

BİPOLAR AFFEKTİF HASTALARDA LİTYUMUN TEVLİD ETTİĞİ HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Lithium-induced hematologic changes in patients with bipolar affective disorder

Mehmet Âkif Özdemir¹, Seher Sofuoğlu², Gürsel Tanrıkulu³, Fikret Aldanmaz⁴, Ertuğrul Eşel⁴, Semra Dünder⁴

Özet: Bipolar affektif bozukluğu olan 29 psikiyatrik hastada periferik kan örnekleri, lityum tedavisi esnasında olabilecek hematolojik değişiklikler yönünden incelendi. Üçüncü günden itibaren önemli lökositoz (mutlak granülositoz ile rölatif lenfopeni) tesbit edildi. Kortizol seviyelerinin yükselmesi ile birlikte ortaya çıkan önemli beyaz küre artışının 10.günde de devam ettiği görüldü. Kırmızı küre, trombosit sayıları ve trombosit agregasyonu değişmedi. Bu etkiler lityumun dozu, serum veya eritrosit içi konsantrasyonu ile ilişkili değildi. 6 aylık lityum uygulaması sonrası beyaz küre değerlerinin, kortizol seviyeleri ile birlikte lityum-öncesi seviyelere döndüğü tesbit edildi. Lityumun tevlid ettiği lökositozun "geçici" tabiatında olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Lityum, Lökosit, Ggranülosit, Lenfosit, Kortizol

Summary: Peripheral blood specimens obtained from 29 psychiatric outpatients with bipolar affective disorder were examined for potential hematological changes during treatment with lithium carbonate. Significant leukocytosis (with absolute granulocytosis and relative lymphopenia) occurred from the third day on. Significant leukocytosis, associated with elevations in cortisol levels, was continuing on the 10th day of lithium administration. Red blood cell count, platelet count and platelet aggregation did not change. These effects were not dose-related or dependent on the concentration of lithium in serum or within red blood cells. WBC count returned to pre-lithium levels in association with pre-lithium cortisol levels. It was concluded that lithium-induced leukocytosis was "transient" in nature.

Key words: Lithium, Leukocyte, Granulocyte, Lymphocyte, Cortisol

Lityum en hafif metaldir. Lityum iyonu birçok biyolojik sistemi etkilemekle beraber, insan ve memeliler için "biyolojik olarak gerekli" eser elementlerden sayılmaz (1).

Lityumun terapötik kullanımının hafif-orta derecede "lökositoz" ile müterafık olduğu 1968'den beri dökümente edilmektedir (3,12,13,16,18). Lityum iyonu terapötik seviyelerde özellikle granülositleri etkiler. Bununla beraber nötrofil artışı yanında eozinofil artışı, monosit artışı veya azalması ya da değişmemesi, lenfosit artışı veya azalması da bildirilmektedir (1). Hematolojik değişiklikler için toksik olmayan dozların, hattâ 0.3 mEq/L'lik konsantrasyonun bile

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ .
Pediatri (Hematoloji) Doç.Dr. ¹, Psikiyatri. Prof.Dr. ²,
Biyokimya. Öğ.Gör. Dr. ³, Psikiyatri. Araş. Gör. Dr. ⁴

Bipolar Affektif Hastalarda Lityumun Tevlid Ettiği Hematolojik Değişiklikler: ÖZDEMİR Mehmet Âkif ve ark.

yeterli olduğu kabul edilmektedir (1).

Bu konuda yapılmış in vivo çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Bu sebeple biz, profilaktik-terapötik amaçlı (nontoksik dozlarda) lityum kullanmanın mümkün olduğu bipolar affektif hastalarda, hem kısa süreli (10 gün) hem uzun süreli (6 ay) lityum uygulamasının yol açabileceği hematolojik değişiklikleri araştırmak maksadıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

METODLAR

Yataksız psikiyatrik tedavi ünitesinde takip edilen DSM-III R kriterlerine göre "Bipolar affektif bozukluk" teşhisi konmuş hastalar tam bir psikiyatrik ve metabolik değerlendirmeye tâbi tutulduktan sonra, bunlar arasından mizaç bozukluğu yönünden "remisyonda" olan, ayrıca organik beyin sendromu, madde kötüye kullanımı, epilepsi gibi bozuklukları bulunmayan, hâmile olmayan 29 hasta (ortalama yaş \pm SD:30.93 \pm 6.77) çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar en az 3 haftadan beri psikotrop ilaç almıyorlardı. Bazal değerlerin tayini için alınan venöz kan "0.gün (lityum öncesi) kanı" olarak işâretlendi. Bütün kan örnekleri diurnal varyasyonların etkilerinin küçültülmesi maksadıyla sabahleyin saat 08.00'de alındı. Daha sonra lityum karbonat (900 mg/gün) verilmeye başlandı. 3. ile 10.günlerde ve lityum uygulaması sürerken 6 ay sonra kan örneği alma işlemi tekrarlandı. Böylece her şahıs kendi kontrolünü oluşturdu.

Hemoglobin ölçümü, lökosit, eritrosit, trombosit sayımları otomatik sayıcı (Coulter Electronics S 880. Automated Hematology Analyser) ile yapıldı. Trombosit agregasyonu adrenalin ve ADP ilâvesi ile agregometre (Chrono-Log Corporation Whole-blood Aggrometer) kullanılarak değerlendirildi.

Periferik kan yayması Wright boyası ile boyandı ve yüzdeleri 200 lökosit sayılarak belirlendi. Serum ve eritrosit içi lityum tayinleri "flame emission fotometry" ile yapıldı.

Kortizol tayini standart RIA tekniği ile (Amerlex Cortisol RIA kit, Amersham UK) gerçekleştirildi. Bütün ölçümler çift olarak yapıldı.

İstatistikî değerlendirmede, parametrelerin karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı. Hücre sayısı ile lityum seviyesi arasındaki ilişki için korelasyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Araştırılan parametrelerden önemli fark gösterenlerin ortalama değerleri (SD \pm alt-üst sınırlar ile) Tablo I'de gösterilmektedir.

Lityum uygulamasına başlandıktan sonra 3.günden itibaren hem total lökosit hem granülosit sayısında önemli artış tesbit ettik (sırasıyla $t=15.5$ $p<0.05$, $t=21.5$ $p<0.05$). Sadece olgun lökositlerde artış olmuştu ve genç lökositlerin dolaşıma katılması söz konusu değildi. Lenfositlerde ise rölatif nitelikte önemli bir azalma bulduk ($t=14.0$ $p<0.01$). İstatistikî olarak önemli lökositozun ($t=8.0$ $p<0.02$), önemli granülositozun ($t=16.0$ $p<0.05$) ve önemli rölatif lenfopeninin ($t=14.5$ $p<0.05$) 10.günde de devam etmekte olduğunu gördük. Aynı zaman periyodunda tayin edilen kortizol değerlerindeki önemli artışı 10.günde tesbit ettik ($t=36.5$ $p<0.02$).

Hemoglobin, eritrosit, eozinofil, bazofil, monosit ve trombosit değerlerinde önemli bir değişiklik bulmadık. Trombosit agregasyonunda da bir değişiklik olmamıştı. 6 ay sonra araştırılan hematolojik parametreler ile kortizolün değerleri, lityum öncesi değerlerden farklı değildi. Hücre sayısı ve oranlarındaki değişikliklerin derecesi ile lityum dozu, serum ve eritrosit içi konsantrasyonu arasında bir korelasyon mevcut değildi.

TARTIŞMA

İncelediğimiz hastalarda lityum uygulaması ile lökosit sayısı literatürde de bildirildiği gibi (2,18) önemli şekilde artımla beraber, normalin 1.5 katını (13) aşmamış ve lökositlerde "sola kayma" olmamış, sadece olgun lökositler artmıştı. Lökosit sayısı

Bipolar Affektif Hastalarda Lityumun Tevliid Ettiği Hematolojik Değişiklikler: ÖZDEMİR Mehmet Âkif ve ark.

Tablo I. Kısa süreli lityum uygulamasında lökosit ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	0.GÜN (BAZAL)		3.GÜN		10.GÜN		KARŞILAŞTIRMA			
	X	SD	X	SD	X	SD	t ₁	p ₁ *	t ₂	p ₂ **
LİTYUM KONSANTRASYONU										
Serum	0.0		0.65	0.14	0.64	0.13			Önemsiz	Önemsiz
			(0.3 - 1.0)		(0.5 - 0.9)					
Eritrosit içi	0.0		1.45	0.33	1.54	0.35			Önemsiz	Önemsiz
			(1.0 - 2.1)		(1.0 - 2.3)					

TOTAL LÖKOSİT (hücre sayısı/mm ³)	7463	1129.6	8243.7	2471.8	7594.3	2471.8	15.5	0.05	8.0	0.02
	(5200-12400)		(5900-12900)		(3600-15600)					
GRANÜLOSİT (%)	63.4	6.87	66.3	6.49	66.8	6.89	21.5	0.05	16	0.05
	(46.0 - 75.0)		(54.0 - 78.0)		(57.0 - 80.0)					
LENFOSİT (%)	27.5	7.32	23.3	5.82	23.8	6.80	14.0	0.01	14.5	0.05
	(8.0 - 45.0)		(14.0 - 37.0)		(15.0 - 42.0)					

KORTİZOL (µg/dl)	12.35	3.50	12.91	5.69	17.01	7.13			Önemsiz	36.5 0.02
	(5.8 - 29.6)		(6.7 - 29.9)		(9.1 - 18.8)					

*p₁ : 0-3.gün karşılaştırması

**p₂ : 0-10.gün karşılaştırması

yükselmesi hiperaktivite ve panik gösteren psikiyatrik hastalarda, cerrahî müdahale bekleyen veya ağır egzersiz yapan normal şahıslarda da gözlenmektedir (13). Şiddetli emosyonel reaksiyonların muhtemelen hormonal etki ile nötrofilik lökositoya yol açabilmesi (18) yanında, major duygulanım (mood) bozukluklarında kortizol yüksekliğine bağlı olarak mutlak nötrofil ve rölatif lenfopeni olabileceği (4) de bildirilmektedir.

Hastalarımızda metabolik veya patolojik lökositoz (üremi, asidoz, eklampsi, gut gibi)

delilleri mevcut olmadığı için lityum uygulaması ile ortaya çıkmış olan hematolojik değişikliklerin, lityum iyonunun kimyasal etkisine bağlı olduğunu düşünmek mâkuldür. Lityumun tevliid ettiği nötrofil, lenfopeni gibi lökosit değişiklikleri toksik olmayan terapötik dozlarda insanlarda (11,13,18), toksik kemik iliği değişikliklerine bağlı olarak yüksek dozlarda hayvanlarda (10) gösterilmiştir. Bizim tesbit ettiğimiz lökositoz lityumun dozu, serum seviyesi ve eritrosit içi konsantrasyonu ile ilişkisiz idi. Bu sonuç literatür bildirilerinin çoğu ile uyumludur (11,13,18). Sadece bir yazar 0.2-

Bipolar Affektif Hastalarda Lityumun Tevlid Ettiği Hematolojik Değişiklikler: ÖZDEMİR Mehmet Âkif ve ark.

0.9 mEq/L'lik lityum seviyelerinde nötrofili derecesi ile lityum konsantrasyonu arasında bir korelasyon bulmuş, 0.9 mEq/L'nin üstündeki konsantrasyonlarda ise bu korelasyonun kaybolduğunu bildirmiştir (20).

Biz lityum alan hastalarda 3.günden itibaren lökositoz (mutlak nötrofili, rölatif lenfopeni) tesbit ederken, eozinofil, bazofil, monosit yüzdesinde Murphy'nin çalışmasında da olduğu gibi (13) bir değişiklik bulmadık. Shopsin ise eozinopeni bulmuştur (18). Monositlerin arttığını (15), azaldığını (14) veya değişmediğini (21) bildirenler vardır.

Çalışmamızda eritrosit ve trombosit sayısında bir değişiklik tesbit etmedik. Bu sonuç literatür bildirimlerinin sonuçları ile uyumludur (1,11). Fakat lityumun terapötik dozlarda 1-2 haftada eritrositler ile retikülositleri etkilemeksizin, trombosit sayısını artırdığı ve tedavi kesildikten sonra 2-4 ay kadar bu etkinin sürdüğü de bildirilmiştir (8,9). Trombosit artışının 3.haftadan sonra ve ancak yüksek dozlarda olduğu da ileri sürülmüştür (1). Ancak bizim de tespit ettiğimiz gibi trombosit agregasyonunun değişmediği kabul edilmektedir (5).

Lityumun hem intravasküler hem marginal lökosit havuzunu etkilediği, lökosit fonksiyonlarını ise genel olarak değiştirmedeği bildirilmektedir (17,19). Ayrıca lityumun tevlid ettiği lökositozun sadece "yeniden dağılıma" bağlı olmayıp, granülosit üretiminin ve ömrünün artışına da bağlı olduğu gösterilmiştir (1, 20). Lityumun total kan granülosit havuzunu genişletirken, granülositlerin bütün gelişim safhalarını etkilediği kabul edilmektedir (10).

Lityum in vitro olarak 0.3-5.0 mEq/L'lik konsantrasyonlarda granülopoiezi modüle ederken (6), granülosit fonksiyonlarını ve oksidatif metabolizmayı değiştirmemektedir (5). Yine, T/B lenfosit oranını ve lenfosit fonksiyonlarını bozmamaktadır (5).

Lityumun tevlid ettiği granülopoiezin:

*1. Pluripotent ana hücre stimülasyonu
velveya*

2. Koloni stimulan faktör (Colony-Stimulating Factor) artışı

ile ilişkili olabileceği in vitro çalışmalara dayanarak ileri sürülmektedir (7, 16, 19). Ancak bu sonucun in vivo şartlara tam olarak uyup uymadığı bilinmemektedir.

Lityumun oluşturduğu lökositozun, hem granülosit prekürsörlerine direkt etki sonucu, hem de kortizol seviyesini yükseltmesine sekonder olarak meydana geleceği düşünülmektedir. Kortikosteroidlerin lökosit sayısını yükselttiği bilinir (4,13). Bizim çalışmamızda, lökosit sayısı artışı ile lökosit seviyesi yükselmesinin eş zamanlı olarak meydana gelmemiş olması (kortizol seviyeleri daha sonra yükselmiş idi) kortizolün granülosit sayısı artışında primer etkiye sahip olmadığını düşündürmektedir. 6 aylık lityum uygulaması ile lökosit sayısı yanında kortizol seviyelerinin de lityum öncesi değerlere dönmüş olması, lityumun kemik iliğine direkt veya indirekt (hormonal) etkisinin "sınırlı ve geçici" nitelikte olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak lityumun ileri sürülen zararsız "antilökopenik etkisi"nin, Felty sendromu, siklik nötropeni, konjenital nötropeni, idyopatik granülositopeni, akciğerin küçük hücreli karsinomu, kanser kemoterapisinin yol açtığı granülositopeni (3) ve karbamazepin'in tevlid ettiği granülositopenide (11,12) fayda sağlayabileceği fikri, bizim bulgularımız ile de teyid edilmiş olmaktadır. Ayrıca bulgularımız lityumun granülositoz tevlid edici etkisinin lityum uygulamasının sürdürülmesine rağmen "geçici" tabiatla olabileceğine işaret etmektedir. Ancak bu bulguların teyid edilmesi için başka invivo çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bipolar Affektif Hastalarda Lityumun Tevlid Etiği Hematolojik Değişiklikler: ÖZDEMİR Mehmet Âkif ve ark.

KAYNAKLAR

1. Boggs DR, Joyce RA: The hematopoietic effects of lithium. *Semin Hematol* 20:129-138,1983.
2. Bille PE, Jensen MK, Jensen JPK, et al: Studies on the hematologic and cytogenic effect of lithium. *Acta Med Scand* 198:281-286,1975.
3. Brewerton TD: Lithium counteracts carbamazepine-induced leukopenia while increasing its therapeutic effect. *Biol Psychiatry* 21:677-685,1986.
4. Darko DF, Rose J, Gillin JC, et al: Neutrophilia and lymphopenia in major mood disorders. *Psychiatry Res* 25:243-251,1988.
5. Friedenberg WR, Marx JJ: Effect of lithium carbonate on lymphocyte, granulocyte and platelet function. *Cancer* 45:91-97,1983.
6. Gallicchio VS, Chen MG: Modulation of murine pluripotential stem cell proliferation in vivo by lithium carbonate. *Blood* 6:1150-1152,1980.
7. Harker WG, Rothstein G, Clarkson D: Enhancement of colony-stimulating activity production by lithium. *Blood* 49:263-267,1977.
8. Joffe RT, Kellner CH, Post RM: Lithium increases platelet count (let). *New Eng J Med* 311: 674-675,1984.
9. Joffe RT: Hematological effects of lithium potentiation of carbamazepine in patients with affective illness. *Int Clin Psychopharmacol* 3:53-57,1988.
10. Joyce RA, Chervenick PA: Lithium effects on granulopoiesis in mice following cytotoxic chemotherapy. In Rossof AH, Robinson WA (eds): *Lithium Effects on Granulopoiesis and Immune Function*. New York, Plenum Press 1980,p:145.
11. Kramlinger KG, Post RM: Addition of lithium carbonate to carbamazepine: Hematological and thyroid effects. *Am J Psychiatry* 147:615-620,1990.
12. Levitt LJ, Quesenberry PJ: The effect of lithium on murine hematopoiesis in a liquid culture systems. *N Eng J Med* 302:713-719,1980.
13. Murphy DL, Goodwin FK, Bunney WE: Leukocytosis during lithium treatment. *Am J Psychiatry* 127:135-137,1971.
14. Pointud D, Clerc CA, Manegand G, et al: Essai de traitement due syndrome de Felty par le lithium. *Sem Hop Paris* 52:1719-1722,1976.
15. Ricci P, Bandini G, Franchi P, et al: Hematological effects of lithium carbonate. A study in 56 psychiatric patients. *Haematologica* 66:627-633,1981.
16. Rossof A, Fehir KM: Lithium stimulation of granulopoiesis (let). *N Eng J Med* 298:280-281, 1978.
17. Rothstein G, Clarkson DR, Larsen W, et al: Effect of lithium on neutrophil mass and production. *N Eng J Med* 298:178-180,1978.
18. Shopsin B, Friedman R, Gershon S: Lithium and leukocytosis. *Clin Pharmacol Ther* 12:923-928,1971.
19. Stein RS, Hanson G, Koethe S, et al: Lithium-induced granulocytosis. *Annals Intern Med* 88: 809-910,1978.
20. Stein RS, Howard CA, Brennan M, et al: Lithium carbonate and granulocyte production: Dose optimization. *Cancer* 48:2696-2701,1981.
21. Steinherz PG, Rosen G, Ghavimi F, et al: The effect of lithium carbonate on leukemia after chemotherapy. *J Pediatr* 96:923-929,1980.
22. Servant D, Danel T, Goudemand M: Lithium therapy in carbamazepine-induced agranulocytosis (let). *Am J Psychiatry* 145:381,1988.