

LİTYUM, KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ ve LİPİT PEROKSİDASYON

L.Kabasakal - M.Keyer-Uysal

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

ÖZET

Lityum klorür tek başına veya kalsiyum antagonistleri ile birlikte uygulanması ile, farelerin beyin lipit peroksit ve glutatyon düzeyleri üzerine etkisi araştırıldı. Nifedipin ve Diltiazem tek başına uygulandıklarında beyin lipit peroksit düzeylerini değiştirmediği buna karşılık lityum klorür ile birlikte uygulandıklarında lityum klorür ile uyarılan beyin lipit peroksidasyonunu engelledikleri saptandı.

SUMMARY

The effect of lithium chloride and calcium antagonists (nifedipine and diltiazem) on brain lipid peroxide and glutathione levels were investigated in mice when they are administered separately or together. When nifedipine and diltiazem were administered separately brain lipid peroxide levels did not change, but nifedipine and diltiazem administration together with lithium chloride led to a significant decrease in the brain lipid peroxidation stimulated by lithium chloride.

GİRİş

Lityum manik-depresif hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (1). Ancak uzun süreli lityum tedavisinin bazı nörotoksik etkiler oluşturduğu bilinmektedir (2-3). Lityumun gerek in vitro (4-5) gerekse in vivo (6) olarak beyinde lipit peroksidasyonunu uyardığı ve bu uyarının lityumun nörotoksik etkisinden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (4-6).

Lityumun ilaç olarak kullanılmaya başlanması ile manik depresif hastalıkların tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak lityumun tedavi indeksinin darlığı nedeniyle lityuma alternatif ilaçlar aranmıştır. Son yıllarda bu ilaçlar arasında en fazla dikkat çekenler kalsiyum antagonistleri olup, bunlarında manik-depresif hastalıklarda lityum kadar etkin oldukları bildirilmiştir (7-8). Öte yandan kalsiyum antagonistlerinin in vitro antioksidan etkiye sahip oldukları ileri sürülmektedir (9-10). Ancak bunların lipit peroksidasyonu ve antioksidan sistem üzerine in vivo etkileri açıklık kazanmamıştır.

Daha önce yaptığımız bir çalışmada lityumun farelerin beyin homojenatlarında lipit peroksidasyonunu uyardığını saptadık (6). Bu çalışmamızda ise kalsiyum antagonistlerinden nifedipin ve diltiazemin çeşitli dozlarının lityum ile uyarılmış beyin lipit peroksidasyonu üzerine etkilerini araştırmak istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 25 g olan Balb/C fareler kullanıldı. Akut uygulama için hayvanlar her grupta altı hayvan olacak şekilde oniki gruba ayrıldılar hayvanlara, lityum klorür, diltiazem, nifedipin ve E vitamini uygulamaları i.p. olarak aşağıdaki protokolda belirtildiği gibi yapıldı. Lityum klorür ve kalsiyum antagonistleri hayvanlara aynı anda injekte edildi ve hayvanlar ilaç uygulamasından iki saat sonra dekapite edilerek öldürüldüler.

| | NaCl %0.9 | LiCl 4mmol/kg | Diltiazem (D) | Nifedipin (N) | Vit-E 100mg/kg |
|---------|--------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| GRUP-1 | + | - | - | - | - |
| GRUP-2 | - | + | - | - | - |
| GRUP-3 | - | - | 15mg/kg | - | - |
| GRUP-4 | - | - | - | 5mg/kg | - |
| GRUP-5 | - | + | 5mg/kg | - | - |
| GRUP-6 | - | + | 15mg/kg | - | - |
| GRUP-7 | - | + | - | 0,25mg/kg | - |
| GRUP-8 | - | + | - | 0,5mg/kg | - |
| GRUP-9 | - | + | - | 2,5mg/kg | - |
| GRUP-10 | - | + | + | 5mg/kg | - |
| GRUP-11 | - | - | - | - | + |
| GRUP-12 | - | + | - | - | + |

Kronik uygulama için günde 2 mmol/kg lityum klorür ve 0,25 mg/kg nifedipin 10 gün süre ile i.p. olarak deney hayvanlarına verildi. Hayvanlar son enjeksiyondan 2 saat sonra dekapite edildi. Öldürülen hayvanların beyinleri hızla çıkartıldı, damar ve meninkşlerinden temizlendi. Soğuk serum fizyolojik ile iki kez yıkandı ve buz içinde saklandı. Daha sonra soğutulmuş 0,15 M KCL ile % 10'luk beyin homojenatı (W/V) hazırlandı. Lipit peroksit düzeyleri lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan malondialdehit düzeyleri tiyobarbitirik asit ile oluşturduğu kompleksin rengi spektrofotometrik olarak ölçüldü (11).

Sonuçlar nmol MDA/g doku olarak tanımlandı.

Glutasyon düzeyleri beyin homojenatlarındaki serbest sülfidril gruplarının Ellman ayracı (5, 5'-Ditiyobis-2-Nitrobenzoik asit) ile oluşturduğu renk spektrofotometrik olarak belirlendi (12). Sonuçlar umol/g doku olarak tanımlandı.

TABLO-1. LiCl tek başına ve kalsiyum antagonistleri ile birlikte uygulamasından 2saat sonra farelerin beyin homojenatlarında lipit peroksit ve glutasyon düzeyleri. (Ortalama[±]SD)

| N=6 | LİPİT PEROKSİT (nmol MDA/g doku) | GLUTATYON (umol/g doku) |
|-------------------------------|--|----------------------------|
| KONTROL | 348.8 [±] 21.7 ^a | 1.95 [±] 0.18 |
| LiCl | 453.8 [±] 26.6 ^{***} | 1.80 [±] 0.15 |
| LiCl+Diltiazem (15mg/kg) | 360.9 [±] 13.5 ^a | 1.90 [±] 0.14 |
| LiCl+Diltiazem (5mg/kg) | 390.5 [±] 12.1 ^{**†,b} | 1.87 [±] 0.13 |
| LiCl+Nifedipin (0.25mg/kg) | 364.3 [±] 16.8 ^a | 1.96 [±] 0.15 |
| LiCl+Nifedipin (0.5mg/kg) | 364.8 [±] 12.6 ^a | 1.96 [±] 0.14 |
| LiCl+Nifedipin (2.5mg/kg) | 374.6 [±] 14.5 ^a | 1.96 [±] 0.14 |
| LiCl+Nifedipin (5mg/kg) | 376.2 [±] 15.9 ^a | 1.82 [±] 0.13 |
| LiCl+Vit-E | 331.1 [±] 14.8 ^a | 1.99 [±] 0.16 |

** p<0.01; *** p<0.001 (Kontrol değerlerigöre)

^a p<0.001 ^b p<0.01 (LiCl değerlere göre)

& Diltiazem(15mg/kg), Nifedipin(5mg/kg), Vit-E(100mg/kg) uygulamasıyla elde edilen sonuçlar, kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık göstermediğinden tabloda gösterilmediler.

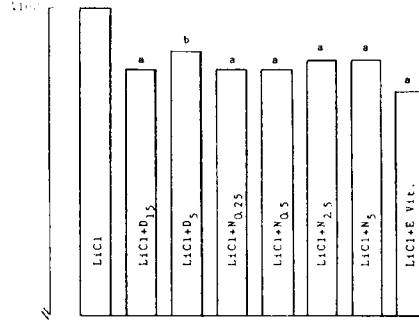
TABLO-2. Kronik olarak LiCl (2mmol/kg) tek başına ve Nifedipin (0.25mg/kg) ile birlikte(10gün) uygulamasından sonra farelerin beyin homojenatlarında lipit peroksit ve glutasyon düzeyleri.(Ortalama[±]SD).

| N=8 | LİPİT PEROKSİT (nmol MDA/g doku) | GLUTATYON (umol/g doku) |
|----------------|--|----------------------------|
| KONTROL | 347.7 [±] 17.7 | 1.97 [±] 0.15 |
| LiCl | 456.9 [±] 22.6 ^{***} | 1.82 [±] 0.13 |
| LiCl+Nifedipin | 333.8 [±] 16.0 ^a | 2.07 [±] 0.15 |

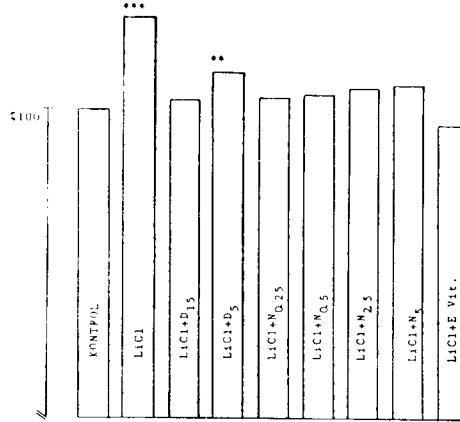
*** p<0.001 (Kontrol değerlere göre)

^a p<0.001 (LiCl değerlerine göre)

ŞEKİL-1. LiCl tek başına ve kalsiyum antagonistleri ile birlikte uygulamasından sonra farelerin beyin homojenatlarındaki beyin lipid peroksit düzeylerindeki % değişiklikler. (Kontrol %100 kabul edilmiştir.)



ŞEKİL-2. LiCl tek başına ve kalsiyum antagonistleri ile birlikte uygulamasından sonra farelerin beyin homojenatlarındaki beyin lipid peroksit düzeylerindeki % değişiklikler. (Kontrol %100 kabul edilmiştir.)



SONUÇ ve TARTIŞMA

Bulgularımızdan da anlaşıldığı gibi gerek akut olarak uygulanan yüksek doz lityum klorürün (4 mmol/kg) gerekse tedavi dozunda kronik uygulanan lityum klorürün (2mmol/kg) lipid peroksidasyonunu uyardığı görülmektedir. Öte yandan tek başına uygulanan nifedipin, diltiazem ve E vitamini lipid peroksidasyonunun üzerine bir etkisi görülmemesine karşın, lityumla uyarılmış lipid peroksidasyonunun baskılayıcı etki gösterdikleri görülmektedir. Özellikle diltiazem ve nifedipinin bilinen en güçlü antioksidan faktör olan E vitamini kadar olmasa bile ona yakın önleyici etki göstermesi in vitro çalışmalar ile paralellik göstermektedir (9-10). Ayrıca kalp kası üzerine yan etkisi en az olan kalsiyum antagonistlerinden nifedipinin 0,25 mg/kg gibi tedavi dozlarında kronik uygulamada lipid peroksidasyonunu önleyici etki göstermesi son derece ilginç gözükmektedir. Uzun süre lityum kullanan kişilerde lityumun nifedipin ile uyarılan lipid peroksidasyonunu baskılayıcı rol oynaması nedeniyle lityumun beyin üzerindeki toksik etkisini önleyici olabilir düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1 . Janicak PG, Davis JM. Clinical usage of lithium in mania. In: Burrows GD, Norman TR, davies B, eds. Antimanic, anticonvulsant and other drugs in psychiatry. Amsterdam: Elsevier, 1987: 21-34.
- 2 . Evans DI, gerner BW, Hill C. neurotoxicity at therapeutic lithium levels. Amer J Psychiat. 136: 1481-1482.
- 3 . Cohen WJ, Cohen NH. Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. JAMA. 1974: 230: 1283-1287.
- 4 . Sawas Ah, Gilbert JC. Lipid peroxidation as a possible mechanism for the neurotoxic and nephrotoxic effects

of a combination of lithium carbonate and haloperidol. Arch Int Pharmacodyn. 1985: 276: 301-312.

5 . Sawas AH, Gilbert JC, Watson ME. Effects of lithium salts on lipid peroxidation activity of synaptosomes and kidney homogenates. Arch Int Pharmacodyn. 1986: 281: 192-197.

6 . Keyer-Uysal M, Ayça B. Effect of acute lithium carbonate administration on brain lipid peroxide levels in mice. Med Sci Res.1989: 17:219.

7 . Giannini AJ, Houser WL, Loiselle RH, giannini MC, Price WA. Antimanic effects of verapamil. Am J Psychiatry. 1984: 141: (1602-1603).

8 Dubovsky SL, Franks RD, Allen S, Murphy J. Calcium antagonists in mania: A double-blind study of verapamil. Psychiatry Res. 1986: 18: 309-320.

9 . Shridi F, Robak J. The influence of calcium channel blockers on superoxide anions. Pharmacol Res Commun. 1988: 20: 13-21.

10 . Ondrias K, Misik V, Gergel D, Stasko A.Lipid peroxidation of phosphatidylcholine liposomes depressed by the calcium channel blockers nifedipine and verapamil and by the antiarrhythmic-antihypoxic drug stobadine. Biochim Biophys Acta. 1989: 1003: 238-245.

11 . Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem. 1979: 95: 351-358.

12 Ellman GL. Tissue sulphhydryl groups. Arch Biochem Biophys. 1959: 82: 70-77.