

Yeni Spektrofotometrik Lityum Ölçüm Yönteminin Aplikasyonu ve Analitik Değerlendirmesi

Analytic Evaluation and Application of A New Spectrophotometric Lithium Assay

Sebahat Özdem*

S. Halide Akbaş*

Meral Gültekin**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

*Merkez Laboratuvarı Biyokimya ve Klinik Biyokimya Ünitesi, **Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Lityum tedavisinde, tedavi edici düzeyin dar bir aralıkta olması ve lityum toksisitesi ile ilgili kliniğin spesifik özellikte olmaması nedeniyle ilacın kandaki düzeyinin düzenli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Lityum monitörizasyonunda iyon spesifik elektrod (ISE), atomik absorpsiyon ve alev emisyonu gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışma lityum düzeylerini ölçmek için yaygın kullanılan ISE yöntemi ile Thermotrace (Victoria, Australia) tarafından geliştirilen ve Roche Modular P biyokimya otoanalizörüne applike edilen yeni spektrofotometrik yöntemin karşılaştırılması amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Spektrofotometrik ve ISE yöntemleri ile serum lityum düzeyleri ölçüldü. Her iki yöntemin lityum ölçümündeki performansı değerlendirildi.

Bulgular: Gün içi ve günler arası değişkenlik katsayısı (CV), ticari kontroller (Data-Trol Anormal ve Normal) kullanılarak değerlendirildi. Analitik duyarlılık ISE için 0.2 mmol/L, spektrofotometrik yöntem için 0.05 mmol/L olarak tanımlandı. Spektrofotometrik yöntem 3.0 mmol/L'ye kadar doğrusal bulundu, bu değerlerin üstündeki lityum değerleri için dilüsyon yapılması gerekti. İnterferans çalışmaları düşük ve yüksek düzeylerde hemoliz, ikter, lipemi ve sodyum ile yapıldı. Bu faktörlerin spektrofotometrik yöntemin ölçüm performansını etkilemedikleri gözlemlendi.

Sonuç: İki yöntem arasında Spektrofotometrik sonuç = 0.942 ISE + 0.0094 (r=0.982) şeklinde bir eşitlik bulundu. Spektrofotometrik yöntemde örnek, kontrol ve kalibratörün 1/10 dilüe edilmesi manuel iş gücü ihtiyacını arttırmakla birlikte, spektrofotometrik lityum ölçümü lityum tedavisi izleminde ISE yöntemine güvenilir bir alternatif gibi görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Lityum, Spektrofotometrik, ISE, Ölçüm yöntemleri

ABSTRACT

Objective: Therapeutic drug monitoring for lithium therapy is important because of its narrow therapeutic range and non-specific nature of clinical findings of lithium toxicity. Methods such as ion-specific electrode (ISE), atomic absorption and flame emission have been used in lithium monitoring. The present study was performed to compare two analytical methods: the commonly used ISE assay (with Medica EasyLyte analyser) and the new spectrophotometric method developed by Thermotrace (Victoria, Australia) and applied to the Roche Modular P biochemistry autoanalyser.

Material and Methods: Serum lithium levels were measured with spectrophotometric and ISE methods. The performances of both methods in measurement of lithium were evaluated.

Results: Between-run and within-run coefficient of variations (CV) for both assays were evaluated using commercial controls (Data-Trol Abnormal and Normal). Analytical sensitivities were defined as 0.2 mmol/L for ISE and 0.05 mmol/L for spectrophotometric method. The spectrophotometric method was found to be linear until 3.0 mmol/L. Dilutions were needed for higher levels. Interference studies were conducted with high and low levels of hemolysis, icterus, lipemia, and sodium. It has been observed that these factors did not affect the assay performance of spectrophotometric method.

Conclusion: Following relation was found between two methods: Spectrophotometric result = 0.942 ISE + 0.0094 (r=0.982). Although the 1/10 dilutions of samples, control and calibrator increased the manual work-load, it seemed that spectrophotometric measurement is safe alternative to ISE method in follow-up of lithium treatment.

Key Words: Lithium, spectrophotometric, ISE, assay methods

GİRİŞ

Bipolar bozukluk yaşam boyu görülme riski %1 olan, manik ve depresif ataklarla karakterize ağır bir psikiyatrik hastalıktır, intihar riski yanısıra, şiddeti ve kronikliği nedeniyle milyonlarca insanın hayatında yıkıcı bir etki oluşturmaktadır (1,2). İlk olarak Cade'nin 1949 yılında yayınladığı makalesi ile alkali bir metal olan lityumun akut manide etkili olduğu bildirilmiştir (3).

Lityum, psikiyatrik bozukluklar dışında granülosit yapımını uyardığı için lökopenilerde, küme baş ağrılarında, kısa süreli tirotoksikozda, yüzeysel uygulama olarak da herpes simplex ve seboreik dermatitte kullanılmaktadır (4). 50 yıldır kullanılmasına rağmen lityumun etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir (5). Lityum dozu kandaki konsantrasyonuna göre ayarlanmaktadır ve kan düzeyinin kararlı duruma gelmesine kadar 1-2 haftada bir kez lityumun serum düzeyleri ölçülmelidir (6,7). Kararlı duruma geldikten sonra lityum konsantrasyonunun 1-3 aylık periyodlarla ölçülmesi yeterli olacaktır (8). Lityum düzeyini ölçmek için son alınan lityum dozundan 10-12 saat sonra kan alınmalıdır. Eğer bu zamandan önce kan alınırsa lityumun absorpsiyonu ve dağılımı devam ediyor olabileceği için yanlış kan düzeyleri sonucu verilebilir (9).

Bipolar bozukluklarda epizod sırasında serum lityum düzeyi 0.40 - 1.50 mEq/L dolayında tutulmalı, 1.5 mEq/L'nin üzerinde toksik belirtiler ortaya çıkabileceği (10) unutulmama-

lıdır. Bu belirtiler kol ve bacaklarda ince tremorlar, gastrointestinal rahatsızlık, kas zayıflığı ve yorgunluk, daha az sıklıkla konfüzyon, ajitasyon, hafıza yetersizliği, deliryum, artmış derin tendon refleksleri ve epilepsi nöbetleri şeklinde ortaya çıkabilir (11,12). Lityum konsantrasyonu 2.5 mEq/L ve üzerinde olunca güçlü toksik bulgular; ki bunlar kaba tremorlar, deliryum, bazal ganglion fonksiyon bozukluğu, epilepsi nöbetleri, koma, solunum komplikasyonları ve ölüm şeklinde olabilir (13). Lityum toksisitesi kronik lityum tedavilerinde daha şiddetli olabilir ve daha düşük dozlarda meydana çıkabilir (14).

Çocuklarda lityumun idrarla atılımı yetişkinlere göre yüksektir. Bu nedenle çocuklarda serum lityum düzeyinin kararlı duruma gelebilmesi için kilogram başına verilen dozun yetişkinlerden daha yüksek olması gerekebilir (15).

Yaşlılarda lityumun dağılımı ve artmış eliminasyon yarı ömrü nedeniyle klirensinde değişiklikler oluşabilmekte ve kararlı konsantrasyonlara ulaşabilmek daha uzun zamanları alabilmektedir. Yaşlılarda terapotik konsantrasyonlar daha düşük tutulmalıdır (16).

Lityum birinci trimesterde potansiyel teratojenik etkisi olan bir ilaçtır. Hamilelerde kullanımı gerekiyorsa potansiyel etkileri ve yararları dikkatlice değerlendirilmelidir (17). Lityum klirensi renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı arttığı için hamilelik sırasında artar, bu nedenle özellikle son trimester'da lityum dozlarını arttırmak gerekebilir (18).

Yukarıda da belirtildiği gibi lityumun kan düzeyleri patolojik durumların yanısıra 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 amaçla önceleri lityum ölçümleri için alev atomik emisyon ve emilim spektrofotometri yöntemleri (FAES ve FAAS) kullanılmıştır (19). Ara sıra sodyum ve potasyumdan kaynaklanan interferanslar gözlenmesine rağmen, bu yöntemler mükemmel doğruluğu olan yöntemlerdir. Ancak alev fotometreleri için gereken ayrıntılı ekipman tüm rutin laboratuvarlarda bulunmayabilir. 1980 sonrasında, lityum için iyon-seçici elektrodlar (ISE) geliştirilmiştir ve ISE ile yapılan lityum ölçümleri bu açıdan daha uygulanabilir bir konuma gelmiştir. Ancak maliyet etkinliği açısından düşünüldüğünde sorunlu olabilmektedir. Günümüzde klinik ve acil laboratuvarlarda maliyet ve hızlı sonuç verme oldukça önem kazanmıştır. Sonuç verme süresini kısaltmak ve maliyeti azaltmak amacıyla çoğu laboratuvarında kullanılan biyokimya analizörleri, birçok analitin spektrofotometrik ölçümünün yapılmasını sağlar. Thermotrace Scientific (Trace Scientific Ltd, Noble Park, Victoria, Australia) tarafından serum lityum ölçümü için geliştirilen yeni bir spektrofotometrik yöntem Lyon ve ark. tarafından 2004 yılında Hitachi 917 otoanalizörüne applike edilmiş ve Roche integra 700 otoanalizöründeki ISE yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucu bu yöntemin ISE ve alev fotometreye iyi bir alternatif olduğu bildirilmiştir (20). Biz bu çalışmada, aynı spektrofotometrik yöntemi laboratuvarımızda bulunan Roche Modular P biyokimya otoanalizörüne applike ederek, rutin kullanmakta olduğumuz ISE yöntemi ile analitik performans ve kullanım kolaylıkları açısından karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı.

Çalışma kapsamına bipolar bozukluğu olan ve serum lityum düzeyleri istenen 75 hasta alındı. Lityum düzeyleri öncelikle ISE yöntemi ile çalışıldı. Ardından 30 dakika içerisinde spektrofotometrik olarak aynı serumların lityum düzeyleri tespit edildi.

Spektrofotometrik Lityum Ölçümü: Serum lityum düzeyi Thermotrace (Victoria, Australia) kiti kullanılarak Roche Modular P otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Örnekler, kontroller ve standart (1 mmol/L Lityum klorid, Thermo Electron, Victoria, Australia) ölçüm öncesinde bidistile su ile 1/10 oranında dilüe edildi. Örnek hacmi 5 µl olarak ayarlandı. Yöntemin prensibi porfirin içeren reaktifin alkali pH'da lityum ile şelasyon oluşturmaya dayanır. Endpoint iki dakikalık inkübasyondan sonra 505 nm (birincil dalga boyu) ve 480 nm (ikincil dalga boyu) de absorban okuması yapılır ve görünür ışık absorbanında bir azalma gözlenir. Bu yöntemde iki noktalı kalibrasyon yapılır. Kalibrasyonların 1-2 haftada bir kez yapılması yeterli olmaktadır.

ISE Yöntemi İle Lityum Ölçümü: Serum lityum düzeyi Medica EasyLyte analizöründe ticari kalibratörler kullanılarak ISE yöntemiyle ölçüldü. Bu sistemde 55 µl örnek kullanılmakta ve 60 s'de sonuç alınmaktadır.

Gün içi ve günler arası kesinlik çalışmaları için Data-Trol Anormal (ortalama: 2.41 mmol/L, 2.11-2.71 mmol/L aralığı) ve Data-Trol Normal (ortalama: 0.88 mmol/L, 0.68-1.08 mmol/L aralığı) kontrol örnekleri her iki yöntem ile çalışıldı. Gün içi ve günler arası kesinlik için kontrol örnekleri 20 kez ölçüldü.

Geri kazanım ve doğrusalık ölçümleri için için Lityum Klorid maddesi kullanıldı (Sigma L4408). Lityum Klorid bidistile su ile 50 mmol/L olacak şekilde hazırlandı. Bu konsantrasyon lityum çözeltisinden seri dilüsyonlar (10-0.02 mmol/L'ye dek) hazırlanarak her iki yöntemle ölçümler yapıldı.

Geri kazanımı saptamak için, düzeyi bilinen Lityum Klorid solüsyonu, lityum içermeyen 8 serum örneğine son konsantrasyon 1.2 ve

0.6 mmol/L olacak şekilde eklendi. Lityum konsantrasyonu her iki yöntemle ölçüldü ve geri kazanım %'si hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol grubunun sonuçları SPSS 10.0 paket programına kaydedildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Her iki yöntem arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Yöntemler arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için ayrıca Bland-Altman analizi yapıldı. Güven aralıkları belirlendi.

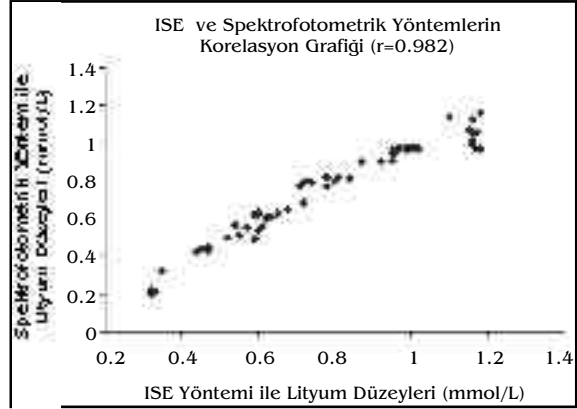
BULGULAR

ISE ve spektrofotometrik yöntem arasındaki korelasyon oldukça yüksek ($r= 0.982$) olarak bulundu (Şekil 1).

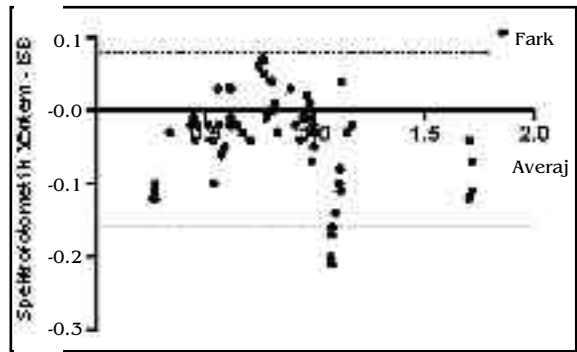
Bland-Altman analizi, ISE yönteminin, spektrofotometrik yöntemle göre serum lityum düzeylerini ortalama -0.04 birim daha düşük ölçtüğünü gösterdi. %95 uyum limitleri -0.16 ve 0.08 olarak bulundu (Şekil 2, Tablo 1).

Gün içi ve günler arası kesinlik çalışmaları belirtilen kontrol örnekleri ile yapıldı. Sırasıyla ISE yönteminde 0.88 mmol/L kontrol için günüçi kesinlik %0.9, günler arası ise %2.1, spektrofotometrik metodda ise günüçi %0.7 günler arası ise %2.8 olarak bulundu. 2.41 mmol/L kontrol ile ISE yönteminde günüçi kesinlik %0.62, günler arası %1.5, spektrofotometrik metodda ise günüçi %0.55, günler arası ise %2.3 olarak bulundu.

ISE metoduyla linearitenin 7.5 mmol/L, spektrofotometrik metodla linearitenin 3.0 mmol/L olduğu bulundu. Ancak yüksek konsantrasyondaki örnekler distile su ile dilüe edilerek daha yüksek konsantrasyonlara (7.00 mmol/L düzeyine) kadar ölçülebildi ISE metoduyla en düşük değerlendirilebilen lityum düzeyi



Şekil 1. Spektrofotometrik ve ISE yöntemleri ile yapılan serum lityum ölçümlerinin korelasyon grafiği.



Şekil 2. Spektrofotometrik ve ISE yöntemlerinin Bland-Altman Analizi ile değerlendirilmesi.

0.2 mmol/L iken spektrofotometrik metodla 0.05 mmol/L olarak tespit edildi.

Ortalama geri kazanım ISE için $\%99.5 \pm 2.2$, spektrofotometrik yöntem için $\%100.2 \pm 2.5$ olarak bulundu.

İnterferans değerlendirmeleri hemoliz (100 ve 400 mg/dl hemoglobin varlığında), ikter (40 ve 160 μ mol/L bilirubin varlığında), lipemi (2.60 μ mol/L ve 4.6 μ mol/L trigliserid) ve sodyum (118 mmol/L ve 182 mmol/L) varlığında yapıldı. Orta derece hemoliz (0.1 gr/dl hemoglobin) varlığında değişim %1, belirgin hemoliz (0.4 gr/dl hemoglobin) varlığında değişim %1.9 olarak bulundu. Orta derece

Tablo 1. Bland-Altman analizinde iki yöntemle elde edilen ölçüm sonuçları arasındaki farkların ortalaması, standart sapma (SD) ve uyum sınırları.

	n	Farkların ortalaması	SD	Uyum sınırları (farkların ortalaması ± 1.96 SD)
Spektrofotometrik yöntem- ISE	75	-0.04	0.065	-0.16 ve 0.08

ikter (40 µmol/L bilirubin) varlığında değişim -%2 iken belirgin ikterik (160 µmol/L bilirubin) durumda %3.9 olarak hesaplandı. Orta derece lipemi (2.60 µmol/L trigliserit) varlığında etkileşim %1, belirgin lipemi varlığında %1.9 olarak değerlendirildi. Düşük sodyum (118 mmol/L sodyum) birlikteliğinde değişim -%2 bulunurken, yüksek sodyum (180 mmol/L) varlığında interferans -%3 olarak bulundu. Tüm interferans % değişimlerinin %4'ün altında olduğu ve bu parametrelerin belirtilen iki ayrı düzeyde spektrofotometrik metod için belirgin interferans oluşturmadığı belirlendi. ISE yönteminde ise sodyum dışında diğer faktörlerle belirgin bir interferans gözlenmedi. 180 mmol/L sodyum eklendiğinde oluşan interferans %5.2 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Yaklaşık 50 yıldır bipolar bozukluk tedavisinde kullanılmakta olan lityumun dar terapötik sınırları olması nedeniyle serum düzeylerinin doğru ölçülmesi, sonuçların tekrarlanabilir olması (20) ve uygun maliyetle ölçülebildiği yöntemlerle değerlendirilmesi önemlidir.

Lityum kan düzeyi flame emisyon fotometri (FEP), atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS), refraktometri, iyon selektif elektrod (ISE) ve kolorimetrik yöntemlerle ölçülebilmektedir (20).

ISE serum lityum düzeylerini ölçmek için şu an en fazla kullanılan metoddur. Ancak karbamazepin, kinidin, prokainamid, lidokain N-asetilprokainamid, valproik asit gibi çeşitli ilaçların bu metod ile ölçümlerde interferans oluşturduğu bildirilmiştir (19). Ayrıca Silikon yüzeyli pıhtılaşma aktivatörü içeren plastik Vacutainer tüplerinin ISE metodunda pozitif interferansa neden olduğu bildirilmiştir (21,22).

ISE metodu hızlı, tekrarlanabilirliği yüksek olmasına karşılık hem ilaç interferansı nedeniyle hem de yöntemden kaynaklanan sık kalibrasyon gereksinimi nedeniyle, hasta sayısının az olduğu laboratuvarlarda maliyeti

arttırmaktadır. ISE yönteminde kullanılan elektrodların belirli bir kullanım ömürleri vardır (1-24 ay arasında değişmektedir) (19). Dolayısıyla bu elektrodların değiştirilmesi de maliyetlerin artmasına neden olmaktadır. Hasta sayısının fazla olduğu yerlerde ise örneklerin cihaza tek tek verilmesi zorunluluğu zaman ve işgücü kaybına neden olmaktadır. Tüm bu nedenler serum lityum düzeylerini ölçmek için farklı yöntemler aranmasına neden olmuştur. Spektrofotometrik yöntem bu arayışların bir sonucu olarak bulunmuştur. Spektrofotometrik yöntem; ISE yöntemi ile korelasyonunun iyi olması, günüçi ve günler arası tekrarlanabilirliğinin ISE yöntemine yakın olması, otoanalizöre uyarlanabilir olması nedeniyle güvenilir bir alternatif sunmaktadır (20). Ayrıca birden fazla örneğin aynı anda ölçümünün yapılabilmesi, ölçüm limitinin çok daha düşük olması (0.05 mmol/L), 1-2 haftada bir defa kalibrasyon yapılmasının yeterli olması, mevcut kitin likit olması nedeniyle uzun miyadlı olması gibi özellikleri nedeniyle tercih edilebilir. Ayrıca ISE yönteminde kullanılan örnek miktarları 50-160 µl iken spektrofotometrik metodda çok daha az örnek miktarına (5-10 µl) ihtiyaç duyulmaktadır (19).

Ancak bu yöntemin de kısıtlayıcı bir tarafı bulunmaktadır. Yöntemde ölçümden önce örnekler, kontrol ve kalibratörün 1/10 dilüe edilmesi gerekliliği, manuel iş gücü ihtiyacını arttırmaktadır. Aynı zamanda bu manuel işlemin getirebileceği pipetleme hataları olabilmektedir. Bu nedenden dolayı kitin otoanalizörlere uygulaması sırasında dilüsyonların analizörler tarafından yapılması sağlanmalıdır. Böylece bu olası hata kaynağı elimine edilmiş olacaktır.

Spektrofotometrik yöntemde ölçüm süresi (5-10 dak) ISE yönteminden (20-72 sn) (19) daha uzun olmasına rağmen çok kanallı otoanalizörlere uygulamaları yapılarak bu zaman farkları giderilebilir.

İnterferans değerlendirmelerinin yapıldığı hemoglobin, bilirubin, trigliserit ve sodyum varlığında ölçülmesi gereken hedef lityum

konsantrasyonundan sapma oranı %4'den düşük olarak bulunduğu hastaların klinik değerlendirmelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmayacaktır. ISE metodunun okuyabildiği en yüksek düzey 7.5 mmol/L iken spektrofotometrik metotta bu değer daha düşük bulunmuştur. Bu bir handikap olarak görülse de hastalarda, lityumun toksik konsantrasyonlarda görülmesi çok sık rastlanılan bir durum değildir ve lityum konsantrasyonu 3.0 mmol/L'nin üzerindeki hastaların sonuçları da dilüsyonla değerlendirilebilmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, klinik biyokimya laboratuvarlarında serum lityum düzeylerinin ölçümünde, spektrofotometrik yöntemin doğru ve güvenilir olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York: NY Oxford University Press, 1990.
2. Manji HK, Bebchuk JM, Moore GJ, Glitz D, Hasanat KA, Chen G. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: Therapeutic implications. J Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl. 2): 27-39.
3. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949; 36: 349-52.
4. Salinas PC, Hall AC. Lithium and synaptic plasticity. Bipolar Disorder 1999; 2: 87-90.
5. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR, et al. Neural and development actions of lithium. A unifying hypothesis. Cell 1989; 59: 411-9.
6. Ereshefsky L, Jann MW. Lithium. In: Mungall D, ed. Applied clinical pharmacokinetics. New York: Raven Press, 1983: 245-70.
7. Schou M. Lithium treatment of manic depressive illness; a practical guide, 1993: 5th ed., rev. 8.
8. Basel S. NIMH/NIH. Consensus Development Conference Statement. Mood disorders: pharmacological prevention of recurrences. Am J Psychiatry 1985; 142: 469-76.
9. Vertrees JE, Ereshefsky L. Lithium. In: Schumacher GE, ed. Therapeutic drug monitoring. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995: 493-526.
10. Amdisen A. Clinical and serum level monitoring in lithium therapy and lithium intoxication. J Anal Toxicol 1978; 2: 193-202.
11. Rifkin A, Quitkin F, Klein DF. Organic brain syndrome during lithium carbonate treatment. Compr Psychiatry 1973; 14: 146-9.
12. Speirs G, Hirsh SR. Severe lithium toxicity with "normal" serum concentrations. Br Med J 1978; 1: 815-6.
13. Thomsen K, Schou M. The treatment of lithium poisoning. In: Johnson FN, ed. Lithium research and therapy. London: Academic Press, 1975: 227-36.
14. Gadakkag MF, Feinstein EI, Massry SG. Lithium intoxication: clinical course and therapeutic considerations. Mineral Electrolyte Metab 1988; 14: 146-9.
15. Jefferson JW. The use of lithium in childhood and adolescence: an overview. J Clin Psychiatry 1982; 43: 174-7.
16. Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL. Lithium. An overview Lithium encyclopedia for clinical practice, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987: 1-31.
17. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery and lactation: an update. J Clin Psychiatry 1990; 51: 410-3.
18. Shafey MH. Lithium use and pregnancy. Clin Psychiatry 1991; 52(6): 279.
19. Sampson M, Ruddel M, Elin R. Lithium determinations evaluated in eight analyzers. Clin Chem 1994; 40: 869-72.
20. 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.
21. Sampson M, Ruddel M, Albright S, Elin R. Positive interference in lithium determinations from clot activator in collection container. Clin Chem 1997; 43: 675-9.
22. Witte DL. Matrix effects in therapeutic drug monitoring surveys. Arch Pathol Lab Med 1993; 117: 373-80.

Yazışma adresi:

Dr. Sebahat Özdem
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Merkez Laboratuvarı Biyokimya ve
Klinik Biyokimya Ünitesi,
07070 Arapsuyu / Antalya
Tel : 0.242 249 64 09
Faks: 0.242 227 25 35
GSM: 0.505 662 90 03
e-posta: ozdem@akdeniz.edu.tr
