

# LİTYUM

## Lityum konsantrasyonunun tayini için diagnostik reaktif.

Sıvı. Çift reaktif. +2/+8°C'de saklayınız. In Vitro Diagnostik (IVD) kullanım içindir. **Dondurmayınız.**

| Ref No | Ambalaj |
|--------|---------|
| MH-465 | 80 mL   |

*Kullanma talimatı içerisinde yapılan değişiklikler gri ile işaretlenmiştir.*

## KULLANIM AMACI

Bu test serumdaki Lityum'un kantitatif tayini için uygulanmaktadır.

## GENEL BİLGİ

Lityum (örneğin, Eskalith, Lithane, Lithonate), lityum karbonat olarak uygulanır ve duygusal bozuklukların, maninin ve manik-depresif hastalığın manik evresinin tedavisinde kullanılır. Lityumun etki mekanizması tam olarak açık değildir. İlk araştırmalarda, katekolaminlerin geri alımını artırarak, nöronal kavşaktaki konsantrasyonlarını azalttığı ve merkezi sinir sistemi üzerinde sakinleştirici bir etki yaratarak etki ettiği öne sürülmüştür.<sup>1</sup> Son çalışmalarda ise, lityumun, valproik asit, karbamazepin ve trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) gibi ruh halini etkileyen diğer ilaçlarla birlikte, Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolunun merkezinde bulunan ve hücresel davranış, nöronal polarite, esneklik ve hayatta kalma ve beyin gelişiminin birçok yönünü kapsayan gen ekspresyonuna etki eden bir protein olan GSK3- $\beta$ 'yi inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Lityumun gastrointestinal sistemden emilmesi, oral dozdan 2 ila 4 saat sonra ulaşılan doruk plazma konsantrasyonuyla tamamlanır. Bu katyon proteine bağlanmaz. Lityum eliminasyonu iki fazlıdır; İlk aşamada, lityum dozunun %30 ila 40'ı temizlenir ve görünen yarılanma ömrü 24 saattir. İkinci aşamada, hücresel iyon havuzuna katılan lityumun geri kalanı temizlenir ve 48 ila 72 saatlik bir yarı ömür sergiler. Klirens ağırlıklı olarak aktif yeniden emilimin meydana geldiği böbreklerin bir fonksiyonudur. Azalan böbrek fonksiyonu, klirens sürelerinin uzamasına neden olur.<sup>1</sup>

Lityum'a verilen optimal terapötik yanıt, spesifik bir serum konsantrasyonuyla ilişkili değildir; ancak toksisite serum konsantrasyonuyla ilişkilidir. Hasta uyumunu sağlamak ve zehirlenmeyi önlemek için serum lityum konsantrasyonları izlenir. Tedavinin yeterliliğini değerlendirmek için standardize edilmiş 12 saatlik doz sonrası serum lityum konsantrasyonunun kullanılması önerilir.<sup>3</sup>

Lityum zehirlenmesinin erken belirtileri arasında apati, halsizlik, uyuşukluk, uyuklama hali, letarji, konuşma

güçlüğü, düzensiz titremeler, miyoklonik seğirme, kas zayıflığı ve ataksi yer alır. Bu semptomlar yaşamı tehdit etmese de hastalar için rahatsızlık vericidir ve yaşamı tehdit eden nöbetlerin yakın olduğunu gösterir. Şiddetli zehirlenme bulguları, kas sertliği, hiperaktif derin tendon refleksleri ve epileptik nöbetler şeklinde ortaya çıkar. Hastaların dehidratasyona karşı hassas olduğu durumlarda (ateş, sulu dışkı, kusma, iştahsızlık, sıcak hava) lityum zehirlenmesi potansiyeli artar.<sup>1</sup>

## TEST PRENSİBİ

### Kolorimetrik metod

Serumda bulunan lityum güçlü alkali koşullar altında, porfirin benzeri olan ve lityuma bağlandıktan sonra spektrofotometrik olarak kolayca tespit edilen renkli bir ürün oluşturan bir kromofor özellikli bileşik ile kompleks oluşturur. Oluşan renkli kompleksin absorpsansı, numunedeki lityum konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

## REAKTİF BİLEŞENLERİ

### Reaktif 1

Sodyum hidroksit 1.0 mmol/L  
Etilendiamintetraasetik asit 0.05 mmol/L

### Reaktif 2

Sodyum hidroksit 1.0 mmol/L  
Porfirin benzeri bileşik 0.06 mmol/L

## REAKTİF HAZIRLAMA

Reaktifler kullanım için hazırdır.

## REAKTİF STABİLİTESİ VE SAKLAMA ŞARTLARI

Reaktifler +2/+8°C'de kapalı tutulduğu sürece etikette belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir.

Açılan şişeler 28 gün +2/+8°C'de optimum şartlarda stabildir. Cihaz üstü stabilite otoanalizör soğutma spesifikasyonları ve carry-over değerleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Reaktif stabilitesi ve saklama şartları verileri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP25-A protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>4</sup>

## NUMUNE GEREKLİLİKLERİ

Serum ve plazma standart prosedürle toplanır. Plazma için Na-heparin numune toplama tüpleri tercih edilmelidir. EDTA'lı numune toplama tüplerle elde edilmiş plazma numuneleri kullanılmamalıdır.

Hemolizli numuneler kullanılmamalıdır.

### Serumdaki Lityum stabilitesi<sup>15</sup>:

- 1 gün +20/+25°C'de
- 7 gün +2/+8°C'de
- 6 ay -20°C'de

### Birim Dönüşüm

mmol/L x 0.6941 = mg/dL

mg/dL x 1.441 = mmol/L

## KALİBRASYON VE KALİTE KONTROL

**Kalibrasyon:** Bu test için Lityum Kalibratör Set (5 Seviye)-Likit kullanımı gerekmektedir.

Lityum Kalibratör Set (5 Seviye)-Likit

Ref.No: VT-048

Kalibrasyon stabilitesi 7 gündür. Reaktif lot numarasındaki değişiklikler kalibrasyon gerektirir. Eğer kalite kontrol sonuçları kabul edilebilir limit aralıklarında değilse kalibrasyon yapmak gerekir.

**Kontrol:** Değerleri bu yöntemle belirlenmiş ticari olarak ulaşılabilen kontrol malzemesi kullanılabilir. Tavsiye edilen:

Lityum Kontrol Set (2 Seviye)-Likit

Ref.No: VT-049

En az iki seviye kontrol ile her 24 saatte bir çalıştırılmalıdır. Her laboratuvarın kendi kalite kontrol prosedürlerini belirlemesi gerekmektedir. Daha sıkı kontrol takibi gerekiyorsa, laboratuvarınız için geliştirilmiş kalite kontrol prosedürlerine bakınız.

## REFERANS ARALIKLARI / MEDİKAL KARAR DÜZEYLERİ

### mmol/L

Lityum<sup>16</sup>: Terapötik kons: 0.6-1.2 mmol/L  
Toksik aralık: >2.0 mmol/L

### mg/dL

Lityum<sup>16</sup>: Terapötik kons: 0.42-0.83 mg/dL  
Toksik aralık >1.39 mg/dL

Lityum ile ilgili bazı önemli klinik karar düzeyleri bulunmaktadır:

- 1 ila 1,2 mmol/L aralığı: Optimal terapötik konsantrasyon
- 1,2 ila 1,5 mmol aralığı: Uyarı aralığını belirtir ve dozdan 12 saat sonra alınan bir örnekte 1,5 mmol/L'yi aşan bir konsantrasyon, önemli bir zehirlenme riskini belirtir.
- >2.5 mmol/L: Şiddetli zehirlene riski.<sup>1</sup>

Her laboratuvar kendi hasta popülasyonu için beklenen

değerlerin transfer edilebilirliğini araştırmalı ve eğer gerekli ise kendi referans aralığını belirlemelidir. Referans aralığı, CLSI EP28-A3c protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>5</sup>

## PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

### Ölçüm Aralığı (Measuring Interval)

CLSI EP34-ED1:2018'e göre "Ölçüm Aralığı" ilgili analitin alt miktar tayini sınırı (lower limit of quantitation; LLoQ) ile üst miktar tayini sınırı (upper limit of quantitation; ULoQ) arasında yer alan, seyreltme, konsantre etme veya herhangi bir ön işlem olmaksızın tıbbi olarak ve laboratuvar gereksinimi bakımından istenilen doğrulukta analit konsantrasyonunun ölçüldüğü aralığı ifade eder.<sup>6</sup>

Lityum için tespit edilen analitik ölçüm aralığı 0,05 – 4,05 mmol/L'dir.

### Tayin Limitleri (Detection Capability)

**Saptama sınırı (Limit of Detection: LoD):** 0,03 mmol/L

**Miktar tayini sınırı (Limit of Quantitation; LoQ):** 0,05 mmol/L

**Not:** Bu değer belirlenirken yüzde değişim katsayısı (%CV) değerinden ≤ %20 değeri temel alınır.

LoD ve LoQ değerleri, CLSI EP17-A2:2012 protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>7</sup>

### Doğrusallık (Linearity)

Bu yöntem 4,05 mmol/L'ye kadar ölçüm doğrusallığını gösterir. Bu değer üzerindeki konsantrasyonlarda otoanalizörün otomatik dilüsyonundan faydalanabilirsiniz. İlave bilgi için cihazın kullanım kılavuzuna bakabilirsiniz.

Manuel dilüsyon prosedürü için, numuneyi 1:5 oranında %0.90'lık isotonic kullanarak seyreltiniz. Bu işlemden sonra tekrar çalışılan numune sonucunu dilüsyon faktörü ile çarpınız. Dilüsyon sonrası numune sonucu lineer alt sınırdan düşük olduğunu gösterecek şekilde işaretlenmişse sonucu rapor etmeyiniz. Uygun bir dilüsyon kullanarak tekrar çalıştırınız.

Doğrusallık çalışmaları CLSI EP06-A:2003 rehberi kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>8</sup>

### Kesinlik (Precision)

Çalışma düzeni 20×2×2 "The Single Site" protokolüne göre oluşturulmuştur. Çalışma sonucunda Tekrarlanabilirlik (Repeatability) ve Laboratuvar İçi Kesinlik (Within-Laboratory precision/Within-Device Precision) değerleri elde edilmiştir.

Kullanılan protokole göre 20 gün boyunca (ardışık gün olma zorunluluğu yoktur) günde 2 ayrı çalışma (run) yapılmıştır. Bu protokol düşük ve yüksek numuneler için ayrı ayrı uygulanmış ve her bir numune için 80 sonuç

elde edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak 2 faktörlü Nested-ANOVA modeli kullanılarak elde edilmiştir.<sup>9</sup>

Lityum'a ait tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi kesinlik SD (standart sapma) ve %CV değerleri sırasıyla tablo 1 ve 2'de verilmiştir:

**Tablo 1. İki Ayrı Konsantrasyondaki Numuneden Elde Edilen Lityum Tekrarlanabilirlik Sonuçları**

| Ortalama konsantrasyon | SD     | CV% | n  |
|------------------------|--------|-----|----|
| 0.75 mmol/L            | 0.0157 | 2.1 | 80 |
| 1.90 mmol/L            | 0.0342 | 1.8 | 80 |

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "within-run precision" olarak adlandırılmaktadır.<sup>10</sup>

**Tablo 2. İki Ayrı Konsantrasyondaki Numuneden Elde Edilen Lityum Laboratuvar İçi Kesinlik Sonuçları**

| Ortalama konsantrasyon | SD     | CV% | n  |
|------------------------|--------|-----|----|
| 0.75 mmol/L            | 0.0187 | 2.5 | 80 |
| 1.90 mmol/L            | 0.0380 | 2.0 | 80 |

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "total presizyon" olarak adlandırılmaktadır.<sup>10</sup>

#### Metot Karşılaştırma

Metot karşılaştırması verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda:

Passing-Bablok denklemi:<sup>11</sup>

$$y = 1,0x + 0,01 \text{ mmol/L}$$

$r = 0.99$  olarak hesaplanmıştır.

#### İnterferans

Lityum interferans tarama testinde kullanılan endojen interferant ve analit konsantrasyonları "CLSI EP37-ED1:2018" ve "CLSI EP07-ED3:2018" kılavuzlarına uygun olacak şekilde belirlendi.<sup>12,13</sup>

Lityum interferans tarama testi sonucunda elde edilen gözlemlenen fark değerinin interferans bakımından anlamlı olup olmadığını tespit edebilmek için kullanılacak olan toplam kabul edilebilir hata oranı  $\pm\%10$  olarak alındı.<sup>14</sup>

Lityum interferans testi sonucunda, belirlenmiş olan endojen interferant ve analit konsantrasyonlarında, interferantlar ve analit arasında belirgin bir etkileşim gözlenmedi.

| İnterferant-Konsantrasyon   | Lityum Hedef (mmol/L) | N* | Gözlemlenmiş Geri Elde % |
|-----------------------------|-----------------------|----|--------------------------|
| Bilirubin Total<br>36 mg/dL | 1.05                  | 5* | %107                     |
| Trigliserit<br>1350 mg/dL   | 1.07                  | 5* | %103                     |
| Hemoglobin<br>500 mg/dL     | 1.02                  | 5* | %102                     |

\*Serum havuzu şeklinde hazırlanmış olan kontrol ve test (içinde interferant bulunan) numunelerinin kaç kez tekrarlı çalışılacağına hesaplanmasında ilgili metot için önceden tespit edilmiş

tekrarlanabilirlik (with-in run) SD değerleri ve interferans limiti olarak belirlenmiş toplam kabul edilebilir hata oranı kullanıldı. Hesaplamalarda tip 1 hata ( $\alpha$  hata) oranı %5 ve tip 2 hata oranı ( $\beta$  hata) %10 (%90 güç) kabul edildi.<sup>13</sup>

Endojen interferantlar yanı sıra çeşitli ilaç ve metabolitlerinin, antikoagülanlar (örn. Heparin, EDTA, sitrat, oksalat) ve koruyucular (örn. Sodyum florür, iyodoasetat, hidroklorik asit) gibi örnek katkı maddelerinin, toplama ve işleme sırasında örneklerle temas edebilen maddelerin (serum ayırıcı cihazları, örnek toplama kapları ve içeriği, kateterler, kateter yıkama çözeltileri, cilt dezenfektanları, el temizleyicileri ve losyonlar, cam yıkama deterjanları, toz eldivenler vb.), belirli testleri etkilediği bilinen diyet maddelerinin (kafein, beta-karoten, haşhaş tohumu vb.) veya bir örnekte yabancı proteinlere (heterofilik antikorlar vb.), otoimmün yanıt (otoantikorlar vb.) veya maligniteye bağlı (örneğin paraproteinlerin, fosfat testi ve indirekt iyon seçici elektrot yöntemleri ile girişim oluşturması) oluşturan mevcut bazı maddelerin pek çok farklı nedenden ötürü çeşitli girişimlere ve yanlış değerlendirmelere neden olacak olumsuz etkilerinin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.<sup>13</sup>

Bu performans karakteristikleri otoanalizör kullanılarak elde edilmiştir. Sonuçlar farklı ekipmanlar ya da manuel prosedürler kullanıldığında bazı değişiklikler gösterebilir.

#### UYARILAR VE ÖNLEMLER

IVD: In Vitro Diagnostik kullanım içindir.

Son kullanma tarihi geçmiş reaktifleri kullanmayınız.

Farklı iki lot numaralı reaktif birbirine karıştırılmamalıdır.

Profesyonel kullanım içindir.

İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) ilkelerine uyunuz.

Sodyum azid içerir.

**DİKKAT:** Bu ürün ile birlikte insan kaynaklı örnekler işleme alınmaktadır. İnsan kaynaklı örneklerin tümü potansiyel bulaşıcı olarak kabul edilir ve OHSAS (İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemi) standartlarına uygun olarak ele alınması tavsiye edilmektedir.

#### Tehlike

EUH032

:Asitle temasta çok zehirli gaz çıkarır.

H317

:Alerjik cilt reaksiyonuna neden olabilir.

#### Önlem

P280

:Koruyucu eldiven / koruyucu giysi / gözlük / maske kullanınız.

P264

:Kullandıktan sonra elinizi uygun şekilde yıkayınız.

P272

:Kirlenmiş iş kıyafetinin iş yeri dışında kullanımına izin verilmemelidir.

#### Müdahale

P302+P352

:Deri ile temasta bol sabun ve su ile yıkayınız.

P333+P313

:Deriyi tahriş eder ya da kızarıklık meydana gelirse tıbbi yardıma başvurunuz.

P362+P364 :Kontamine olmuş giysiyi çıkarınız ve kullanmadan önce uygun şekilde yıkayınız.

#### İmha

P501 :İçerikleri ve kapları yerel düzenlemelere göre atınız.

#### REFERANSLAR

1. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), Chapter 42: Therapeutic Drugs and Their Management, p.420-53.e9, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043.
2. Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. Prog Neurobiol 2001;65(4):391-426.
3. Bettinger TL, Crismon ML. Lithium. In: Burton ME, editor. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 789-812.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. CLSI Document EP25-A. Wayne, PA: CLSI; 2009.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP28-A3c. Wayne, PA: CLSI; 2010.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Establishing and Verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking – 1st Edition. CLSI Document EP34. Wayne, PA: CLSI; 2018.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach - 1st Edition. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
11. Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry - First Edition. CLSI Document EP37. Wayne, PA: CLSI; 2018.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry - Third Edition. CLSI Document EP07. Wayne, PA: CLSI; 2018.

14. CLIA proficiency testing criteria for acceptable analytical performance, as printed in the Federal Register July 11, 2022;87(131:41194-242.
15. Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2: Jan 2002.
16. Reference Values for Therapeutic and Toxic Drugs. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Fifth Edition, Edited by Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, W.B. Saunders Company, 2001: 1023 (ISBN 0-7216-8634-6).



**Archem Sağlık Sanayi ve Tic. A.Ş.**  
(Validity Sağlık Hiz. Sanayi A.Ş Şirketi ile resmi sözleşmeye dayalı üretim anlaşması)

Mahmutbey Mah. Halkalı Cad. No:124 Kat:4  
Bağcılar/İstanbul/Türkiye

Tel: + 90 212 444 08 92



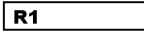
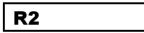

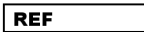









Fax: +90 212 629 98 89

info@archem.com.tr www.archem.com.tr

info@validity.com.tr www.validity.com.tr



#### SEMBOLLER

|  |   |
|--|---|
|  | In Vitro Diagnostik Medikal Cihaz       |
|  | Lot Numarası                            |
|  | Reaktif 1                               |
|  | Reaktif 2                               |
|  | Küresel Ticari Ürün Numarası            |
|  | Referans Numarası                       |
|  | İyi Laboratuvar Uygulamaları            |
|  | Birlikte Kullanılacak Ürünleri Tanımlar |
|  | Türkiye Ürünü                           |
|   | Üretici                                 |
|   | Son Kullanma Tarihi                     |
|   | Sıcaklık Sınırlaması (Saklama Şartları) |
|   | Kullanım Kılavuzuna Bakınız             |
|   | Dikkat                                  |
|   | Test Sayısı                             |