

# Yıllardır Lityum Kullanan Bir Hastada Polikistik Böbrek Hastalığı



Dr. Murat İlhan ATAGÜN<sup>1</sup>, Dr. Esad Timuçin ORAL<sup>2</sup>, Dr. Can SEVİNÇ<sup>3</sup>

## ÖZET

Lityum duygudurum bozuklukları tedavisinde hala altın standart olarak değerlendirilmektedir. Bu yazıda uzun yıllardır iyi yanıtla lityum kullanan, kreatinin yükselmesi nedeni ile tetkik edilirken polikistik böbrek hastalığı saptanmış olan bir olgu sunulmuştur. Polikistik böbrek hastası olduğu bilinmeden lityum kullanmış olması nedeniyle, istemeden de olsa deneysel olarak polikistik böbrek hastalığında lityum kullanımının etkileri test edilmiştir. Yazıda ayrıca lityumun farmakokinetiği, kist oluşumu ile olası ilişkisi tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar bozukluk, lityum, polikistik böbrek hastalığı

## SUMMARY

### Polycystic Kidney Disease in a Patient Using Lithium Chronically

Lithium remains to be the gold standard in the treatment of mood disorders. This study presents a case treated with lithium for an extended period with a good response. Following an increase in creatinine levels, further investigation of renal dysfunction revealed polycystic kidney disease. Lithium was used prior to the diagnosis of polycystic kidney disease, resulting in the unique opportunity to examine the effects of lithium on kidneys with polycystic kidney disease. Within this context, this study also discusses the pharmacokinetics of lithium, and its possible relation to cyst formation in polycystic kidney disease.

**Key Words:** Bipolar disorder, lithium, polycystic kidney disease

## GİRİŞ

Lityum iki uçlu bozukluk tedavisinde uzun yıllardır kullanılan etkili ve güvenilir bir ilaçtır. Bununla birlikte böbrek işlevleri üzerine nefrojenik diyabetes insipidus, tübülointerstisyel nefrit, nefrotik sendrom gibi olumsuz etkiler yapabilmektedir (Kripalani ve ark. 2009). Aquaporin 2 kanallarının işlevlerini bozarak toplayıcı tübüllüslerin vazopressin cevabını azaltır, bu yolla böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğini azaltır ve poliüriye yol açar; kullanım süresi uzadıkça tübüllüslerin konsantrasyon yeteneğindeki azalma epitelde glikojen birikimine ve şişmeye neden olur (Goodwin ve Jamison 2007). Hatta kronik kullanımda 1-2 mm'yi aşmayan mikrokistler dahi görülebilmektedir (Tuazon ve ark. 2008). Lityum kullanan hastalarda akut zehirlenmeler, çoklu ilaç kullanımı ve eşlik eden genel tıbbi durum olması gibi durumlar renal komplikasyonlar için bilinen risk faktörleridir (Gitlin 1999).

Polikistik böbrek hastalığı (PKBH) 1000 canlı doğumda 1-2 sıklıkla görülmektedir (en sık görülen genetik hastalık) ve PKBH1 ve PKBH2 genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir

(Bisceglia ve ark. 2006, Murcia ve ark. 1999). Kistogenez tamamlandıktan sonra kistler nefronun ve tübüllüslerin diğer bölümlerinden ayrılır ve parankimi etkilemezler (Murcia ve ark. 1999). Bu nedenle olguların yaklaşık %90'ı böbrek işlevleri etkilenmeden yaşamını sürdürebilir (Bisceglia ve ark. 2006).

Lityum kullanımında komplikasyon durumlarında ilacın ne zaman kesilmesi gerektiği, hangi koşullarda beklenmesi gerektiğine ilişkin kesin kurallar tanımlanmamıştır. Ulaşabildiğimiz kaynaklarda PKBH'de lityum kullanımının esaslarının tartışılması için yeterli kaynak olmadığı, yalnız bir olgu bildirimini (Shah ve ark. 2010) olduğu belirlenmiştir. Olgunun PKBH'si olduğu bilinmeden lityum kullanmış olması ile bir nevi deneysel olarak PKBH'de lityum kullanılmasının sonuçları test edilmiştir. Hatta kişinin zaman zaman kendi kararı ile ilacı aniden kesip tekrar başlamış olması da yine lityumun kesilmesi ve başlanması ile ilgili süreçleri test eden durumlar olabilir.

Bu yazıda uzun yıllar lityum kullanan, lityum kullanımına bağlı gelişen kreatinin yükselmesi nedeni ile incelenirken

**Geliş Tarihi:** 23.10.2012 - **Kabul Tarihi:** 26.11.2012

<sup>1</sup>Yrd. Doç., Psikiyatri AD., Namık Kemal Üniv. Tıp Fak., Tekirdağ. <sup>2</sup>Doç., Psikoloji Bl., İstanbul Ticaret Üniv. İstanbul. <sup>3</sup>Uzm., Nefroloji Bilim Dalı., Trakya Üniv. Tıp Fak., Edirne.

Dr. Murat İlhan Atagün, e-posta: [miatagun@nku.edu.tr](mailto:miatagun@nku.edu.tr)

**TABLO 1.** Hastanın İzleminde Laboratuvar Sonuçları.

Tarih	Serum Lityum Düzeyi (mmol/l)	Günlük Lityum Dozu (mg/gün)	Kreatinin (mg/dl)	Üre (mg/dl)
Mayıs 2008	1,14	900	1,4	32
Temmuz 2008	0,93	900	-	-
Eylül 2008	0,77	900	1,6	42
Eylül 2008	1,31	600	-	-
Ekim 2008	1,04	300	-	-
Kasım 2008	1,01	300	1,8	27
Aralık 2008	0,40	300	0,8	18
Haziran 2009	-	-	1,7	42
Ocak 2011	1,5	900	2,1	49
Şubat 2011	1,03	900	2,2	51
Mart 2011	-	300	1,7	43
Nisan 2011	-	-	1,7	44
Haziran 2011	-	-	2,0	51
Temmuz 2011	-	-	1,9	38
Eylül 2011	-	-	1,7	26
Mayıs 2012	-	-	2,06	49
Eylül 2012	-	-	2,44	58

yetişkin tip (otozomal dominant) PKBH saptanan bir olgu sunulmuş ve PKBH'de lityum kullanımı ile ilgili alan yazın gözden geçirilmiştir.

### Olgu

Bay A 44 yaşında, çeşitli işlerde kısa sürelerle çalışmış, son bir yıldır aynı yerde çalışıyor. Hastalığı 16 yaşında (1983 yılında) başlamış, öncesinde 12 yaşından itibaren derslerine ilgisinde azalma, içe kapanma, yalnız kalma isteği, baş ağrısı, uykuya dalma güçlüğü, duygusal dalgalanmalar ve sıkıntı hissi gibi sorunlar yaşıyormuş. Toplam sekiz hastalık dönemi geçirmiş ve yaşamı boyunca, farklı hastalık dönemlerinde altı kez intihar girişimi olmuş. 1987'de geçirdiği mani döneminin ardından lityum ve bir antipsikotik ilaç başlanmış, ardından lityum ile risperidon verilmiş ve bu tedavi ile on yıl remisyonda kalmış. 1997'de geçirdiği mani döneminde lityum (1200 mg/gün) tedavisine sodyum valproat (1500 mg/gün) eklenmiş ve 11 yıl boyunca bu tedavi devam etmiş. 2009'da poliüri ve polidipsi ve serum kreatinin değerinin yükselmesi üzerine lityumun azaltılarak kesilmesine karar verilmiş ve antipsikotik eklenmiş. Tablo 1'de hastanın merkezimizde izlemi sırasında yapılmış kan lityum, kreatinin ve üre değerleri verilmiştir.

Valproat kullanmaya başladıktan sonra her kontrolünde cinsel isteksizlikten yakınmaya başlamış ve bu konuda valproatı suçluyormuş. Cinsel şikâyetleriyle 2010 Aralık ayında ürolojiye başvurmuş ve yapılan penil doppler USG'sinde venöz yetmezlik saptanmış. Cerrahi müdahale ile sorun giderilmiş. Ocak 2011'deki kontrolünde kendi kararıyla cinsel sorunla-

rından kurtulmak amacıyla valproatın yerine lityum kullanmaya başladığını belirtti. Laboratuvarı bulgularında kreatinin değerinin 2,1 mg/dl, üre değerinin de 49 mg/dl olarak belirlenmesi üzerine, lityumun kesilerek yeniden valproat başlanması önerildi ve nefrolojiye yönlendirildi.

Laboratuvar değerleri incelendiğinde, Haziran 2011 tarihinde üre değeri 51 mg/dl, kreatinin 2,0 mg/dl, BUN 24 (mg/dl) (normal aralık: 5-20), ürik asit 8,6 (mg/dl) (normal aralık: 3,5-8,5) saptanmış, tam idrar tetkiki normal bulunmuş, proteinüri saptanmamıştır. Aynı gün yapılan batın ultrasonunda ise grade-1 hepatosteatoz ve her iki böbrekte hafif büyüme ve düzensiz yerleşimli (korteks ve medullada dağınık) birçok anekojen kist rastlandığı rapor edilmiştir. Sol böbrek alt kutupta komplike kist düşündürülen 36X34 mm boyutlarında hipoekojen nodül saptanmış, parankim doku ve pelvikalisiyel sistem doğal görünümde bulunmuş. Temmuz 2011 tarihli, kontrastlı batın MRG incelemesinde her iki böbrekte dağınık biçimde yerleşmiş birçok kist bulunduğu ve görünümünün malign olmadığı kanaati uyandırdığı bildirilmiştir. Ultrason ile birlikte değerlendirildiğinde içeriği yoğun olan bu kistik lezyonun daha çok kan ürünlerinden kaynaklandığının düşünüldüğü bildirilmiştir. Bu tetkik ve incelemeler sonucunda hastaya yetişkin tip (otozomal dominant) polikistik böbrek hastalığı tanısı konulmuştur. Hastanın ailesinde de (babası ve amcasında bilinen) PKBH öyküsü olması da tanıyı desteklemektedir. Kronik konstipasyon şikayeti nedeni ile Ağustos 2011 tarihinde yapılan kolonoskopi incelemesinde ise hemoroidler, polipozis ve divertikülozis tespit edilmiş ve kolonos-

kopi esnasında polipektomi uygulanmıştır. Bunların dışında, dahiliye, göz ve nöroloji konsültasyonlarında hipertansiyon, serebral anevrizma, kalp kapak hastalığı gibi polikistik böbrek hastalığında sık görülebilen organ etkilenmelerinin tespit edilmediği bildirilmiştir.

Hastadan alınan bilgiye göre kreatinin düzeyleri 2008 yılı öncesinde (bütün tetkik sonuçlarının) “normal sınırlarda” olduğu anlaşılmıştır. 2009 yılında kreatinin değerlerinin yükselmesi ve lityumun kesilmesi ile kreatinin değerlerinin normale dönmesi, ardından 2011 yılında tekrar lityum kullanmaya başlaması ile kreatinin değerinin yükselmesi ve lityumun kesilmesinin ardından kreatinin değerinin normale dönmemesi, lityumun kreatinin düzeylerinin yükselmesi ile ilişkili olduğunu, dolayısıyla böbrek üzerinde toksik etkileri olduğunu göstermektedir. Lityum kesildikten sonra 1500 mg/gün dozunda valproat ve 15 mg/gün dozunda aripiprazol başlanmıştır ve o tarihten beri aynı tedavi devam etmektedir. Lityum kesilmesi sonrası hastalık dönemi ortaya çıkmamıştır.

## TARTIŞMA

Uzun süreli lityum kullanımı, hastaların %15-20'sinde kronik interstisyel nefrite bağlı kronik böbrek hastalığına neden olabilir (Kripalani ve ark. 2009). Ayrıca kronik lityum kullanımı sonucunda distal tübüllerde ve toplayıcı tübüllerde 1-2 mm'yi aşmayan mikrokistler görülebilmektedir (Tuazon ve ark. 2008). Hastamızın en büyüklüğü 24 ve 25 mm büyüklüğünde makroskopik olarak seçilebilen birçok kistinin olması, ayırıcı tanıda kistlerin PKBH'nin kistleri olduğuna işaret etmektedir. Sunduğumuz PKBH olgusunun geçmişte kreatinin tetkiklerinin nadir de olsa yapıldığı ve kendisine “normal” olduğunun söylendiği bilinmektedir; fakat bu kısıtlı bilgiden, kreatinin düzeyinde “dalgalanmalar” olup olmadığı hakkında fikir edinilememektedir. Merkezimizde lityum kullandığı süre içinde ara ara kreatinin değerlerinde yükselmeler olduğu Tablo 1'de görülmektedir ancak kreatinin burada sınırlı bilgi verebilir; lityum kullanan hastalarda böbrek işlevleri glomerüler filtrasyon hızı ile değerlendirilmelidir. Dikkat çeken diğer bir özellik ise kreatinin yükselmesinin lityumun kan düzeyinin yükselmesiyle paralellik göstermesidir (Tablo 1), ki bu özellik kreatinin düzeylerinin yükselme nedeninin lityum zehirlenmesi olabileceğini, ya da diğer bir ifadeyle lityum dozunun yükselmesine ve riskli kan düzeylerine bir duyarlılık olabileceğine işaret edebilir.

Polikistik böbrek hastalığında böbreklerde görülen kistler, hastalığın biyolojik ve genetik alt yapısına bağlı olarak böbreklerde ortaya çıkan bir görünümdür. Sistemik ve hücre düzeyindeki anomalilerin, hastalığın alt yapısında bulunabileceği bütün organ ve sistemleri etkilemesi de beklenmelidir.

Hastamızda PKBH'nin diğer sistemleri etkilediğine dair bir bulguya rastlanmamıştır. Ancak lityumun farmakokinetiği ve farmakodinamiğinin PKBH'nin tüm vücudu etkileyen fizyopatolojisinden etkilenmesi aşağıda belirtilmiş nedenlerden dolayı olasıdır.

Lityum, voltaj bağımlı sodyum kanalları ve Na/K-ATPaz pompası aracılığıyla özellikle depolarizasyon safhasında hücre içine girer (El-Mallakh 1992). PKBH'de eritsositlerde Na/K-ATPaz iyon kanalının fizyolojisinde bozukluklar görülmüş olması (Vareesangthip ve ark. 1998) Na/K-ATPaz pompası ile ilgili anormalliklerin yalnız böbreklerde değil bütün vücutta görülebileceğini düşündürmektedir. İyon kanalı patolojileri yanında, hayvan modellerinde PKBH'nin hücre içi cAMP düzeyini arttırdığı ve bunu sadece böbrekte değil karaciğer, damar düz kas hücreleri, koroid pleksusta da yaptığı gösterilmiştir (Banizs ve ark. 2007, Masyuk ve ark. 2007). Bu durumun mekanizması aydınlatılabilmemiş değildir ancak lityumun adenilat siklaz aktivitesini ve dolayısıyla cAMP düzeylerini azalttığı bilindiğinden bu konuda birbirine zıt bir durum olduğu açıktır. Kistik PKBH epitelinin tek tabakalı kültürlerinde, sıvı sekresyonu adenilat siklaz sinyal yolağının aktivasyonu neticesinde olmaktadır ve kistler bu yolla izole olurlar (Ye ve Grantham 1993). Ayrıca kistogeneze etkili diğer bir durum Na/K-ATPaz pompasıyla ilgili anomalilerdir (Wilson ve ark. 1991). Wnt sinyal yolağı normal böbrek gelişiminde önemlidir ancak hayvan modellerinde aşırı aktivasyonunun PKBH'ye neden olduğu gösterilmiştir (Benzing ve ark. 2007). İnsanda PKBH fizyopatolojisinde yer alan faktörlerden olup olmadığı ya da bu yolağın da sürece dahil olmasının sonucu etkileyip etkilemeyeceği henüz bilinmemekle beraber, lityumun Wnt yolağının aktivitesini artırıyor olması kist gelişimine katkısının olabileceği ihtimalini ortaya çıkarmaktadır.

Lityumun PKBH'nin patofizyolojisiyle etkileşimi ve PKBH genotipine sahip kişilerde bipolar bozukluğun tedavisindeki başarısıyla ilgili fazla veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte lityum beyin dokularında yeterli konsantrasyonlarda bulunsa bile hücre içine girişinde (ya da kan-beyin bariyerinden geçişinde) aksaklıklar olabilir ve bu sebeple etkisiz kalabilir. Bunun araştırmalarla incelenmesi gerekir. Şimdilik lityumun kistlerin oluşumunda ve sonraki süreçlerde olası zararlı etkilerinin de göz önünde bulundurulması ve konu araştırmalarla aydınlatılınca dek kullanılmaması daha uygun görünmektedir. Valproat ve karbamazepin de böbrekten atıldıklarından böbreklerin filtrasyon kapasitesinde azalma olduğu durumlarda dikkatli olunması gerekir. Diğer psikotrop ilaçların kullanımında da benzer biçimde böbrekten atılımının etkilebileceği ve PKBH'nin moleküler mekanizmalarıyla olası etkileşimler dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Banizs B, Komlosi P, Bevensee MO ve ark. (2007) Altered pHi regulation and Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transporter activity in choroid plexus of cilia-defective Tg737orpk mutant mouse. *Am J Physiol Cell Physiol* 292:C1409–C16.
- Benzing T, Simons M, Walz G (2007) Wnt Signaling in Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 18:1389–98.
- Bisceglia M, Galliani CA, Senger C ve ark. (2006) Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol* 13:26-56.
- El-Mallakh RS (1992) The ionic mechanisms of lithium action. *Lithium* 1:87-92.
- Gitlin M (1999) Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf*, 20:231-43.
- Goodwin FK, Jamison KR (2007) Manic-Depressive Illness. New York. Oxford University Press, s.715 ve s.538-43.
- Kripalani M, Shawcross J, Reilly J ve ark. (2009) Lithium and chronic kidney disease. *BMJ*, 339:b2452. doi: 10.1136/bmj.b2452.
- Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE ve ark. (2007) Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* 132:1104–16.
- Murcia NS, Sweeney WE Jr, Avner ED (1999) New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 55:1187-97.
- Shah S, Watnick T, Atta MG (2010) Not all kists are created equal. *Lancet* 376:1024.
- Tuazon J, Casalino D, Syed E ve ark. (2008) Lithium-associated kidney microcysts. *The Scientific World Journal* 8:828–9.
- Vareesangthip K, Wilkinson R, Thomas TH (1998) Lack of function of an N-ethylmaleimide-sensitive thiol protein in erythrocyte membrane of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 9:1-8.
- Wilson PD, Sherwood AC, Palla K ve ark. (1991) Reversed polarity of Na<sup>(+)</sup>-K<sup>(+)</sup>-ATPase: mislocation to apical plasma membranes in polycystic kidney disease epithelia. *Am J Physiol* 260:420-30.
- Ye M, Grantham JJ (1993) The secretion of fluid by renal cysts from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 329:310-3.