasyum
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B

LiAl(Si₂O₆)	: Lityum alüminyum silikat (spodümen)
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PI3K	: Fosfoinozitol-3-Kinaz
PP-1	: Protein fosfataz-1
PP2A	: Protein fosfataz 2A
RSK	: Ribozomal S6 kinaz
TrkB	: Tropomiyosin reseptör kinaz B
İSE	: İyon-Seçici-Elektrod
ICP-MS	: Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometre
FAAS	: Alev Atomik-Absorpsiyon Spektrometrisi
NCCLS EP5	: National Committee for Clinical Laboratory Standards Protocols Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Method.
CLSI EP6 A	: Clinical Laboratory Standards Institute Evaluation Of The Linearity Of Quantitative Measurement Procedures - A Statistical Approach
AEC	: Atom Enerji Komisyonun
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
T4	: Tiroksin
PTH	: Paratiroid Hormon
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
IFCC	: Uluslar Arası Klinik Biyokimya Federasyonu

FDA : America Food and Drug Administration

ŞEKİL, GRAFİK VE TABLOLAR

TABLOLAR DİZİNİ:

Tablo 1: Lityum ruhsal hastalıklar haricinde de genel olarak kullanılabilmektedir .	10
Tablo 2: Spektrofotometrik Metudun Linearite verileri.....	40
Tablo 3: Spektrofotometrik Metudun Günler arası kesinlik çalışması verileri	42
Tablo 4: Spektrofotometrik Metudun Günler arası kesinlik çalışmasının sonuçları	42
Tablo 5: Spektrofotometrik Metudun Gün içi kesinlik çalışması verileri.....	43
Tablo 6: Spektrofotometrik Metudun Gün içi kesinlik çalışmasının sonuçları	43
Tablo 7: Spektrofotometrik Metudun Geri Kazanım (Recovery) Çalışması.....	44
Tablo 8: Group Statistics sonucu	44
Tablo 9: Independent Samples Test	45
Tablo 10: Passing Bablok analizi sonuçlar	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Lityumla GSK Etkisi	13
Şekil 2: Atomik Spektroskopi prensipi.....	30
Şekil 3: Bir atom için uyarılma, iyonlaşma ve emisyon adımları.....	31
Şekil 4: Spektrofotometrik yöntemin prensipi.....	32
Şekil 5: Tipik bir ICP-MS şematik gösterimi	33

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Kalibrasyon grafiği.....	37
Grafik 2: lityum linearite grafiği.....	41
Grafik 3: ICP-MS ve Spektrofotometrik cihazlarında ölçülen değerlerin Regresyon Analizi grafiği	45
Grafik 4 : Korelasyon analizi scatter-dot grafiği.....	46
Grafik 5: ICP-MS ve Spektrofotometrik yöntemleri arasındaki Bland-Altman grafiği	47

Serum Lityum Düzeyi Ölçümünde Spektrofotometrik ve ICP-MS Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Ramadan ALHESSO

Danışmanın Adı ve Soyadı : Doç. Dr. İbrahim KAPLAN

Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya

1. ÖZET

Amaç: Önemli bir eser element olan lityum, bipolar bozukluğu tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Lityum tedavisinde, terapötik seviyesin dar bir aralıkta olması ve lityum toksisitesine bağlı semptomların non spesifik olması sebebiyle ilacını kandaki seviyesinin düzenli bir şekilde izlenmesi gereken bir parametredir. Bu nedenle lityum düzeyinin doğru, güvenilir, tekrarlanabilir olarak ölçülmesi gerekmektedir. Dolayısı ile analitik yöntemlerin doğru ve kesin sonuçları üretmesi gerekmektedir. Bu amaçla daha önceden lityum ölçümü için alev atomik ve emilim spektrofotometrisi (FAES-FAAS) yöntemleri ile kullanılmıştır. daha sonrasında ise İyon-Seçici-Elektrod (İSE) ve Spektrofotometrik yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır.

Element analizinde en hassas ve referans yöntem İndüktif Eşleşmiş Plazma – Kütle Spektrometre (İCP-MS) yöntemidir. Ancak maliyet etkinlik açısından düşünüldüğünde bu yöntem rutin ve acil laboratuvarlarda bulunması mümkün değildir.

Bu çalışmada; İCP-MS yöntemi ile spektrofotometrik yöntemi karşılaştırarak, rutin laboratuvarlarda spektrofotometrik yöntem ile de güvenli bir şekilde sonuç verilip verilemeyeceği amaçlandı

Gereç ve Yöntem: Lityum analizi için laboratuvara gönderilen kan numunelerinden 50 adet numuneyi, laboratuvarında bulunan otoanalizör cihazında spektrofotometrik yöntem ile çalışıldıktan sonra, Dicle Üniversitesi Merkez Laboratuvarında bulunan ICP-MS cihazında ölçüm yapılarak sonuçlar karşılaştırıldı.. Yöntem karşılaştırma, tekrarlanabilirlik, geri kazanım deneyler yapılarak analiz

edildi. Yöntem karşılaştırma çalışmasında elde edilen verilerin regresyon analizleri gerçekleştirildi. Yöntemler arası mutlak uyumu değerlendirmek amacıyla Bland Altman grafikleri, yöntemleri arası ilişkisel uyumu göstermek amacıyla da Passing Bablok analizleri gerçekleştirildi.

Bulgular: Doğrusallık (Linearite) çalışmasında linearite aralığı 5-0.156 mmol/L olarak bulundu. % uygunluk miktarları %95 tan büyük olduğu için linearite sınırları içerisinde kabul edildi. Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmasında iki farklı kontrol numuneler serum (mean 0.97 ve 1.75 mmol/L) kullanıldı. 0.97mmol/L konsantrasyonu için gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için sırasıyla: %CV değerleri %2.09 ve %3.68 olarak bulundu. 1.75 mmol/L konsantrasyonu için %CV değerleri %2.28 ve %4.06 olarak bulundu. %CV değerleri %10 dan küçük olduğu için performans yeterli bulundu. Geri kazanım (Recovery) çalışmasında % Geri elde ortalaması %96 olarak bulundu. Orantılı hatayı %4 olarak tespit edildi. Standartlara uygun olduğu görüldü. Yöntem karşılaştırma çalışmasında cihazlar arası sonuçların uyumunun değerlendirilmesi NCCLS EP9-A protokolüne göre yapıldı. Korelasyon katsayısı $r = 0.963$ olarak bulundu. Her iki yöntem arasında anlamlı düzeyde korelasyon tespit edildi.

Sonuç: Yapılan çalışmada spektrofotometrik yöntemin analitik performansı yeterli bulundu ve klinik laboratuvarlarda güvenli bir şekilde sonuç verilebileceği saptandı.

Anahtar Kelimeleri: Lityum, İCP-MS, Spektrofotometrik, Bipolar Bozukluk

Comparison of Spectrophotometric and ICP-MS Methods in Serum Lithium Level Measurement

Student's Surname and Name: ALHESSO Ramadan

Adviser of Thesis: Assoc. Prof. İbrahim KAPLAN

Department: Medical Biochemistry

1.2. ABSTRACT

Aim: Lithium is an important trace element. It is widely used in the treatment of bipolar patients and because its therapeutic window is narrow and there are no specific clinical factors and properties for lithium poisoning, an appropriate method must be found.

In order to trace lithium level in the blood and maintain it consistently, an appropriate calibration method must be available. For this reason, the concentration of lithium in the blood must be measured in a safe, stable and repeatable manner. For this reason, it must produce an analytical method that gives accurate and precise results. For this purpose, in the past, absorption and emission spectrophotometry (FAES AND FAAS) were used and then the use of ISE and Spectrophotometric methods started to arise.

In the analysis of the trace elements, one of the most sensitive and referential methods is the ICP-MS method. However, when we think in terms of costings, this method can't be found in routine laboratories. In our research, we will make a comparison of ICP-MS and Spectrophotometric methods. And in routine and clinical laboratories compared to the Spectrophotometric method, does it give valid results or not.

Metrial and Method: In order to measure lithium, 50 samples were sent to the laboratory. After working on the automatic analysis device found in the laboratory using the method of Spectrophotometric, the samples were sent to the main laboratory in the University of Degla for measuring lithium using ICP-MS method and then the results of the two methods were discussed and compared. We analyzed

the results by comparing method and their precision, and recovery. The comparison data was validated by Regrasion analysis.

In order to assess the absolute proportionality between the two methods, we used the Bland Altman methods. In order to show the proportional relationship between the two methods, we used Passing Bablok analysis.

Results: In the linearite process, the linear range is found between (5-0.156 mmol / L). Because the proportional values % recoveries are more than 95%, linearite is within acceptable limits. For repeatability within day and day to day repeatability we took two different standard samples (mean 0.97 and 1.75 mmol / L). Concerning 0.97mmol / L the repeatability concentration within the day and between days CV% value were 2.09% and 3.68 respectively. Concerning 1.75mmoL / L repeatability within the day and between days CV value% were 2.28% and 4.06% respectively. Less than 10% was found to match the standard values. For the recovery process, the mean of the % Recovery values reached 96%, and the relative error of 4% was found appropriate for normal values. The regression coefficient was $r = 0.963$. In both methods, it was in a proportional and consistent level.

Conclusion: In our research we found that analytical amounts of the spectrophotometric method are sufficient and in clinical biochemistry laboratories, it gave results safely and effectively.

Key Words: Lithium, ICP-MS, Spectrophotometric, Bipolar disorder

2. GİRİŞ ve AMAÇ

Lityum bipolar bozukluğun tedavisinde  nl  olarak kullanılan devalardandır. Bu madde, senelerce kullanılmasına rağmen, farmakolojik ve toksikolojik mekanizması hala tam bir  ekilde anlaşılamamıştır. Lityum, davranışsal ve bilişsel performansı artırdığı, nörodejenerasyon ve nöroinflamasyonu baskıladığı, nöroenez ve anjiogenezi arttırdığı ve hücre yaşamını arttırdığı gösterilmiştir. Lityum mühim bir iz unsurdur. Lityum biyolojik tesirlerini birçok, vitaminler, hormonlar ve enzimlerle etkileşerek göstermektedir (1)

Lityum, psikolojik hastalıklar haricinde kullanılan alanında:

- 1- Granülosit yapımını uyardığı için l kopenilerde.
- 2- Küme baş ağrılarında.
- 3- Kısa süreli tirotoksikozda.
- 4- Yüzeysel uygulama olarak da herpes simplex ve seboreik dermatitte kullanılmaktadır (2).

Lityum dozu, kandaki konsantrasyonuna göre ayarlanmaktadır ve kan terapötik seviye gelmesine dek 7-14 günde bir defa lityumun serum seviyeleri ölçüm yapılmalıdır (3).

Lityum seviyesini ölçüm yapmak için dozunun alınmasından 12 saat sonra alınmalıdır ve her kan alındığında zamanlamaya dair hasta tarafından teyit alınmalıdır. Eğer bu müddet olmadan önce kan alınırsa lityumun dağılımı ve absorpsiyonu devam ediyor olabildiğinden yanlış kan düzeyleri sonucu verilebilir (4). Sonra düzeyler altı hafta veya daha fazla kararlı kaldıktan sonra haftalık veya aylık süre ölçüm yapılmalıdır. Daha sonra karalı hastalarda yılda dört defeye kadar ölçüm yapılmalıdır. Lityum tedavisindeki hastalarda her 90-180 günde bir böbrek ve tiroid fonksiyonları izlenmeye yapılmalıdır (5).

Lityum serum düzeyi, bipolar bozukluklarda epizod sonrasında 0.6-1.2 mmol/L dolayında tutulmalı, 1.5-2.0 mmol/L arası olunca toksik belirtiler ortaya çıkabilmektedir. 3.0 mmol/L ve üzerinde olunca kaba tremorlar, deliryum, bazal ganglion fonksiyon bozukluğu, epilepsi nöbetleri, koma, solunum komplikasyonları ve ölüm gibi güçlü toksik bulgular görülebilir (6).

Lityum tedavisinde, terapötik seviyesin dar bir aralıkta olması ve lityum toksisitesine bağlı semptomların non spesifik olması sebebiyle devanın kandaki seviyesinin düzenli bir şekilde izlenmesi gereken bir parametredir. Bu nedenle lityum düzeyinin doğru, güvenilir, tekrarlanabilir olarak ölçülmesi gerekmektedir. O yüzden analitik yöntemlerin doğru ve kesin sonuçları üretmesi gerekmektedir. Bu amaçla daha önceden lityum ölçümü için alev atomik ve emilim spektrofotometrisi (FAES-FAAS) yöntemleri ile kullanılmıştır. Daha sonrasında ise İyon-Seçici-Elektrod (İSE) ve Spektrofotometrik yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır.(7).

Element analizinde en hassas ve referans yöntem İndüktif Eşleşmiş Plazma – Kütle Spektrometre (İCP-MS) yöntemidir. Ancak maliyet etkinlik açısından düşünüldüğünde bu yöntem rutin ve acil laboratuvarlarda bulunması mümkün değildir.

Bugünlerde klinik ve acil laboratuvarlarda hızlı sonuç vermek ve maliyet azaltmak oldukça önem kazandığından, sonuç vermek vadesini kısaltmak ve düşük maliyeti amacıyla birçok iyon-seçici elektrod (ISE) ve spektrofotometrik yöntemler kullanılmaktadır (8).

Biz de çalışmamızda, lityum analizinde referans metod olarak kullanılan ICP-MS yöntemi ile spektrofotometrik yöntemin karşılaştırarak rutin laboratuvarlarda spektrofotometrik yöntemi ile de güvenli bir şekilde sonuç verilip verilemeyeceğini amaçladık.

3. GENEL BİLGİLERİ

3.1. Tarihçesi

Lityumun ilk tarif edilmesi 19. yüzyıl'da Johan August Arfvedson'un spodümen [$\text{LiAl}(\text{Si}_2\text{O}_6)$] olarak isimlendirilen maden üzerinde yaptığı araştırmalar neticesi olmuştur.

Bu araştırması sırasında madenin mühim bir kısmını tarif edemediğini fark edip, bundan sonra bu kompleksi farklı kimyasal özelliğe sahip olduğunu fark etmiştir (9).

Lakin 1855 seneye dek lityumun mineral olarak sentezi icat edilememiştir. Robert Bunsen ve arkadaşları lityumun maden olarak LiCl 'nin elektrolizi neticesi gerçekleştirmişlerdir. Lityumun yüksek miktarlarda üretimi ise 1900'lu senelerde spodümen madenli olarak Güney Dakota'daki Etta ocağından çıkarılmasıyla başlamıştır. Lityum ve komplekslerinin yüksek kemiyetlerde harc etmesi ise 1950'li senelerde başlanıp 1960'a dek süren Atom Enerji Komisyonun (AEC) termonükleer programı için oluşturduğu talep neticesi olunmuştur (10).

Lityum, sağlık alanında kullanımı ilk kez A. Lipowitz ve Alexander Ure tarafından 1800'lü yılların ortalarında olmuştur. Ürik asit kristallerinin lityum solüsyonları tarafından çözülmesi saptanmış ve böylece mesanede bulunan ürik asit taşlarının tedavisi ve ürik asit çökmesinin sebep olduğu gut hastalarının tedavisinde lityum kullanılmaya başlanmıştır (11). Daha sonraki aşamalarda ise romatoid artrit ve renal kum tedavisinde lityum tuzları kullanılmaya başlanmıştır. Bromürlerin sedatif tesirinin ünlü bir şekilde kullanıldığı müddetlerde yapılan araştırmalarda; lityum bromür tuzunun daha fazla bromür içerdiği ve bu nedenle de sedatif etkisinin daha yüksek olduğu belli olmuştur. İlerleyen senelerde kardiyak ve renal yetmezliği olan hastalarda, sodyum klorürün yerine, sıklıkla lityum klorünü istihdam etmeyi başlanmıştır, fakat ani ölümlerin izlenmesi nedeniyle 1949'de Amerika'da istihdam etmeyi yasak edilmiştir (12). Cade ve ark.nın yaptığı bir araştırmada; lityum karboksit (LiCO_3) ile tedavi edilen 10 manik hastanın 8'inde iyileşme tespit edilmiştir. Cade, ilacın olumlu olumsuz etkilerini anlaya bilmek için ilk olarak kendisi üzerinde izlemeler yapmıştır. Daha sonrasında ise, 3 melankolik hasta, 10

manik ve 6 şizofren üzerinde lityum karboksiti kullanarak ilacın etkilerini araştırmıştır. Araştırmalarının neticesini “Psikotik Eksitasyon Tedavisinde Lityum Tuzları” başlıklı makalesi ile Avustralya Tıp Dergisi’nde yayınlayarak psikolojik hastalıkları tarihinde bir dönüm noktası niteliği taşıyan bir çalışmaya imza atmıştır. Cade çalışmalarında; lityumun etkisinin manik hastalar üzerinde dramatik olduğu, lakin şizofren ve melankolik hastaların tedavisi sonrasında net bir düzelme olmadığını farketmiştir ve böylece Cade, lityumun mani hastalığı üzerine spesifik bir tesir olduğunu ve bu psikolojik hastalığın ilacısında kullanılabileceği sonucuna varmıştır (13).

Tautner ve Noack tarafından, ilk kez lityumun, hastalığın tekrarlamasını engelleyebildiğini ve uzun vade koruyucu etkilere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Glesinger tarafından da lityumun güvenilir ve etkili olduğunu gözlenen araştırmalar yapılmıştır. Psikotik eksitasyonlu 104 hasta üzerinde yaptığı bir araştırma neticesinde iki hastada böbrek fonksiyon yetmezliğine bağlı albuminüri ilerlediğini ve bir hastanın öldüğünü bildirmiştir (14).

Daha sonrasında, lityumun antimanik etkiye sahip olduğu plasebo kontrollü bir protokolle manik hastalar üzerinde denenmesiyle belirtilmiştir (15).

Özellikle Avrupa’da 1960’lı yıllarda lityuma bağlı araştırmalar hız kazanmaya başlanmıştır. Hartigan (1963) ve Baastrop (1964) tarafından yapılan çalışmalarda hastalarda lityum tedavisiyle hem maninin hem de depresyonun engellenebileceği gösterilmiştir. Bu evrim geçirmelerinin sürekliliğinde Baastrop ve Schou (1967) beraber uzun süre lityum kullanımına bağlı araştırmalar yapmışlardır. Yaptıkları bir araştırmada son iki senede değerlendirmeye aldıkları ikiden fazla manik atak geçiren 88 hastayı 6.5 sene süresince kontrol altında alınmıştır. Araştırma neticesinde gerek manik gerek de depresif evrimde lityumun etkin olduğu ve bu etkinin zaman ile kaybolmadığı, bipolar ve unipolar hastalarda aynı etkinlikte olduğu ve ilaç tedavisinin sonlandırılmasından hemen sonra hastalığın tekrar ortaya çıktığı bildirilmiştir.

85 hasta üzerinde yapılan başka bir araştırmada; rastgele, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma yapılmış ve plasebo grubunda bulunan 39 hastanın 21’inde

hastalığın tekrarladığını, lakin lityum kullanılan 45 hastada hastalığın tekrarlamadığı görülmüştür (16).

1970’li yıllarda Lityumun bipolar hastalığın tedavi etmesi için genel olarak kullanımı başlamıştır. Schou ve Baastrop’un lityum üzerinde yaptığı araştırmalar ve diğer plasebo kontrollü araştırmalar neticesinde 1970 de FDA (America Food and Drug Administration), lityumun Amerika nda akut manide, 1974 ta ise idame tedavide kullanımını kabul etmiştir. Daha sonra senelerde lityumun psikiyatride kullanımına bağlı olarak çok sayıda araştırma yapılmış ve lityumun türlü hastalıklarda kullanımına bağlı yüzlerce çalışma yayınlanmıştır (17).

3.2. Lityum Yapısı

Lityum en düşük dansiteye sahip mineral olup, hidrojen ve helyumdan sonra periyodik listede yerini almaktadır. atom ağırlığı 6.941 olup, atom sayısı 3’tür. Lityum adı Yunan dilinde "lithos" yani taş anlamına gelen kelimedenden gelmektedir. Lityum bir mineral kaynağında icat edildiği için bu isim verilmiştir, lakin başka mühim IA grubu unsurları olan potasyum ve sodyumun bitkisel kaynaklarda icat edilmesidir.

Lityum yerkabuğunda bulunma sıklığı bakımından 25. sırada yer almaktadır. Tüm dünyadaki lityumun ortalama konsantrasyonu yaklaşık milyonda 6 oranındadır ve doğadaki temel menşeleri mineraller, killer ve tuzlu yer altı sularıdır (18).

Değerli bir katyon olan lityum, sodyum ve potasyumun bazı fizokimyasal özellikleriyle denk gelmektedir. Bazı yanlardan ise toprak alkali mineraller olan kalsiyum ve magnezyumun özellikleri ile denk gelmektedir . Biyolojik dokularda çok az miktarlarda bulunan diğer minerallerle karşılaştırmayı yapıldığında lityum canlı organizmalarda çok iyi tolere edilebilmektedir. Bu halin nedeni ise sodyum, potasyum, magnezyum ve kalsiyum ile özelliklerinin benzer olmasıdır. Bu sebeple, lityumun canlı bir organizmadaki diğer katyonların fonksiyonu değiştirmesi ya da onların yerine geçmesi beklenmektedir (19).

3.3. Lityumun Fonksiyonları

Lityum genel olarak günümüzde tüm dünyada kullanılmaktadır ve bipolar bozuklukta en etkili deva olmaya devam etmektedir. Bipolar bozukluğun koruyucu tedavisinde lityumun katkısı büyük bir önemi sahiptir. Çift kör plasebo kontrollü yapılan araştırmalarda, lityumun %79 orantında hastalığın tekrarlamasını engellediği farkedilmiştir. Lityum tedavisinde atakların sıklığının, vadelerinin ve kuvvetinin eksilmiş olduğu ispatlanmıştır. Sonraki dönemlerde yapılan araştırmalarda bu oranın %50-60'a düştüğü ortaya atılmıştır (20). Bu halde dikkati çeken lityuma cevabı etkileyen unsurlar olmuştur. Karışık mani, saldırı, süratli siklus arasında görevselliğin bozulmuş olmasının, eşlik eden madde kullanımının, atak tablosunun ötimi-mani- depresyon şeklinde oluşunun ve kişilik bozukluklarının lityuma cevap vermek oranını azaldığını rapor edilmiştir (20).

Lityum ruhsal hastalıklar haricinde de genel olarak kullanılabilir. Tablo 1'de gösterilmektedir:

1- Küme baş ağrılarında
2- Kısa vadeli tirotoksikozda,
3- Lokal (yüzeysel) uygulama olarak da herpes simplex ve seboreik dermatitte
4- Amiyotrofik lateral skleroz gelişiminin geciktirilmesi amacı ile kemik iliğinde granülosit yapımını uyarması sebebiyle, nötropenik hastalarda (kanseri veya aplastik anemi, immünsupresifler ile indüklenen nötropeni).
5- Radyoaktif iyot tedavisine ek olarak, anormal antidiüretik hormon üretiminin varlığında

Tablo1: Lityum ruhsal hastalıklar haricinde de genel olarak kullanılabilir (2)(11).

Psikotrop ilaçlar içinden lityum, tiroid fonksiyonlarını en çok etkileyen ajanlardan biridir. İlk defa 1971'de lityum ile ilgili hipotiroidizm gerçekleştiği ortaya atılmıştır (21) İlerleyen senelerde lityumla tiroid fonksiyonları arasındaki alakayı araştıran çalışmalar gittikçe artmıştır. Lityuma bağlı tiroid bozuklukları, klinik ve

deneysel olarak ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Lityum ile ilgili en çok ilişkili durumlar; guatr, klinik ve subklinik hipotiroidizm, pek az hipertiroidi dir (22). Lityumun uzun vadede kullanımının tiroid fonksiyonları üzerine kabul edilmeyen etkilerin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Uzun vadeli lityum kullananlarda % 3.8-51 arasında değişen oranlarda selim, diffuz, toksik olmayan guatr belirlenmiştir (21).

Lityumun yaygın olarak kullanımları;

- 1- Akut depresyon,
- 2- Tekrarlayıcı majör depresif bozukluk,
- 3- Bipolar I bozukluk (depresif atak, manik atak ve koruyucu tedavisinde),
- 4- Bipolar II bozukluk,
- 5- Siklotimik bozukluk,
- 6- Şizoaftif bozukluktur.

Faydalı olduğu düşünölen durumlar ise;

- 1- Etkileyici belirtileri bulunan şizofrenik bozukluk,
- 2- İmpulsif agresif davranış ile giden durumlar, döngösel özellik gösteren paranoid bozukluklardır (23).

3.4. Farmakokinetik Özellikleri

Lityum, günümüzde yaygın olarak karbonat tuzları şeklinde kullanılmaktadır. Lityum metabolize edilmediğı için, farmakokinetiğı sadece üç aşamalıdır (absorbsiyon, dağılım ve ekskresyon) (24). Ağız yoluyla alınmaktadır. Sindirim yolu ile alınan lityum (yavaş salınan kapsüllerin haricindeki) preparatları hızlıca emilir ve serum lityum seviyesi hızla artışmaya başlayarak 1–3 saatte zirveye ulaşır. Oral formölasyonlar ile alınan lityum, alındıktan sekiz saat sonra tamamen emilmektedir. Emilimi mide ve proksimal ince bağırsakta gerçekleşir, kalın bağırsakta hiç emilim gerçekleşmez. Lityum kanda proteine bağılı değildir ve dağılımı organa göre farklılıklar gösterir (bağırsak ve böbreğe hızlıca dağılırken, karaciğer, kemik, kas ve beyinde ise yavaş dağılır). Lityum önce hücreler arası sıvıya dağılır, daha sonrası ise beyin, kemik ve kas hücrelerinde izleyen 5-10 gün içerisinde dengeye ulaşmaktadır.

Lityumun uzun bir dağılım süreci vardır ve doz alındıktan sonra 12 saate kadar ölçüm yapılmamalıdır.

Lityum 0.8 L/kg gibi bir hacim ile vucuttaki sıvının tamamına dağılır (25). Zirve seviyeye erişildikten sonra hemen renal ekskresyon başlar ve dokulara dağılma sebebiyle serum seviyesi hızla azalmaya başlar (26). Lityum metabolize edilmez ve karaciğer tarafından metabolize eden diğer ilaçların atılımlarını etkilmez. Lityumun %98 inden fazlası 14-30 saatlik bir yarı ömürle idrar aracılığıyla atılır, kalanı ise ter, safra, tükürük ve diğer şekillerde vücut suyu ile birlikte atılır (25). Glomerül filtrattan proksimal tübül ve henle kulpuna geçen miktarının %70-80'i geri emilir. Sıçanlarda tüm barsak bağırsak safra yoluyla atılan miktardan daha fazla lityum içerdiği görülmüş ve lityumun bağırsak cidarından lümene ekskrete edildiği düşünülmüştür (27). Lityumun vücutta yarılanma süresi çok değişkenlik gösterir hastalık ve böbrek fonksiyondaki yaş ile ilgili değişikliklerle birlikte değişir (25). Gençlik döneminde 18-24 saat iken, yaşlılık döneminde 36 saate kadar ulaşabilir (28). Lityumun atılımı da dehidrasyon, malnütrasyon veya diuretikler, trisiklik antidepresanlar, bazı non-steroidal antienflamatuvarlar gibi ilaçlar ya da herhangi bir nefrotoksik bileşik tarafından etkilenebilmektedir (25). Lityum iyonu sodyum-potasyum (Na-K) tansport sistemiyle eritrosit hücrelerine entegre olmaktadır ve doku konsantrasyonunu en iyi eritrosit hücrelerinin seviyesinde göstermektedir (30).

3.5. Lityumun Etki Mekanizması

Günümüzde lityum ile ilgili yapılan araştırmalar yoğunluk bir şekilde sürmesine rağmen hala lityumun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (31).

Lityumun önerilen etki mekanizmalarından biri Akt ve GSK-3 yöntemi üzerine etkisidir. Akt, türlü genlerin transkripsiyonu, hücre proliferasyonu, anjiyogenez glukoz metabolizması, apoptoz ve daha birçok fizyolojik olayda görülmektedir. Lakin Akt, PI3K tarafından fosforile edilerek katalitik olarak aktive olmaktadır (32). Aktive olan Akt, uyarılmamış hücrede defosforile formu aktif olan GSK-3'ü fosforile eder. Böylece Akt, aktivasyonu sonucunda GSK-3'ü inaktive etmektedir (33).

İnhibitor G proteiniyle kenetli durumda bulunan reseptörler ve tropomiyosin reseptör kinaz B (TrkB) reseptörlerinin stimülasyonu neticesi PI3K/Akt sinyal yolağı

aktive olmaktadır (34). Reseptör stimülasyonu fosfoinositol yolağını kullanarak PI3K aracılı Akt fosforilasyonu ve aktivasyonuna yol açmaktadır, böylece aktive olan Akt kinaz aktivitesiyle GSK-3'ü N-terminal serin rezidüsü üstünden fosforilleyerek inaktive etmektedir. İnhibitor G proteiniyle kenetli reseptörlerden biri olan 5-hidroksitriptamin1A (5HT1A) reseptörlerinin stimülasyonunun da PI3K/Akt üzerinden GSK-3 inhibisyonuna neden olduğu ortaya atılmıştır (35).

Dopamin reseptörlerinin Akt/ GSK-3 yolağı üzerindeki etkisinde β -arrestin isimli yapısal bir proteinin rol aldığı belirlenmiştir (36). D2 reseptörlerin aktivasyonu β -arrestinlerin toplanmasına neden olur böylece β -arrestin- Akt-PP2A kompleksi oluşur. GSK-3 bu komplekse β -arrestin üzerinden bağlanmakta ve Akt-PP2A etkileşimini sağlamlaştırmaktadır. Kompleksteki protein fosfataz 2A (PP2A) Akt'i defosforile ederek inhibe eder. Bu şekilde Akt'ın GSK-3 üzerindeki baskılayıcı etkisi yok olmakta ve GSK-3 aktivitesinde artış oluşmaktadır (37).

Lityumun direkt etkisiyle β -arrestin-Akt-PP2A kompleksinin ayrışmasını sağladığı böylelikle Akt'nin inhibisyonunu önlediği ve bunla ilgili olarak GSK-3 aktivitesini azalttığını gösteren araştırmalar vardır (38).



Şekil 1. GSK-3'ün lityum tarafından engellenmesi. Lityum, yapısal olarak aktive olan GSK-3 aktivitesini birden fazla mekanizma ile olumsuz şekilde düzenler. Rekabetçi bir magnezyum inhibitörü olan lityum, GSK-3'ün ATP-magnezyum bağımlı katalitik aktivitesini doğrudan inhibe eder. GSK-3'ün aktivitesi ayrıca belirli bir serin kalıntısındaki fosforilasyonla azaltılır. Lityum dolaylı olarak GSK-3'ün bu serin fosforilasyonunu Akt'in PI3-kinaz aracılı fosforilasyon / aktivasyonu, PI3-kinaz aracılı PKC aktivasyonu ve PKA'nın cAMP'ye bağlı aktivasyon vasıtasıyla arttırabilir. Lityum aynı zamanda Akt'i defosforize ve inaktive eden β -arrestin-2-PP2A-Akt kompleksini bozarak GSK-3'ün serin fosforilasyonunu artırabilir. Buna ek olarak, serin kalıntılarında GSK-3'ü defosforile eden PP-1 üzerindeki inhibitör-2'nin (I-2) önleyici etkisini kısıtlayarak lityumun GSK-3'ün doğrudan inhibisyonu, GSK-3 aktivitesini daha da düşürür. Sağ oklarla çizgiler uyarıcı bağlantıları temsil eder; Yassı uçları olan hatlar önleyici bağlantıları temsil eder. Kesik çizgiler, lityum muamelesinin bir neticesi olarak etkinliğin azaldığı yolları temsil eder (39).

Lityumdan etkilenen ikinci sinyal yolağı MEK/ERK yolağıdır. ERK, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) yolu gibi türlü efektör sistemleri ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) cevap elemanı bağlayan proteini (CREB) aktive eder ve GSK-3'ü inhibe eden ribozomal S6 kinaz (RSK)'ı düzenler (40). Nöroprotektif etkileri ile uyumlu, uzun vadeli lakin akut lityum tedavisi, glutamat uyarılmış MEK aktivitesindeki artışları kuvvetlendirir ve protein fosfataz 1 (PP-1)'i inhibe ederek ve aynı zamanda MEK/ERK aktivitesini destekleyerek CREB'in glutamat tarafından uyarılmış deforforilasyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Lityumun MEK/ERK yolağı üzerine etkisinin hücre şekline özel olabileceği gösterildiği gibi lityumun sinir hücrelerinin farklı çeşitlerinde bu yöntem üzerinde ters etkisi olduğu bildirilmiştir.(41)

Terapötik konsantrasyonlarda, lityum inositol fosfat metabolizmasına katılan inositol polifosfat 1-fosfataz (IPPaz) ve inositol monofosfataz (IMPaz) gibi türlü fosfoinositol fosfatazların güçlü inhibitörüdür (42). Buna göre, lityum inositol fosfolipidlerinin bir defa daha sentezi için inositolün geri dönüşümünü önler. İnositol tükenmesine yol açan lityumun inositol fosfat metabolizması üzerindeki bu inhibitör aktivitesi, inositol tükenme metabolizması aracılığıyla, lityumun duysal nöronlarda duysal büyüme konilerinin yıkılmasını koni alanını artırmak amacıyla önlediği belirtilmiştir (43).

Lityum bağımsız olarak hem GSK-3'ü hem de IMPaz'ı inhibe eder. İlginç bir tarzda; düşük dozlarda lityum, otofajiyi indükleyen IMPaz'ı inhibe ederken (44) aksine, otofajiyi baskılayan GSK-3'ü daha yüksek dozlarda inhibe eder. Bununla beraber, otofajinin indüksiyonu lityumun potansiyel mekanizması olarak düşünülür ve lityumun nöroprotektif etkilerine katkıda bulunduğu varsayılır (45).

Lityum, terapötik konsantrasyonlarda huntingtin ve α -sinükleinin mutant formları (44) olduğu bilinen otofaji substratların klirensini kolaylaştırır ve prionle enfekte hücrelerde proteaz dirençli prion proteininin klirensini indükler (46).

Lityumun glutamata bağı eksitotoksisiteye karşı nöroprotektif etkileri, çeşitli hücrel ve hayvan modellerinde kapsamlı olarak araştırma yapılmıştır (47). Lityumun glutamata bağı eksitotoksisitesine N-metil-D-aspartat (NMDA)

reseptörlerinin aracılık ettiği bulunmuştur ve rat serebellar granül hücre (CGCs), serebral kortikal ve hippocampal nöronları içeren merkezi sinir sistemi (CNS) nöronları kültüründe özellikle NMDA-reseptör aracılıklı kalsiyum akışının inhibe edilmesi yoluyla kronik lityum tedavisi tarafından güçlü bir şekilde eksiltilmektedir. Terapötik olarak ilgili lityum konsantrasyonlarında ($EC_{50} \approx 1\text{mM}$) meydana gelen bu uzun vadeli nöroprotektif etki zamana bağımlıdır ve maksimum etki için 6-7 günlük ön tedavi gerekmektedir (48).

İnsan lenfosit hücrelerinin 72 saat süresince guanilat siklaz enziminin kuvvetli bir inhibitörü olan lityum ile etkileşimi neticesinde Na/K pompa sayısını açık bir şekilde artmış olduğu ve lityum lenfositlerinde siklik guanozin monofosfatın (cGMP) birikmesini engellediği gözlenmiştir (49).

3.6. Lityumun Metabolik Yan Etkileri

Lityumun uzun süre kullanımında farklı organ sistemleri üzerine olan etkileri iyi bilinmektedir. Lityum alan hastaların %75 inde yan etkileri görülür. Tedavinin ilk haftalarda en sık görülenler arasında bulantı, poliüri, susama ve el titremesi bulunur. Ek olarak, bazı hastalar sedasyon veya letarji, koordinasyon bozukluğu, gastrointestinal huzursuzluk, kilo alma ve hipotiroidizmden de yakınabilir. Kilo alma özellikle kadın hastalarda en az tolere edilen etkidir. Bir çalışmada lityum alan hastaların %30 u bariz obez, ki toplum genelindeki obezite oranının üç katıdır. Bazı yan etkiler tedavi sürerken ortadan kalkar ancak bazı hastalar bu etkilerin bir veya daha fazlasını çekmeye devam etmektedir (73).

3.6.1.Tiroid Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri

Lityumun tiroid üzerine en çok yaygın etkisi hipotiroidiye sebep olması şeklindedir. Lityum kullananlarda hipotiroidi oluşumu farklı sıklıklarda bildirilmektedir ve % 47'ye varan oranlarda olmaktadır. Tiroid işlevindeki değişiklikler kadınları erkeklerden daha sık etkilmekte ve genellikle lityum tedavisi başladıktan 6-12 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Tiroid fonksiyonu her 6-12 ayda bir TSH ve tiroksin (T4) ile takip edilmelidir (50). Bununla birlikte klinik hipotiroidi gelişme sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığını ileri süren araştırmalarda vardır (51). Klinik özellikleri ve biyokimyasal değişiklikler, primer hipotiroididen

ayrı değildir. Yüksek seviyede tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve normal sınırlarda serbest T4 hormonu şeklinde kan bulgularıyla karşımıza çıkan subklinik hipotiroidi, lityum ile ilgili en çok gözlenen tiroid bozukluğudur. Subklinik hipotiroidi genellikle bulgu vermeyebilir ve bipolar depresyonda tedaviye yanıtızsızlık, kısmi yanıt veya yavaş yanıtla ilişkili olabilir ya da hızlı döngülülüğe neden olabilir. Frye ve arkadaşları düşük serum tiroid hormon düzeyleri ile lityum kullanan bipolar hastalarda depresyonun kuvveti ve çok duygudurum atağı yaşanması arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bundan dolayı lityuma bağlı gelişebilecek hipotiroidinin, erken evrimde saptanarak tedavisinin yapılması büyük önem kazanmaktadır (52).

3.6.1.1. Mekanizması

Lityum, tiroid bezinde yoğun bir şekilde birikerek tiroid hormonlarının sentez evresinde tiroid bezine iyot uptake ini, iodotironinlerin T3 ve T4'e çevrilmesi ve hormonların bezden salınımı gibi her basamakta olumsuz etkiler (53). Bununla beraber tiroid bezinin iyodini konsantre etme ve yeterli düzeyde iyodinli tiroglobulin sentezleme yeteneğini de baskılar (22). Lityumun periferde de T4'ün T3'e dönüşümünü azalttığı hem hayvan hem de insan araştırmalarında gösterilmiştir (54).

Lityum, hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde de hormonal seviyede değişikliklere neden olur. TRH, TSH'ın sentez ve salınımını uyarır ve TSH ise siklik adenosin monofosfat (cAMP)'nin aracılığı ile tiroid bezinden T3 ve T4'ün sentez ve salınımını uyarır. Lityumun cAMP'yi ve TSH salınımını baskıladığı düşünülmektedir(55).

Lityum kullanan hastaların yaklaşık yarısında TRH testinde, TRH'ya TSH ve prolaktin yanıtının artmış olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle lityum ile ilgili gelişebilecek hipotiroidinin, erken dönemlerde tespit edilerek tedavisinin yapılması çok önemlidir (53).

3.6.2. Lityum ile İlgili Gelişen Hipotiroidi için Risk Faktörleri

Lityum esnasında gelişen hipotiroidi için çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Bunlar; kadın cinsiyeti (56), lityum kullanma yaşının 40-50 (orta yaş) olması (57), birinci derece yakınlıklarda hipotiroidi öyküsü, ölçümlerde TSH değerinin yüksek olması (subklinik hipotiroidi) (56). Bazal değerlendirmede tiroid otoantikorları varlığı (58) ve iyottan fakir diyet (21). Bununla beraber serum lityum seviyesinin yüksek olması hastalarda hipotiroidi gelişimi açısından daha riskli kabul edilmektedirler (59).

Normal popülasyonda subklinik hipotiroidi (TSH seviyesinde artışla beraber free T4 düzeyleri normaldir ve klinik hipotiroidi semptomu yoktur) görülme sıklığı erkeklerde %3, kadınlarda %8 olduğu ve bu hastaların bu hastaların lityuma bağlı hipotiroidi oluşumu için daha fazla risk taşıdığı bilinmektedir. Hipotiroidi gelişimi için risk faktörlerinin olması lityum sağaltımı için kontrendikasyon oluşturmaz. Lakin klinisyen, hipotiroidi gelişebileceği ihtimali konusunda daha dikkatli olmalıdır. Lityum tedavi öncesi hipotiroidisi olan hastalarda tedavi ile birlikte alevlenmeler gözükabilir. Alevlenmeler kadınlarda erkeklerden daha çok belli olmaktadır. Ailede hipotiroidi öyküsünün varlığı halinde lityum ile ilgili hipotiroidinin tedavinin daha erken evrelerinde büyüyebileceği de unutulmamalıdır.(55)

3.6.3.Lityum ile Guatr İlişkisi

Lityum ile ilişkili guatr %5.6 ile %60 arasında gözükabilir. Lityumla tedaviye başlandıktan sonra guatr oluşmasına dek geçen vade çok değişkendir. Lityum kullanımından birkaç hafta sonra guatr olabileceği gibi guatr gelişimi uzun seneler de alabilir (50).

Lityum ile ilişkili guatr, tiroid hormonunun sentezi ve salınımındaki eksilme neticesi TSH üzerindeki negatif feed-back'in eksilmesi ve TSH seviyelerindeki artış sorumlu tutulmaktadır (53). Üstelik tiroid hücre fizyolojisinde mitojenik etkisinin olduğu fakat şu etkisinin terapötik seviyelerin üzerindeki dozlarda gerçekleştiği fark edilmiştir (60).

Guatr her zaman klinik hipotiroidi ile beraber olmayabilir, ancak özellikle tiroid otoantikorları varsa guatrla beraber subklinik hipotiroidi gelişme riski daha yüksektir (58). Yüksek oranda iyot alımı, diyetteki guatrojenlerin miktarı ve kişinin immünolojik ve genetik yapısının da uzun vadeli lityum tedavisi ile ilgili büyüyecek guatr ve hipotiroidi ile alakalı olduğu kabul edilmektedir (53).

Tiroid bezindeki muhtemel etkilerin takibi esnasında biyokimyasal ve immunolojik yollara ek olarak radyolojik görüntülemenin kullanılmasını gerektiren durumlar da vardır. Mesela, guatr saptandığında, tiroidin boyutlarındaki değişikliklerin tiroid ultrasonografisiyle takip edilmesi tavsiye edilmektedir (61). Aynı durumda, hamileliğinde lityum kullanan bipolar bozukluğu olan hastaların yenidoğan bebeklerinde doğumdan sonra hipotiroidi ve guatr gelişme riski sebebiyle yenidoğanda da tiroid testlerinin ve tiroid ultrasonografisinin yapılması tavsiye edilmektedir (62).

3.6.4. Lityum Hipertiroidizm İlişkisi

Tiroid hormon seviyelerinde eksilmeye yol açması sebebiyle lityum, geçen zamanda hipertiroidinin tedavisinde de istihdam edilmiştir (63). Bununla beraber az da olsa lityum ile ilgili hipertiroidizm gelişebilmektedir. Fakat hipertiroidiye alakalı bilgiler sıklıkla olgu bildirimlerine dayanmaktadır ve sıklıkla uzun tedavi vadesiyle alakalı olduğu ileri sürülmektedir. Lityumla alakalı tirotoksikozun birden çok sebebi olan heterojen bir tablo olduğu, en çok sebeplerin de Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, sessiz tiroidit olduğu fark edilmiştir. Tirotoksikozun tedavisi için öncelikle antitiroid tedavi başlanması önerilmektedir. Yetersiz kaldığı hallerde ise radyoaktif iyot tedavisi tavsiye edilmektedir (64).

Tunalı ve arkadaşlarının lityumun tiroid fonksiyonları üzerine etkisini çalışan bir araştırmada, lityum kullanan duygudurum bozukluğu tanısı olan hastalar, lityum kullanmayan duygudurum bozukluğu tanısı olan hastalar ve eksen I tanısı almamış kontroller karşılaştırmayı yapmıştır. Lityum verilen hastalarda guatr ve hipotiroidi sıklığının, lityum verilmeyen hastalara nazaran anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca lityum kullanma vadesiyle tiroid bezi büyümesi arasında pozitif bir alaka bulunmuştur (65).

Eşel ve arkadaşları ise lityum ile ilgili tiroid fonksiyon değişikliklerinin tedavi vadesiyle bir alaka gösterip göstermediğini araştırmışlar; hem uzun vade hem de kısa lityum kullanımıyla free T4 seviyelerinin azaldığı ve TSH seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Bulgular, ilk 4 hafta gibi tedavinin çok erken dönemlerinde lityum ile ilgili hipotiroidi geliştiğini ve tedavi sürdükçe lityumun tiroidi baskılayıcı etkisinin devam ettiğini desteklemektedir. Tiroid otoantikorlarıyla tiroid otoimmünitesinin de takdir edildiği bu araştırmada lityumun doğrudan otoimmüniteyi tetiklemediği de gösterilmiştir (66).

3.6.5. Kalsiyum Metabolizması ve Paratiroid Bezi Üzerine Etkileri

Uzun süre lityum tedavisiyle hiperparatiroidi arasındaki ilgi ilk defa 1973 yılında Garfinkel ve arkadaşları tarafından tanınmıştır (67). Lityum tedavisi sırasında hiperkalsemiyle birlikte biyokimyasal olarak primer hiperparatiroidiye benzeyen bir tablo gelişebilmektedir (68). Lityumla tedavinin uzun seneler sürdürüldüğü dikkate alınırsa, daha az karşılaşılan lakin potansiyel olarak önemli sonuçlar doğurabilecek hiperparatiroidi ve hiperkalseminin bildirilmesi önemlidir (69). Örneğin, lityum ile ilgili olarak artan hiperkalsemi az da olsa böbrek taşları, osteopeni ve osteoporoz, dispeptik yakınmalarla peptik ülser, aritmi, yüksek tansiyon, , kas güçsüzlüğü, dehidratasyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir (50).

Lityum kullanan hastalarda hiperparatiroidizmle alaklı hiperkalsemi görülme sıklığı %6.3 ve %50 arasında değişmektedir. En az 15 senedir lityum kullanan hastalarda hiperkalsemi artış riski genel popülasyondan 3 ila 6 kat daha fazladır (70). Lityum ile ilgili olarak iyonize kalsiyum ile paratiroid hormon (PTH) seviyesindeki artış, seneler içinde gelişebilirken, 6 ay gibi kısa bir vade içinde de kan seviyesinde artırmalar bildirilmiştir (71). Hiperparatiroidinin kadınlarda daha çok geliştiği ve insidansın yaş ile beraber arttığı öne sürülmektedir. Bu hususla beraber serum lityum seviyesi, lityumla tedavinin vadesi ve kümülatif lityum dozuyla hiperparatiroidi gelişimi arasında alaka saptanmamıştır (72). Birinci derece akrabalarda tiroid hastalığı hikâyesi bulunması da, lityum ile ilgili hiperkalsemi gelişimi için bir tehlike unsuru olarak kabul edilmektedir (55).

Lityum ile ilgili büyüyen hiperparatiroidinin biyokimyasal bulguları sporadik görülen primer hiperparatiroidiye benzemekle beraber aynı değildir. Lityum ile ilgili büyüyen hiperparatiroidide serum kalsiyum seviyesinde hafif artış ve kalsiyum seviyesindeki artışla uyumsuz olarak PTH seviyesinde de artış fark edilir. PTH seviyelerindeki artış referans aralığın içinde lakin üst sınıra yakın şekilde olabilir (Referans aralık, laboratuvarlar arasında farklılık göstermek ile beraber yaklaşık 0.5-5.5 pmol/L'dir). Genelde hiperkalsemi sırasında beklenen PTH seviyelerinde baskılanma olmasıdır. Referans aralıktaki olmasına karşın serum kalsiyum artışı ile uyumlu olmayan üst sınıra yakın bir PTH değerinin saptanması, hiperparatiroidiye sıklıkla eşlik eden hiperkalsiüminin tersine, hiperparatiroidizmin bir göstergesidir. Serum fosfat seviyeleri ise çoğunlukla normal limitlerdedir (50).

3.6.6. Kilo Alma

Bipolar bozukluk teşhisi almış hastaların, normal popülasyondan fazla kilolu oldukları ileri sürülmektedir. Lityum istihdam eden hastalarda da yaklaşık 1/4 ünde kilo artışı olduğu saptanmıştır (73). Yedi senelik bir izlem araştırmasında, koruyucu olarak lityum istihdam eden hastalarda, kilo alımının özellikle tedavinin ilk yıllarında meydana geldiği, daha sonra ise kiloların aynı kaldığı görülmüştür (74). Lityum ile ilgili kilo artışı, ilk 1-2 sene içinde ortalama 5 kg; ikinci seneden sonra 4.5 ile 15.6 kg arasında değişebilen miktarlarda olabilmektedir. Bunun üzerinde kilo artışı ile birlikte fiziksel hastalıklar (tip 2 diyabet gibi) olması, ek psikotrop ilaçların istihdam etmeyi veya fazla uzun vadeli izlemle alakalı edilmektedir (50).

Lityum ile ilişkili kilo artışıyla alakalı olduğu kabul edilen risk faktörleri arasında, kadın cinsiyet, genç yaş (56), lityumla tedavi edilmeden önce fazla kilolu olmak (74), daha fazla sayıda lipid hücrelerine sahip olmak (75) ve ek olarak antidepresan veya antipsikotik ilaçların istihdam etmeyi yer almaktadır. Kilo artışıyla eşlik eden tedaviye yanıtın bozulması ve tedavinin bırakılmasının yanı sıra, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, tip 2 diyabet ve felç riskinde artış da söz konusudur.(76)

Lityum ile ilişkili kilo artışı, serum lityum seviyesiyle alakalı olabileceği de düşünülmektedir. Serum lityum seviyesinin 0.8 mmol/L'nin altında olması halinde

kilo artışı daha az görülmektedir. Lakin serum lityum seviyelerinin düşük olması suboptimal olduğu düşünüldüğünde, kilo alımının engellenmesi hedefiyle lityum dozunun azaltılması, iyi bir seçenek olmadığı bildirilmektedir (77).

3.6.7. Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Lityum oral olarak alındığı zaman, tamamı gastrointestinal kanaldan emilir. Bir değerli pozitif yüklü bir iyon olmasından dolayı glomerülden serbestçe filtre olur ve filtrattaki lityumun yaklaşık %80'i geri emilir. Lityum absorpsiyonun büyük kısmı proksimal tübülde olur, küçük bir kısmı ise nefronun distal kısmından epitelyal sodyum kanalı vasıtasıyla geri emilir (78). Lityumun böbrekle ilgili en sık görülen yan etkisi polidipsi (aşırı susama) ile beraber veya tek başına poliüri görülmektedir. Hastaların %25'i poliüri ve uykuyu bölecek kadar şiddetli susamadan yakınırırlar (73).

3.6.7.1. Tübüler Fonksiyonlar Üzerine Etkileri ve Nefrojenik Diyabetes İnsipitus

Lityumun böbrek fonksiyonları üzerindeki en çok etkisi, toplayıcı tubüller seviyesinde sodyumun ve suyun absorpsiyonunu etkileyerek idrar konsantrasyon kapasitesinde eksilmeye yol açar. Uzun süre lityum tedavisi istihdam eden hastaların yaklaşık % 40-50'sinde bu komplikasyon görülmektedir. Hastaların %20'sinde ise, klinik olarak belirgin poliüri ve polidipsi görülmekte ve irrevesibl bir durumla karşılaştırma yapılmaktadır. Antidiüretik hormon (ADH) etkilerine cevapsız olan bu durum, nefrojenik diyabetes insipitus olarak isimlendirilmektedir. Nefrojenik diyabetes insipitus lityumla tedavinin çok erken evrelerinde, örneğin tedaviye başlandıktan sonraki ilk 8 hafta içinde ortaya çıkabilir (78).

3.6.7.2. Glomerüler Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Lityumun glomerüler fonksiyonlarda bir bozulmaya yol açıp açmadığı daha karmaşık bir konudur. Klinik araştırmalarda glomerüler fonksiyonlar, serum kreatinin, kreatinin klirensi veya Cr-EDTA gibi alternatif parametreler kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin hesaplanmasıyla değerlendirilmektedir.

Turan ve arkadaşlarının, hiç lityum istihdam etmemiş kontrol grubuyla kısa ve uzun vade lityum istihdam eden hastaların böbrek fonksiyonlarının karşılaştırmayı

yaptıkları araştırmalarında, serum üre ile kreatinin değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmazken; 3 yıldan fazla vadeli lityum istihdam edenlerin, 3 yıldan kısa vadeli lityum istihdam eden ve hiç lityum kullanmayanlarla karşılaşıldığında, kreatin klirensleri anlamlı seviyede daha düşük bulunmuştur. Bu netice, lityumla tedavi sürecinin uzaması glomerüler fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerinin ortaya çıkabileceği görüşünü desteklemektedir ve bu sebeble takipte böbrek fonksiyonlarının yakından takibi büyük önem taşımaktadır. Bu araştırmanın ilginç bir bulgusu da; Lityum ile ilgili diyabetes insipitus gelişimi, vazopresine direncin yanısıra hastaların bir kısmında hipotalamik seviyedeki etkiler neticesi olduğunu göstermiştir (79).

3.7. Metot Validasyonu

VALİDASYON (CLSI ve ISO): Bir görev, süreç, sistem, donanım ya da yöntemin beklendiği şekilde çalıştığını ve kullanım amacını karşıladığını ispatlama görevi veya sürecidir.

Metot Validasyonu Parametreleri:

- **Doğurluluk (Accuracy)**
- **Tekrarlanabilirlik (Kesinlik) (Precision)**
- **Analitik Sensitivite (Analitik duyarlılık)**
- **Analitik Spesifiklik (Analitik özgüllük)**
- **Doğrusallık (Linearite)**
- **Tayin limiti**
- **İnterferans**
- **Recovery (geri elde)**
- **Carryover (Taşıma)**
- **Matriks etkisi**
- **Yöntem karşılaştırma**
- **Referans aralığı doğurlama**

3.7.1. Doğruluk (Accuracy)

Doğruluk, ölçülen değerle ilgili bir tanımlama olarak; ölçülen değer gerçekteki yakınlığını ifade etmektedir. Ölçülen değer ile gerçek değer arasındaki yan tutma (bias) olarak tarif edilmektedir (80). Doğruluğun göstergesi (biastır).

Hatalar preanalitik, analitik ve postanalitik diye üçe ayrılmaktadır. Preanalitik hatalar; numune alınmadan önce yapılan hatalar (testin yanlış istenmesi gibi), numune alınırken yapılan hatalar (kirli ve ıslak malzeme kullanımı, venöz stazla kan almak, infüzyon yapılan ekstremiteden örnek alma, tam kan, serum, plazma cinsinden uygun örnek alınmak ve aç karına alınması gereken örneklerin yeterli açlık sağlanmadan alınması gibi) ve numunelerin laboratuvara transferinde yapılan hatalar (bekletilmiş numunenin gönderilmesi, yanlış etiketlenmesi gibi) kapsamaktadır.

Post analitik hatalar ise sonuç değerlendirilirken yapılan hatalardır.

Analitik hatalar, büyük hatalar, sistematik hatalar ve rastagele hatalar olmak üzere üçe ayrılmaktadır (81).

Büyük hatalar, çalışmanın yanlış planlanması ve hesaplama ile ilgilidir. Deney tekrar edilmeli ve sonuçlar iptal edilmelidir (80).

Sistematik hatalar; ölçüm neticesi sabit ve belirli seviyede değiştiren, nedeni bilinen ve ölçülebilen kesin değerlere sahip hatalardır (81). Sabit ve nispi hata olmak üzere iki tipdir (81). Analiz sonucunun doğruluğunun etkileri; Sabit hata kaynakları, genellikle interferanslardır ve bazen yanlış kör (blank) hazırlama da neden olabilmektedir. Oransal hata kaynakları, genellikle kalibratör değerinin doğru olmaması, bir miktar analitin yan reaksiyonlara uğraması da neden olabilmektedir. **Sabit hata**, interferans çalışmalarıyla, nispi (oransal) hata ise recovery (geri elde) çalışmalarıyla saptanır (81).

Rastagele hata, düzeltilmeyen ve kontrol edilmeyen birçok değişkene bağlı hatalardır. Ölçümün kesinliğine etki ederler, standart sapmanın yüksek olmasına neden olmaktadır. Rastagele hatanın kaynağı; ortamdaki sıcaklık oynamaları, cihaz kararsızlığı, ayıraç ve kalibratör değişimleri, pipetleme, zamanlama ve karıştırma işlemlerindeki değişiklikler, çalışanların değişmesi gibi. Rastagele hata tekrarlanabilirlik deneyleriyle saptanır (81).

Yanlılık (Bias), ölçülen değerden hedef değere çıkartılarak elde edilmektedir. Yüzde bias (% bias) ise biasın hedef değere bölünmesi ve çıkan değer yüz ile çarpılmasıyla elde edilmektedir. Total hata, rastantısal hata ve sistematik hatanın toplamından elde edilmektedir. Toplam izin verilen hata (total error allowable, TEa), testin klinik yararını ortadan kaldırmayacak büyüklükteki hata olarak tanımlanmaktadır (81).

Hesaplanırken testin klinik yararı da göz önüne alınmaktadır. Biyokimyasal parametrelerin hesaplanan toplam izin verilen hata değerlerine www.westgard.com adresinden ulaşılabilir.

3.7.2. Tekrarlanabilirlik (Kesinlik) (Precision)

Bir analitik yöntemin aynı örneğin ard arda analiz sonuçlarını aynı olarak analiz edebilme gücü, yöntemin kesinliğini verir. Rastgele hatayı belirlemek hedefiyle kullanılmaktadır (82). Kesinlik için tekrarlanabilirlik çalışması yapılır (81). Ölçülen değer için doğruluk ve kesinlik birbirinden farklı kavramlardır. Bir analizin neticesi doğru olup kesin olmayabilir veya kesin olup da doğru olmayabilir. Varyasyon katsayısı, kesinliğin simgesidir. Kesinlik standart sapma ile bulunabilmektedir (81). Standart sapma, ona bağlı varyasyon katsayısı ne kadar küçükse tekrarlanabilirlik yani kesinlik o kadar iyidir.

Standart sapma (Standard Deviation, SD), varyansın karekoküdür (81), kesinliği tanımlamaktadır. Denk değerlerin örneklerin ortalamasından aşağı ve yukarı ne kadar saptığının ölçütüdür.

Varyasyon katsayısı (Coefficient of Variation, CV), standart sapmanın ortalamaya göre yüzde değişimi olarak tanımlanmaktadır. %CV standart sapmanın ortalamaya bölünüp, çıkan değer yüz ile çarpılmasıyla elde edilmektedir.

Tekrarlanabilirlik çalışmasında çalışma içi, çalışmalar arası, gün içi, günler arası ve total %CV ler hesaplanır (81).

3.7.3. Analitik Sensitivite (Analitik Duyarlılık)

Yöntemin, az elementin konsantrasyonları belirleme yeteneğidir ve kalibrasyon eğrisini ile saptanmaktadır (81).

3.7.4. Analitik Spesifiklik (Analitik Özgüllük)

Diğer ilişkili analitle etkileşmeden, asıl analiti ölçme yeteneğidir (81).

3.7.5. Doğrusallık (Linearite)

Yöntemin örnekteki analit konsantrasyonu ile doğru orantılı sonuçlar verme yeteneğidir. Geleneksel doğrusallık, X eksenine beklenen değerler, Y eksenine ise bulunan değerlerin işaretlenmesiyle dağılım grafiği çizilir. Eğer eğri bir doğru çizgi şeklinde ise yöntem lineardir. İstatistiksel doğrusallık, doğrusallığın kabul edilebilirliğini istatistiksel olarak belirler (p değeriyle).

Klinik doğrusallık, her örneğe ait nokta, kullanıcı tarafından tanımlanan hata sınırları içinde düz bir hat çiziyorsa yöntem doğrusaldır.

Rapor aralığı, şu anlarda analitik ölçüm aralığı olarak adlandırılmakta, cihaz, kit veya sistemin güvenilir sonuç verdiği test sonuçları aralığıdır.

Linear aralığı belirlemek için 9-11 düzey ve her örneğin 2 veya 4 tekrarlı çalışması önerilmektedir (ilk çalışma için linear aralığı beklenenden %20-30 daha geniş tutması gerekir) (81). Modifiye yöntem veya labratuvarı içi kurulan yöntem doğrulamak için 7-9 nokta ve her 2 veya 3 tekrar çalışma önerilmektedir. Laboratuvarda linear aralığın geçerliliğinin ispatlanması için 5-7 örnek ve her düzeyde 2 tekrar çalışma önerilmektedir.

Linear aralık belirlenmesinde minimum analitik konsantrasyon veya linear aralığın en alt sınır, çeşitli tıbbi karar sınırları ve maksimum analitik konsantrasyon veya linear aralığın üst sınırı konsantrasyonları içermesi önemlidir (81).

3.7.6. Tayin Limitleri

3.7.6.1. Limit of Blank (LOB)

Reaktif ve analit haricinde örnek bileşenlerinin ölçümüdür. Toplam hatayı etkilediği için kör ölçümlerinin düzeyi tarif edilmelidir. Kör ölçüm seviyesinin düşük olması istenmektedir. Bu sayede daha doğru ve kesin ölçüm yapmak mümkün olmaktadır. Kör okumalarının belli bir olasılıkla karşılaşılabilecek en yüksek değeridir (82).

3.7.6.2. Limit of Detection (LOD)

Belli bir olasılıkla saptanabilen en düşük analit miktarıdır (82).

3.7.6.3. Limit of Quantitation (LOQ)

Belli bir presizyon ve doğruluk değerinde kantitatif olarak ölçülebilen en küçük analit miktarıdır (82).

3.7.7. Recovery (Geri Kazanım)

Bir analitik yöntemin konsantrasyonu bilinen miktarda eklenen analiti doğru olarak ölçme kapasitesidir. Geri kazanım ölçümleriyle bir yöntemin doğruluğu hakkında en gerçekçi bilgi elde edilmiş olur. Çünkü içeriği bilinen örneğin matriksinde bulunan tüm bileşiklerin varlığında, analiti ne derece ölçtüğünü gösterir (82). %R olarak ifade edilmektedir (81).

Ölçüm yapılacak parametredeki numuneye, analitin standart çözeltisinden eklenir. Aynı miktardaki numuneye standart çözeltinin hazırlandığı çözücünden aynı miktarlarda eklenir. Her iki numune analiz edilir. Ölçülen miktarla eklenmiş olan miktar karşılaştırılır. Eklenen analit çözeltisi yoğun olmalıdır (81).

$$\%R = \frac{(\text{Eklenen konsantrasyon} - \text{Geri kazanılan konsantrasyon})}{\text{Eklenen konsantrasyon}} \times 100$$

Oranlı Hata = 100 – Ortalama %R

3.7.8. İnterferans (Girişim)

Analitten başka bir bileşiğin etkisi veya örneğin özelliği nedeniyle, ölçülen analit konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı bir Bias'ın oluşumudur. Klinik Anlamlılık: İnterferans oluşturan bir analitik etkinin, ne kadar büyüklükte olursa klinik olarak anlamlı olduğuna karar verilmelidir (82).

3.7.9. Taşıma (Carryover)

Otomatize çalışan sistemlerde önceki numuneden sonraki numuneye aktarım olup olmadığını, oluyorsa bunun kabul edilebilirliğini göstermek için yapılır. Yüksek

ve düşük konsatrasyondaki numuneler belirli bir düzen içinde okutulur. Grupların ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanır. Grup ortalamaları arasındaki fark total izin verilen hatadan küçük olması durumunda taşıma hatasının olmadığı söylenir(81).

3.7.10. Matriks Etkisi

Standart solüsyon içindeki analit ile plazma gibi biyolojik matriksteki aynı analitin ICP-MS analizlerinde farklı yanıtlar oluşturması şeklinde tanımlanmaktadır.

Matriks etkisi eş zamanlı salınan endojen fosfolipitler ve pek çok farklı bileşikten kaynaklanmaktadır. Matriks etkisi çok değişken olabilir ve tahmin etmek zordur. Hedef analitin iyonizasyonunu etkiler (83). İyonizasyon etkileri teorik olarak çözelti fazında ya da gaz fazında oluşabilir.

Biyolojik ekstraktlarda ESI ile yapılan çalışmalar, iyon supresyonunun temel nedenini, uçucu olmayan ya da daha az uçucu çözünenlerden kaynaklanan spray damlacığı özelliklerinin değişimi olarak gösterilmiştir. Bu uçucu olmayan materyaller (tuzlar, iyon eşleştirme ajanları, endojen bileşikler, ilaçlar ve metabolitleri) damlacık oluşumunu ya da damlacık buharlaşma verimliliğini değiştirerek gaz fazında dedektöre ulaşan yüklü iyon miktarını etkiler (84).

3.7.11. Yöntem Karşılaştırma

Doğruluğu ölçmek amacıyla örnekler iki yöntemde eş zamanlı olarak çalışılır ve sonuçlar karşılaştırılır ve aralarındaki ilişkiyi belirlemek için regresyon analizi yapılır. Metot karşılaştırma çalışmalarında yöntemler arasında görsel değerlendirmeyi saçılım grafiği (scatter plot) ve Bland Altman grafikleri sağlar. İki metotla elde edilen ölçüm sonuçları arasındaki farkın ortalamalarına karşı gösterdiği saçılım Bland-Altman uyum grafiği ile değerlendirilir.

Bland Altman grafiği ortalamalar (gerçek değer) ve farklar (hata) arasındaki olası korelasyonun değerlendirilmesine olanak sağlar. Ayrıca Bland – Altman grafiği yanlılığın (farkların sistematik olarak sıfırdan farklı olup olmadığının) ve rastgele hatanın (farkların ne kadar yaygın olduğunun) değerlendirilmesini de sağlar. Grafikteki noktaların, x eksenine yatay uzanan uyum sınırları arasında olması

beklenir. Metotlar arasındaki uyumsuzluk ise, işaretlenen noktaların yatay olarak çizilen sıfır ekseninden sapmalarıyla ölçülebilir (85).

Klinik çalışmalarda, iki metot arasındaki uyumu incelemede istihdam edilen yöntemlerden biri de regresyon analizidir. Deming Regresyon ve Passing-Bablok yöntemleri Tip II regresyon yöntemleridir. Deming Regresyonu, X ve Y değişkenlerinden hangisinin bağımlı değişken olarak alınacağı bilinmediği durumlarda, her iki değişkendeki hataların da dikkate alınması gerektiğini belirtir. Passing-Bablok regresyon yöntemi parametrik olmayan Tip II regresyon yöntemidir. Bu yöntemde test metoduyla referans metot (X ve Y metotları) ile elde edilen verilerin bağımsız olduğu kabul edilir (85).

3.7.12. Referans Aralık Doğrulama

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)' ya göre geçerliliği kabul edilen yöntemin referans aralığı baz alınarak yeni yöntemle karşılaştırmak amacıyla 20 sağlıklı birey numunesi analiz edilir.

%10'undan fazlası aralık dışındaysa red edilir (82).

3.8. Lityum Analizi Yöntemleri

Lityumun tedavide kullanılmasında, lityum tedavisinde, terapötik seviyesinin dar bir aralıkta olması ve lityum toksisitesine bağlı semptomların non spesifik olması sebebiyle devanın kandaki seviyesinin düzenli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Lityum monitörizasyonunda İyon Spesifik Elektrod (İSE), Atomik Absorbsiyon, Alev Atomik-Absorpsiyon Spektrometrisi (FAAS), Spektrofotometrik ve İndüktif Eşleşmiş Plazma – Kütle Spektrometre (ICP-MS) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu hedef ile önceleri lityum ölçümleri için Alev Atomik Emisyon ve Emilim Spektrofotometri yöntemleri (FAES ve FAAS) kullanılmıştır.

Ara sıra potasyum ve sodyum kaynaklı interferanslar gözlenmesine rağmen bu yöntemler mükemmel doğruluğu olan yöntemlerdir. Fakat Alev Fotometreleri için gereken ayrıntılı ekipman tüm rutin laboratuvarlarda bulunması mümkün değildir.

1980 sonrasında lityum ölçüm için İyon-Seçici Elektrodlar (ISE) geliştirilmiştir ve ISE vasıtasıyla yapılan lityum ölçümleri bu açıdan daha uygun

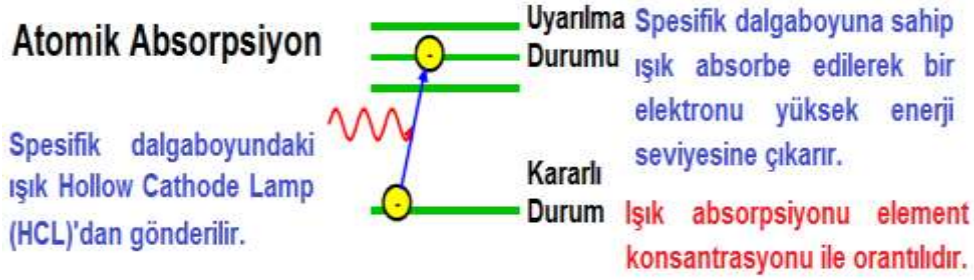
olabilir bir haline gelmiştir. Lakin maliyet etkilik açısından düşünüldüğünde sorunlar olabilmektedir Günümüzde klinik ve acil laboratuvarlarda maliyeti azaltmak ve hızlı sonuç verme oldukça önem kazandığından, sonuç vermek vadesini kısaltmak ve düşük maliyet amacıyla birçok iyon-seçici elektrod (ISE) ve spektrofotometrik yöntemler kullanılmaktadır. Element analizinde en hassas ve referans yöntem İndüktif Eşleşmiş Plazma – Kütle Spektrometre (İCP-MS) yöntemidir.

Ancak maliyet etkinlik açısından düşünüldüğünde bu yöntem rutin ve acil laboratuvarlarda bulunması mümkün değildir (7).

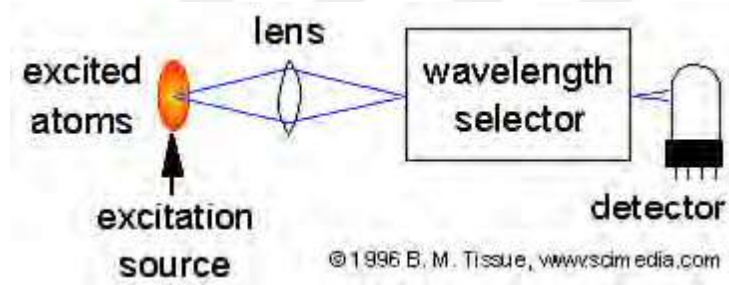
3.8.1. Alev Atomik-Absorpsiyon Spektrometrisi (FAAS) Yöntemin Prensibi

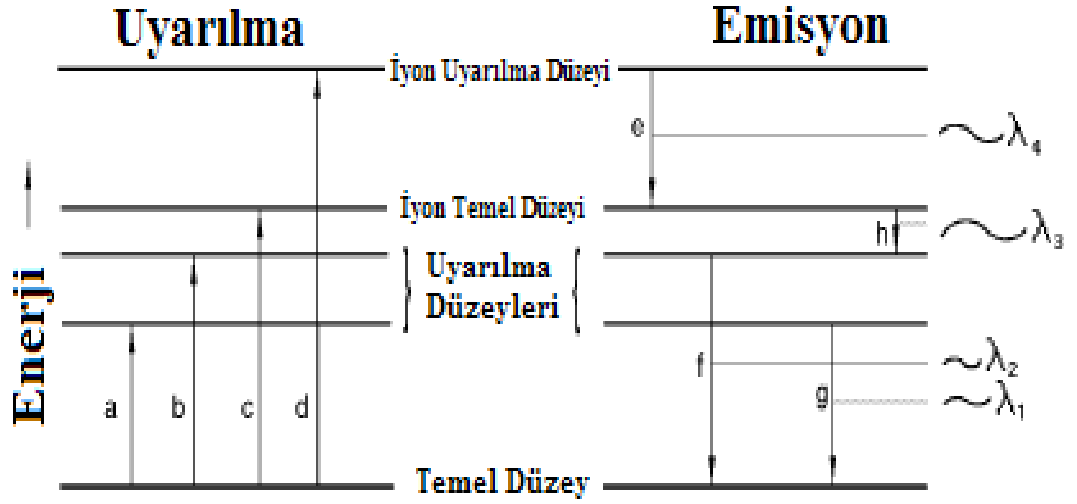
Bir elementin kimyasal bağından ayrılır ve iyonlaşmamış serbest nötral atom durumunda (buhar fazında) bulunur. Atomlar bu halleriyle düşük enerji seviyesinde olup kendi spektrumuna denk gelen çok dar bir dalga boyu aralığındaki ışımayı (0.001-0.01nanometre) absorbe etme kapasitesine sahiplerdir. Analizi yapılmak lityum elementten yapılmış olan bir oyuk katod kullanılarak o elemente spesifik dalga boyunda ışınlar elde edilir. Katodun içindeki oyuk analizi yapılacak madde ile kaplanmıştır. Lambanın içinde birkaç mm Hg basıncında Helyum veya Argon gazı bulunur. Argon lambası oyuk katoda lambası içinde mavı-mor bir kızarma gösterirken, Neon lambası kırmızı portakal rengi bir kızarma bulunur. Katotun karşısında uygun dalga boyundaki ışığın geçmesine fırsat veren bir kuartz veya cam pencere bulunur. Analizi yapılacak elementin çözeltisi (serum, plazma vb) çok yüksek ısıdaki aleve cihazın özel düzeneği vasıtasıyla püskürtülür. Lambadan gelen ışık aleve verildiğinde bir kısmı temel haldeki atomlar tarafından tutularak lamdan çıkan ışıktaki bir azalmaya sebep olur, buna atomik absorpsiyon denir. Yani kısa bir şekilde FAAS metodu atomun tuttuğu ışın ölçülür. Diğer metodlarda en önemli fark, atomik absorpsiyonda katod lambasının varlığıdır. Bu lamba, yapısında metalin çeşidine göre spesifik dalga boyunda ışık ürettiğinden analizi yapılacak her elemente uygun ayrı lamba kullanmak zorundadır. Ancak, birden çok elementin yer aldığı alaşım katot lambaları kullanarak tek lamba ile bir den fazla elementin tayini de yapılır. FAAS metodu diğer metotlardan daha hassas her çeşit eser element tayinini mümkün kılar. Çok sensitif, spesifik ve kesin sonuç verir. Ama avantajlı olmayanları,

az olmakla birlikte interferansın giderilmesindeki zorluk önemlidir. Çok emek isteyen işlemler sonucu interferans azaltılabilirse de tamamen yok edilemez (86).



Şekil 2: Atomik Spektroskopi





Şekil3: Bir atom için uyarılma, iyonlaşma ve emisyon adımları. Atom için enerji seviyeleri yatay çizgilerle ve enerji geçişleri dikey oklar ile belirtirmiştir .(Varian Australia Pty Ltd (A.C.N. 004 559 540) 1997).

3.8.2.İyon Selektif Elektrotlar (ISE)



Başta Na, K, Ca, Cl, ve Li olmak üzere pekçok elektrolitin (iyonların) tayininde geliştirilmiş bir yöntem de iyon selektif elektrotlar (İSE) dır. Bu cihazlara iyon selektif analizörler adı verilir. Burada, hususi elektrotlar yardımıyla örneklerde potansiyel farkı

ölçüm yapılır. Böylece, örneklerdeki lityum konsantrasyonu tayin edilmektedir. Ölçüm yapılan her bir unsur için ayrı bir elektrod vardır. Diğer yöntemlere göre oldukça hızlı ve pratik olmak ile beraber hususî solüsyon ve elektrot sarfları nedeniyle işletme maliyetleri yüksektir.

Kullanımları kolay olduğu için günümüzde hemen hemen alev fotometresinin yerini almış durumdadırlar. Cihaz seçiminde, sarfiyat az ve elektrod ömrü uzun olanlar tercih edilmelidir.

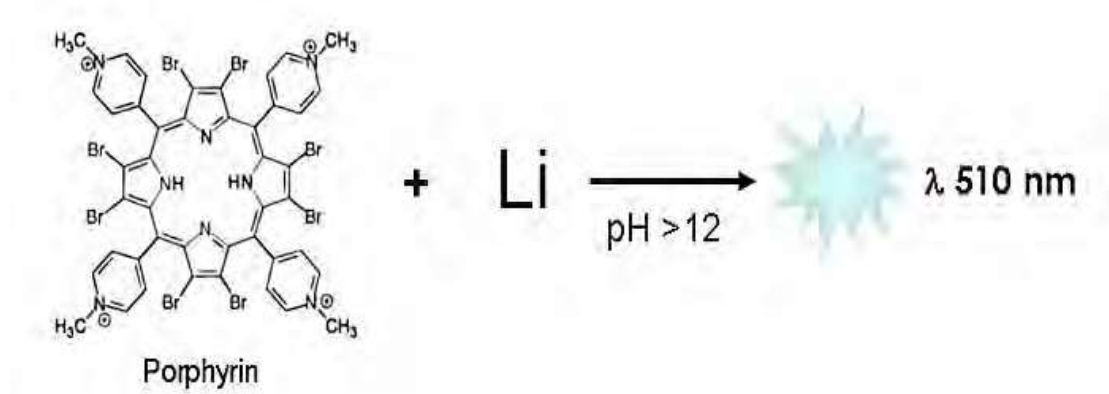
Yeterli kalitede deiyonize veya redistile suyu bulunan labratuvarları sarf çözeltilerini kendileri hazırlayabilmektedir.

Çalışma prensipleri, iyon farkının bir membranda (zar) meydana getirdiği potansiyel farkın ölçülmesidir (86).

3.8.3. Spektrofotometrik Yöntemin Prensibi

Kolorimetrik yöntemler prensibi: Alkali ortamda (PH=12) lityum iyonu ile etkileşime girince spektral bir değişiklik gösteren bir taç eteri (pek çok eter halkasına sahip bir halka içeren bir kimyasal bileşik) veya eklenmiş bir profirin kullanırlar. Endpoint iki dakikalık inkübasyon olduktan sonra iki dalgaboyu (birinci dalgaboyu 505 nm ve ikinci dalgaboyu 480 nm) ile de absorbans okuması yapılır ve görünür ışık absorbansında bir azalma gözlenir. Absorbsiyondaki değişiklik örnekteki lityum konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (87) (Şekil 4).

Bu yöntemde iki noktalı kalibrasyon yapılır. Kalibrasyonların 1-2 haftada bir kez yapılması yeterli olmaktadır.



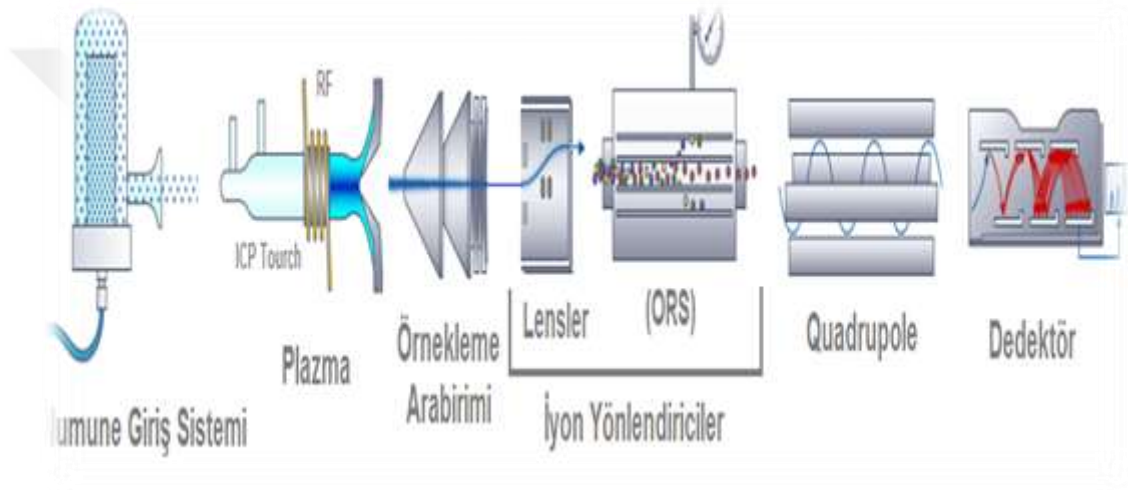
Şekil 4: Spektrofotometrik yöntemin prensibi

3.8.4. İndüktif Eşleşmiş Plazma–Kütle Spektrometre (ICP-MS) Yöntemi

3.8.4.1. Çalışma Prensibi

ICP-MS cihazı, katı ve sıvı numunelerin asit ile çözümleştirme, filtreleme, seyreltme işlemleri gibi farklı ön işlemlerden geçirilerek oluşturulan örneklerde H, He, C, N, O, F, Pu elementleri ile asal gaz (He, Ne, Ar, Xe, Kr ve Rn) elementleri haricinde diğer tüm elementleri hassas bir biçimde nitel veya nicel olarak analizi

yapabilen bir cihazdır. ICP-MS, örneklerin genellikle argon sayesinde yüksek sıcaklıktaki plazmaya aerosol şeklinde gönderilerek bileşiklerin parçalandığı ve atomların iyonlaştırıldığı bir analitik teknik temelinde çalışır. Ön analiz sonrası oluşturulan matris auto sampler veya manuel olarak numune giriş sistemi vasıtasıyla pompa sayesinde nebulizöre ve spreyl odacığına çekilir. Plazmanın oluşturmalarının yanı sıra yürütücü gaz olarak kullanılan argon sayesinde örnek solüsyonu yüksek hızlı akış ile aerosolleşir. Fazla numune doğrudan atığa gider. Yüksek sıcaklıklardaki plazma, numuneyi buharlaştırır ve iyonize eder. Daha sonra kütle spektroskopisine (MS) gönderilir ve burada kütle/yük (m/z) oranlarına göre ayrılıp ölçülür.



Şekil 5. Tipik bir ICP-MS şematik gösterimi (Agilent Technologies Guide Book 2013'den uyarlanmıştır).

ICP-MS, farklı örnek matrislerinde eser ve ultra eser seviyede ve aynı anda pek çok ağır metalin hızlı tayinini sağlayan en duyarlı analitik tekniklerden biridir (88). Ticari olarak 1983' lerde ilk modelleri piyasaya çıkan ICP-MS cihazı şekil 5 te görüldüğü üzere; numune girişi, plazma, örneklem arabirimi, iyon yönlendiriciler, quadropole yani kütle ayırma kısmı ve dedektör bölümü olmak üzere 6 temel parçadan oluşmaktadır (89) (Şekil 5).

İlk çıkan ticari ICP-MS sistemleri oldukça büyük, pahalı ve bir takım limitli kullanıma sahip olmasına karşın, günümüzde çok daha küçük cihazlar yeni teknoloji ile geniş bir doğrusal aralıkta çalışmaya imkân tanımaktadır (1).

Numunedeki tüm unsurların derişimleri 1- 2 dakika arasında değişen oldukça kısa bir zaman ölçüm yapılır. ICP-MS ölçüm tekniğinde sıvı numuneler solüsyon ICP-MS, katı numuneler ise solüsyone alınarak solüsyon ICP-MS ya da doğrudan Lazer aşındırma ICP-MS teknikleriyle ölçüm yapılabilirler.

3.8.4.2. ICP – MS Özellikleri

- 1- ICP kimyasal analizlerde oldukça hassas ve başarılı bir tekniktir.
- 2- Eser unsurlarda ppm cinsinden ölçülür.
- 3- ICP kaynaklı spektrometreler radyoaktif analizlerinden su analizlere kadar çeşit çeşit kapsam kullanılır.
- 4- Kayaç ve maden analizi yapılan ticari laboratuvarlarda kullanılan standart bir metod ortaya çıkmıştır.

*Ama dezavantajları argon gazı kullanıldığı için pahalı bir tekniktir

4.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma için öncelikle **Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**’ndan onay alındı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri biriminden lityum analizi için laboratuvara gönderilen numuneler Merkez Laboratuvarında bulunan otoanalizör cihazında spektrofotometrik yöntem ile çalıştıktan sonra, Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama Araştırma Merkezi’nde bulunan ICP-MS cihazında ölçüm yapıldı

4.1. Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

4.1.1. Kullanılan Cihazlar

İndüktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometrisi (Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometre, ICP-MS) cihazı	Agilent Beckman AU5800
Otoanalizör cihazı	CLG-650 Jeiotech Marka
Soğutucu dolap	
Mikrodalga fırın	Mars X press Marka
ICP-MS 7700x	Agilent Marka
Sample Cup 2 ml Vial	Pothtech Elkay Marka
Hassas terazi	Mettler Toledo 4 digit Marka
Otomatik pipetler	Eppendorf Marka
Yüksek saflıkta (>% 99,999) helyum tüpü	Linda Marka
Yüksek saflıkta (>% 99,999) argon tüpü	Linda Marka
Su pürifikasyon cihazı	Human UP900 Scholar-UV
Polipropilen kapaklı tüpler (15, 50 ml’ lik)	
Cam malzemeler	

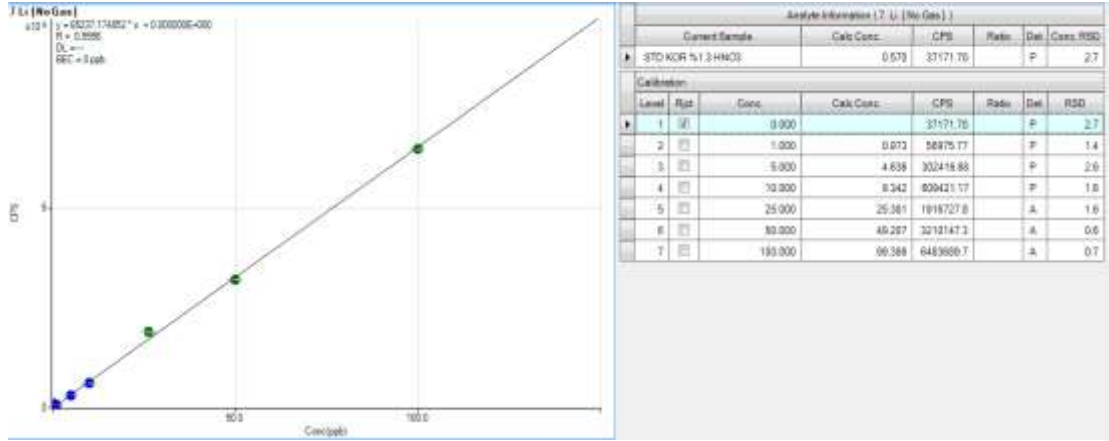
4.1.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler

Lityum ölçüm kiti	Beckman
Nitrik asit (%65 HNO ₃)	Merck Marka
Hidrojen peroksit (%30-31 H ₂ O ₂)	Merck Marka
Multi element calibration standart 2A	Agilent Marka
Tuning solüsyonu	Agilent Marka
Lityum klorür (kalibratör)	Beckman
Lityum klorür	Merck Marka

4.2. ICP-MS ile Lityum Ölçümü

Numuneler ön analiz anına kadar 4°C’de saklandı. Daha sonra numunelerin her birinden ön analiz işlemleri için 1ml alındı. Alınan 1mL kan, yüksek sıcaklığa dayanıklı teflon tüpe koyuldu. Teflon tüplerdeki kanların üstüne 5 mL %65’lik nitrik asit (HNO₃) ve 2 mL %30’luk hidrojen peroksit (Merck marka) ilave edilerek mikrodalga fırında (Mars X press marka) 200 °C sıcaklıkta, 350 psi basınçta 10 dk yakıldı. Yakma (çözümleştirme) işlemi sonrası yaklaşık olarak 8 ml olan örnekler 15 ml’lik polipropilen tüplere konuldu ve üstlerine su pürifikasyon cihazında (Human UP 900 Scholar-UV marka) saflaştırılan ultra saf sudan eklenerek son hacim 10 mL’ye tamamlandı. Daha sonra ön işleme tabi tutulmuş örnek çözeltiler analiz işlemine kadar tekrar soğutucu dolapta 4°C’de muhafaza edildi(6).

Analiz için; 10 ppm Multi element calibration standard 2A solüsyonu-multi element (Agilent marka) ana stok standart çözeltisinden Lityum elementi için uygun kalibrasyon grafiği oluşturulmak amacıyla en az 5 kalibrasyon noktaları belirlenerek hazırlandı ve cihaza okutuldu. Lityum elementi aynı zamanda ICP-MS cihazı için Internal standart mix çözeltisi içerisinde olduğu için analiz esnasında cihaza internal standart verilmedi. Kalibrasyon grafiği çizildikten sonra numune körü okutuldu ve daha sonra numuneler en az 3 kere okutulmak koşuluyla analize alındı.



Grafik 1: Kalibrasyon grafiği

4.3. Spektrofotometrik Lityum ölçümü

Serum lityum düzeyi Beckman Coulter (USA) kiti kullanılarak Beckman Olympus AU5600 otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Yöntemin prensibi porfirin içeren reaktifin PH=12 (alkali ortamda) lityumla şelasyon oluşturmaya dayanır. Ölçüm öncesinde numuneler, kontroller ve standart (1 mmol/L Lityum klorid Beckman Coulter kalibratör) bidistile suyla 1/10 oranında dilüe edildi. Numune hacmi 2 µl, reaktif hacmi ise 150 µl olarak ayarlandı. Endpoint iki dakikalık inkübasyondan sonra birinci dalgaboyu 520 nm ve ikinci dalgaboyu 480 nm de absorbans okuması yapıldı ve sonuçlar mmol/L olarak hesaplandı. Bu yöntemde tek noktalı kalibrasyon yapılır ve kalibrasyonların haftada 1 bir kez yapılması yeterli olmaktadır.

4.4. Metot Verifikasyonu

4.4.1. Linearite (Doğrusallık) Çalışması

Linearite çalışması CLSI EP6 protokolüne göre yapıldı. Linearite çalışması için lityum klorür maddesi kullanılarak bidistile su ile 10 mmol/L çözelti hazırlandı. Bu çözeltiden 5 mmol/L, 2.5 mmol/L, 1.25 mmol/L, 0.625 mmol/L, 0.3125 mmol/L, 0.156 mmol/L, 0.078 mmol/L'lık konsantrasyonlar elde edilecek şekilde seri dilüsyonlar yapıldı ve bu 10 numune linearite çalışmasında kullanıldı. Her bir numune iki kez çalışılarak çıkan değerler beklenen değerlerle karşılaştırıldı ve % geri

ölçüm hesaplandı. Lityum linearitesini belirlemek için % geri ölçümün %95'ten büyük olması amaçlandı.

4.4.2. Tekrarlanabilirlik (Kesinlik) Çalışması

NCCLS EP5 protokolüne göre yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasında lityum kontrolleri kullanıldı. Yüksek ve düşük olmak üzere iki seviye kontrol numuneleri, gün içi ve günler arası olacak şekilde yapıldı. Gün içi kesinlik çalışmasında her iki kontrol numunesi aynı gün 20 kez ölçüm yapılarak sapmaları ve %CV (varyasyon katsayısı) hesaplandı. Günler arası yapılan çalışmada ise her iki seviye kontrol numuneleri farklı günlerde 20 ölçüm yapılarak tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı. Standart sapmaları ve %CV (varyasyon katsayısı) hesaplandı. Çalışma boyunca aynı kontrol numuneleri kullanıldı.

4.4.3. Geri Kazanım (Recovery) Deneyi

Oransal sistematik hatanın saptanması için yapılan geri elde çalışmasında 1 mmol/L 0.5 mmol/L, 0.25 mmol/L, 0.125 mmol/L'lik standartlar kullanıldı. Dört hasta numunesinin lityum düzeylerinin ölçümü yapıldıktan sonra her birisine hazırlanan standartlardan ekleme yapılarak tekrar ölçüm yapıldı. Ölçülen değer, standart eklemeden önceki değerden çıkarılarak geri kazanım miktarı bulundu.

4.4.4. Yöntem Karşılaştırma

09.12.2019-10.01.2020 tarihleri arasında hastanemiz Psikiyatri bölümünde takip edilen 50 hastadan alınan kanlardan elde edilen serumlar, laboratuvarımızda bulunan Beckman Olympus AU5600 otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile ölçüldükten sonra donduruldu. Dondurulan numuneler daha sonra 1 ay içinde Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama Araştırma Merkezi'nde bulunan ICP-MS cihazında ölçüm yapıldı.

4.5. İstatistiksel Analiz

Yöntem karşılaştırma, tekrarlanabilirlik, geri kazanım deneylerindeki veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 13.0 programıyla analiz edildi. Yöntem karşılaştırma çalışmasında elde edilen verilerin regresyon analizleri gerçekleştirildi. Yöntemler arası mutlak uyumu değerlendirmek amacıyla Bland Altman grafikleri, yöntemleri arası ilişkisel uyumu göstermek amacıyla da Passing Bablok analizleri gerçekleştirildi.



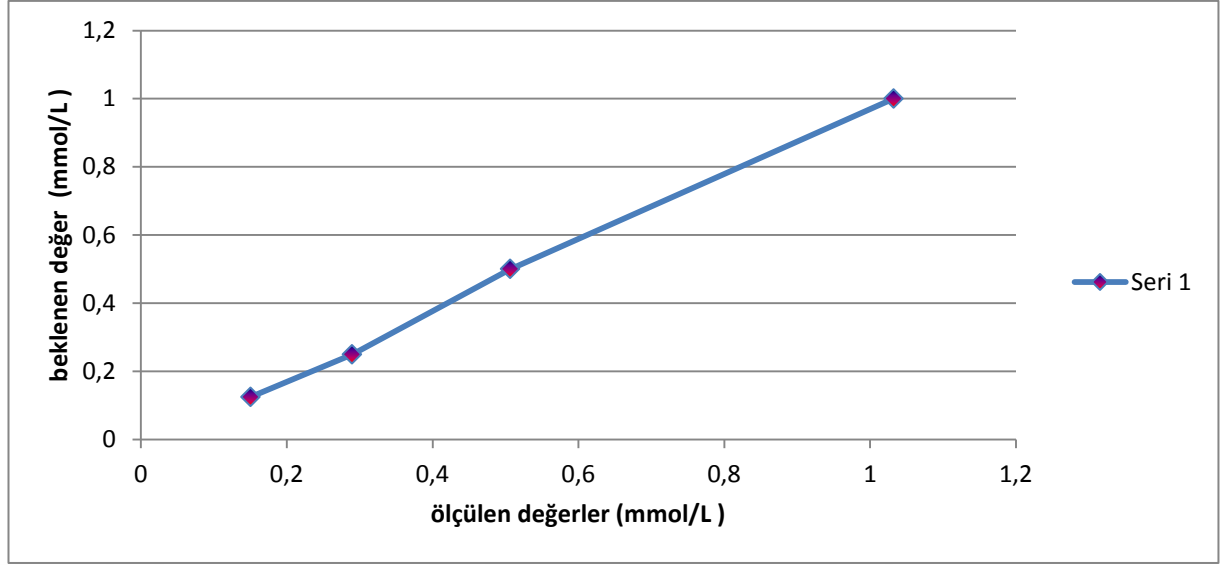
5. BULGULAR

5.1. Linearite Çalışması

Linearite çalışması CLSI EP6 protokolüne göre yapıldı. Linearite çalışması için lityum klorür maddesi kullanılarak bidistile su ile 10 mmol/L çözelti hazırlandı. Bu çözeltiden 5 mmol/L, 2.5 mmol/L, 1.25 mmol/L, 0.625 mmol/L, 0.3125 mmol/L, 0.156 mmol/L, 0.078 mmol/L'lik konsantrasyonlar elde edilecek şekilde seri dilüsyonlar yapıldı ve bu 10 numune linearite çalışmasında kullanıldı. Her bir numune iki kez çalışılarak çıkan değerler beklenen değerlerle karşılaştırıldı ve % geri ölçüm hesaplandı. Lityum linearitesini belirlemek için % geri ölçümün %95'ten büyük olması amaçlandı. Lityum için linearite verileri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Lityum Standard konsantrasyonları (mmol/L)	1. ölçüm (mmol/L)	2. ölçüm (mmol/L)	Ortalama (mmol/L)	Uygunluk %
10	8.191	8.027	8.109	81
7.5	6.045	6.512	6.2785	83
5	5.151	5.172	5.1615	103
2.5	2.483	2.488	2.4855	99
1.25	1.226	1.213	1.2195	97
0.625	0.631	0.638	0.6345	101
0.312	0.328	0.322	0.325	104
0.156	0.164	0.16	0.162	103
0.078	0.098	0.104	0.101	129
0.039	0.0463	0.0512	0.04875	125

Tablo 2: Spektrofotometrik Metudun Linearite Verileri



Grafik 2: Lityum Linearite Verileri Grafiği

Her bir konsantrasyon çift okutulup ortalamaları alındı. Ölçülen değer beklenen değere bölünüp 100 ile çarpılarak % uygunluğu tespit edildi.

5.2. Tekrarlanabilirlik (Kesinlik) Çalışması

Tekrarlanabilirlik, tekrarlanan ölçümlerle bulunan değerlerin birbirine yakınlığını gösterir. İki tane kontrol numunesi 20 gün boyunca aynı saatlerde çalışılarak sonuçların ortalaması, standart sapması ve % CV'si hesaplandı. Tekrarlanabilirlik günler arası için Tablo 3 ve 4'de gösterilmektedir. Tekrarlanabilirlik, gün içi için Tablo 5 ve 6'da gösterilmektedir.

Günler	Kontrol 1 sonuçları (mmol/L)	Kontrol 2 sonuçları (mmol/L)
1	0.986	1.707
2	0.973	1.812
3	1.051	1.718
4	0.988	1.708
5	0.981	1.7
6	1.022	0.169
7	0.961	1.673
8	0.952	1.627
9	0.924	1.656
10	0.947	1.647
11	0.935	1.673
12	0.943	1.677
13	0.96	1.663
14	0.928	1.685
15	0.93	1.671
16	0.918	1.668
17	0.948	1.646
18	0.917	1.685
19	0.932	1.667
20	0.934	1.731

Tablo 3:Spektrofotometrik Metudun Günler arası kesinlik çalışması

	Kontrol 1	Kontrol 2
N	20	20
Mean (mmol/L)	0.9565	1.6858
SD	0.03519	0.03843
CV%	3.68	2.28

Tablo 4: Spektrofotometrik Metudun Günler arası kesinlik çalışması

Ölçümler	Kontrol 1	Kontrol 2
1	0,952	1,671
2	0,97	1,667
3	0,93	1,685
4	0,986	1,708
5	0,948	1,668
6	0,947	1,612
7	0.934	1,685
8	0.984	1,743
9	0.935	1,647
10	0.956	1,812
11	0.963	1,78
12	0.937	1,718
13	0.941	1,707
14	0.954	1,69
15	0.925	1,673
16	0.948	1,71
17	0,913	1,853
18	0.943	1,818
19	0.98	1,61
20	0.94	1,821

Tablo 5: Spektrofotometrik Metudun Gün içi kesinlik çalışması

	Kontrol 1	Kontrol 2
N	20	20
Mean	0.949	1.713
SD	0.019	0.069
CV%	2.05	4.06

Tablo 6: Spektrofotometrik Metudun Gün içi kesinlik çalışması

5.3.Geri Kazanım (Recovery) Çalışması

Geri elde çalışmasında standartların dilüsyonu ile elde edilen numuneler, çalışılmış numuneler üzerine eklenerek tekrar çalışıldı. Yüzde geri elde kazanım oranı ise geri elde edilen konsantrasyonun eklenen konsantrasyona oranının 100 ile çarpılması ile hesaplandı. Sonuçlar Tablo 7’de belirtildi.

Örnek türü	Ölçülen değer (mmol/L)	Eklenen konsantrasyon (mmol/L)	Geri elde değeri (mmol/L)	Beklenen ölçüm değeri (mmol/L)	% Recovery
Örnek 1	0.295	0.519	0.652	0.6665	97
Örnek 2	0.509	0.256	0.5	0.5105	97
Örnek 3	0.778	0.14	0.561	0.529	106
Örnek 4	0.71	0.0825	0.45	0.4375	102

Tablo 7: Spektrofotometrik Metudun Geri Kazanım (Recovery) Çalışması

5.4.Yöntem Karşılaştırma

Öncelikle her iki yöntemle çalışılan sonuçların ortalaması değerlendirildi. Ortalamalar arasında bir fark saptanmadı ($p=0.956$) (Tablo 8)

Group Statistics

	Cihaz	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sonuç	Spektrofotometrik	50	0.5174	0.18208	0.02575
	ICP-MS	50	0.5195	0.19590	0.02770

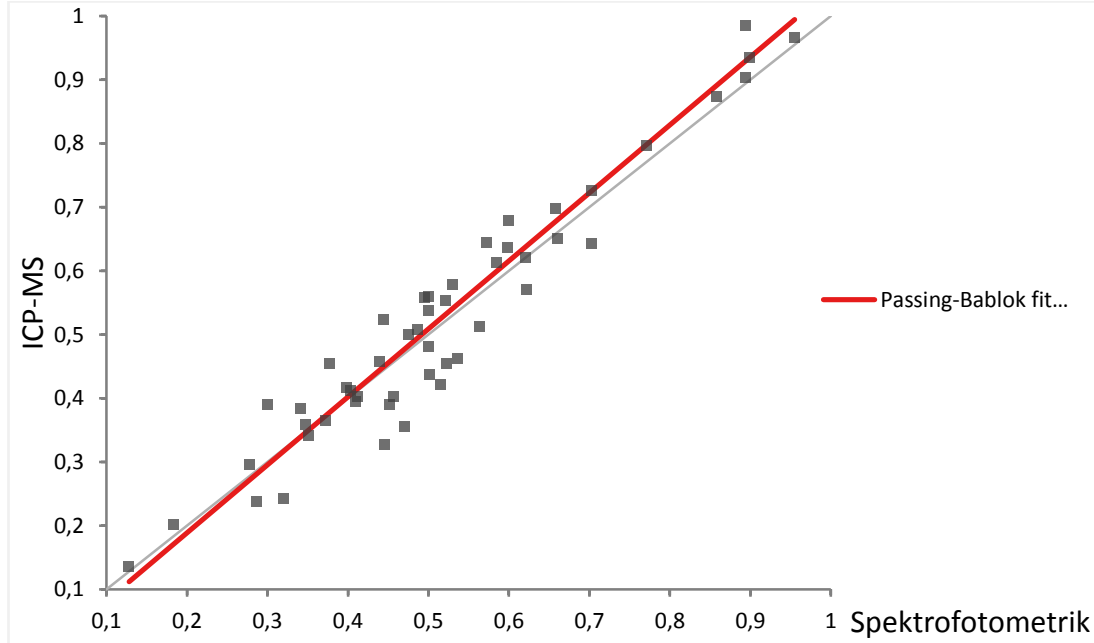
Tablo 8:group statistics

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Equal variances assumed	0.464	0.498	-0.056	98	0.956	-0.00211	0.03782	-0.07717	0.07295
Sonuç Equal variances not assumed			-0.056	97.480	0.956	-0.00211	0.03782	-0.07717	0.07295

Tablo 9: Independent Samples Test

Aralarındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile Passing bablok regresyon analizi yapıldı ve bu ilişki korelasyon katsayısı olarak da ifade edildi (Grafik 4). Regresyon analizinde denklem $y = -0,02447 + 1,067x$ olarak bulundu ve korelasyon katsayısı $r = 0.963$ olarak saptandı Tablo 10.



Grafik 3: ICP-MS ve Spektrofotometrik cihazlarında ölçülen değerlerin Regresyon Analizi grafiği

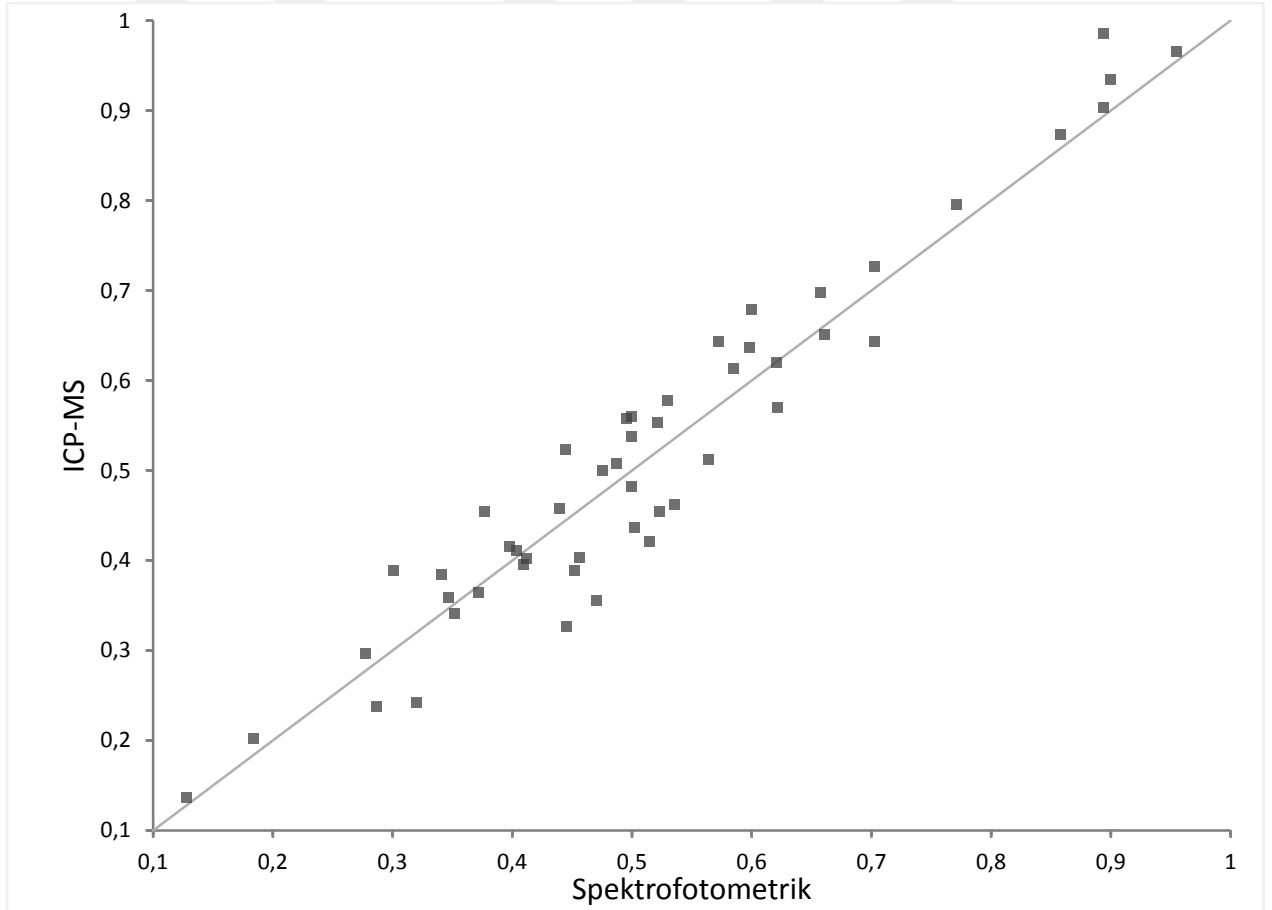
Passing-Bablok fit

$$\text{Equation} \quad \text{ICP-MS} = -0.02447 + 1.067 \text{ Spektrofotometrik}$$

Parameter	Estimate	Bootstrap 95% CI
Intercept	-0.02447	-0.08588 to 0.01528
Slope	1.067	0.9990 to 1.166

CI based on 999 bootstrap samples.

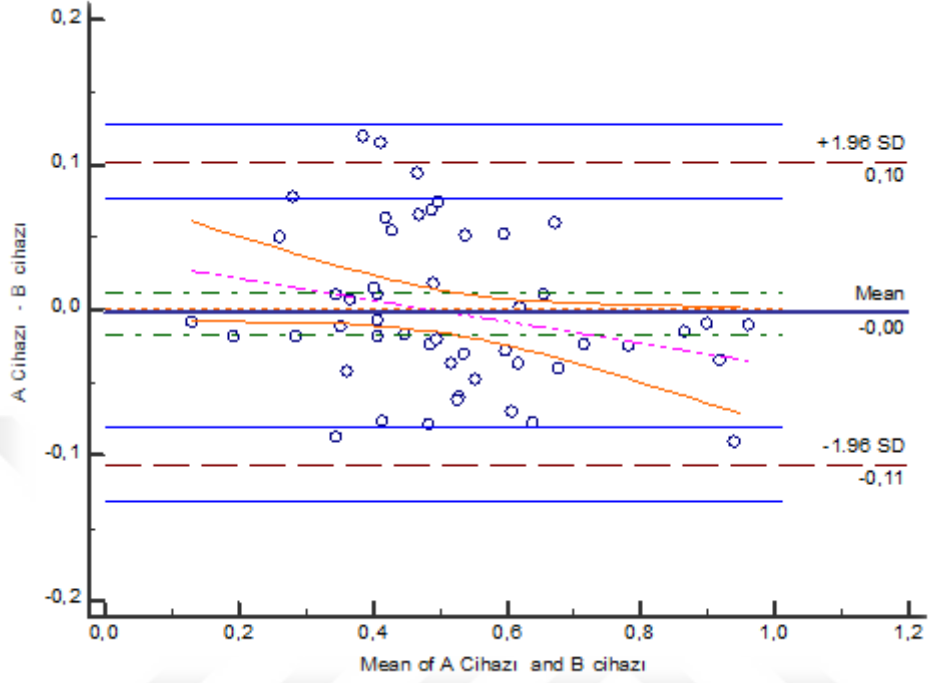
Tablo 10: Passing Bablok analizi sonuçları



Grafik 4: Korelasyon analizi scatter-dot grafiği (r= 0.963)

Her iki metodun sonuçlarının birbirine yakınlığını göstermek amacı ile Bland-Altman grafiği çizildi. Bland-Altman grafiği (farklar grafiği) X eksenine her iki

yöntemin sonuçlarının ortalaması; Y eksenine ise iki ölçüm arasındaki farkın değerleri yazılarak elde edildi.



Grafik 5: ICP-MS ve Spektrofotometrik yöntemleri arasındaki Bland-Altman grafiği

6. TARTIŞMA

Önemli bir eser element olan lityum, bipolar bozukluğu tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Bipolar bozukluğun koruyucu tedavisinde lityumun katkısı büyük bir önemi sahiptir.

Lityumun %79 oranında hastalığın yinelenmesini engellediği çift kör plasebo kontrollü yapılan araştırmalarda farkedilmiştir. Lityum tedavisinde atakların sıklığının, vadelerinin ve kuvvetinin eksilmiş olduğu ispatlanmıştır.

Lityum tedavisinde, terapötik düzeyin dar bir aralıkta olması (0.6-1.6mmol/l) ve lityum toksisitesine bağlı semptomların non spesifik olması (1,5-2,0 mmol/l arası kritik toksik düzeyler ve 3,0'ün üzeri ölümcül olabilir) nedeniyle ilacın kandaki seviyesinin düzenli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir.

Lityum en yaygın olarak karbonat tuzu formu olarak kullanılır. Ağız yoluyla alınmaktadır. Sindirim yolu ile alınan lityum (yavaş salınan kapsüllerin haricindeki) preparatları hızlıca emilir ve serum lityum seviyesi hızla yükselmeyi başlayarak 1-3 saatte zirveye ulaşır. Yarı ömrü 18-36 saattir, kararlı durum seviyesine 4-6 günde ulaşılır.

Lityum dozu, kandaki konsantrasyonuna göre ayarlanmaktadır ve kan terapötik seviye gelmesine dek 7-14 günde bir defa lityumun serum seviyeleri ölçüm yapılmalıdır (3).

Lityum seviyesini ölçüm yapmak için dozunun alınmasından 12 saat sonra alınmalıdır ve her kan alındığında zamanlamaya dair hasta tarafından teyit alınmalıdır. Eğer bu müddet olmadan önce kan alınırsa lityumun dağılımı ve absorpsiyonu devam ediyor olabildiğinden yanlış kan düzeyleri sonucu verilebilir(4). Sonra düzeyler altı hafta veya daha fazla kararlı kaldıktan sonra haftalık veya aylık süre ölçüm yapılmalıdır. Daha sonra kararlı hastalarda yılda dört defeye kadar ölçüm yapılmalıdır. Lityum tedvisindeki hastalarda her 90-180 günde bir böbrik ve tiroid fonksiyonları izlenmeye yapılmalıdır (5).

Yukarıda da belirtildiği gibi lityumun kan düzeyleri patolojik durumların yanı sıra fizyolojik durumlarda bile değişebilmektedir. Oldukça dar tedavi aralığı olan lityum düzeyinin doğru, güvenilir, tekrarlanabilir olarak ölçülmesi, geniş kullanımı olan bu ilacın etkin şekilde kullanımı açısından önemlidir.

Bu hedefle önceleri lityum ölçümleri için Alev Atomik Emisyon ve Emilim Spektrofotometri Yöntemleri (FAES ve FAAS) kullanılmıştır(15). Ara sıra sodyum ve potasyumdan kaynaklanan interferanslar gözlenmesine rağmen, bu yöntemler mükemmel doğruluğu olan yöntemlerdir.

Ancak alev fotometreleri için gereken ayrıntılı ekipman tüm acil ve klinik laboratuvarlarda bulunması mümkün değil. 1980 sonrasında, lityum için iyon-seçici elektrodlar (ISE) geliştirilmiştir ve ISE aracı ile yapılan lityum ölçümleri bu açıdan daha uygulanabilir bir konuma gelmiştir. Ancak maliyet etkinlik açısından düşünüldüğünde sorunlu olabilmektedir. Günümüzde klinik ve acil laboratuvarlarda düşük maliyet ve hızlı sonuç vermek oldukça önem kazandığından, sonuç vermek vadesini kısaltmak ve düşük maliyet amacıyla birçok iyon-seçici elektrod (ISE) ve spektrofotometrik yöntemler kullanılmaktadır (7).

Ticari olarak 1983'lerde ilk modelleri piyasaya çıkan ICP-MS cihazı şekil 5 ta görüldüğü üzere; numune girişi, plazma, örnekleme arabirimi, iyon yönlendiriciler, quadropole yani kütle ayırma kısmı ve dedektör bölümü olmak üzere 6 temel parçadan oluşmaktadır (89).

ICP-MS, farklı örnek matrislerinde eser ve ultra eser seviyede ve aynı zamanda pek çok ağır metal hızlı tayinini sağlayan en duyarlı analitik tekniklerden biridir (88). Lityum analizi için kullanılan AAS, ISE, Spektrofotometrik sistemlerine göre sağladığı avantajlar yönünden diğer yöntemlerin giderek önüne geçmiştir. ICP-MS ile sağlanan dedeksiyon limitleri diğer yöntemler ile sağlanamamaktadır ve izotop analizi yapılamamaktadır. ICP-MS cihazıyla çok geniş bir aralıkta ppt-ppm aralığında doğrusalılık sağlanarak çalışılabilir. Analiz vadesi bakımından da her iki yöntemle göre önemli derecede üstünlük sağlar. Çok geniş bir konsantrasyon aralığına yanıt verdiği için çalışma laboratuvarlarında ve özel laboratuvarlarda sık sık istihdam edilmektedir. ICP-MS cihazında bir takım voltajlar değiştirilerek çok yüksek konsantrasyondaki mineral analizleri de yapılabilir (89).

Bu çalışmada, lityum ölçümünde referans bir yöntem olan ICP-MS yöntemi ile spektrofotometrik yöntemi karşılaştırıldı. Spektrofotometrik lityum ölçümünde linearite (doğrusallık), tekrarlanabilirlik (presizyon), geri elde (recovery) ve yöntem karşılaştırma deneyleri yapılarak verifikasyon çalışmaları yapıldı.

Lityum ile yapılan linearite çalışmalarında farklı sonuçlar mevcuttur. Özdem ve ark.nın ISE yöntemi ile spektrofotometrik yöntemin karşılaştırılmasını yaptığı çalışmada Thermotrace kiti kullanarak Roche Moduler P otoanalizöründe spektrofotometrik metotta linearitenin 0.05 mmol/L ile 3.0 mmol/L aralığında tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada ISE metoduyla linearitenin 7.5 mmol/L ile 0.2 mmol/L aralığında olduğu gösterilmiş. Yine Lyon ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada ise aynı kit markası ile Hitachi 917 cihazında yapılan çalışmada linearite aralığı 0.05-7.2 mmol/l olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da lityum klorür çözeltisi kullanılıp, hazırlanan seri dilusyonlar ile ölçüm yapılmış. Bizim çalışmamızda ise linearite 5-0.156 mmol/L aralığında bulundu. Diğer çalışmalarla uyumlu olması ile birlikte cihaz ve reaktif farklılıklarından kaynaklı linearite değişiklikleri söz konusu olabilir.

Beckman AU5600 cihazı kendi reaktifleri kullanarak NCCLS EP5 protokolüne göre gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışma yapıldı. Özdem ve arkadaşlarının yaptığı kesinlik çalışmasında gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için (ortalama 2.41 mmol/L) ve (0.88 mmol/L ,) kontrol örnekleri İSE ve Spektrofotometrik yöntemleri ile çalışıldı. Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için kontrol örnekleri 20 defa ölçüldü. Sırasıyla İSE yönteminde 0.88mmol/L kontrol örneği için gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için sırasıyla %0.9-%2.1 %CV değerleri olarak bulundu. Spektrofotometrik yöntemde ise %0.7-%2.8 %CV değerleri olarak bulunmuştur. 2.41 mmol/L kontrol örneği için İSE yönteminde 2.41mmol/L kontrol örneği için gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için sırasıyla %0.62-%1.5 %CV değerleri olarak tespit edildi. Spektrofotometrik yöntemde ise %0.55-%2.3 %CV değerleri olarak bulundu.

Lyon ve arkadaşlarının Hitachi cihazı ile Thermotrace marka kit ile spektrofotometrik ölçüm yaptıkları çalışmada. İki farklı konsantrasyonda kontrol örneği kullanmış (0.68-2.06) mmol/L. 0.68mmol/L konsantrasyonu için gün içi ve

günler arası tekrarlanabilirlik için %CV değerleri sırasıyla: % 1.5- % 3.1 olarak bulundu. 2.06 mmol/L konsantrasyonu için ise %CV değerleri % 0.7-%1.9 olarak bulundu.

B.Rumbelow ve M.Peak ise aynı cihazda Trace Scientific marka (kit kullanarak yaptıkları çalışmada. üç farklı konsantrasyonda kontrol örneği kullanmış (0.5-1.0-3.0) mmol/L. 0.5 mmol/L için gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için sırasıyla: %2.3-%2.4; 1.0 mmol/L konsantrasyonu için % 1.4-% 1.7; 3.0mmol/L konsantrasyonu için % CV % 0.7-% 2.0 değerlerini bulmuşlardır.

Biz de çalışmamızda iki farklı düzeyde kontrol serumları (0.97 ve 1.75 mmol/L) kullanarak gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik ölçümü yapıldı. Çalışmada 20 gün boyunca aynı saatlerde ölçüm yapılarak günler arası, aynı gün 20 kez ölçüm yapılarak da gün içi tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı. IFCC (Uluslararası Klinik Biyokimya Federasyonu) ye göre ideal bir çalışma performansı değerlendirmesinde $CV < \%10$ olmalıdır (90).

Ortalama konsantrasyonu 0.97 mmol/L olan kontrol numunesinin günler arası tekrarlanabilirlik için %CV %3.68 olarak bulundu. Ortalama konsantrasyonu 1.75 mmol/L olan kontrol numunesi için günler arası tekrarlanabilirlik için %CV değeri %2.28 olarak bulundu (Tablo:3 ve 4). Ortalama konsantrasyonu 0,97mmol/L olan kontrol numunesinin için gün içi tekrarlanabilirlik için %CV değeri %2.09 olarak bulundu. Ortalama konsantrasyonu 1.75 mmol/L olan kontrol numunesi için gün içi tekrarlanabilirlik %CV değeri %4.06 olarak bulundu (Tablo 5 ve 6). IFCC ye göre %CV değerleri $<\%10$ olduğundan performans yeterli bulundu.

Analit konsantrasyonuna bağımlı olan oransal sistematik hatanın tespit edebilmesi için geri kazanım (Recovery) deneyi yapılır. Geri elde çalışmasında (0.295 mmol/L -0.509 mmol/L -0.778 mmol/L-0.71 mmol/L) konsantrasyonlar için elde edilen % Geri elde değerleri sırasıyla %97- %97- %106- %102 olarak bulundu.% geri elde ortalaması % 96 olarak bulundu.

Orantılı hatayı bulmak için % geri elde ortalaması 100 den çıkartıldı ve %4 olarak tespit edildi, standartlara uygun olduğu görüldü (Tablo 7).

Yöntem karşılaştırma çalışmaları sonucunda serum lityum düzeyi iki yöntemle analiz edildi. Sonuçlar Bassing- Bablok regresyon analizi ile değerlendirildi. Özdem ve arkadaşlarının 2004 yılında 75 numune ile yaptığı

çalışmada spektrofotometrik yöntem ile İSE yönteminin karşılaştırması yapıldı. Yapılan çalışma sonucunda Bassing- Bablok regrasyon analizi yapıldı ve Spektrofotometrik sonuç = $0.942ISE+0.094$ denklemi şeklinde bir eşitlik bulundu. Korelasyon katsayısı $r = 0.982$, Slope değeri 0.942 ve İntercept değeri ise 0.094 olarak bulundu. Rumbelow ve Peake 2001 yılında 70 numune ile yaptığı çalışmada ise Spektrofotometrik yöntem (Hitachi 917 cihazı) ile Flame Fotometri yönteminin karşılaştırması yapıldı. Bassing- Bablok regrasyon analizi ile elde edilen sonuçlarda Spektrofotometrik sonuç= $0.983Flame Fotometri+0.01$ denklemi şeklinde bir eşitlik bulundu, slope değeri 0.983, İntercept değeri 0.01, korelasyon katsayısı ise $r=1$ olarak bulundu.

Yine Lyon ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmada Spektrofotometrik yöntemi, İSE yöntemi ile karşılaştırma yapıldı. Bassing- Bablok regrasyon analizi ile elde edilen sonuçlarda: Spektrofotometrik sonuç= $0.982ISE+0.020$ denklemi şeklinde bir eşitlik bulundu, slope değerini 0.982, İntercept değerini 0.020, Korelasyon katsayısı ise $r = 0.985$ olarak tespit edildi.

Biz de çalışmamızda 50 numune ile İnduktif Eşleşmiş Plazmalı Kütle Spektrometresi (İCP-MS) yöntemi ile Spektrofotometrik yönteminin karşılaştırmasını yaptık. Bassing- Bablok regrasyon analizi ile elde edilen sonuçlarda: $ICP-MS=1.067spektrofotometrik-0.02447$ denklemi şeklinde bir eşitlik bulundu (grafik:3). korelasyon katsayısı ise $r = 0.936$ olarak tespit edildi. Passing Boblok Regresyon analizi sonucu elde edilen grafik incelendiğinde iki yöntem arasında büyük oranda uyum olduğu görülmüştür. İntersept 0.02294 (%95 GA - 0.01664-0.06179) ve slop 0.9374 (%95 GA 0.8537-1.0039) olarak belirlenmiştir (Tablo 10). Ayrıca iki ölçümün arasındaki doğrusallık tespiti için yapılan Cussum testi sonucunda $p=0.89$ olarak belirlenmiştir.

Bland-Altman grafiği iki yöntemin uyumunu ve sonuçların yakınlığını gösteren bir grafikdir. Bland-Altman grafiğini incelendiğinde yöntemlerin büyük oranda uyumlu ve birbirlerine çok yakın sonuçlar elde edildiğini, her iki cihazdan elde edilen tüm sonuçlar üzerindeki ortalama biasın (sapmanın) çok düşük olduğu görüldü (grafik:5).

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda lityum analizinde referans metod olarak kullanılan ICP-MS yöntemi ile spektrofotometrik yöntemin karşılaştırmasını yapıp; spektrofotometrik yöntemi ile lityum ölçümünde linearite (doğrusallık), tekrarlanabilirlik (presizyon), geri elde (recovery) ve yöntem karşılaştırma deneyleri yapılarak verifikasyon çalışmaları yapıldı.

Lityum tedavisinde, terapötik düzeyin dar bir aralıkta olması ve lityum toksisitesine bağlı semptomların non spesifik olması nedeniyle ilacın kandaki seviyesinin düzenli bir şekilde izlenmesi gereken bir parametredir. Bu nedenle olan lityum düzeyinin doğru, güvenilir, tekrarlanabilir olarak ölçülmesi gerekmektedir.

Lityum ölçümü için Alev Atomik Emisyon ve Emilim Spektrofotometri yöntemleri (FAES-FAAS) yöntemleri kullanılmıştır. Sonra İyon-Seçici-Elektrod (İSE) yöntemi kullanılmıştır. Daha sonrası ise Spektrofotometrik yöntemi kullanılmıştır.

İndüktif Eşleşmiş Plazma – Kütle Spektrometre (İCP-MS) yöntemi maliyet etkinlik açısından düşünüldüğünde bu yöntem rutin ve acil laboratuvarlarda bulunması mümkün olmadığından dolayı spektrofotometrik yöntemin karşılaştırarak yöntemin kullanılabilirliğini gösterdik.

Doğrusallık (Linearite) çalışmasında linearite aralığı 5-0.156 mmol/L olarak bulundu. % uygunluk değerleri: 5mmol/L konsantrasyonu için %103 ve 0.156 mmol/L konsantrasyonu için %103 olarak bulundu. Uygunluk miktarları %95 ten büyük olan noktalarda ölçüm linearite sınırları içerisinde kabul edildi. Üretici sonuçları ile karşılaştırıldığında da sonuçlar uyumlu idi (0.1 mmol/L -5 mmol/L).

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmasında iki farklı kontrol serumu (mean: 0.97 ve 1.75 mmol/L) kullanıldı. 0.97mmol/L konsantrasyonu için gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için sırasıyla: %CV değerleri %2.09 ve %3.68 olarak bulundu. 1.75mmol/L konsantrasyonu için gün içi ve günler arası

tekrarlanabilirlik için sırasıyla: %CV değerleri %2.28 ve %4.06 olarak bulundu. IFCC ye göre %CV değerleri <%10 olduğundan performans yeterli bulundu.

Geri kazanım (Recovery) çalışmasında % Geri elde ortalaması %96 olarak bulundu. Orantılı hatayı %4 olarak tespit edildi. Standartlara uygun olduğu görüldü.

Yöntem karşılaştırma çalışmasında cihazlar arası sonuçların uyumunun değerlendirilmesi NCCLS EP9-A protokolüne göre yapıldı. Korelasyon katsayısı $r = 0.963$ olarak bulundu. Her iki yöntem arasında anlamlı düzeyde korelasyon tespit edildi.

İCP-MS yöntemi ve Spektrofotometrik yöntemi karşılaştırma çalışmasında linearite (Doğrusallık) çalışması, gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik (Kesinlik) çalışması, geri kazanım (Recovery) ve yöntem karşılaştırma çalışmasında yöntemin uygunluğu görüldü.

Çalışmanın sonuçlarına dayanarak, Klinik Biyokimya Laboratuvarlarında serum lityum düzeylerinin ölçümünde spektrofotometrik yönteminin doğru ve güvenilir bir şekilde kullanılabilir olduğu gösterildi.

8. KAYNAKLAR

1. Grizelj, M., Crnković, D., Kostanjšak, L., Vrkić, N., Karlović, D. Comparison of Lithium Concentration in Serum, Plasma and Erythrocytes. *Alcoholism and psychiatry research: Journal on psychiatric research and addictions*, 2017, 53(2), 99-114.
2. Salinas PC, Hall AC. Lithium and synaptic plasticity. *Bipolar Disorder* 1999; 2: 87-90.
3. Ereshefsky L, Jann MW. Lithium. In: Mungall D, ed. *Applied clinic pharmacokinetics*. New York: Raven Press, 1983: 245-70.
4. Vertrees JE, Ereshefsky L. Lithium. In: Schumacher GE, ed. *Therapeutic drug monitoring*. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995: 493-526.
5. Basel S. NIMH/NIH. Consensus Development Conference Statement. *Mood disorders: pharmacological prevention of recurrences*. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 469-76.
6. Thomsen K, Schou M. The treatment of lithium poisoning. In: Johnson FN, ed. *Lithium research and therapy*. London: Academic Press, 1975: 227-36.
7. Sampson M, Ruddel M, Elin R. Lithium determinations evaluated in eight analyzers. *Clin Chem* 1994; 40: 869-72
8. Lyon AW, Whitley C, Eintracht SL. Analytic evaluation and application of a novel spectrophotometric serum lithium method to a rapid response laboratory. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 98-101.
9. Kamienski CW, McDonald DP, Stark MW, Papcun JR. Lithium and lithium compounds. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*. DOI:10.1002/0471238961.2004.04.016
10. Fishwick J.H. *Applications of Lithium in Ceramics*. 1st Ed, Boston, Cahnners Publishing 1974; 4-190
11. Jefferson JW, Greist JH. Lithium. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8. Ed. Sadock BJ, Sadock VA. Philadelphia, PA, ABD, 2007; 2839-2850

12. Corcoran AC, Taylor RD, Page IH. Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *J Am Med Assoc* 1949;139(11):685-688
13. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J of Australia* 1949;2:349-352
14. Glessinger B. Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement. *Med J of Aust* 1954;41(18):277-283
15. Schou M, Juel-Nielsen N, Strömngren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neur Lond* 1954;17(4):250-260
16. Bastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: Double-blind discontinuation in manicdepressive disorders. *Lancet* 1970;2(7668):30-326
17. Amdisen A, Jensen SE, Olsen T, Schou M. Development of goiter during lithium treatment. *Ugeskr-Laeger* 1968;130(37):1515-1518
18. Sailer M. Lithium takes charge. *Industrial Minerals* 2000;37.
19. Pandey GN, Davis J.M. Biology of the lithium ion. *Adv Exp Med Biol* 1980;127:15-59
20. Uluşahin A. Koruyucu sağaltımda öngörücü değişikliklere sahip miyiz? *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 2000;8(2):23-4
21. Deodhar SD, Sing B, Pathak MC, Sharan P, Kulhara P. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients. *Biol Trace Elem Res* 1998;67(2):151-163
22. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):294-255
23. Yüksel N. *Psikofarmakoloji*, 1.Baskı, Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998:179
24. Schou M. Pharmacology of lithium . *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1976 16: 231-243.
25. Warner A. Lithium.AACC TDM/Tox In-Service Training/Continuing Education 1998 19(1):9-16
26. Pandey G.N., Davis J.M. Biology of the lithium ion. *Adv Exp Med Biol* 1980 127: 15-59.

27. Kersten L., Fleck C., Braunlich H. Evidence for an intestinal lithium excretion in rats. *Sphurenensymposium, KMU Leipzig*. 1983; 121-27
28. Schou M, Amdisen A, Trap-Jensen J: Lithium Poisoning. *Am J Psychiatry* 1968;125:520-527.
29. Bloom EF, Baetge G, Deyo S, et al: Chemical And Physiological Aspects of the Actions of Lithium and Antidepressant Drugs. *Neuropharmacology* 1983;22:359-365.
30. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989;59(3):411–419.
31. Emamian ES. AKT/GSK3 signaling pathway and schizophrenia. *Front Mol Neurosci* 2012;5(33):1-12
32. Fang X, Yu SX, Lu Y, Bast Jr RC, Woodgett JR, Mills GB. Phosphorylation and inactivation of glycogen synthase kinase 3 by protein kinase A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(22):11960–11965.
33. Johnson-Farley NN, Traykina T, Cowen DS. Cumulative activation of akt and consequent inhibition of glycogen synthase kinase-2 by brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316(6):1062-1069
34. Jope RS, Roh MS. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2006;7(11):1421–1434
35. Beaulieu JM. A role for Akt and glycogen synthase kinase-3 as integrators of dopamine and serotonin neurotransmission in mental health. *J Psychiatry Neurosci* 2012;37(1):7-16
36. Klewe IV, Nielsen SM, Tarpo L, Urizar E, Dipace C, Javitch JA, Gether U, Egebjerg J, Christensen KV. Recruitment of β -arrestin2 to the dopamine D2 receptor: insights into anti-psychotic and antiparkinsonian drug receptor signaling. *Neuropharmacology* 2008;54(8):1215–1222
37. Valvezan AJ, Klein PS. GSK-3 and Wnt signaling in neurogenesis and bipolar disorder. *Front Mol Neurosci* 2012;30:5:1
38. Chiu CT and Chuang DM. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther* 2010;128(2):281–304

39. Steelman LS, Pohnert SC, Shelton JG, Franklin RA, Bertrand FE, McCubrey JA. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis. *Leukemia* 2004;18(2):189–218
40. Pardo R, Andreolotti AG, Ramos B, Picatoste F, Claro E. Opposed effects of lithium on the MEK-ERK pathway in neural cells: inhibition in astrocytes and stimulation in neurons by GSK3 independent mechanisms. *J Neurochem* 2003;87(2):417–426
41. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv* 2004;4(5):259–272
42. Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. A common mechanism of action for three mood stabilizing drugs. *Nature* 2002;417(6886):292–295
43. Sarkar S, Floto RA, Berger Z, Imarisio S, Cordenier A, Pasco M, Cook LJ, Rubinsztein DC. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *J Cell Biol* 2005;170(7):1101–1111
44. Stambolic V, Ruel L, Woodgett JR. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Curr Biol* 1996;6(12):1664–1668.
45. Heiseke A, Aguib Y, Riemer C, Baier M, Schatzl HM. Lithium induces clearance of protease resistant prion protein in prion-infected cells by induction of autophagy. *J Neurochem* 2009;109(1):25–34.
46. Rowe MK, Wiest C, Chuang DM. GSK-3 is a viable potential target for therapeutic intervention in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(6):920–931
47. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem* 2002;80(4):589–597.,
48. Schubert T, Stoll L, Muller WE. Therapeutic contractions of lithium and carbamazepine inhibit cGMP accumulation in human lymphocytes. A clinical model for a possible common mechanism of action? *Psychopharmacology (Berl)* 1991;104(1):45–50

49. Livingstone C, Rampes H. Lithium: A review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006; 20:347-355.
50. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A. Ten-year followup of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:594-598
51. Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1909-1914
52. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8:909-913.
53. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Otsubo Y, Yamamoto S et al. Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: A prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10:103-105.
54. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24:227-233.
55. Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: Sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27:104-107.
56. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999; 175:336-339
57. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, et al. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: A two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:38-41
58. Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, Garcia-Espana F, Cnaan A, Whybrow PC. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol Psychiatry* 2003; 53:899-905
59. Tasevski V, Benn D, King M, Luttrell B, Simpson A et al. Mitogenic effect of lithium in fRTL-5 cells can be reversed by blocking de novo cholesterol synthesis and subsequent signal transduction. *Thyroid* 2000; 10:305-311
60. Schiemann U, Hengst K. Thyroid echogenicity in manic-depressive patients receiving lithium therapy. *J Affect Disord* 2002; 70:85-90.

61. Frassetto F, Tourneur Martel F, Barjhoux CE, Villier C, Bot BL, Vincent F et al. Goiter in a newborn exposed to lithium in utero. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1745-1748.
62. Temple R, Berman M, Robbins J, Wolff J. The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *J Clin Invest* 1972; 51:2746-2756
63. Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: A report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol* 1994; 40:759-764.
64. Tunalı D, Yazıcı O, Alagöl F, Oğuz H, Tanakol R. Lityumun tiroid işlevlerine etkisi. *NöroPsikiyatri Arşivi* 1998; 35:113-119.
65. Eşel E, Sofuoğlu S, Gönül AS, Turan MT, Baştürk M, Tutuş A ve ark. Bipolar hastalardakı kısa ve uzun süreli lityum tedavisinin tiroid hormonları üzerin etkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 2001; 12:195-202.
66. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 1973; 2:331-332.
67. Dalan R, Leow MK, Jong M. Multiple endocrinopathies associated with lithium therapy. *Endocr Pract* 2007; 13:758-763.
68. Wilting I, Souverein PC, Nolen WA, Egberts AC, Heerdink ER. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005. *J Affect Disord* 2008; 111:94-99.
69. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240:357-365.
70. Christiansen C, Bastrup PC, Lindgreen P, Transbol I. Endocrine effects of lithium: II. 'primary' hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol* 1978; 88:528-534.
71. McIntosh WB, Horn EH, Mathieson LM, Sumner D. The prevalence, mechanism and clinical significance of lithium-induced hypercalcaemia. *Med Lab Sci* 1987; 44:115-118
72. Silverstone T, Romans S. Long term treatment of bipolar disorder. *Drugs* 1996; 51:367-382.
73. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3.

- Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:434-441.
74. Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53:139-147.
75. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, Alastre T, Burguera JL, de Burguera M et al. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28:35-44.
76. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 21:16-19.
77. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP et al. Lithiuminduced nephrogenic diabetes insipidus: Renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1324-1331.
78. Turan MT, Eşel E, Tokgöz B, Aslan SS, Sofuoğlu S, Utaş C. İki uçlu duyudurum bozukluklu hastalarda kısa ve uzun süreli lityum tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:149-154.
79. Ellison SLR, Rosslein M, Williams A. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. Second Edition. USA, Eurachem/Cıtac,2000,pp.7-113.
80. Westgard, J. O., & Barry, P. L. *Basic Method Validation*: Westgard QC2008.
81. Tietz, N. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-/[ed. by] Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns: St. Louis, Mo: Elsevier Saunders2006.
82. Chambers, E., Wagrowski-Diehl, D. M., ve ark. Systematic and comprehensive strategy for reducing matrix effects in LC/MS/MS analyses. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 852(1-2), 22-34. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.12.030
83. Annesley, T. M. Ion suppression in mass spectrometry. *Clin Chem*, 2003. 49(7), 1041-1044.
84. Mantha, S., Roizen, M. F., ve ark. Comparing Methods of Clinical Measurement: Reporting Standards for Bland and Altman Analysis. *Anesth Analg*, 2000. 90(3), 593-602.
85. İdris MO, Klinik Biyokimya el kitabı (Hematoloji ve Seroloji labratuvarları ilaveli) 1.bas, Konya Temmuz 2013,p,26-28

86. Tai C. Kwong, Barbarajean Mangani, Thomas G. Rosano, Leslie M. Shaw . The Clinical Toxicology Laboratory Contemporary Practice of Poisoning Evaluation. Çeviren: Necip İlhan Klinik Toksikoloji Laboratuvarı Zehirlenme Değerlendirmesinin Çağdaş Uygulaması. 2 basım. Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği. Elazığ 2017 p.228-231.
87. Rao RN, Talluri Mvnr An Overview of Recent Applications of Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP-MS) in Determination of Inorganic Impurities in Drugs and Pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2007. P:43:1–13.
88. HA Y, TSAY, OG, CHURCHILL DG .A tutorial and mini-review of the ICP-MS technique for determinations of transition metal ion and main group element concentration in the neurodegenerative and brain sciences. *Monatsh Chem*. 2011, p:142:385–398.
89. Thomas, R. . Practical Guide to ICP-MS, Marcel Dekker, Inc., USA. 2004 p:312-321
90. 174. Gaze DC, Collinson PO. Multiple Molecular Forms of Circulating Cardiac Troponin: Analytical and Clinical Significance. *Ann Clin Biochem*. 2008 Jul;45(Pt4):349-55.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ramadan	Soyadı	Alhesso
Doğum Yeri	Aleppo	Doğum Tarihi	01/01/1991
Uyruğu	T.C	Tel	
E-posta	ramadanalhaso@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans		
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	Aleppo Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi	
Lise	Qabbasin lisesi	

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			