

DENEY HAYVANLARINDA LİTYUM TUZLARININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ

Ecz. Nedim İlemen,(*) Dr. Şükran Şimşek.(*)

ÖZET

Çalışmamızda, farelerde lityumun 2 mEq/kg ve 5 mEq/kg dozlarında kan şeker serum kalsiyum, ağırlık ve su tüketimlerine etkileri araştırıldı.

Deneyimizden şu sonuçlar elde edildi:

1- Lityum uygulanan grupların kan şeker düzeyleri kontrole göre anlamlı bir düşüş gösterdi. Kan şeker düzeylerindeki bu düşüş doza bağımlı değildi.

2- Lityum uygulanan grupların su tüketimleri kontrole göre doza bağımlı ve anlamlı bir artış gösterdi.

3- Lityum uygulanan gruplarla kontrol grubu ağırlıkları arasında anlamlı bir değişim olmadığı saptandı.

4- Lityum uygulanan gruplarla, kontrol grubu serum kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı bir değişim olmadığı gözlemlendi.

Lityumun kan şeker düzeyini düşürücü ve doza bağımlı olmadığı düşünülen etkisinin literatürde manik depresyonda yapılan çalışmalarla paralellik göstermemesi çalışmamızın normal deneklerde yapılmış olmasına bağlanabilir. Bu durumda bu bulgumuzun manik depresyonda fizyolojik ve hormonal fonksiyon değişikliği olduğuna dair bulgulara yardımcı olduğu da düşünülebilir. Su tüketiminde literatürle paralel bulgularımız normal deneklerde de lityumun bu aşamada benzer mekanizmayla etkili olabileceğini düşündürmektedir. gerek ağırlık artışı, gerek serum kalsiyum düzeylerine etkisinin farklı sonuçlarda bulunması çalışmamızın normal deneklerde yapılmış olmasına bağlanabilir.

Bu durumda lityumun özellikle kan şeker düzeyine ve bunun yanında diğer parametrelere etkilerine ilişkin bulgularımız ve öne sürülen savların gerek profilakside ve gerekse tedavide kullanımında göz önüne alınmasının yararlı olacağı düşünülmektedir. Bunun yanında normal deneklerde bazı parametreler açısından daha farklı

sonuçlar gözlenmesinin, lityumun özellikle kullanım alanı olan manik depresyonun oluşum mekanizmasını açıklamaya yönelik çalışmalara fikir vermesi açısından önemli olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Lityum, Glukoz Metabolizması, Kalsiyum.

Klin.Psikofarmakol.Bül. 1:3 1991

SUMMARY

In our work, the effects of 2 mEq/kg and 5 mEq/kg dosages of lithium on blood glucose, serum calcium, weight and water consumption was investigated.

We concluded that:

1- In lithium applied groups, blood glucose levels compared to control group show a considerable decline. This decline was not dosage dependent.

2- Lithium applied groups when compared to control group, a meaning-full increase in water consumption was observed due to dosage.

3- There was not important alteration in weight between the control and the lithium applied groups.

4- There was not important alteration between the serum calcium levels of the control and the lithium applied groups.

The absence of correlation between, the literature, claiming the effect of lithium is not dosage dependent and has lowering effect on blood glucose levels in manic depression studies and our work, may be related to the utilization of healthy experimental animals. In this situation, this finding may encourage the findings about the physiological and hormonal changes in manic depression. Our water consumption findings correlate with the literature, in this stage lithium may act in a similar

(*) Farmakolog, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

(**) Farmakoloji Doçenti, Marmara Üniv.Diş Hekimliği Fak.

mechanism in healthy volunteers.

The different results recorded about the weight gain and serum calcium levels may be related to the utilization of healthy experimental animals. In this situation, especially the lithium's lowering effect of blood glucose levels and its other effects on different parameters may be helpful to the researchers trying to explain the manic depression formation mechanism.

Key Words: Lithium, Glucose Metabolism, calcium Bull.Cli.Psychopharmacol. 1:3 1991

Lityumun etki mekanizmasının henüz aydınlatılmamış olması ve birbirinden farklı değişik olgularda da etkili gibi görünmesi bu drogun etkilerinin ve etki mekanizmasının açıklanmasına yönelik pek çok araştırmanın yapılmasına neden olmuştur. Ancak yapılan bu çalışmalarda birbirine benzeyen karşıt ya da çökimsel bulgulara rastlamaktayız. Gerek literatürde farklı sonuçların bulunması gerekse a) lityumun toksit etkilerinin fazlalığı, b) lityum kullanımında mutlaka kan konsantrasyonlarının saptanması ve düzenlenmesi zorunluluğu, gibi nedenlerle lityum tuzlarının tedavide kullanımı gecikmiştir.

Gastrointestinal kanaldan kolaylıkla emilen lityum yaklaşık 1-3 saatte maksimum serum düzeyine erişir, emilimin tamamlanması 8 saat içinde olur (1). Psikiyatride kullanılan pek çok drog proteinlere bağlandığı halde lityum proteine bağlanmadığı gibi, metabolize olmayan bir drogtur. Vücutta değişik organlarda, değişik oranlarda ve hızda dağılım gösterir. Schou (2) sıçanlara İ.V. tek doz lityum klorür uygulandığında maksimum böbrek konsantrasyonuna 15 dakikada, maksimum beyin konsantrasyonuna ise 24 saatte ulaştığını göstermiştir. Spinal sıvıdaki lityum konsantrasyonu plazmadakinin % 30-60'ı, tükürük konsantrasyonu sedumdaikininki iki katı ve tiroid konsantrasyonu da serumdaikininki 2,5-5 kat fazlası olarak bulunmuştur.

TABLO 1- Lityumun Kullanıldığı Bazı Hastalıklar:

Manik-depresyon	Granulositopeni
Depresyon	Menier sendromu
Şizo-afektif hastalıklar	Spazmodik tortikolis
Şizofreni	Tardive disknezi
Agresyon	Parkinson
Alkolizm	Ulseratif kolitis
Emosyonel hastalıklar	Tiroid kanseri
Premenstrual tansiyon	Epilepsi
Mental retardasyon	Organik beyin sendromu
Paranoya	Huntington korea
Katatoni	
Fobi	
Hipertiroidizm	

Lityumun beyindeki dağılımını insanlarda incelemek zordur, hayvanlarda yapılan çalışmalar ise değişik sonuçlar vermektedir. Lityumla tedavi edilen manik iki hastada ölüm sonrası yapılan incelemelerde (3) beyinde hetero-

jen bir dağılım gösterdiği bulunmuştur. Ancak ponsda diğer bölgelerden fazla oranda (yaklaşık 2 katı) bulunmuştur. Sıçanlarda ise en fazla oranda bazal gangliyonlarda olduğu gösterilmiştir (4).

Periyodik cetvelde lityumun kendisinin de üyesi olduğu I A grubu elementlerinden gerek sodyum ve potasyumla gerekse II A grubu elementlerinden kalsiyum ve magnezyumla benzerlikler göstermesi onun iyon süstitiyonunu etkileyerek membran fonksiyonlarını ve geçirgenliğini, hücrel metabolik olayları değiştirebileceğini ortaya koymaktadır (5). Bunney ve Murphy (6) lityumun diğer katyonlarla etkileşebildiği 4 odağın varlığından söz etmektedir. Bu etki yerlerinin:

- 1- Hücre membranında iyon taşıyıcı kanallar,
- 2- Kalsiyum gibi iyonların konsantrasyonlarının değişmesine bağlı olan nörotransmitter salınımının olduğu bölgeler,
- 3- Lokal iyonlara duyarlı olan hücrel proteinlerin bulunduğu alanlar,
- 4- Muhtelif iyonları bağlayan ve taşıyan hücrel taşıyıcıların bulunduğu alanlar,

Literatür bulgularının ışığında lityumun etki mekanizmasının açıklamak üzere ortaya atılan teorileri şu şekilde özetleyebiliriz:

- Lityumun santral sinir sisteminde dopamin ve noradrenalin reseptörlerinde aşırı duyarlılık oluşmasını engellediği ileri sürülmüştür. Kronik nöroleptik uygulaması sonucu deney hayvanlarında beyinde oluşan dopamin aşırı duyarlılığını ve insanda bunun paraleli gibi düşünülen Tardive diskneziyi lityum tedavisi ile önlemek mümkündür.

- Çizgili kasta kolinerjik reseptör turnoverini etkilediği ve denervasyondan sonra bu reseptörlerin sayısındaki artmayı önlediği gösterilmiştir. Aynı durumun beyin dopamin reseptörleri üzerinde de meydana gelmesinin muhtemel olduğu ileri sürülmüştür.

- Adenilat siklazın duyarlılığını azalttığı ve hücrede sikk AMP düzeyinin muhtelif etkenler tarafından yükseltilmesini inhibe ettiği gösterilmiştir. ADH ve TSH etkinliğini azaltması da bu şekilde açıklanmaktadır.

- Lityumun beyinde presinaptik sinir uçlarını etkileyerek dopamin, noradrenalin ve serotoninin sinirsel uyarılara bağlı olarak salınımını azaltabileceği öne sürülmektedir.

- Elektrolit metabolizmasını etkileyerek, nöronların depolarizasyonu sırasında sodyum ile birlikte lityum iyonu da hücre içine girer. Ancak sodyum pompası ile hızlı bir şekilde dışarı atılamaz. Sonuçta hücre içinde birikerek potasyumun yerini aldığı ve sinirde istirahat potansiyelini etkileyerek eksitabilitiyi azalttığı öne sürülmektedir. Ancak nöron düzeyindeki bu elektrolitik etkinin antimanik etkisinin oluşmasında katkısının olup olmadığı bilinmemektedir.

Lityumun insülin ve karbonhidrat metabolizmasına etkileride özellikle diabetli hastalarda veya diabete eğilim gösteren hastalarda kullanımında risk teşkil edeceğinden araştırmacıları bu yönde çalışmaya yöneltmiştir. Gerek diabetli hastaların uzun süre lityum kullanma zorunlulukları, gerekse normal kişilerde lityumun diabetes insipidus yapıtığına ilişkin bulgular (7,8), bu tür araştırmaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Ancak bu güne kadar bu konuda yapılan çalışmalar sonunda kesin bir sonuca varılmış de-

ğildir.

1924'te Weiss (9) lityum tedavisindeki diabetik hastaların glukoz toleranslarında ve vücut ağırlıklarında artış olduğunu, aynı hastalarda üriner glukoz ve keton cisimlerinde bir düşüş olduğunu göstermiştir. Lityumun vücut ağırlığında artışa neden olduğuna ilişkin bulgular oldukça fazla olup, uygunluk göstermektedir (10). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar karbonhidrat metabolizması üzerinde, lityumun etkileyebileceği en az 5 basamağın olduğunu göstermektedir. Lityum kullanımında, lityumun hormonal ve hücresele etkilerinde zamana bağlı bir değişim gözlenmektedir. Mellerup ve Rafaeisen (35) yaptıkları bir çalışmada bifazik etkiyle lityumun başlangıçta serum insülininde bir düşüşe, daha sonra bir artışa neden olduğunu belirtmektedirler. Yapılan bir başka çalışmada lityum tedavisinden önce ve sonra en az iki hafta içerisinde Glukoz Tolerans Testi (GTT) ve İnsülin Tolerans Testi (ITT) uygulanan hastalarda insülin duyarlılığının mani süresince arttığı bulunmuş ve bu duyarlılığın lityum tedavisiyle redüklendiği gösterilmiştir (11). Shopsin ve arkadaşları (12) ise tek doz lityum uygulamasının 30 dakika içinde kan şekeri düzeyinde bir artışa neden olduğunu belirtmektedirler.

Psikiyatrik bir bozukluğu olmayan ve bunun yanında diğer yönlerden de sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada tek gün lityum uygulamasından sonra da glukoz tolerans testinde artış olduğu gösterilmiştir (12). aynı şekilde van der Velde ve Gordon'un yaptığı bir diğer çalışmada lityum kullanan manik-depresif hastalarda da glukoz toleransın arttığı gösterilmiştir (13). Vendsborg ve Prytz'in yaptığı bir çalışmada ise (14) 6 ay süreyle lityum tedavisi gören hastalara i.v. GTT uygulandığında glukoz toleransında belirgin bir değişiklik görülmediği belirtilmektedir. Gordon ve Van der Velde 1974'te (13) yaptıkları çalışmada şizo-afektif ve manik-depresiflerde psikiyatrik bozukluk farklılığında, lityumun GTT'ini de farklı etkilediğini öne sürmektedirler. 8-10 hafta süreyle lityum tedavisinde tutulan bu hastalarda glukoz yükleme yapılmış ve maniklerde GTT'nin düştüğü, depresiflerde ise arttığı gösterilmiş ve bu değişikliklerin davranış bozukluklarının atabilizasyonu ile birlikte ortaya çıktığı belirtilmiştir. Mellerup ve arkadaşları ise (14) lityum tedavisindeki manik hastalarda serum insülin düzeylerini kontrol grubu değerleriyle aynı bulmuşlar, lityum tedavisinde olmayan manik hastalarda ise insülin düzeylerini kontrole göre yarı yarıya düşük değerlerde bulmuşlardır.

Van der Velde ve arkadaşları (15) 1969'da yaptıkları bir başka çalışmada şizoafektif ve manik-depresif psikiyatrik olgularında GTT uygulayarak bu hastalarda çeşitli periyotlarda lityum kullanımında gerek diabete eğilimi ve gerekse GTT'ine yanıtı incelemişler ve manik depresiflerde hiperglisemi bulmuşlar ve bu durumun zamanla özellikle genç hastalarda spontan olarak normale döndüğünü belirtmişlerdir. Yaşlılarda ise kalıcı diabete benzer bu bulguların pankreasın yetersizliğine bağlanabileceğini savunmaktadırlar.

Gordon ve Van der Velde ise sadece 250 g karbonhidrat diyeti uygulamakla sağlıklı kişilerde bile hormonal değişikliklerin olabileceğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar açlıkta glukoz yüklemeye yanıtın, açlık öncesinde karşıt bulgulara götürdüğünü ve bu bulgularında diabete benzer reaksiyon olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada

sağlıklı, manik-depresif ve şizoafektif hastalara 250 g'lık karbonhidrat diyeti uygulanmıştır. Manik depresiflerde serum glukoz değerleri diğer gruplardan az derecede düşük bulunmuştur. Açlık öncesi ise aynı grubun serum glukoz değerlerinin diğer gruplardan az derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Manik depresiflere drog uygulamadan yapılan yükleme bu kez lityum karbonat uygulamasını ile tekrarlanmış ve bunun sonucunda açlık esnasında kan şekerinde bir düşüş görülmüştür. Daha sonra diyet-siz olarak lityumun etkilerine bakıldığında, kan şekeri düzeyleri diyet öncesindeki değerlere yakın bulunmuştur.

Yine aynı konularda yapılan araştırmalarda, Heninger ve arkadaşları (16) lityumun insüline duyarlılığı artırdığını belirtirlerken, Shopsin ve arkadaşları (12) glukoz toleransında bir düşüşe neden olduğunu öne sürmekte, Vendsborg ve Prytz (18) ise glukoz toleransında bir değişikliği neden olmadığını savunmaktadırlar.

Bu çalışma lityumun kan şekeri, serum kalsiyum düzeyleri, su tüketimi ve ağırlık üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

DENEY HAYVANI

Deneyde ağırlıkları 22-36 g arasında değişen 30 adet beyaz fare (*Mus musculus var. albinos*, Suş: C-57) kullanıldı. Denekler deneye başlamadan önce iki hafta süreyle laboratuvar koşullarına alıştırdılar. Gerek deney öncesi gerek deney süresince 20°C oda temperaturünde ve 12 saat gece 12 saat gündüz olmak koşulu ile sabit ortamda tutuldular. Yem Sanayi Türk A.Ş. Yem Fabrikası tarafından yapılan, aşağıdaki formülde hazırlanan ve %23 total protein içeren pelet tipi ticari sıçan yemi ile beslenen farelerin deney süresince su ve yem tüketimleri serbest bırakıldı.

DROGLAR

Araştırmamızda drog olarak bilinen lityum klorür (Merck) kullanıldı. Lityum klorür solüsyonları iki farklı konsantrasyonda hazırlandı. Düşük dozda hazırlanan lityum klorür çözeltisi 0.2 ml'de 2 mEq/kg konsantrasyonunda idi. Diğer ise yine 0.2 ml'de 5 mEq/kg olacak şekilde hazırlandı. Kontrol grubuna ise serum fizyolojik solüsyonu uygulandı.

ARAÇLAR

Kan şekeri düzeylerinin saptanmasında Baush-Lomb Spectronic 20 spektrofotometre kullanıldı.

Serum kalsiyum düzeylerinin saptanması ise titrimetrik olarak yapıldı.

DENEYİN UYGULANIŞI

Fareler 10'ar adetlik 3 gruba ayrıldılar. Birinci grup yalnızca serum fizyolojik uygulamasını yapılan kontrol grubu (K), ikinci grup 2 mEq/kg dozunda lityum klorür uygulanan L₂ grubu, üçüncü grup ise 5 mEq/kg dozunda lityum klorür uygulanan L₅ grubu olarak belirlendi. Her üç gruba enjeksiyonlar hergün aynı saatte intraperitoneal ola-

rak uygulandı. Bu işlemlere 21 gün süreyle devam edildi. Deney süresince tüm grupların günlük su tüketimleri kontrol edildi. Deneyin 1., 10. ve 21. günlerinde de yine her grubun ağırlık kontrolleri yapıldı. Deney sonunda gerekli kan ve serum tayinlerinin yapılabilmesi için farelerin orbital veninden kan örnekleri alındı (19).

KONTROL GRUBU (K)

Farelere 0.2 ml serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulandı. İnjesiyonlara 21 gün süreyle devam edildi. 21. günün sonunda gerekli tayinlerin yapılabilmesi için sağ ve sol gözün orbital veninden pastör pipeti yardımıyla kan örnekleri alındı.

LİTYUM GRUBU (L₂)

Yine aynı şekilde 0.2 ml içinde 5 mEq/kg olacak şekilde lityum klorür injeksiyonları intraperitoneal olarak 21 gün süreyle yapıldı ve bu sürenin sonunda gerekli tayinlerin yapılabilmesi için orbital venden kan örnekleri alındı.

SAPTAMA YÖNTEMLERİ

Her üç gruptan alınan kan örneklerinde kan şeker düzeyi saptamaları Somogy-Nelson yöntemi ile yapıldı (20). Serum kalsiyum tayinleri ise titrimetrik olarak yapıldı (21).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Deney süresince hergün belirlenen günlük su tüketimi grup ortalama değerleri arasındaki farkların anlamlılığı, deneyin 1., 10. ve 21. gününde alınan grup ağırlık ortalama değerleri arasındaki farkların anlamlılığı ve deneyin bitiminde alınan kan örneklerinden saptanan kan şeker ve serum kalsiyum düzeyleri arasındaki farkların anlamlılığı student "t" testi ile araştırılmıştır (22).

BULGULAR

Deneyimiz süresince 1., 10. ve 21. günlerde yapılan ölçümler sonucu gerek kontrol grubunda, gerekse düşük doz lityum klorür uygulanımı yapılan L₂ grubunda grup ağırlıklarında anlamlı bir değişiklik görülmedi. Kontrol grubunda deneyin başlangıcında 30 g olan grup ağırlık ortalama, deneyin 10. ve 21. gününde de yine 30 g civarında idi. Yrı şekilde gerek deney arasında gerekse deney sonunda ölçülen grup ağırlık ortalama değerleri L₂ grubunda da sabit kaldı. Yüksek doz lityum klorür uygulanan L₅ grubunda ise başlangıç grup ağırlık ortalama 30 g iken, deneyin 10. gününde anlamlı olmayan hafif bir düşüş gösterdi. Deneyin 21. gününde ise bu düşüş aynı düzeyde kaldı. Kontrol grubuna göre 2.0 g civarında olan bu düşüş yine kontrol grubuna göre anlamlı bulunmadı (Tablo 2,3,4; Şekil 5,6,7).

Her üç grubun 21 günlük su tüketimi ortalamaları incelendiğinde; kontrol grubunun 21 günlük ortalama su tüketimi 45.04 ml bulundu. L₂ grubunun ortalaması 56.3 ml, L₅ grubunun ortalaması ise 142.28 ml olarak bulundu (Tablo 5; Şekil 8). Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında L₂ ve L₅ gruplarının su tüketimlerinde kontrol grubuna göre doza bağlı bir artış görüldü. 2 mEq/kg lityum klorür uygulanan L₂ grubundaki artış 5

mEq/kg lityum klorür uygulanan L₅ grubuna göre daha azdı.

Kontrol grubuna göre L₂ grubundaki artışın anlamlılık derecesi p<0.02, L₂ grubundaki artışın anlamlılık derecesi ise p<0,001 idi. L₂ ve L₅ grupları arasındaki anlamlılık derecesi ise p<0,001 olarak bulundu.

İncelediğimiz parametrelerden biri ve asıl araştırmamızın amacına yönelik olan, kan şeker düzeyi saptamaları idi. Çalışmamızın 21. gününde almış olduğumuz kan örneklerinde yapılan saptamalarda, kontrol grubunun kan şeker düzeyi ortalaması %237.7 mg idi (Tablo 6; Şekil 9). Bu değer farelerde yapılan kan şeker düzeyi saptamalarının sonuçlarından en çok dağılım gösteren değerlerle aynı düzeyde idi (23).

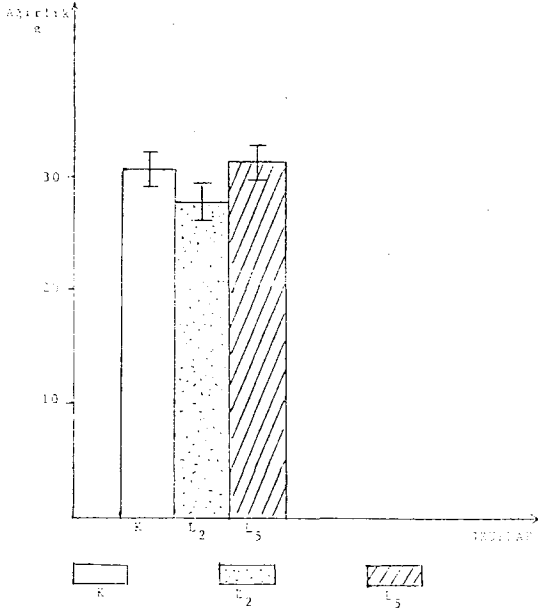
L₂ grubunun kan şeker düzeyi ortalamaları ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede (p<0,001) düşük bulundu. Bu grubun kan şeker düzeyi ortalamaları % 152.9 mg idi. L₅ grubunda da L₂ grubuna benzer şekilde bir düşüş saptandı. Bu düşüş kontrol grubuna göre p<0,001 arasında ve anlamlı bir düşüştü. L₅ grubunun kan şeker düzeyi ortalaması % 163.1 mg olarak bulundu.

L₂ ve L₅ grupları arasında da bir farklılık mevcuttu. L₂ grubunun kan şeker düzeyi kontrol grubuna göre L₅ grubundan daha düşük bulundu. Ancak bu farklılık L₂ ve L₅ grupları arasında anlamlı bulunmadı.

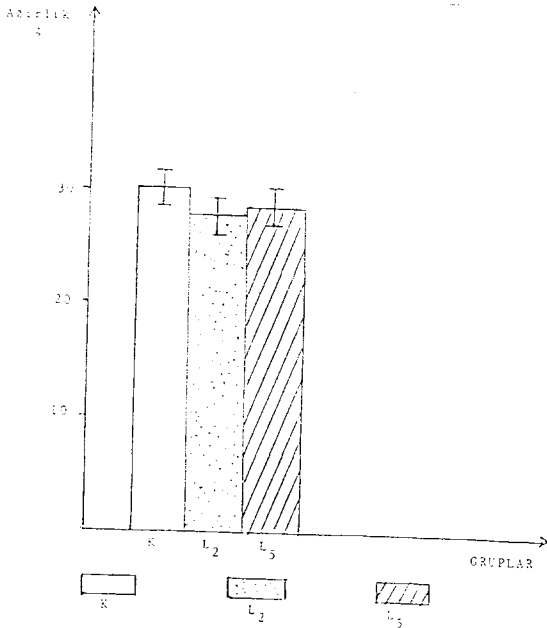
Diğer bir parametremiz olan serum kalsiyum düzeylerinde, gerek kontrol, L₂ ve L₅ gerekse L₂ ve L₅ grupları arasında anlamlı bir değişim olmadı; saptandı (Tablo 7; Şekil 10). Kontrol grubu serum kalsiyum düzeyleri ortalaması %9,42 mg iken L₂ grubu serum kalsiyum düzeyleri ortalaması %9,40 mg ve L₅ grubu serum kalsiyum düzeyleri ortalaması %9,38 mg olarak bulundu. Grupların serum kalsiyum düzeyi ortalamaları birbirine çok yakın ve normal değerlerdeydi (23).

Tablo 2- Kontrol, L₂ ve L₅ Gruplarının 10. Günde Ağırlık Ortalamalarının Karşılaştırılması

Gruplar (n=10)	Ortalama Değerleri (x̄)	SE	Fark Değerleri	(t)	(p)
K	30,515	0,576			
L ₂	27,195	1,634	3,32	1,399	p<0,05
K	30,515	0,576			
L ₅	30,74	1,242	0,225	0,154	p<0,50
L ₂	27,195	1,634			
L ₅	30,74	1,242	3,545	1,201	p<0,05



ŞEKİL 5- Kontrol, L₂ ve L₃ gruplarının 10.gün ağırlık ortalamalarının grafiği



ŞEKİL 6- Kontrol, L₂ ve L₃ gruplarının 19.gün ağırlık ortalamalarının grafiği

TABLO 4- Kontrol, L₂ ve L₃ gruplarının 10.gün Ağırlık Ortalamalarının Karşılaştırılması

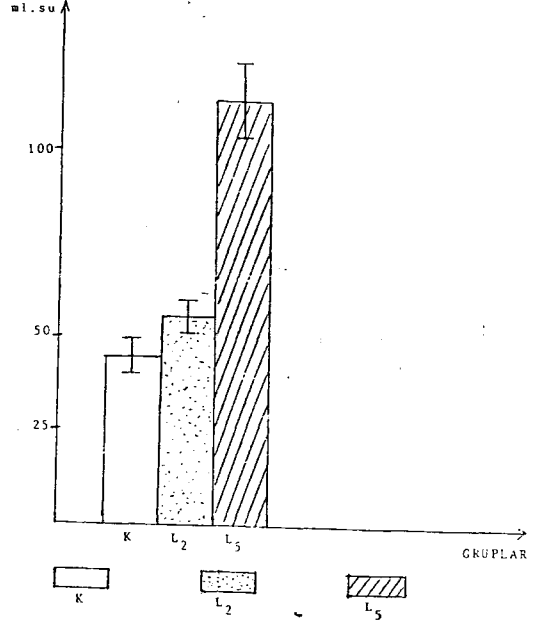
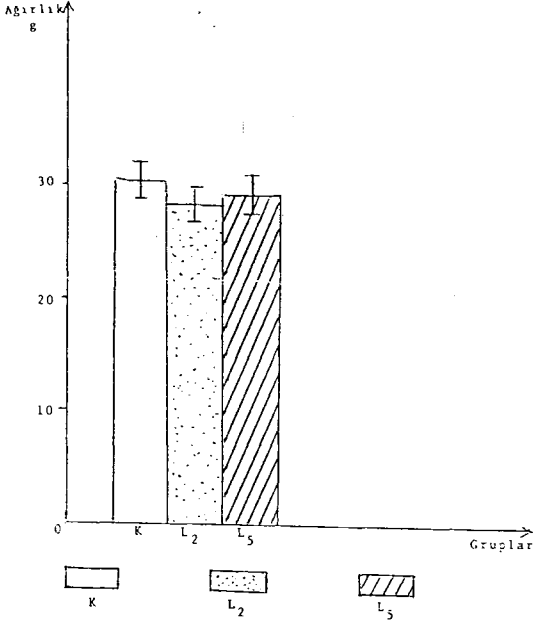
Gruplar (n=10)	Ortalama Değerleri (g)	SE	Fark Değerleri	(t)	(p)
K	30,06	0,872	2,3	1,483	p<0,10
L ₂	27,76	1,282			
K	30,06	0,872	1,46	1,073	p<0,10
L ₃	28,6	1,044			
L ₂	27,76	1,282	0,84	0,508	p<0,10
L ₃	28,6	1,044			

TABLO 4- Kontrol, L₂ ve L₃ gruplarının 21.gün Ağırlık Ortalamalarının Karşılaştırılması

Gruplar (n=10)	Ortalama Değerleri (g)	SE	Fark Değerleri	(t)	(p)
K	30,21	0,776	2,41	1,561	p<0,10
L ₂	27,8	1,452			
K	30,21	0,776	1,57	1,130	p<0,10
L ₃	28,62	1,034			
L ₂	27,8	1,452	0,82	0,951	p<0,10
L ₃	28,62	1,034			

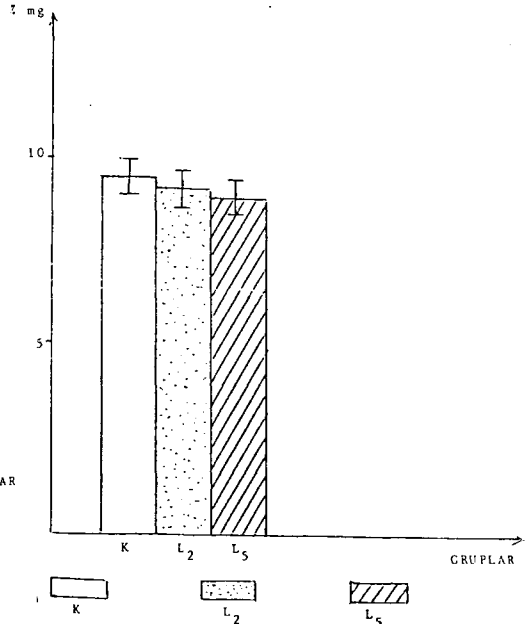
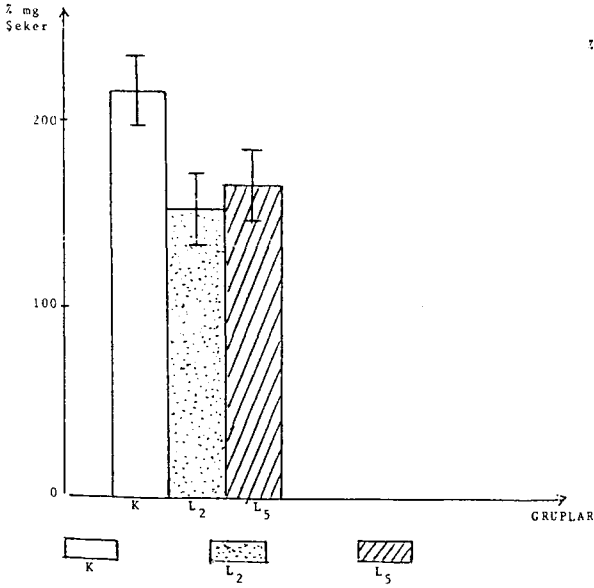
TABLO 5- Kontrol, L₂ ve L₃ gruplarının Su Tüketimleri Ortalamalarının Karşılaştırılması

Gruplar (n=10)	Ortalama Değerleri (ml)	SE	Fark Değerleri	(t)	(p)
K	45,04	3,260	11,26	2,237	p<0,02
L ₂	56,3	3,561			
K	45,04	3,260	97,24	3,527	p<0,001
L ₃	142,28	27,372			
L ₂	56,3	3,661	85,98	3,155	p<0,001
L ₃	142,28	27,372			



ŞEKİL 7- Kontrol, L₂ ve L₅ gruplarının 21.gün ağırlık ortalamalarının grafiği

ŞEKİL 8- Kontrol, L₂ ve L₅ gruplarının su tüketimleri ortalamalarının grafiği



ŞEKİL 9- Kontrol, L₂ ve L₅ gruplarının kan şeker düzeyi ortalamalarının grafiği

ŞEKİL 10- Kontrol, L₂ ve L₅ gruplarının serum kalsiyum düzeyi ortalamalarının grafiği

TABLO 6- Kontrol, L₂ ve L₅ Gruplarının Kan Şeker Düzeyi Ortalamalarının Karşılaştırılması

Gruplar (n=10)	Ortalama Değerleri % mg/ml	SE ±	Fark Değerleri	(t)	(p)
K	237,7	10,462	84,8	5,124	p<0,001
L ₂	152,9	12,816			
K	237,7	10,462	74,6	5,183	p<0,001
L ₅	163,1	9,886			
L ₂	152,9	12,816	10,2	0,630	p<0,50
L ₅	163,1	9,886			

TABLO 7- Kontrol, L₂ ve L₅ Gruplarının Serum Kortizol Düzeyi Ortalamalarının Karşılaştırılması

Gruplar (n=10)	Ortalama Değerleri % mg/ml	SE ±	Fark Değerleri	(t)	(p)
K	9,42	0,157	0,02	0,235	p<0,50
L ₂	9,40	0,132			
K	9,42	0,157	0,04	1,33	p<0,10
L ₅	9,38	0,154			
L ₂	9,40	0,132	0,02	0,253	p<0,20
L ₅	9,38	0,154			

TARTIŞMA

Araştırmamızın sonucunda elde ettiğimiz bulguları değerlendirildiğimizde, lityum uygulamasının kan şekeri düzeylerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü, günlük su tüketimlerini anlamlı bir şekilde arttırdığı, ağırlık ve serum kalsiyum düzeyleri üzerinde anlamlı bir değişime neden olmadığı görülmektedir.

Sadece serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuna göre, değişik dozda lityum klorür uygulanan L₂ ve L₅ gruplarının kan şekeri düzeyleri anlamlı bir şekilde düşüktür. Kontrol grubu kan şekeri düzeyleri ortalaması %237.7 mg/ml iken, L₂ grubu kan şekeri düzeyi ortalaması %152.9 mg/ml ve L₅ grubu kan şekeri düzeyi ortalaması %163.1 mg/ml'dir. L₂ ve L₅ gruplarının kan şekeri düzeyleri arasında bir anlamlilik olmadığı gibi L₅ grubunda L₂ grubuna göre küçük bir artış olduğu gözlemlenmektedir. Bu durum lityumun kan şekeri düzeyindeki bu etkisinin doza bağlı olmadığını akla getirmektedir.

Kan şekeri düzeylerindeki bu düşüş, kan insülin düzeyinin veya aktivitesinin artması ya da lityumun insülin benzeri aktivite gösterdiğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda Heninger ve arkadaşları (16) manik depresif hastalarda lityumla tedavi esnasında insülin düzeyinde bir artış olduğunu ve insüline duyarlılığın arttığını göstermişlerdir. Ayrıca Lydiard ve Gelenberg (24) lityumun insülin benzeri aktivitesinden söz etmektedirler. Öte yandan Yao-Chun Wang ve arkadaşları (25) lityumun bazal enzim aktivitesini azaltmaksızın bir çok dokuda hor-

monlar tarafından indüklenen adenilet siklaz aktivitesini inhibe eder gibi görüldüğünden söz etmektedirler. Bu noktadan hareketle bulgularımızı değerlendirdiğimizde, lityumun adenilet siklaz aktivitesini inhibe ederek, adrenaline duyarlılığı azaltıp, kan şekeri düzeylerinde bir düşüşe neden olacağı düşünülebilir. Edward J.Sachar ve arkadaşlarının (26) yaptıkları çalışma da bu düşünceleri destekler görünmektedir. Yapılan bu çalışmada, lityumla tedaviden önce ve tedavi esnasında adrenokortikal sekresyon üzerine lityumun benzer aktivite gösterdiği saptanmıştır. Neticede lityumla tedavide adrenokortikal aktivitede bir değişim olmadığını ve lityumun profilaktik aktivitesinin kortizol sekresyonu ile ilgili olmadığını öne sürmüşlerdir. Şimşek (Atamer), Ş.(27) ve arkadaşları ise stresör faktörlerin hipofizo-adrenokortikal sistemi aktive ettiği ve plazma kortizol düzeylerini artırdığı bulgularına dayanarak, stresör koşullarda serum kortizol düzeyindeki değişiklikleri ve bu değişikliklere lityumun etkilerini incelemişler ve serum kortizol düzeylerini, izole edilmiş ve lityum uygulanmış sıçanlarda yüksek bulmuşlardır. Toplu grupta ise serum kortizol ortalama değerleri kontrol grubuna yakın bulunmuştur. Bu durumda izole ve lityum uygulanmış gruptaki serum kortizol düzeylerindeki artışın izolasyon nedeniyle olduğu ve bu farklılıkta lityumun bir etkisi olmadığı düşüncesini savunmaktadırlar. Bu bulgular da lityumun kan şekeri düzeylerinde görülen etkisinin, bu kanalla olamayacağı düşüncesini destekler görünmektedir.

Grupların günlük su tüketimleri ise doza bağlı ve anlamlı bir artış göstermektedir. Kontrol grubu günlük su tüketimi ortalaması 45.04 ml iken, L₂ grubu günlük su tüketimi ortalaması 56.3 ml ve L₅ grubu günlük su tüketimi ortalaması 142.28 ml'dir. Geçek kontrol grubu ile L₂ ve L₅ grupları arasında gerekse L₂ ve L₅ grupları arasında anlamlı bir artış gözlenmektedir. Grupların günlük su tüketimleri arasındaki bu anlamlı artışın, lityumun neden olduğu poliüriye (10,24,28) bağlı olduğu düşünülebileceği gibi, lityumun etkisi sonucu renal adenilat siklazin ADH hormona duyarlılığının azalmasıyla gelişebileceği de akla gelmektedir. Ancak ADH hormona duyarlılığın azalmasının diabetes insipidusa yol açabileceği de gösterilmiştir (7). Deneyimizden elde ettiğimiz kan şekeri düzeylerine ait bulgular ise, kan şekeri düzeylerinde bir düşüş olduğunu göstermektedir. Bu durumda kan şekeri düzeylerindeki bu değişiklik, deneklerimizde diabetes insipidus gelişmediğini göstermektedir. Ayrıca kan şekeri düzeylerinin düşmesi de lityumun bu mekanizmayla etki göstermediğini belirlemektedir.

Literatürde (29,30,31) lityumun osteoporozu etkilediği ve zamana bağlı olarak kemiklerde kalsiyumun yerini aldığı ve bu esnada serum kalsiyum düzeyinin arttığına ilişkin bulgular mevcuttur. Bu verilerden hareketle ve yukarıda anılan diğer parametrelerle de ilişkisini araştırmak amacıyla serum kalsiyum düzeylerine bakıldı. Sonuçta serum kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Lityum klorür uygulanan her iki lityum grubunun serum kalsiyum değerleri kontrol grubu değerlerinde ve normal sınırlar içinde idi. Literatürde lityum uygulanan manik depresiflerde serum kalsiyum düzeylerinin arttığına ilişkin bulgularla (29,30) bizim sonuçlarımızın birlik göstermemesinin nedenleri de çeşitli faktörlere bağlanabilir. Bunlardan biri her ne kadar 21 günlük bir çalışma eksperimental çalışmalar için akut bir süre sayılmamasına rağmen, lityumla kalsiyumun etkileşim gösterebilmeleri için yetersiz bir süre sayılabilir. Literatürde 5 yıl gibi uzunca bir süre lityum kullanan hastanın postmortem incelemesinde, lityumun kemiklerde bulunması (32), kısa süreli lityum uygulamasında bu denli belirgin bulgulara rastlanmaması da bu düşüncüyü doğrular niteliktedir. Ayrıca lityumun kalsiyumla etkileşimine ait bulguların manik depresiflerde gösterilmiş olması da dikkate değer bir konudur. Bizim çalışmamızda normal deneklerin kullanılmış olmasının bu parametrenin değişmemesinde bir neden olabileceği düşüncesi de savunulabilir kanısındayız. Bu durumda manik depresyonda kalsiyum mobilizasyonu da düşünülebilir, ya da hastalık nedeniyle değişmiş olan çeşitli mekanizmalarla kalsiyumun mobilize olduğu veya lityumun kalsiyumu mobilize ettiği düşünülebilir. Bu görüşlerin de manik depresyonun oluşum mekanizmasını açıklamaya bu yönden bir katkısı olabilir düşüncesindediriz.

Benzer şekilde grupların ağırlık ortalamalarında da belirgin bir farklılığın bulunmaması lityumun bu parametre üzerinde bir etki göstermediğini belirlemektedir. Halbuki manik depresyonda lityum tuzlarının kullanılmasıyla beraber net bir ağırlık artışı gözlenmektedir (30). Yine aynı şekilde bu etkinin de hastalık durumunda kullanıldığında görülmüş olması, normal deneklerde ortaya çıkmaması, lityumun kalsiyumla etkileşiminde öne sürülen düşünceleri destekler niteliktedir.

Lityumun incelediğimiz parametrelere etkilerini değer-

lendirdiğimizde, bu tür çalışmaların lityum tuzlarının tedavide kullanımında yarar olacağı kanısındayız. Özellikle bulgularımızın normal deneklerden elde edilmiş olması ve daha önce manik depresiflerde yapılan çalışma sonuçlarıyla paralellik göstermemesinin, bu hastalık esnasında değiştiği öne sürülen nörotransmitter teorilerinin yani sıra diğer birçok biyokimyasal fonksiyonun da değişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu değişikliklerin bir neden-sonuç ilişkisiyle mi olduğu da tartışılabilir. Bu amaçla manik depresyonda lityumun etki mekanizmalarını açıklayıcı çalışmaların, manik depresyonda değişmiş olabileceği öne sürülen mekanizmaların yardımıyla araştırılmasının tedavide çok daha iyi yaklaşımlara götüreceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Baldessarini, R.J. et al.: "Lithium Salts" Anm. Intern. Med. 83:527-33, 1970-75.
- 2- Schou, M.: "Lithium Studies 3. Distribution Between Serum and Tissues." Acta Pharmacol. Toxicol. 15:115-124, 1958.
- 3- Francis, R.I. et al.: "Lithium Distribution in the Brain of two Manic Patients." Lancet 2:523-524, 1970.
- 4- Ebadi, M.S. et al.: "Pharmacokinetics of Lithium and its Regional Distribution in Rat Brain." Eur. J. Pharmacol. 27:324-329, 1974.
- 5- Jefferson, J.W. et al.: "Primer of Lithium Therapy." The Williams and Wilkins Company Baltimore, s.211, 1977.
- 6- Bunney, W.E., Murphy, D.L.: "Neurobiological Considerations on the Mode of Action of Lithium Carbonate in the Treatment of Affective Disorders?" Pharmacopsych-Neuro-Psychopharmacol. 9:142-147, 1976.
- 7- Cox, M. Singer, I.: Lithium and Water Metabolism, Am.J.Med. 59:153-157 1975.
- 8- Hestbech, J., et al.: "Chronic Renal Lesions Following Long-Term Treatment with Lithium." Kidney Int. 12:205-13, 1977.
- 9- Weiss, H.: "Ueber Eine Neue Behandlungsmethode des Diabetes Mellitus und Verwandter Stoffwechselfstörungen." Wien Med. Wochenschr 37:1142, 1924.
- 10- Christensen, S., and Agner, T.: "Effects of Lithium on Circadian Cycles in Food and Water Intake, Urinary Concentration and Body Weight in Rats". Physiology and Behavior. Pergamon Press and Brain Research Publ. Printed in the U.S.A. 28:635-640, 1982.
- 11- Jefferson, J.W. et al.: "Primer of Lithium Therapy." The Williams and Wilkins Company Baltimore, s.173-174, 1977.
- 12- Shopsin, B., et al.: "Altered Carbohydrate Metabolism During Treatment with Lithium Carbonate." Arch. Gen. Psychiatry 26:566-571, 1972.
- 13- Gordon M.W. et al.: "Metabolic Adaptation in the Manic-Depressive." Nature 247:160-162, 1974.
- 14- Mellerup, E.T., et al.: "Lithium, Weight Gain and Serum Insulin in Manic-Depressive Patients." Acta Psychiatr. Scand 48:332-336, 1972.
- 15- Van derVelde, et al.: "Manic Depressive Illness, Diabetes Mellitus and Lithium Carbonate." Arch. Gen. Psychiatry 21: 478-485, 1969.
- 16- Henninger, G.R., Mueller, P.E.: "Carbohydrate

Metabolism in Mania: Before and after Lithium Carbonate Treatment." Arch. Gen. Psychiatry, 23: 310-19, 1970.

17- Goodman-Gilman, A. et al.: "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics." 6.Edition. McMillian Publishing Co.Inc. s.62-68,1980.

18- eVendsborg, P.B., Prytz, S.: "Glucose Tolerance and Serum Lipids In Man After Log-Term Lithium Administration." Acta Psychiatr. Scand 53:64-69,1976.

19- Riley.V.: "Adaptation of Orbital Bleeding Technic to Rapid Serial Blood Studies." Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 104:751-754, 1960.

20- Nelson,N.: J.Biol. Chem.153:375, 1944.

21- Eliot,W.E.: Journal of Biological Chemistry, 197-641, 1952.

22- Velicangil,s.: "Biyoloji, Tıp ve Eczacılık Bilimlerinde İstatistik Metodları," Formül matbaası, s.169-180, 1979.

23- Foster Henry,L. et al.: "The Mouse in Biomedical Research," V:III, s.316. A Subsidiary of Harcourd Brace Jovanovich Publishers Academic Press 1983.

24- Lydiard Bruca R., Gelenberg Alan'J.: "Hazards and Adverse effects of Lithium." Ann.Rev.Med. 33:327-344, 1982.

25- Wang You-Chun, et al.: "Effect of Lithium on Prostaglandin E₂-Stimulated Adenylat Cyclase activity of Human Platelets." Biochem. Pharmacol. 23:845-855, Per-

gamon Press, 1974.

26- Sachar Edward,J. et al.: "Effect of Lithium Carbonate Therapy on Adrenocortical Activity." Arch.Gen.Psychiat. 22:304-307, 1970.

27- Şimşek Atamer ve ark.: "Lityumun Stres Uygulanmış Sıçanlarda Agresyon Mental Depresyon Testlerine ve Plazma Kortizol Düzeylerine Etkisi." TÜBİTAK VII.Bilim Kongresi 29 Eylül-3 Ekim 1980, Ankara, Özet Kitabı, s.37-46, 1980.

28- Rosenthal Norman et al.: " The Role of the Lithium on in Medicine." Ann.Rev.Med. 33:555-68, 1982.

29- Christiansen Tony, A.T.: "Lithium Hypercalcaemia and Hyperparathyroidism." Lancet 2:144, 1976.

30- Christiansen, C., et al.: "Lithium, Hypercalcaemia, Hypermagnesaemia, and Hyparparathyroidism." Lancet 2:969, 1976.

31- Dousa,T., and Hechter, O.: Life Sci. 9, 765, 1970.

32- Hullin, R.P.: "The Effects of Lithium on Electrolyte Balance and Body Fluids in Lithium Research and Therapy," Edited by Johnson F.N. London, New York, Academic Press s.359-379, 1975.