

LİTYUM Klorür ve Diltiazem'in Sıçanlarda Bazı Davranış Parametrelerine ve Serum Sodyum, Potasyum, Kalsiyum Düzeylerine Etkileri

Göksel Şener, Şükran Atamer- Şimşek, M.Emin Ceylan(*)

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

(*) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

ÖZET

Çalışmamızda lityum klorür ve diltiazem'in tek başına ve birlikte kullanımlarının sıçanlarda bazı davranış parametrelerine ve serum sodyum, potasyum, kalsiyum düzeylerine etkileri araştırıldı. Bu amaçla Wistar Albino türü 36 adet sıçan kullanıldı. Gruplara serum fizyolojik (i.p.), lityum klorür(2mmol/kg,i.p.), diltiazem (1.3mg/kg,s.o.) ve lityum klorür+diltiazem enjeksiyonları yapıldı. Lityum grubu serum kalsiyum değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterirken ($p<0.05$), lityum ve diltiazem gruplarında eksplorasyon testine ait delik koklama sayıları anlamlı olarak artmış ($p<0.05$, $p<0.01$), ve yine her iki grupta mental depresyon testine ait immobilitenin anlamlı olarak azalmış olduğu ($p<0.01$, $p<0.05$) bulunmuştur.

Çalışmamızda incelenen davranış parametrelerinde lityumun stres uygulanmış sıçanlarda antidepresan etkiyi anımsatır nitelikte etkileri görüldü. Benzer şekilde diltiazem'in de tek başına uygulanımında gösterdiği lityum benzeri etkiye ilişkin bulgumuz lityuma alternatif drog olarak düşünülen kalsiyum antagonistlerinden diltiazem'in de bu alandan denenebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lityum, Diltiazem, Psikofarmakolojik Etkiler.

SUMMARY

In this study we investigated the effects of diltiazem alone or in combination with lithium on some behavioral parameters and serum sodium potassium and calcium levels in rats. 36 Wistar Albino rats were divided into 4 groups and treated as follows, Control group (saline,i.p.) lithium group (lithium chloride 2 mEq/kg,i.p.), diltiazem group (diltiazem hydrochloride,1.3 mg/kg s.c.) and lithium+diltiazem group (lithium chloride+ diltiazem hydrochloride respectively).

It has been found that in lithium group only calcium levels were significantly higher than control group. While no changes were seen in the remaining groups ion levels. And in the lithium and diltiazem groups scores for the hole smelling in exploration test were significantly higher than control group. However in the both groups the immobility, mental depression test showed a significantly decrease over the control group.

It has been concluded that since diltiazem has some similar effects of lithium on nonstressed rats, these effects of diltiazem must also examine in stress applied animals.

Key Words: Lithium , Diltiazem, Psychopharmacologic Effects.

GİRİŞ

Lityumun bipolar depresyonda güçlü terapötik etkinliği yanında bazı yan etkilerin de görülmesi nedeniyle bu alanda yeni alternatifler aranmaktadır. Bu amaçla gerek hipokalseminin iritabilite, anksiyete, deliryum, psikoz ve mani benzeri davranışlara neden olabileceğinin gösterilmesi ve gerekse hücre içi ve hücre dışı kalsiyum dengesindeki değişikliklerin emosyonel ve psikiyatrik bozuklukların patojenezinde rolü olabileceği düşüncesiyle kalsiyum antagonistlerinin de bir alternatif olarak deneildiğini görmekteyiz(4,5,6,7).

Afektif bozukluklarda intrasellüller kalsiyum iyonunun önemli rolleri, lityum ve kalsiyum antagonistlerinin hücre içine kalsiyum girişini önleyici etkileri ve yine lityum ve kalsiyum antagonistlerinin bazı benzer etkileri olduğunun gösterilmesi bu grup drogların bazı psikiyatrik hastalıklarda yararlı olabileceğini düşünülmüştür(8,9,10,11). Ve bu amaçla kalsiyum antagonistlerinin mani,depresyon , şizofreni, tardif diskinezi,tardif distoni ve Tourette Sendromu gibi olguların tedavisinde denendiği, ancak başarısına dair tartışmalı sonuçların bildirildiğini görmekteyiz(12,13,14,15,16).

GEREK VE YÖNTEM

Çalışmamızda Wistar Albino türü 36 adet sıçan kullanıldı. Gruplar,kontrol(K), lityum klorür (L), diltiazem(D) ve lityum klorür +diltiazem(LD) olarak belirlendi. K grubuna serum fizyolojik(% 0,9 NaCl, i.p.), L grubuna lityum klorür (Merck, 2mmol /kg, i.p.), D grubuna diltiazem hidroklorür (Mustafa Nevzat İlaç Sanayi,1.3mg/kg,s.c.)uygulandı LD grubuna ise L ve D gruplarındaki uygulama kombine olarak yapıldı. 14 gün süren drog uygulanımını takiben sıçanlara eksplorasyon ve mental depresyon testleri yapıldı(17,18,19,20).

Davranış testlerinden sonra sıçanlardan eter anestezi altında kalpten kan örnekleri alındı ve ayrılan serumlar tayinleri yapıldı kadar derin soğutucuda bekletildi.

Serum sodyum, potasyum, lityum düzeyleri DR. LANGE M 7D alev fotometresi ile tayin edildi. Serum kalsiyum tayini ise Total Calcium Gromatest kiti ile spektrofotometrik olarak yapıldı.

Davranış testlerine ait nonparametrik bulgular "Mann-Whitney U testi" ile, iyon değerlerine ait bulgular ise "Student-t testi" ile istatistiki olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde, L grubunda sadece serum kalsiyum değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı ($p < 0.05$), sodyum ve potasyum değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Diğer gruplarda ise gerek serum kalsiyum, gerekse sodyum ve potasyum değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir değişim göstermediği saptandı (Tablo 1).

L ve D gruplarında ekspolasyon testinde koklanan delik sayısı kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterirken ($p < 0.05$, $p < 0.01$), buna paralel olarak mental depresyon testinde L ve D gruplarında immobilitenin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı ($p < 0.01$, $p < 0.05$) bulundu (Tablo 2).

LD grubuna ait sodyum, Potasyum, lityum ve kalsiyum değerleri L grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 3).

Tablo 1: Drog uygulanan grupların iyon değerlerinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması

Gruplar n=9	İyonlar		
	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺
K	153.22 ± 5.19	4.82 ± 0.53	9.2 ± 0.44
L	155.11 ± 8.02 p=0.5801	4.72 ± 0.87 p=0.7947	9.81 ± 0.67 p=0.0428 *
D	150.88 ± 5.94 p=0.4644	5.0 ± 0.35 p=0.4418	9.73 ± 0.23 p=0.1743
LD	156.11 ± 7.40 p=0.2705	4.91 ± 0.43 p=0.5964	9.40 ± 0.50 p=0.4560

* : $p < 0.05$

Tablo 2: Drog uygulanan grupların davranış testlerine ait değerlerin kontrol grubunu göre karşılaştırılması

Gruplar n=9	Davranış Testi	
	Ekspolasyon (delik sayısı)	Mental Depresyon (immobilite,sn)
K	8.55 ± 4.03	162.33 ± 47.94
L	17 ± 7.41 U:13.5 *	102.44 ± 40.18 U:11.5 **
D	25.44 ± 8.51 U:0 **	110.77 ± 39.07 U:17 *
LD	10.11 ± 6.41 U:36	160 ± 25.73 U:36

* : $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

Tablo 3: LD grubu iyon değerlerinin L grubuna göre karşılaştırılması

Gruplar n=9	İyonlar			
	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Ca ⁺⁺ (mg/dl)	Li ⁺ (mEq/l)
L	155.11 ± 8.02	4.72 ± 0.87	9.66 ± 0.67	1.13 ± 0.37
LD	156.11 ± 7.40 p=0.8167	4.91 ± 0.43 p=0.5865	9.40 ± 0.50 p=0.1795	0.99 ± 0.17 p=0.3842

TARTIŞMA

Pkikiyatrik bozuklukların deney hayvanlarında gerçek modellerinin oluşturulması oldukça güçtür. Ancak günümüzde deney hayvanlarında ekspolasyon ve mental depresyon testlerinin depresyonun değerlendirilmesinde güvenilir birer davranış testleri olduğu bilinmektedir(21,22).

Gerçekten de ruhsal durumun ve onun yansıttığı davranışların açıklanabilmesi ve değerlendirilebilmesi, klinik psiki-

yatride büyük sorunlar yaratmakta ve sürekli olarak yeni testler oluşturulmakta ya da mevcutları geliştirilmektedir. Deney hayvanlarında geliştirilmiş olan eksplorasyon ve mental depresyon testleri de bu amaçla ortaya çıkarılmış ve bu alanda anlamlı bir güvenilirlik kazanmıştır. Hayvanlarda depresyon ölçümünde kullanılan mental depresyon testinin bir sağlaması olan eksplorasyon testi ise hayvanların çevreye ilgisini belirlemektedir. (23,24).

Çalışmamızda kontrol grubuna göre L ve D gruplarında gerek lityumun gerek diltiazemin mental depresyon testinde immobiliteyi azaltması, eksplorasyon testinde ise her iki drogun çevreye ilgiyi artırması, lityum gibi diltiazeminde anti-depresan benzeri etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Lityum ve diltiazemin tek başlarına normal deney hayvanlarında hareketsizliği azaltıp çevreye ilgiyi artırdığı bulgularından hareketle kombine kullanımlarında eksploratif davranışlardaki artışın ve immobilitedeki azalmanın daha belirgin olması beklenirdi. Ancak literatürde diltiazemin anti-depresan etkilerine ilişkin bilginin yokluğu bu konuda yorum yapmamızı güçleştirmektedir. Fakat sonuçlarımıza göre bu iki drogun kombine kullanımlarında bir etkileşim olduğu düşünülmektedir.

Lityum ve diltiazemin davranış parametrelerine etkileri yanında, serum sodyum, potasyum, kalsiyum iyonları üzerine etkilerine ait bulgularımızı değerlendirdiğimizde sadece L grubunda serum kalsiyum değerlerinde anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır. Diğer grupların iyon değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır. Bu da bu iki drogun çalışmamızda incelenen davranış parametreleri üzerine etkilerini farklı mekanizmalar aracılığı ile ya da bu iyonların intraselüler fazlarında oluşabilecek değişimler aracılığı ile gösterebileceğini düşündürmektedir.

Lityumun serum kalsiyum düzeylerini artırıcı etkisi literatür bulguları ile paralellik göstermektedir. Ancak lityumun anti-depresan etki mekanizmasının henüz tam açıklık kazanmaması nedeniyle serum kalsiyum düzeylerindeki bu artışın, lityumun terapötik etkilerindeki payı tartışmalıdır. Bu açıdan esas olarak etkisini hücre içi kalsiyum düzeyindeki değişiklikler ile oluşturan diltiazemin bu etkisinin serum kalsiyum düzeylerine yansımaması şaşırtıcı gelmemektedir.

Serum lityum düzeylerini incelediğimizde L grubunda terapötik düzeylere ulaşıldığı ancak LD grubunda ise lityum düzeylerinde anlamsız bir düşüş olduğu görülmüştür. Bu bulgumuz kalsiyum antagonistlerinden verapamilin lityum ile birlikte kullanımlarında serum lityum düzeylerinde düşüş bildiren bulguları anımsatmaktadır (25). Buna karşın kalsiyum antagonistlerinden diltiazeminde deney hayvanlarında mental depresyon ve eksplorasyon testlerinde lityum benzeri etkileri gözlenmiştir. Ve bu da mani tedavisinde etkinliği benimsenen verapamilin depresyonda etkisinin henüz tartışmalı olması nedeniyle (5,10), bu kez depresif olgulardan diltiazemin lityuma alternatif bir drog olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak bu çalışmanın normal koşullardaki, herhangi bir stres uygulanmamış hayvanlarda yapılmış olması nedeniyle ortaya çıkan sonuçları "mutlak bir anti-depresan etki" olarak yorumlayamayız. Bu nedenle çalışmamızda gözlenen etkilerin stres uygulanan deney hayvanlarında da incelenmesi uygun olacaktır.

Bipolar hastalıkların oluşum mekanizması ve tedavisinde kullanılan drogların etki mekanizmalarının kesinlik kazanmamış olması nedeniyle bu hastalıkların radikal tedavisine henüz ulaşılamamıştır. Bu nedenle yeni alternatifler aranması güncelliğini korumaktadır. Bu amaçla, verapamilin manide başarılı olduğunu bildiren çalışmalar da göz önüne alınarak, yapılan bu çalışmada diltiazemin de bu alanda deney hayvanlarında çeşitli psikiyatrik modellerde denenmesinin yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Resenbaum, A.H., Maruta, T., Richelsen, E.: Drugs That Alter Meed, Lithium. Proceedings, 54/6:401-407, 1979.
- 2- Lydiard, R.B. and Gelenberg, A.J.: Hazardous and Adverse Effects of Lithium. Ann. Rev. Med., 33 :327-344, 1982.
- 3- Bunney, W.E., Garland-Bunney, B.L.: Mechanisms of Action of Lithium in Affective Illness. Basic and Clinical Implication. Meltzer, H.Y.: Psychopharmacology. Raven Press, New York, 553-564, 1987.
- 4- Stevem, L.D., Ronald, D.F.: Intracellular Calcium İons in Affective Disorders: A Review and an Hypothesis. Biological Psychiatry, 18/7, 1983.
- 5- Giannini, A.J., Heuser, W.L., Leiselle, R.H., Ginnini, M.C.I, Price, W.A.: Antimanic Effects of Verapamil. Amb.J. Psychiatry, 141/12:1602-1603, 1984.
- 6- Meltzer, H.L.: Lithium Mechanisms in Bipolar illness and Altered Intracellular Calcium Functins. Bile. Psychiatry, 21491-510, 1986.
- 7- Bewden, C., Huang, L.G., Javers, M.I A., Johnson, J.M., Seleshi, E., Mc Intyre, K., Contreras, S., Maas, J.W.: Calcium Function in Affective Disorders and Healthy Centrels. Biol. Psychiatry, 23:367-376, 1988.
- 8- Cubitt, T.: Lithium and Thyrotoxicosis. Lancet, I:1248, 1976.
- 9- Bunney-W.E.G'arlan, B.L.: Lithium and Its Possible Modes Of Action. I PEst, M.: Neurobiology of Mood Disorders. Williams Comp. London, 731-743, 1983.
- 10- Heschl, C.: Verapamil For Depression?. Am.J. Psychiatry, 140/8:100, 1983.
- 11- Heschl, C., Kezeny, J.: Verapamil in Affective Disorders: A Controlled, Double-Blind Study. Biol. Psychiatry, 25:128-140, 1980.
- 12- Goldstein, J.A.: Nifedipine Treatment of Tourette's Syndrome. J.Clin Psychiatry, 45/8:360-361, 1984.
- 13- Giannini, A.J., Leiselle, R.H., Price, W.A., Giannini, M.C.: Comparison of Antimanic Efficacy of Clonidine and Verapamil. Ö. Clin. Pharmacol., 25:307-308, 1985.
- 14- Goldstein, J.A.: Calcium Channel Blockers in the Treatment of Panic Disorder. J. Clin. Psychiatry, 46-12:546, 1985.
- 15- Dubovsky, S.L., Franks, R.D., Allen, S., Murphy, J.: Calcium Antagonists in Mania: A Double- Blind Study of Verapamil. Psychiatry Research, 18:309-320, 1986.

- 16- Falk,V.E., Vejjck, J.D., Gelenberg,A.J.- Diltiazem For Tardive Dyskinesia and Tardive Distonia. The lancet, 9:814-825, 1988.
- 17- Beryne, De. E., Koenig,L.D.V. and Hirota,T.: NoveltyArousal and the Reinforcement of Divers Eksplorasyon in he Rat. J.Comp.Physiel. Payche. 62:222-226, 1966.
- 18-File,,S., Wardill,A.G.:Validity of Head Dipping as a Measure of Exploration in a Modified Hole-Board.Psychopharmacology,44:53-59,1977.
- 19-Porselt,R.D.,Le Pichon M., Jalfre, M.I:Depression A NewAnimal Model Sensitive to Antidepressant Treatments. Nature,266:730-732,1977.
- 20-Porselt,R.D., AntenG.,Blavet,N., Jalfre,M.:Behavioral dDespair in RAts, a New Nodel Sensitive to Antidepressant Treatments. Eur.J.Pharmacol.51:291-294,1978.
- 21-Çetin,A., Şimşek,Ş., Altuğ,T.,Kuşük,M., Dizdaoğlu,F., Devrim,A.S., Eroğlu,L.:Süregen Lityum Uygulanmasının Sıçanlarda Davranış Gelişimi ve Morfolojik Açılardan İncelenmesi. TÜBİTAK VII.Bil.Kong. (Tıp Arş.Grb.)Ankara,1980.
- 22-Şimşek,Ş., Çetin,A., Altuğ,T., Binyıldız,P., Devrim,A.sa., Eroğlu,L.:Lityumun stres Uygulanmış sıçanlarda Agresyon, Mental Depresyon Testlerine ve Plazma Kortizol Düzeylerine Etkisi:TÜBİTAK Bil.Y., II-21,1980.
- 23-KATZ,R.J., Hersh,S.: Amitryptiline and scopolamin in an Animal Model of Depression. Neurosic. Biobehav. REv., 5:265-271h, 1981.
- 24-Katz,R.J.,Roth,K.A., Carrel,B.J. :Acute and Chronic Stress Effects On Open Field Activity in THE Rath:İmlications for a model of Depression. Neurozci. Biobehav. REv.,5:247-251,1981.
- 25-Giannini,A.J., Taraszewski, R., Leiselle, R.H.: Verapamil and Lithium in Maintenance Therapy of Manic Patients. Clin. Pharmacol.,27:980-982,1987.