

BİPOLAR HASTALARDA, LİTYUM TEDAVİSİNİN LİPID PEROKSİDASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

The effect of lithium treatment on lipid peroxidation in bipolar patients

Kader Köse¹, Pakize Doğan², Seher Sofuoğlu³, Mustafa Baştürk⁴, Ali Saffet Gönül⁵

Özet: Son yıllarda, bipolar hastaların membran yapılarında bozuklukların olabileceği öne sürülmektedir. Bipolar hastalar üzerinde yapılan bu çalışmada, lityum tedavisinin, membran harabiyeti sonucunda görülebilen lipid peroksidasyonu üzerine etkisi araştırıldı. DSM - IV kriterlerine göre teşhis edilen, daha önce lityum tedavisi almayan 12 hasta (I.grup) ile uzun süre (en az altı aydır) lityumla tedavi edilmekte olan 12 hasta (II.grup) ve sağlıklı 12 kişi (kontrol) çalışmaya alındı. I.grup hastalardan lityum tedavisine başlamadan hemen önce ve tedaviyi takiben birinci ve dördüncü haftalarda olmak üzere toplam üç defa; II. grup ve sağlıklı kontrollerden sadece bir defa kan örnekleri toplandı. Plazma ve eritrosit süspansiyonlarında, lityum ile lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen malondialdehit (MDA) seviyeleri ölçüldü. İstatistiki karşılaştırılarda, eritrosit MDA seviyeleri (nmol/g Hb) bakımından, II. grup (6.26 ± 0.73) ile kontrol grubu (6.46 ± 0.55) arasında bir fark gözlenemezken ($p > 0.05$); I.grupta, tedaviden önce (14.72 ± 3.44) ve tedaviden sonra 1.hafta (10.32 ± 2.15) eritrosit MDA seviyeleri, kontrol ve II.grup MDA değerlerinden daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Dördüncü hafta eritrosit MDA seviyeleri (8.74 ± 2.19) ise, kontrol ve II.grup değerlerinden daha yüksek olmakla beraber, bu farklılıklar istatistiki bakımdan önemsizdi ($p > 0.05$). Sonuç olarak, lityum tedavisinin dördüncü haftadan itibaren, bipolar affektif bozuklukta lipid peroksidasyonu ile ilgili membran harabiyeti üzerinde moleküler seviyede düzeltici bir etki yapabileceği görüşüne varıldı.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, Affektif bozukluk, Lityum, Lipid peroksidasyonu, Malondialdehit

Bipolar affektif bozukluğun patogenezi ile ilgili

*XV. Gevher Nesibe Tıp Günleri, 27-30 Mayıs 1997, Kayseri

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Biyokimya. Doç.Dr.¹, Prof.Dr.², Psikiyatri. Prof.Dr.³, Doç.Dr.⁴,
Araş.Gör.Dr.⁵.

Geliş tarihi: 10 Haziran 1997

Summary: Recent studies have suggested that membrane with compositional abnormalities may be present in patients with bipolar affective disorders. In this study, the effect of lithium treatment on lipid peroxidation, which may be seen as a consequence of membrane damage, was observed in such patients. Twelve lithium-naive patients (Group I) and 12 long-term (at least six months) lithium treatment patients (Group II), all with bipolar affective disorder diagnosed according to the DSM-IV criteria were included in the study. The control group consisted of 12 healthy volunteers. Blood samples were obtained from Group I three times; first, just before lithium treatment; one week after lithium treatment and four weeks after lithium treatment. Blood samples were also taken from Group II and healthy controls only once. The levels of lithium and malondialdehyde (MDA), accepted as an index of lipid peroxidation, were measured in plasma and in erythrocyte suspensions. When statistical comparison was made, there was no significant difference between Group II (6.26 ± 0.73) and the control group (6.46 ± 0.55) with respect to erythrocyte MDA (nmol/g Hb) levels ($p > 0.05$). But in Group I, erythrocyte MDA levels prior to treatment (14.72 ± 3.44) and the first week after treatment (10.32 ± 2.15) were found to be higher than those of the control group and Group II ($p < 0.001$). Although erythrocyte MDA levels of the fourth week after lithium treatment (8.74 ± 2.19) in Group I were also higher than those of above groups, the differences were not statistically significant ($p > 0.05$). In conclusion, lithium treatment, after a four week lag-period may have a modulating effect on the membrane damage related with lipid peroxidation, at molecular level, in bipolar affective disorders.

Key Words: Bipolar disorder, Lithium, Lipid peroxidation, Malondialdehyde

olarak öne sürülen hipotezlerden birisi de, patogenezin membran disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği şeklindedir (1-3).

Bipolar affektif bozukluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılan lityumun, mizaç düzenleyici bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (4). Profilaktik amaçla lityum kullanımı, bipolar hastalarda birçok

biyokimyasal değişikliklere neden olmaktadır (5). Bazı çalışmalar, lityumun membran yapısı üzerinde de etkilerinin olabileceğini öne sürmektedir (2, 6).

Bu çalışmada, bipolar hastalarda, tedavi amacıyla kullanılan lityumun, membran harabiyeti sonucunda görülebilen lipid peroksidasyonu (7) üzerine etkisi araştırıldı. Bu amaçla, lityum tedavisine yeni alınan ve uzun süre lityum kullanan bipolar hastaların plazma ve eritrositlerinde lipid peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden biri olan, malondialdehit (MDA) (8) seviyeleri ölçüldü.

MATERYAL VE METOT

Erciyes Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Kliniği ya da Polikliniği'nde, DSM - IV kriterlerine göre, "Bipolar Affektif Bozukluk" tanısıyla takip ve tedavileri sürdürülen ve remisyonunda olan toplam 24 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma süresi boyunca, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda olan hastalara, lityum dışında bir tedavi uygulanmadı.

Bipolar hastalar, 12'şer kişilik iki grupta toplandı: I. grup : Daha önce hiç lityum almamış olup, lityumla tedaviye yeni başlayacak olan sekiz erkek ve dört kadın hasta (ort.yaş : 36.00 ± 7.91 yıl).

II. grup : En az altı aydır (or : 38.1 ± 13.2 ay) lityumla tedavi edilmekte olan sekiz kadın ve dört erkek hasta (ort.yaş : 37.4 ± 9.6 yıl).

Ayrıca, Üniversite personeli arasından seçilen, fiziki ve mental bakımdan hiç bir rahatsızlığı bulunmayan, altı erkek ve altı kadın olmak üzere, toplam 12 sağlıklı kişi (ort.yaş: 37.91 ± 9.12 yıl), kontrol grubunu oluşturdu.

Birinci grubu oluşturan hastalardan, lityum karbonat tedavisine başlamadan hemen önce (0. hafta) ve tedaviyi takiben birinci ve dördüncü haftalarda olmak üzere toplam üç defa; II. grup hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan, sadece bir defa kan örnekleri toplandı.

Antikoagülanlı kan, 2000 g'de 15 dk. santrifüjlenerek, elde edilen plazma ve eritrosit süspansiyonları, çalışma gününe kadar - 20 °C de derin dondurucuda saklandı.

Plazma ve eritrosit lityum seviyeleri, Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (Hitachi Z-800) kullanılarak tayin edildi (9). Ayrıca, eritrosit süspansiyonlarında Drabkin's metoduyla hemoglobin (Hb) ölçümü de yapıldı. Plazma lityum seviyeleri mmol Li/L ve eritrosit lityum değerleri de µmol Li/g Hb şeklinde verildi.

Plazma (10) ve eritrosit (11) MDA seviyeleri, MDA'nın tiyobarbitürik asitle renkli bir kompleks oluşturmasına dayanan spektrofotometrik metodlarla ölçüldü.

Sağlıklı kontrol ve hasta gruplarından elde edilen veriler, Student t testi ile karşılaştırıldı. I. ve II. grupların ve I. grupta 0; Birinci ve dördüncü hafta değerlerinin birbiriyle karşılaştırılması, ANOVA ve post-ANOVA (Scheffe prosedür) testleriyle yapıldı.

BULGULAR

Bipolar hastalar ve kontrol grubuna ait lityum ve MDA seviyeleri ile, istatistiki karşılaştırma sonuçları, Tablo I'de gösterilmiştir.

Plazma MDA seviyeleri bakımından, hasta grupları arasında ve hasta gruplarıyla sağlıklı kontroller arasında, istatistik olarak anlamlı bir fark gözlenemedi ($p > 0.05$). Gene aynı şekilde, II.grubu oluşturan (uzun süre lityum kullanan) bipolar hastalar ile kontrol grubu arasında, eritrosit MDA seviyeleri bakımından, bir fark tesbit edilemedi ($p > 0.05$). Buna karşılık, I. grubu oluşturan (daha önce hiç lityum tedavisi almamış olan) bipolar hastalarda, tedavi öncesi (0. hafta)'ne göre, Lityum tedavisini takiben, birinci hafta ve dördüncü haftada eritrosit MDA seviyelerinin, göreceli olarak önemli ölçüde azaldığı görüldü ($p < 0.001$).

Diğer taraftan, II. grup hastalar ve kontrol grubu değerlerine göre, I. gruba ait 0. hafta ve birinci hafta eritrosit seviyeleri daha yüksek olmakla beraber ($p < 0.001$); dördüncü hafta eritrosit MDA seviyeleri ile, II.grup ve kontrol grubu MDA değerleri arasındaki farklılıklar, istatistiki bakımdan önemsizdi ($p > 0.05$); başka bir ifadeyle, lityum dördüncü haftada, eritrosit MDA seviyelerini kontrol değerleri seviyesine düşürebildi.

Tablo I. Kısa süre ve uzun süre lityum (Li) kullanan bipolar affektif hastalarda, plazma ve eritrosit malondialdehit (MDA) seviyeleri

Gruplar	n	MDA seviyeleri		Lityum seviyeleri	
		Plazma ($\mu\text{mol/L}$)	Eritrosit (nmol/gHb)	Plazma ($\mu\text{mol/L}$)	Eritrosit (nmol/gHb)
I. Grup (Kısa süre-Li)	12				
0. hafta		1.87 \pm 0.37	14.72 \pm 3.44*
1. hafta		1.70 \pm 0.32	10.32 \pm 2.15*,*	0.60 \pm 0.33	13.82 \pm 6.50
4. hafta		1.60 \pm 0.33	8.74 \pm 2.19 *	0.52 \pm 0.26	13.34 \pm 5.63
II. Grup (uzun süre-Li)	12	1.61 \pm 0.41	6.26 \pm 0.73 ^A	0.60 \pm 0.25	15.98 \pm 5.94
Sağlıklı kontrol grubu	12	1.62 \pm 0.29	6.46 \pm 0.55

MDA ve Li değerleri, aritmetik ortalama ve standart sapma ($X\pm SD$) şeklinde gösterildi.

* Kısa ve uzun süre Li kullanan hastaların, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması (*= $p<0.001$)

• Kısa süreli Li grubunda, 0., 1. ve 4. hafta MDA değerlerinin birbiriyle karşılaştırılması (*= $p>0.001$; 0. hafta ile 1. hafta; 0. hafta ile 4. hafta değerleri)

• Kısa ve uzun süre Li kullanan hasta gruplarının birbiriyle karşılaştırılması

(^A= $p<0.001$; II. grup ile I. grubun 0. hafta değerleri, II. grup ile I. grubun 1. hafta değerleri)

TARTIŞMA

Lipid peroksidasyonu, membran yapısında yer alan fosfolipid ve sifingolipidlerde bulunan poliansatüre yağ asitlerinin, serbest radikaller tarafından peroksitler, alkoller, aldehytler (örneğin, MDA) gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur. Lipid peroksidasyonu, membran fonksiyonlarının bozulmasına, akışkanlığın azalmasına, membrana bağlı reseptörlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna ve Ca^{++} gibi iyonlara karşı nonspesifik permeabilite-nin artmasına yol açmaktadır (7, 8). Lipid peroksidasyonunun yapısal hasara yol açmasının yanı sıra yapısal hasarların da lipid peroksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir (8).

Bipolar hastalarda, membran bileşimine ait bazı anormalliklerin varolabileceği hipotezi, gün geçtikçe önem kazanmaktadır (1, 2). Bipolar hastalarda membran fosfatidilkolin (FK) seviyelerinin düştüğü ve fosfatidiletanolamin (FE)'in, FK'e dönüşü-

münde bir yetersizlik olduğu bildirilmiştir (2). Meltzer (3) ise, bipolar hastalıkta anormal bir makromoleküler kompleks yapısının ortaya çıkabileceğini ve bu kompleksin en azından Na^+ / K^+ ve Ca^{++} pompaları ile iyon kanalı ve ankrin (membran iskelet yapısına katılan bir protein) içerebileceğini öne sürmektedir.

Diğer taraftan bipolar hastalarda kronik olarak kullanılan lityumun, membran yapısını olumlu yönde değiştirebileceği ya da membrana bağlı enzim etkileşimlerini indükleyebileceği bildirilmektedir (6). Başka bir çalışmada da lityumun membran yapısında yer alan metil transferaz I ve II enzimlerini aktive ederek FE'nin FK'e dönüşümünü artırmak suretiyle membran bileşimini etkileyebileceği ve böylece, membranın kritik mikrobölgelerinde membran bileşimini normalize edebileceği öne sürülmektedir (2).

Klinik araştırmalarda eritrositler, yıllardır bir hü-

re modeli olarak kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılara göre, eritrosit lityum seviyeleri, doku lityum seviyelerine eşdeğer kabul edilmekte (9); yine aynı şekilde, eritrosit MDA seviyelerinin, doku MDA seviyelerini yansıtabileceği (12) öne sürülmektedir.

Bulgularımıza göre, bipolar hastalarda plazma MDA seviyelerinde bir değişiklik olmamasına rağmen eritrosit MDA seviyelerinin yükselmesi; bipolar affektif bozuklukta, membranla ilgili bir defektin varlığını yansıtabilir. Buna karşılık, terapötik konsantrasyonları sağlayacak şekilde, uzun süre lityum kullanımı, eritrosit MDA değerlerinin normal seviyede sürdürülmesini sağlamaktadır. Fakat, lityum tedavisinin başlıca sakıncalı yanı, lityum kullanımını takiben klinik etkilerin görülebilmesi için, yaklaşık 3 - 4 hafta gibi bir süreye ihtiyaç olmasıdır (5). Çalışmamızda da lityum tedavisine yeni başlayan hastalarda, eritrosit MDA seviyeleri üzerine lityumun etkisi, birinci haftada kısmen görülmeyle beraber; ancak dördüncü haftada istenilen düzeye ulaşmaktadır. Başka bir deyişle, lityum dördüncü haftadan itibaren eritrosit membranlarındaki lipid peroksidasyonunu baskılayarak, MDA seviyelerini normalize edebilmektedir.

Bipolar affektif bozuklukta, lityum kullanımı ile eritrosit membran lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkinin, ilk defa bu çalışmada gösterildiği kanısındayız. Bununla beraber, bulgularımızın Hitzemann (2) ve Ehrlich (6)'in çalışmalarıyla birlikte değerlendirilmesi; bipolar hastalarda profilaktik amaçla kullanılan lityumun, membran yapısı üzerinde koruyucu etkilere sahip olabileceği hipotezini destekler görünmektedir. Ayrıca, bipolar hastalarda yüksek bulunan hücre içi Na^+ (13) ve Ca^{++} (14) seviyelerinin, lityum tedavisiyle azaldığı da gösterilmiştir (15, 16). Lityumun hücre içi Ca^{++} üzerine olan etkilerinde, belki de membran bileşimini koruyucu olması ve lipid peroksidasyonunu önlemesi de rol oynuyor olabilir.

Sonuç olarak, bipolar hastalarda tedavi amacıyla kullanılan lityumun, eritrosit MDA seviyeleriyle yansıtılabilen membran lipid peroksidasyonu üzerinde, 4 haftadan itibaren, moleküler seviyede koruyucu bir etki yapabileceği ve bu konuda daha ileri çalışmaların gerektiği görüşüne varıldı.

KAYNAKLAR

1. Ehrlich BE, Diamond JM. Lithium, membranes, and manic-depressive illness. *J Membr Biol* 1980; 52: 187-200
2. Hitzemann, RJ., Garver DL. Membranes, methylation and lithium responsive psychoses. *Proc Am Psychist Assoc New Research Abstracts NR 11, 1982.*
3. Meltzer HL. Is there a specific membrane defect in bipolar disorders? *Biol Psychiatry* 1991; 30 : 1071 - 1074.
4. Gershon S, Yuwiler A. Lithium ion : a specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. *I Neuropsychiatry* 1960; 1 : 229 - 241.
5. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy Williams and Wilkins, Baltimore, Philadelphia* 1993, pp 341 - 350.
6. Ehrlich BE, Diamond JM, Fry V, et al. Lithium's inhibition of erythrocyte cation countertransport involves a slow process in the erythrocyte. *J Membr Biol* 1983; 75: 233-240.
7. Freeman BA, Crapo JD. *Biology of disease, Free radicals and tissue injury. Lab Invest* 1982; 47 : 412 - 426.
8. Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990; 15 : 129 - 135.
9. Kaplan LA, Pesce AJ. *Clinical Chemistry : Theory, analysis and correlation. CV Mosby Co., St Louis* 1984, pp 1377 - 1379.
10. Wong SHY, Knight JA, Hupfer SM, et al. Lipoperoxides in plasma as measured by liquid - chromatographic separation of malondialdehyde - thiobarbituric acid adduct. *Clin Chem* 1987 ; 33 : 214 - 220.
11. Jain SK. Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1988; 937 : 205 - 210.
12. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107 : 526 - 545.
13. Naylor GJ, McNamee HB, Moody JP. Changes in erythrocyte sodium and potassium on

- recovery from depressive illness. *Br J Psychiatry* 1971; 118: 219-223.
14. Dubovsky SL, Murphy J, Thomas M, Rademacher J. Abnormal intracellular calcium ion concentration in platelets and lymphocytes of bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149 : 118 - 120.
 15. Hitzemann R, Mark C, Hirschowitz J, et al. RBC lithium transport in the psychoses. *Biol Psychiatry* 1989; 25:296-304.
 16. Dubovsky SL, Lee C, Christiano J, et al. Lithium lowers platelet intracellular ion concentration in bipolar patients. *Lithium* 1991; 2:167-174.