

LİTYUM

Yeşin Esin, Lütfiye Eroğlu

İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Lityum ilk kez 1817'de Arfvedson tarafından mineral tabakalarından izole edilmiş ,Grekçe'de "taş" anlamına gelen sözcük ile adlandırılmıştır. Binskekizyüzlerin ortalarında in vitro olarak ürik asit yapısındaki idrar yolu taşlarının lityum ürat- ta eridiğinin gösterilmesi ile idrar yolu taşlarının eritilmesinde ve gut hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Lityum kısa bir süreçte medikal mitolojinin bir parçası olmuş, "Lithia" kaynaklarından şişelenmiş sular dispepsi, romatiz- ma, Bright hastalığı ve idrar yolu taşlarına iyi geldiği iddiası ile kolayca alıcı bulmuştur. Bindokuzyüzlerin başlarında lit- yum bromür hem hipnotik hem de antiepileptik olarak kullanılmıştır. Bindozyüzkırkdokuz da Avustralya'da John Cade man- ik hastaların idrarında "zehirli" bir madde araştırırken, bu hastaların idrarının çoğu kez sıçanların ölümüne neden olduğun- u görmüştür.Bu etkinin ürik asit ile ilişkisini araştırmak amacıyla hastalara lityum ürat vermiş, artık bu hastaların idrarın- ın sıçanları öldürmediği gibi, hastalarda da manik belirtileri ortadan kaldırdığını gözlemiştir. Cade bu olağanüstü bulgusu ile uğraşırken lityum kullanımına ilişkin zehirlenme raporları çoğalmaya başlamıştır. Tuz alımı kısıtlanmış hastaların yiye- celerinin lezzetlenmesi amacı ile lityum klorür verilmesi zehirlenmelere neden olmuş , lityum tuzları birden gözden düş- müş ve unutulmuştur (1,2). Bu arada Danimarka 'da Schou lityum ile araştırmalarını sürdürmüş ve lityumun akut manide tedavi edici ve nöbetlerin tekrarını önleyici etkisini 1978'de tıp dünyasına bildirmiştir(3). Bindokuzyüztalmuşlardan sonra lit- yum kullanımı yeniden yaygınlaşmıştır(2).

FİZİKSEL KİMYASAL ÖZELLİKLERİ:

Lityum alkali metal grubunun (grup 1A) en düşük molekül ağırlıklı elementidir. Bitki ve hayvan dokularında eser miktarda bulunmasına karşın, organizmada fizyolojik bir rolünün olup olmadığı bilinmemektedir. İçme suyunda bulunan lityumun hastalıktan koruyucu olabileceği düşünülmüş ve çeşitli bölgelerde içme suyundaki lityum oranı ile ruhsal ve kardi- ovasküler hastalıklar arasında ters bağlantılar bulunmuştur. Buna karşın, bu bağlantı bu iki parametre arasında nedensel bir ilişki kurabilmekten çok uzaktır (4). Profilaksi için kullanılan lityum dozuna ulaşabilmek için lityumdan en zengin sulardan bile litrelerce tüketmek gerekmektedir.

Tek değerli bir katyon olan lityumun fizikokimyasal özellikleri bazı yönlerden sodyum ve potasyumunkilere benzer. Bazı yönlerden ise daha çok magnezyum ve kalsiyum gibi toprak alkali metallerle benzerlikler gösterir. Biolojik dokularda eser miktarlarda bulunan diğer metallerle karşılaştırıldığında, lityum canlı organizmalarda çok iyi tolere edilir. Bu durum lityumun sodyum, potasyum, magnezyum ve kalsiyum ile benzer özellikleri olmasına bağlıdır. Bu nedenle, lityumun canlı bir organizmadaki diğer katyonların işlevlerini değiştirmesi ya da onların yerine geçmesi beklenir(5).

KLİNİKDE KULLANIMI:

Lityumun çeşitli tuzlarının bipolar hastalıkta maniye kontrol edici etkisi plasebo kontrollü, çift-kör araştırmalarla gösterilmiştir(6,7). Sürdürme tedavisi olarak lityum karbonat günde 300-1800 mg dozunda uygulanır. Akut manik atak sıra- sında hastaların toleransı arttığında, daha yüksek dozlarda kullanılması gerekebilir. Lityum karbonat ile tedavi edilen has- taların bir ay içinde akut atak geçirme sıklığı % 1 iken , bu oran tedavi edilmeyenlerde % 51e yükselmektedir(8).

Lityum tuzları klasik idyopatik bipolar hastalardaki kullanımlarına ek olarak, değişik etyolojisi olan manilerde de etkili bulunmuştur. Örneğin, travmatik sağ hemisfer hasarına bağlı manik durumlarda (9), postpartum manide (8) ve trisik- lik antidepresan kullanımına bağlı manilerde (10) etkili oldukları bil dirilmiştir.

Bazı akut ajite mani durumlarında lityum serum düzeyinin terapötik düzeye yükselmesi beklenirken, ek olarak nö- roleptik kullanımı da gerekebilir. Profilakside ise lityum ancak ilk seçilecek drogdur (11,12,13). Yalnızca iyi tolere edeme- yen hastalarda lityum yerine bir nöroleptik ya da antimanik etkinliği bulunan diğer bir drog olan karbamazepin seçilebilir (8,14). Bazı araştırmalarda lityum-nöroleptik kombinasyonun bazı hastalarda ağır nöromusküler semptomlar , hipertermi ve bilinç bozukluğuna yol açtığı bildirilmişse de (8,15,16) , daha sonra yapılan daha geniş kapsamlı çalışmalarda (17) bu kombinasyonun yol açtığı yan etkilerin tek başına nöroleptik kullanan hastalarda görülen yan etkilerden anlamlı bir farklı- lık göstermediği ortaya konmuştur. Bu konudaki tartışmalar henüz sonuçlanmadığından, bu iki drog birlikte kullanılırken dikkatli davranmakta yarar vardır.

İlk klinik gözlemler lityumun antidepresan özelliğini göstermekte başarısız kalmışsa da, daha sonraki plasebo kont- rollü çalışmalar ve deneysel araştırmalar (18,19), depresyonda da etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bipolar hastalığın dep- resif dönemindeki hastalar, unipolar depresyondakilere göre lityuma daha iyi yanıt verirler. Bircok çalışmada diğer antidep- resanlara ek olarak lityum kullanılması ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir(8,20).

Şizofrenide kullanılan nöroleptiklerin tardif diskinezi problemine yol açmaları psikiyatristleri alternatif tedaviler aramaya yöneltmiş ve lityum karbonat da bu amaçla denenmiştir. Ancak , şizofrenide lityumun etkinliği değerlendirilirken bazı durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi, DSM-III kriterlerine karşın şizofreni olarak bilinen grup ve affek- tif bozukluklar arasında ayırımı yapılamayan ince bir çizgi bulunmaktadır (8). Bu nedenle bazı hastaların bir klinisyen tara- fından şizofrenik olarak değerlendirilip, diğer bir klinisyen tarafından ise afektif bozukluk tanısı konma olasılığı vardır. Ay- rıca hem afektif bozukluğu olup hem de şizoid eğilimler taşıyan ve DSM-III kriterlerine göre şizoafektif bozukluk olarak tanımlanan bir hasta alt grubu da söz konusudur. Hastalık oluşunun bu derece kompleks olması, seçilecek drogları bel- irleyen klinik araştırmalarda güçlüğüyle yol açmaktadır. Lityum bazı çalışmalarda klorpromazin kadar etkili fakat diğer nö- roleptiklere göre daha az etkili bulunmuştur (21,22). Bu güne kadarki bulgular, lityumun alitta afektif bir komponentin bu-

lunduğu şizofreni vakalarında bir nöroleptikle kombinasyonunun yararlı olduğu yolundadır(8). Bu hasta grubu dışında kalan şizofreniklerde lityum etkisi konusunda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Lityum karbonat zeka geriliği olan hastaların agresyonlarının tedavisinde de etkili bulunmuştur. Bu vakalarda tera-
pötik serum konsantrasyonlarındaki lityum, hiperaktivite, agresyon ve kendine zarar verme eğilimlerini azaltmaktadır. Bir
çalışmada antisosyal ve saldırgan davranışlar gösteren tutukluların bu durumlarının lityum karbonat ile kontrol altına alın-
dığı bildirilmiştir. Lityum tuzları afektif komponenti bulunan organik beyin disfonksiyonlarında da etkilidir. Bunların için-
de post- travmatik mani , ventriküler medülloblastoma, pseudobulber pulsus , radyasyona bağlı bipolar hastalık, steroid tok-
sisitesi gibi durumlar bulunmaktadır(8).

Alkoliklerde genellikle depresyon gibi afektif bir bozukluğun bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca alkoliklerin agre-
sif ve antisosyal davranışlar gösterdikleri bilini r. Bu noktalardan yola çıkarak lityumun alkolizm tedavisindeki etkile-
ri de araştırılmıştır. Bir araştırmacı grubu kronik alkoliklerde lityumun içkiye başlama epizodlarını anlamlı bir şekilde azalt-
tığını bildirmişlerdir (23). Diğer bir araştırmada alkolik hastalar depresif ve non-depresif olarak ayrılmışlar ve lityumun yal-
nızca depresif grupta etkili olduğu görülmüştür(24). Akut eksiklik belirtilerinin önlenmesinde ise lityum etkisiz bulunmuş-
tur (25). Ayrıca morfin , fenobarbital gibi diğer maddelerin bağımlılığında da lityum tedavisi araştırılmış, bu çalışmaların
bazılarında etkili bulunurken diğer bazılarında da bunun tersi sonuçlar elde edilmiştir(8).

Lityum karbonatın anoreksia nervoza, premenstrüel gerginlik, katatoni gibi değişik psikiyatrik durumlarda da etkili
olduğuna ilişkin bilgiler bulunmaktadır. Bu gibi durumlarda lityumun etkinliğini kesinleştirmek için plasebo kontrollü çalış-
maların yapılması gerekmektedir (8).

Lityumun dopaminjik reseptör duyarlılığını azalttığı düşünüldüğünden, nöroleptik kullanan hastalarda dopamin-
jik reseptörlerin aşırı duyarlılığına bağlı gelişen tardif diskinezi de lityum tedavisi denenmiştir. Bu çalışmalarda elde edi-
len değişik sonuçlar, tardif diskinezi hastaların yalnızca bir alt grubunun lityuma cevap verdiğine işaret etmektedir. Bu
araştırmaların bazıları lityumun tanı konulmuş tardif diskinezi tedavisinde, bazıları da profilaksi amacıyla kullanılması için yararlı olduğu yolundadır(8).

Huntington korezi (26), Gilles de la Tourette sendromu (27), gibi değişik nörolojik durumlarda da lityum tedavisi-
nin etkili bulunduğu, plasebo kontrolsüz çalışmalar mevcuttur.

"Cluster" tipi baş ağrılarının klinik karakterinin bipolar hastalıkla benzerlik göstermesi, lityum karbonatın bu hasta-
lıkta da profilaksi amacıyla kullanılması düşünülmeye yol açmıştır. Birçok çalışmada lityum cluster tipi baş ağrılarının önlemek-
te etkili bulunmuştur. Akut kriz tedavisinde de lityumun yararlı ya da etkisiz bulunduğu çalışmalar vardır. Bu çalışmalar,
lityumun cluster tipi baş ağrılarının profilaksisinde kullanılabileceğini göstermekle birlikte, lityumun toksik etkileri olabilen
bir ilaç olduğu da düşünülecek olursa, bu konuda daha fazla sayıda plasebo kontrollü, çift-kör araştırmalara gereksinim var-
dır(8).

Meniere hastalığı tedavisinde de lityum karbonat ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir (28). Lityum iyonunun bu
hastalıkta iç kulakta iyonik stabilizasyon yapma yolu ile etkili olduğu düşünülmektedir.

Lityumun yan etkilerinden biri olan lökositoz yapıcı özelliği , nötropeni ve lökopeni vakalarında da denenmesinde
yol açmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Başka bir çalışmada lityumun tümör gelişimini engelleyici immunolojik bir adju-
van olduğu yolunda bulgular elde edilmiştir(8).

Lityumun hipotiroidik etkileri nedeni ile hipertiroidide de kullanılması denenmişse de , yan etkileri nedeni ile bu
kullanım alanının uygun olmadığına karar verilmiştir. Tiroidden iyot salınımını engellediğinden, radyoaktif iyot tedavisi uy-
gulanmayan tiroid kanseri olgularında lityum da verilerek tümör üzerinde daha yüksek yoğunlukta radyasyon sağlanabilir. Lit-
yum tuzları ayrıca uyku bozuklukları, herpes virüs enfeksiyonları, egzamatiform dermatit, astım bronşiale, aritmi gibi deği-
şik hastalık durumlarının tedavisinde de denenmekte ise de , bu konularda yapılan çalışmalar henüz yorum yapmak için ye-
terli sayıda değildir(8).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ise lityumun stresin neden olduğu nörokimyasal değişiklikleri önlediği
gösterilmiştir (29,30).

ETKİ MEKANİZMASI:

Lityum karbonat bipolar hastalık tedavisinde vazgeçilmez bir drog olmasına karşın, etki mekanizması henüz tam
olarak aydınlatılmamıştır. Elektrolit iyon kanalları, serotonin (5- hidroksitriptamin, 5-HT), dopamin (DA), noradrenalin
(NA), asetilkolin (ACh), gama amino butirik asit (GABA) ve son olarak da sikkid AMP (cAMP) ve fosfatidil inositol (PI)
gibi ikinci haberci sistemleri ile ilişkisine ait pek çok sayıda hayvan ve insan çalışmaları bulunmaktadır.

İyon Kanallarına Etkisi:

Lityumun hücre membranlarında iyon kanalları aracılığı ile geçtiği bilinmektedir. İyonik çapı sodyumunkine yakın
olduğundan, sodyum kanallarından rahatlıkla geçebildiği halde, potasyum kanallarını kullanamamaktadır. Diğer katyonlar-
la etkileşimleri ise bu katyonların yoğunluk değişikliklerine duyarlı reseptör bölgelerindedir. Örneğin, lityum kalsiyum bağ-
lanması ile yarışarak bir nörotransmitterin kalsiyuma bağlı salınımını , ya da kalsiyuma bağlı cAMP yapımını engelleyebilir.
Bu ve diğer çalışmaların ışığında, lityumun diğer katyonların yerine geçme ya da onlarla yarışma özelliği olduğu düşünül-
lebilir(6).

Klinik çalışmalarda lityumun eritrositler içine geçme oranının hastalar arasında farklılıklar gösterdiği görülmüş ve
bu oranın genetik bir faktör tarafından denetlendiği ileri sürülmüştür(31). Eritrosit-plazma lityum oranının lityum ve sodyum
hücre içi-hücre dışı iyon değişimi mekanizmalarındaki değişikliklerden ötürü hastadan hastaya farklı bulunduğu düşünül-
mektedir. Lityumun eritrositler içine girme oranı ile nöronlara girme oranı arasında bir bağlantı olduğu ve eritrositlerin-
de daha fazla lityum bulunan hastaların lityuma yanıtının dahaiyi olduğu da ortaya atılmıştır(32).

Nörotransmitterlere Etkisi:

Lityumun 5-HT sisteminde değişikliklere yol açtığı ve bu etkilerinin lityumun etki mekanizmasında rol oynamadığı özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda tartışılmaktadır. Kısa ya da uzun süreli lityum uygulanmasının beyin 5-HT turnover hızını , triptofan ve 5 hidroksi indolasetik asit (5-HIAA) düzeylerini yükselttiği değişik deneylerle gösterilmiştir(6,33). Lityumun serotonerjik agonist olduğu yolundaki kanıtların artıyor olmasına karşın, bazı çalışmalarda da beyin serotonin düzeylerinde lityuma bağlı düşüşler kaydedilmiştir(6,29).

Yapılan klinik çalışmalarda da lityum tedavisinden sonra trombosit ve serum 5-HT ve serum triptofan düzeylerinde artışlar saptanmıştır. Tüm hayvan ve insan çalışmaları değerlendirildiğinde lityumun 5-HT aktivitesini yükselttiği sonucuna varılabilir. Bu sonuçlar, lityumun maniden çok depresyondaki etkileriyle ilgiliymiş gibi görünmektedir(6,34).

Lityumun noradrenalin düzeylerine etkisiyle ilgili hayvan çalışmaları şöyle özetlenebilir: Akut lityum uygulaması beyin sinaptozomlarında radyoaktif işaretli NA uptake'ini normale iner, 21. günden sonra ise tekrar yükselme göstererek , 42.günde tekrar normale düşer (6).Lityumun sıçan beyininde bölgesel NA değişikliklerine yol açtığı da bildirilmiştir(35). Afektif bozukluklarda önemli bir rol oynayabilecekleri düşünülen alfa ve beta adrenerjik reseptörlere lityum etkileri pek çok araştırmaya konu olmuştur. Lityuma bağlı adrenerjik reseptör duyarlılığı değişiklikler ile ilgili çeşitli sonuçlar bulunmaktadır. Beyin homojenatlarında yapılan çalışmalar lityumun alfa reseptör sayısını artırırken, beta reseptör sayısını azaltmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu konuda uyarıcı ile birlikte verilen lityumla yapılan çalışmaların özeti lityumun beta reseptörlerinin bir uyarıcıya bağlı "down-regulation" unu önlemediği, alfa ve beta reseptör aşırı duyarlılığında ise değişik çalışmalara göre farklı etkileri olduğu şeklindedir(6). Kronik lityum uygulanması ile sıçanlarda limbik striatum, talmus, hipotalamus, orta beyin, pons ve serebellumda GABA düzeylerinde de artışlar bildirilmiştir. Ancak bu etkileri ile klinikte kullanım yerleri arasında bir bağlantı kurulamamıştır(6).

Lityumun deney hayvanlarına kronik uygulanması ile tuberoinfundibuler nöronlarda DA turnover hızında artma , pons, medulla ve orta beyin DA düzeylerinde azalma, striatumda DA metabolitlerinde artma ya da azalma gibi değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bu konuda yapılan klinik çalışmalarda ise DA metabolitleri olan DOPAC ve HVA düzeylerinde azalmalar saptanmıştır. Bu azalmaların depresyondan manieye geçmenin önlenmesi ya da geciktirilmesinde bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir(6,35).

Dopamin agonistlerine cevap olarak dopamin reseptör aşırı duyarlılığında artma olduğu bilinmektedir. Bu aşırı duyarlılığın dopaminerjik aşırı kronik blokajına bağlı olarak reseptör proliferasyonu ile gerçekleştiği varsayılmaktadır. Lityumun aşırı duyarlı dopamin reseptörlerinin aktivitesini bloke ettiği yolunda bulgular mevcuttur. Ancak bu etki nöroleptikler tarafından uyarılmış DA reseptör aşırı duyarlılığı söz konusu olduğunda gösterilebilmekte , aşırı duyarlılığa yol açan diğer durumlarda kısmen etkili ya da etkisiz olduğu bildirilmektedir(6). Ayrıca lityum kronik nöroleptik kullanımına bağlı striatal ve frontal DA turnover azalışını önlemektedir(36). Lityumun bazı durumlarda DA reseptör aşırı duyarlılığını ve DA turnover hızını etkilediği açık olmakla birlikte, lityum tedavisinin bütün etkilerini yalnızca DA reseptörlerine bağlamak doğru değildir.

Asetilkolinle yapılan hayvan çalışmalarında akut lityumun beyin ACh düzeylerini azalttığı bulunmuştur. On günlük lityum uygulamasından sonra ise ,ACh sentez hızında artmalar kaydedilmiştir. Plazma kolın konsantrasyonları ise lityum kullanan hastalarda hafifçe yüksek bulunmakla birlikte bunun klinik önemi açıklığa kavuşmamıştır(6).

Opioid reseptörlerinin ve endojen ligandlarının bulunması lityum ile bu sistem arasında da ilişki kurulmasına yönelik çalışmalara neden olmuştur. Lityum, opioid reseptör antagonist olan naloksonun striatum ve hipotalamusta HVA düzeyini artırıcı etkisini önlemiştir. Lityum bu etkisini olasılıkla opioid reseptörlerinde duyarlılık değişikliklerini engelleyerek, başka bir deyimle reseptörleri "stabilize" ederek göstermiş olabilir(37).

İkinci Haberci Sistemlerine Etkileri:

Siklik AMP: Lityumun terapötik etkilerinin bir bölümünü merkezi sinir sisteminde adenilat siklaz inhibisyonu yoluyla gerçekleştirdiği yolundaki bulgular çoğalmaktadır. Terapötik dozlarda lityum noradrenalin ile uyarılmış cAMP artışını inhibe eder. Sıçanlarda kronik uygulanan lityum kesildikten 21-42 gün sonra korteksde ya da hipotalamusta NA'le uyarılmış cAMP aşırı duyarlılığı saptanmamıştır. NA artışına duyarlı adenilat siklaz, DA'e duyarlı adenilat siklazdan daha fazla inhibe olmaktadır.

Ayrıca toksik etkilerden bazılarında , diğer adenilat siklaz sistemlerinin ve anti-dürek hormona bağlı adenilat siklaz inhibisyonu yolu ile gerçekleştiği iddia edilmektedir. Kobay beyininde de NA ve DA ile uyarılmış cAMP düzeylerine lityum etkisi araştırılmış ve korteksde NA ile uyarılmış cAMP düzeylerinde inhibisyon saptanırken, DA'e duyarlı adenilat siklaz sistemine de kronik lityumun etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada iki haftalık lityum uygulamasından sonra adenilat siklazın guanin nükleotid regüle eden fonksiyonunun baskılandığı ileri sürülmektedir (6,38,39).

Lityumun polipeptid hormonları etkileyen süreçler gibi nöronal olmayan adenilat siklaz sistemleri üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Lityum polipeptid hormonlar tarafından regüle edilen cAMP aracılı süreçler ile etkileşir. Bu etki böbrek tiroid ve merkezi sinir sisteminde belirgindir .Kronik olarak lityum ile tedavi edilen bazı hastalarda non-toksik guvatre ve hipotiroidi gelişir. Bu durumda lityum tiroide adenilat siklaz aktive ederek oluşturduğu cAMP daha sonra tiroksin salınımına aracılık eder. Bu görüşe karşın, lityumun adenilat siklazdan başka bir mekanizmayla, örneğin doğrudan doğruya tiroksinin kalsiyuma bağlı salınımını etkileyebileceği iddialarında bulunmaktadır(6).

İnsanlarda lityum tedavisi normal insanlarda görülen adrenaline bağlı cGMP plazma düzeyi yükselmelerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca adrenaline bağlı cAMP cevabının da önlendiği belirtilmiştir(6).

Fosfoinositid Sistemi:

(Şekil 1) Fosfoinositid sisteminin bir ikinci haberci sistemi gibi çalıştığı düşünülmektedir. Fosfoinositid siklusu şu

şekilde özeltlenebilir. Reseptör uyarılması fosfatidil inositol- difosfat'ın diasil gliserol ve inositol-trifosfata bölünmesine yol açar. İnositol-trifosfat hücre içi kalsiyumu mobilize ederken, diasilgliserol da protein kinaz C'nin kalsiyuma afinitesini artırmak yolu ile protein kinaz C aktivitesini artırır. Daha sonra, fosfataz enzimleri inositol-trifosfatın fosfat bölümlerini ayırarak serbest inositol oluştururlar. Serbest inositol ise yeniden fosfatidil inositol difosfat'a dönüşür(40).

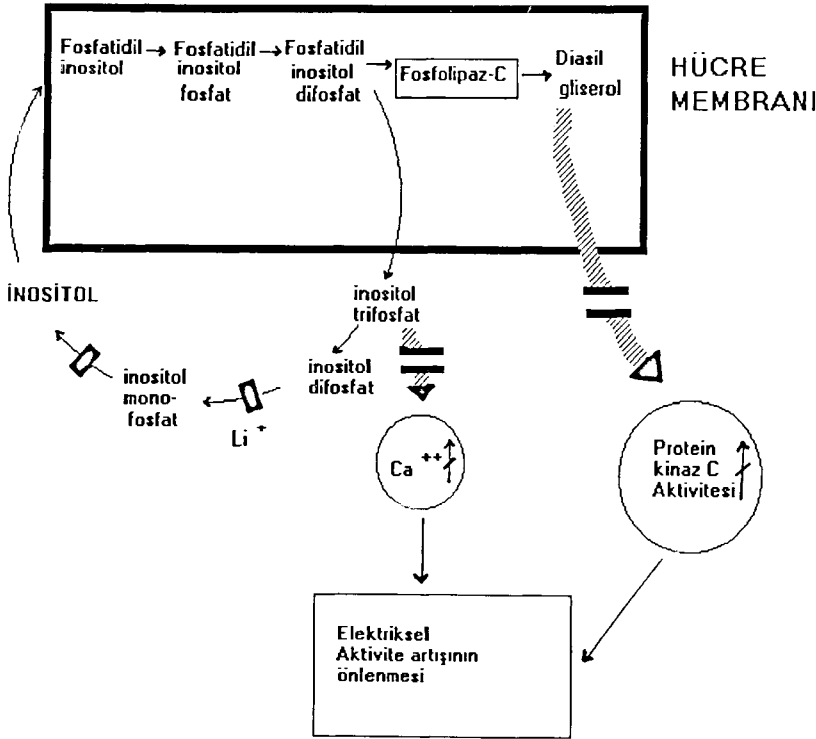
Lityumun fosfoinositid siklusunu fosfataz aktivitesini inhibe etmek yolu ile yavaşlattığı ve bunun da çeşitli inositol fosfatların yapımını önlediği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan in vitro çalışmalarda sıçan serebral korteksinde lityumun inositol fosfat fosfatazları inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibisyon sonucu hücre içi inositol kaynakları azalır, reseptör tarafından aktive edilen hücrelerde diasil gliserol birikir. Lityumun bipolar hastalıkta aşırı uyarılmış nöronların endojen inositol kaynaklarını kısıtlayarak antimanik etkinlik gösterdiği öne sürülmektedir (40,41).

Bazı çalışmalarda lityumun fosfoinositidlere bağlı çalışan reseptör yanıtlarını etkilediği gösterilmiştir. Bu bulguların , terapötik düzeylerde lityumun fosfoinositid siklusu aracılığı ile işlev gören nörotransmitterlere fizyolojik reseptör cevabını azalttığına işaret ettiği ileri sürülmektedir. Etkilenen nörotransmitterlerin fosfoinositid siklusüne bağlı çalıştığı yolunda bilinenlerin tümü (NE,5-HT,ACh ve Histamin) olduğu düşünülmektedir(6,39).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ:

Lityum metabolize edilmediğinden , farmakokinetiği yalnızca absorpsiyon, dağılım ve ekskresyon fazlarındadır(4).

Oral olarak verildiğinde,yavaş salınımlı kapsüllerin dışındaki preparatlar kolayca emilir ve serum lityum düzeyi hızla yükselmeye başlayarak bir-iki saatte doruk düzeye ulaşır. Kanda maksimum yoğunluk dozaja ve vücut ağırlığına bağlı olarak değişir. Doruk düzeye erişildikten sonra hemen başlayan renal ekskresyon ve dokulara dağılıma nedeniyle



Şekil 1 :Lityumun inositol metabolizmasına etkileri

serum düzeyi hızla düşmeye başlar. Bu eliminasyon fazında serum uyuğunun yarılma süresi 10-20 saat arasında değişir (5). Lityumun ekskresyon %80-85 oranında böbrekler yoluyla gerçekleşmektedir. Ayrıca %3-4 oranında safraya karışarak, az miktarda ter ve tükürük ile atıldığı bilinmektedir. (4,5). Sıçanlarda tüm barsak feçesinin safra ile atılan miktardan daha fazla lityum içerdiği görülmüş ve lityumun barsak cidarından lümen ekskrete edildiği düşünülmüştür (42). Birimiz ve Münih Walter Straub farmakoloji enstitüsünün ortak yaptıkları bir araştırmada Fourth ve Henning'in pandüler perfüzyon yöntemi (43) kullanılarak lityum uygulanan sıçanların barsakları insit olarak perfize edilmiş ve bunun uygulanan dozun yaklaşık %31'i olduğu bulunmuştur. Feçesle atılan lityumun bu miktarın çok altında olması ekskrete edilen lityumun rearsorpsiyonu ile açıklanmıştır. Klinikte entoksikasyon durumlarında barsağa ekskrete edilen lityumun buradan tutulması ile bilinen entoksikasyon tedavisine bir katkı olup olmayacağının araştırılması gerekmektedir. Lityum bölünmüş dozlar halinde verilir tedavinin yaklaşık 5 ila 6. günlerinde kararlı durum serum yoğunluğuna erişilir. Lityum serum düzeyi tayini için ilaç alımı ve kan alımı arasındaki süre standartlaştırılmış olmalıdır. Alındıktan sonraki ilk 4 saat içinde serum yoğunluğu kararlı durum (plato) yoğunluğundan daha yüksektir ve geniş sapmalar gösterir. Kan örneklerinin son lityum alımından 11-13 saat sonra alınması önerilmektedir. Lityum tedavisi serum lityum düzeyi 0.9-1.9 mEq olacak şekilde düzenlenmelidir. Sürdürme tedavisi sırasında bu aralık daha değişik tutulabilir. Afektif episodların önlenmesinde 0.5-0.8 mEq/1 gibi düşük dozlar genellikle yeterli olarak bildirilmiştir. Bazı yaşlı hastalar 0.3-0.4 mEq/1 den daha yüksek dozları tolere edemezler. Bazı genç hastaların ise tedavinin etkili olabilmesi için 0.9-1.0 mEq/1 gibi dozlara gereksinimi olabilir serum lityum düzeyi tedavinin başlangıcında en azından haftada bir sürdürme tedavisi sırasında ise ayda bir izlenmektedir (44).

İSTENMEYEN ETKİLER

Lityumun en yaygın istenmeyen etkileri üriner sistem bozuklukları, tremor, kilo artışı, gastrointestinal semptomlar, hipotiroidi, nötrofil ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarıdır. Ödem, cilt bozuklukları alopesi, yorgunluk, libido kaybı, tat alma bozukluklarında görülebilen yan etkiler arasındadır (45). İstenmeyen etkilerin çoğu serum lityum düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak artar. Genellikle serum düzeyinin 0.1-0.2 mEq/lt düşürülmesi ile hastanın şikayetleri önlenebilir. Bu nedenle her hastada çok dikkatli bir serum lityum düzeyi takibi yapılmalıdır (44,46). Uzun süre lityum kullanan 237 kişilik bir hasta grubunun yaklaşık onda birinde hiçbir istenmeyen etki görülmezken, üçte ikisi bir yada iki istenmeyen etkiden, dörtte biri ise üç yada fazla yan etkiden yakınmıştır (47). Son otuz yıl boyunca lityum başarılı bir şekilde uygulanması nedeni ile, istenmeyen etkiler geniş hasta gruplarında incelenmiştir (48). Lityumun bipolar hastalıkta profilaksiyi sağlarken normal mental işlevleri etkilemediği kabul edilen bir görüştür. Bununla birlikte bu düşünce tamamı ile doğru olmadığına dair bir takım bulgular mevcuttur. Örneğin EEG analizleri lityumun hipnotik etkisi olduğuna işaret etmektedir (49). Bazı plasebo kontrollü çalışmalarda kognitif işlevleri yavaşlattığı ve çevreden gelen etkilere karşı aldırmazağa yol açtığı gösterilmiştir (50). Bu bulgu anti-agresif etkisi ile ilgili olabilir. Susuzluk hissi ve poliüri en yaygın istenmeyen etkiler arasındadır. 1970'lerde daha düşük sürdürme tedavisi dozlarının kabul görmesinden sonra poliüri insidensi azalmakla birlikte, susuzluk hissi yakınması sık olarak görülmeye devam etmektedir. Bu istenmeyen etki birçok çalışmada arginin vazopressine azalmış böbrek cevabına bağlı dehidratasyon ile açıklanmıştır. Başka bir görüşe göre de susuzluk hissi artmış osmoreseptör duyarlılığına bağlı gelişen primer bir etkidir (48). Tremor değişik çalışmalara göre farklılıklar göstermesine karşın özellikle yaşlı erkeklerde sık görülen istenmeyen etkiler arasındadır. Anksiyeteye bağlı tremorda olduğu gibi lityuma bağlı tremorda düşük dozda beta-bloker tedavisi ile önlenebilir. Bu etkinin kendiliğinden kaybolabileceği ve Beta-blokerlerinde böbreklerden lityum eliminasyonu ile etkileşebileceği düşünülerek Beta-blokerler kronik olarak değilde aralıklı olarak tedaviye eklenmelidir (48). Lityumla tedavi edilen hastaların değişik raporlara göre %4-10'unda nontoksik guatr görülür. Bir araştırmada hastaların %30'unda serum tirootropin düzeyinde artış görülmele birlikte bunların yalnız %2'sinde klinik olarak hipotroidi saptanmıştır. Gelişen Hipotroidi lityum dozunu azaltmakla geriler, gerekiyorsa doz azaltılmadan troksin ile de tedavi edilebilir. Troid disfonksiyonunun mekanizması kesin olarak aydınlatılmamışsa da bu etkinin adenilat sıklık inhibisyonuna bağlı geliştiği düşünülmektedir (51). Lityumun istenmeyen etkilerinin değerlendirilmesinde karşılaşılan bir güçlük, bu etkilerin sıklığına ait raporların büyük bir değişkenlik göstermesidir. Bu konuda istenmeyen etkilerin sıklığını etkileyebilecek ek ilaç kullanımı, afektif bir episodun semptomatolojisi, somatik hastalıklar, nörotik semptomatoloji, serum lityum düzeyi, yaş yada cinsiyet gibi diğer faktörlerinde dikkate alındığı geniş klinik araştırmalara gereksinim vardır.

LİTYUM PREPARATLARI:

DEMALİT (MULDA) KAP.150 mg lityum karbonat (60 kapsül).

LİKARNAT(Liba) tab.300 mg lityum karbonat (100 tablet).

LİTHÜRİL (Kocak) kap.300 mg lityum karbonat (50 ve 100) kapsül.

LİTİNAT (Yurtöğlü) kap.300 mg lityum karbonat (100) kapsül.

KAYNAKLAR

1. Gerbino L.Oleshansky M.Gershon S.(1978) Clinical use and mode of action of lithium. Lipton M.A.Di Mascio A.

- Killam K. eds. *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven Press, New York, s. 1261.
2. Jefferson J.W., Greist Jm.H. (1977) *Primer of lithium therapy*: Williams and Wilkins Comp. Baltimore, s.9.
 3. Schou M. (1957) *Biology and pharmacology of lithium ion*. *Pharmacol Rev* 9:17-58.
 4. Schou M. (1976) *Pharmacology of lithium*. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 16: 231-243.
 5. Pandey G.N., Davis J.M. (1980) *Biology of the lithium ion*. *Adv Exp Med Biol* 127: 15-59.
 6. Bunney W.E., Garland-Bunney B.L. (1987) *Mechanisms of action of lithium in affective illness: Basic and clinical implications*. Meltzer H.Y. eds. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Raven Press, New York, s. 553- 565.
 7. Sxann A.C., Secunde S.K., Katz M.M., Koslow S.H., Maas J.W., Chang S., Robins E. (1986) *Lithium treatment of mania: Clinical characteristics, specificity of symptom change, and outcome*. *Psychiatry Res* 18: 127-141.
 8. Frost R.E., Messiha F.S. (1983) *Clinical uses of lithium salts*. *Brain Res Bull* 11:219-231.
 9. Cohens M.R., Niska W.R. (1980) *Llocalized right cerebral hemisphere dysfunction and recurrent mania*. *Am J Psychiatry* 135:847-858.
 10. Jann M.W., Bitar A.H., Pao A. (1982) *Lithium prophylaxis of tricyclic antidepressant-induced mania in bipolar patients*. *Am J Psychiatry* 139:683-684.
 11. Prien R.F., Klett C.J., Coffey E.M. (1974) *Lithium prophylaxis in recurrent affective illness*. *Am J Psychiatry* 131: 198.
 12. Schou M. (1968) *Special review: Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis*. *JPsychiatry Res* 6:67-95.
 13. Tupin J. (1960) *The use of lithium for manic-depressiv psychosis*. *Hosp Comm Psychiatry* 21: 73-80.
 14. Ahlfors U.G., Bastrup P.C., Dencker S.J., Elgen K. (1981) *Flupenthixol decaonant in recurrent manic depressive illness: A comparison with lithium*. *Acta Psychiatr Scand* 64: 226- 237.
 15. Braccini T.C., Coat C., Lavagna J., Myguel M. Darcourt G. (1981) *Neurological tolerance of lithium-psycotrphic drug association*. 7: 29-43.
 16. Carman J.S., Bigellow L.B., Wyatt R.J. (1981) *Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizo-affective patients* *Jk Clin Psychiatr* 42:124-128.
 17. Goldney R.D., Spence N.D. (1986) *Safety of the combination of lithium and neuroleptic drugs*. *Am J Psychiatry* 143:882-884.
 18. Bennie E.H. (1978) *Lithium in the management of acute depressive illness*. Johnson F.N., Johnson S. eds. *Lithium in medical practice*. University Park Press, Baltimore, s.41-46.
 19. Chernica D.A., Mendels J. (1974) *Longitudinal study of the sleep of hospitalized depressed patients*. *Biol Psychiatry* 9: 117-123.
 20. Paykel E.S. (1979) *Management of acute depression*. Paykel E.S. eds. *Psychopharmacology of affective disorders*. Oxford University Press, Oxford, s. 235-247.
 21. Prien R.F., Coffey E.M., Klett J. (1972) *A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of excited schizoaffectives*. *Arch Gen Psychiatry* 27:182-189
 22. Watanabe S., Ishino H. (1980) *Special cases of affective disorder and their treatment with lithium*. Johnson F.N. eds. *Handbook of lithium therapy*. MTP Press, Lancaster s.36-46.
 23. KLine N.S., Wren J.C., Cooper T.B., Varga E., Canal O. (1974) *Evaluation of lithium therapy in chronic and periodic alcoholism*. *Am J Med Sci* 268: 1522.
 24. Merry J.C., Reynolds M., Bailey J., Coppen A. (1976) *Prophylactic treatment of alcoholism by lithium carbonate: A controlled study*. *Lancet* 1: 481-482.
 25. Sellers E.M. (1974) *Lithium treatment of alcoholic withdrawal*. *Clin Pharm Ther* 15:218-219.
 26. Dalen P. (1973) *Lithium therapy in Huntington's Chorea and tardive dyskinesia*. *Lancet* 1:107-108.
 27. Messiha F., Erickson H.N. Gogin J.E. (1976) *Lithium carbonate in Gilles de la Tourette's disease*. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 15: 609-612.
 28. Lutz E.G. (1974) *Lithium carbonate for meniere's Disease*. *J Med Soc NJ* 17:502.
 29. Eroğlu L., Atamar-Şimşek Ş. (1980) *Effect of lithium on stress-induced changes in the brain levels of monoamines in rats*. *Arzncim Forsch* 30 2115-2117.
 30. Eroğlu L., Binyıldız P., Atamer Ş. (1980) *Lithium induced changes in the brain levels of free amino acids in stress-exposed rats*. *Psychopharmacology* 70:187-189.
 31. Ramsey T.A., Prazer A., Mendels J., Dyson W.L. (1979) *The erythrocyte lithium/plasma lithium ratio in patient with primary affective disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 36:457-461.
 32. Prazer A., Mendels J., Brunswick D., London J., Pring M., Ramsey A., Rybakowsky. (1978) J. (1978) *Erythrocyte concentrations of the lithium ion: Clinical correlates and mechanisms of action*. *Am J psychiatry* 135:1065,1069.
 33. Eroğlu L., Tekel Y., Baykara S., Kcyer-Uysal M. (1982) *The effects of diazepam and lithium on the serotonin metabolism in stress-exposed rats*. *First congress of the European Section of ISRA, Strasbourg*, 8:195-197.
 34. Price L.H., Dennis S.C., Pedro L.D., George R.H. (1989) *Lithium treatment and serotoninergic function*. *Arch GEN Psychiatry* 46: 13-19.
 35. Eroğlu L. (1982) *Lityumun sıçan beyninin çeşitli bölgelerinde noradrenalin, dopamin ve homovanilik asit düzeylerine etkisi*. Profesör Takdim Tezi.
 36. Eroğlu L., Hızal A., Koyuncuoğlu H. (1981) *The effect of long term concurrent administration of chlorpromazine and lithium on the striatal and frontal cortical dopamine metabolism in rats*. *Psychopharmacology* 73:84-86.
 37. Burns G., Herz A., Nikolarişis E. (1990) *Stimulation of opioid peptide release by lithium is mediated by opioid autoreceptor: Evidence from a combined in vitro, ex vivo study*. *Neuroscience* 36:691-696.

38. Geisler A., Klysner R. (1978) Influence of lithium on dopamine-stimulated adenylyl cyclase activity in rat brain. *Life Sci* 23:635-636.
39. Avisser S.S. Schreiber G., Danon A., Belmaker R.H. (1988) Lithium effects on cyclic AMP and phosphatidylinositol metabolism may promote adrenergic-cholinergic balance. Birch N.J. eds. *Lithium: Inorganic pharmacology and psychiatric use*. IRL Press, Oxford, s.213-215.
40. Shears S.B. Lithium and inositol lipid turnover. (1988) Birch N.J. eds. *Lithium: Inorganic pharmacology and psychiatric use*. IRL Press, Oxford, s. 201-2204.
41. Ragan C.I., Gee N., Jackson R., Reid G. (1988) The inhibition by lithium of inositol u(1,4) bisphosphate metabolism. Birch N.J. eds. *Lithium: Inorganic pharmacology and psychiatric use*. IRL Press, Oxford. s.205-207.
42. Kersten L., Fleck C., Braunlich He.I (1983) Evidence for an intestinal lithium excretion in rats. *Sphurenentseminarsymposium*, KMU Leipzig.
43. Henning C.H., Forth W. (1982) The excretion of thallium ions into the gastrointestinal tract in situ of rats. *Arch Toxicol* 49:158.
44. Schou M. (1986) Lithium treatment: A refresher course. *Brit J Psychiatr* 149:541-5437.
45. Møllerup E.T., Plenge P., Rafaelsen O. (1987) Renal and other controversial adverse effects of lithium. Meltzer H.Y. eds. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Raven Press, New York. s. 1443-1445.
46. Schou M. (1988) Serum lithium monitoring of prophylactic treatment. *Clin Pharmacokinetics* 15: 283-286.
47. Vestergaard P., Amdisen A., Schou M. (1980) Clinically significant side effects of lithium treatment. *Acta Psychiat Scand* 62:193-200.
48. King J.R. (1988) Review of significant side effects. Birch N.J. eds. *Lithium: Inorganic pharmacology and psychiatric use*. IRL Press, Oxford, s.15-18.
49. Chernik D.A., Cochrane Cl., Mendels KJ (1974) Effects of lithium carbonate on sleep. *J Psychiat Res* 10:133-146.
50. Glue P.W. (1978) Selective effect of lithium on cognitive performance in man. *Psychopharmacology* 91:109-111.
- Simard Ma., Gumbiner B., Lee A., Lewis H., Norman D. (1989) Lithium carbonate intoxication: A case report and review of the literature. *Arch Int Med* 149: 36-45.