

**BİPOLAR AFFEKTİF HASTALIKTA PLAZMA İYONİZE
KALSİYUM SEVİYESİNİN LİTYUM İLE YÜKSELMESİ**

Seher SOFUOĞLU*

Recep ÜÇYİĞİT**

Gürsel TANRIKULU***

İsmail GÖKŞEN****

Ö Z E T :

Plazma iyonize kalsiyum seviyeleri, lityum ile tedavi edilen 11 bipolar affektif hastada araştırıldı. İyonize kalsiyum seviyesi tayinleri 8 günlük ilâçtan arıtma süresi sonunda tekrarlandı. Hastalardaki bazal iyonize kalsiyum seviyeleri, normal kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük idi. Lityum ile tedavi edilen hastalarda iyonize kalsiyum seviyelerinin, bu hastaların ilâçsız değerlerine nazaran bir artış gösterdiği tesbit edildi.

Bu sonuçlar, lityumun iyonize kalsiyumu düzenleyen mekanizma üzerinde bir eyleme sahip olduğu hipotezini desteklemektedir.

S U M M A R Y :

**LITHIUM - INDUCED ELEVATION OF PLASMA IONIZED
CALCIUM LEVELS IN BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER :**

Plasma ionized calcium levels were studied in 11 lithium - treated patients with bipolar affective disorder. Assays of ionized calcium levels were repeated after a drug - free period of 8 days. Baseline ionized calcium levels were significantly lower in patients compared to normal controls. The patients treated with lithium were found to have a significant increase in ionized calcium levels compared to their drug - free values.

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Yard. Doç.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Doç.

(***) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araş. Gör.

(****) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

The results have supported the hypothesis that; lithium has an action on ionized calcium regulation mechanism.

Biz ölar affektif hastalarda profilaktik amaçla uygulanırken lityum'un, birçok biyokimyasal değışikliğe sebep olduğu bilinmektedir. Bu değışiklikler sınıfından olmak üzere, lityum plazma total kalsiyum seviyelerini yükselterek, âdetâ hiperparatiroidizm tablosu husûle getirdiği bildirilmiştir (3, 4, 9, 11). Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda, total kalsiyum seviyesindeki benzer bir değışikliğin, kalsiyumun biyolojik olarak aktif kısmını ihtiva eden iyonize kalsiyum (Ca^{2+}) fraksiyonunda (1) da meydana gelip gelmediği incelenmiştir.

MATERYAL ve METOD :

Vaka seçimi ve kan örneklerinin alınması :

Çalışmanın materyelini Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğinde «Primer affektif bozukluk» teşhisi konarak tâkipte remisyonda oldukları tesbit edilmiş ve böbrek, karaciğer fonksiyonları normal sınırlar içinde olan 6 kadın, 5 erkek (18 - 55 yaş arasında, ortalama yaşları 35.0 ± 4.0) ile kontrol amacıyla seçilen fizikî ve mental bakımdan sağlıklı 5 kadın, 5 erkek (18 \pm 35 yaş arasında, ortalama yaşları 28.0 ± 2.3) teşkil etmektedir.

11 hastadan 3'ü daha evvel lityum kullanmamış ve lityum tedavisine alınmaları planlanan kişilerdi. Geri kalan 8'i 2 ay ile 5 sene arasında değışen sürelerde 600 - 1800 mg/gün dozlarda lityum karbonat almakta olan hastalardı (Tablo : I).

Yeni vakalarda lityum tedavisine geçilmeden, bazal iyonize kalsiyum seviyesi tayini için kan örneği alındı. Daha sonra 10 gün süre ile, plazmada terapötik konsantrasyonu sağlayacak şekilde (lityumun terapötik plazma konsantrasyonları 0.4 - 1.6 mEq/L kabul edilmektedir (7)) lityum karbonat uygulamasına başlandı. Bahsedilen süre, lityum «sabit durum (steady state)» seviyesine ulaşması için yeterli olduğu bildirilen süredir (4, 8). Bunun sonunda kan örneği alma işlemleri tekrarlandı. Lityum kullanmakta olan eski vakalarda ise, lityumlu kan örneği alındıktan sonra, bazal Ca^{2+} seviyesi tayini için 8 günlük bir ilâçtan arıtma süresini tâkiben (4, 8) kan örneği alma işlemleri tekrarlandı.

TABLO : I HASTA GURUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Hasta No.	Yaş	Cins	Lityum / dozu	kullandığı süre	Plazma Li ⁺ konsantrasyonu		Eritrosit içi Li ⁺ konsantrasyonu		Erit Li ⁺ Plazma Li ⁺ konsantrasyonu		Plazma Ca ⁺⁺ konsantrasyonu		Net artış Δ (A'-B')
					A	B	A	B	A	B	A	B	
1	46	E	900	10 gün	1.5	0.1	0.5	0.0	0.33	2.41	1.44	0.97	
2	44	E	600	2 ay	1.0	0.3	0.7	0.0	0.70	3.04	1.88	1.16	
3	19	K	900	10 gün	1.4	0.0	2.7	0.0	1.93	3.31	1.89	1.42	
4	29	K	900	5 ay	1.1	0.0	0.4	0.0	3.36	1.88	1.25	0.63	
5	55	E	1200	9 ay	1.2	0.2	1.5	0.0	1.25	4.83	2.86	1.97	
6	51	K	1200	4 sene	1.5	0.1	3.0	0.0	2.00	4.83	2.86	1.97	
7	42	E	900	10 gün	0.4	0.1	0.6	0.0	1.50	2.86	1.97	0.89	
8	32	E	600	2 sene	1.0	0.0	0.5	0.0	0.50	1.79	1.25	0.54	
9	19	K	600	1 sene	1.6	0.1	0.6	0.0	0.38	2.15	1.25	0.90	
10	18	K	1800	5 ay	0.8	0.0	0.4	0.0	0.50	2.24	1.52	0.72	
11	30	K	900	5 sene	1.0	0.4	2.7	0.0	0.70	3.31	1.76	1.55	

A : Lityum alınırken B : Lityumsuz

Δ (A' - B') : A'daki Ca⁺⁺ konsantrasyonu ile B'deki Ca⁺⁺ konsantrasyonu farkı

Lityum dozu mg/gün

Lityum konsantrasyonu mEq/L

Ca⁺⁺ konsantrasyonu mg/dl

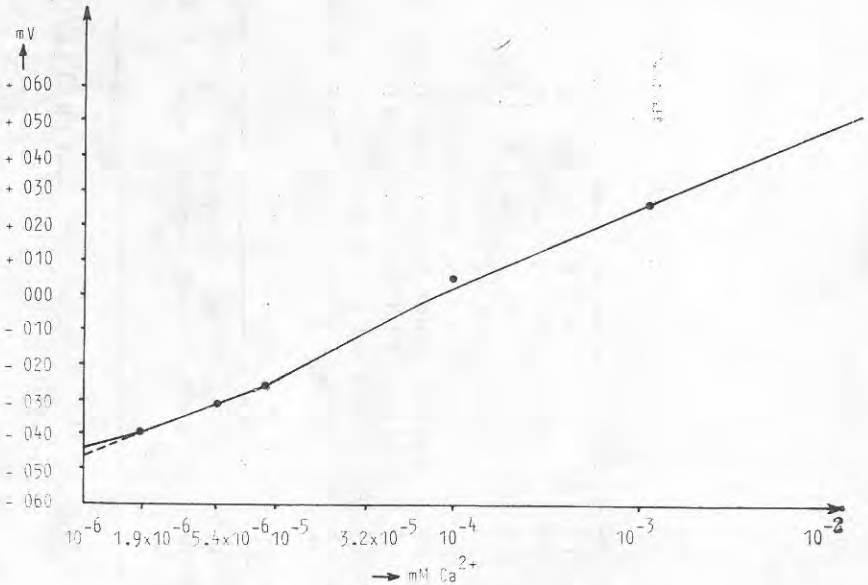
ile ifade edilmektedir.

Lityum uygulamasından sonraki kan örneği alma işlemi, ilaç dozunun alınması gereken zamanda, fakat ilaç dozu alınmadan gerçekleştirildi. Bu süre son dozdan sonra 12 - 14 saat idi. Bu zaman, sabit durum seviyelerinin en doğru şekilde tayin edilebildiği zamandır (8). 5 cc venöz kan 20 IU/ml heparin ihtiva eden plastik tüplere, plastik enjektörle alındı..

Biyokimyasal prosedür :

İyonize kalsiyum tayininde kullanılacak tüpler, pipetler, balonlar deiyonize su ile yıkandı.

İyonize kalsiyum, çift bağlantılı referans elektrodu (Orion 90 - 02) ve kalsiyum iyon elektrodunun duyarlı kısmı (Orion 93 - 20) ile, pHmetrede mV olarak okunarak, standartların yardımıyla hesaplandı (5). (Şekil : 1).



ŞEKİL 1: İyonize Kalsiyum Standart Eğrisi.

İstatistikî analiz :

İstatistikî hesaplamalar korelasyon - regresyon analizi (r), Mann-Whitney (u) ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek (T) testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR :

Hasta gurubunun yaş, cins, lityum dozu, lityum kullanma süresi, plazma ve eritrosit içi lityum konsantrasyonları ile plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonları Tablo : I'de, kontrol gurubunun özellikleri de Tablo : II'de gösterilmektedir.

TABLO : II KONTROL GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Kontrol No.	Yaş	Cins.	Plazma Li ⁺ konsantrasyonu	Eritrosit içi Li ⁺ konsantrasyonu	Plazma Ca ²⁺ konsantrasyonu
1	35	E	0.0	0.0	3.31
2	37	E	0.0	0.0	3.58
3	22	E	0.0	0.0	4.20
4	30	K	0.0	0.0	2.24
5	34	E	0.0	0.0	1.79
6	18	K	0.0	0.0	1.43
7	18	K	0.0	0.0	3.31
8	24	K	0.0	0.0	1.43
9	34	K	0.0	0.0	1.79
10	32	E	0.0	0.0	4.20

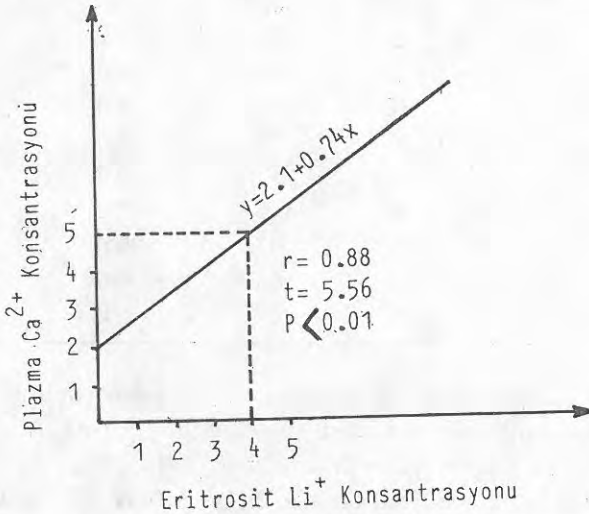
İstatistikî hesaplamalar sonucunda, hasta gurubunun bazal plazma iyonize kalsiyum seviyesi (plazmada Ca²⁺mg/dl olarak ifade edilmektedir) değerleri ortalaması ($\pm S\bar{X}$ ile) 1.81 ± 0.17 , lityum uygulaması ile elde edilen ise 2.97 ± 0.32 bulundu. Kontrol grubunun Ca²⁺ seviyesi değerleri ortalaması 2.73 ± 0.35 idi.

Hastaların lityum uygulamasından sonra ölçülen Ca²⁺ seviyeleri, bazal seviyelerinden anlamlı şekilde daha yüksek idi ($T = 0 p < 0.01$). Bazal Ca²⁺ seviyeleri kontrol gurubundakilerden anlamlı şekilde daha düşük bulunurlarken ($u = 82 p < 0.01$), lityum uygulaması sonrası kalsiyum seviyelerinin, kontrol gurubundakilerden anlamlı bir farklılık göstermediği tesbit edildi.

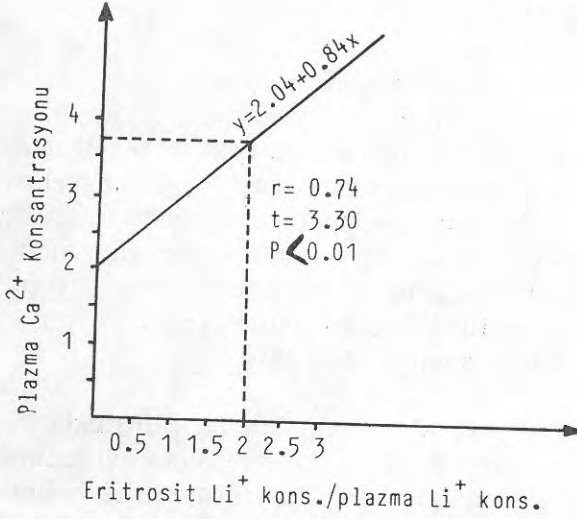
Plazma lityum konsantrasyonu ile plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı halde,

1. Eritrosit Li^+ konsantrasyonu ile plazma Ca^{2+} konsantrasyonu,

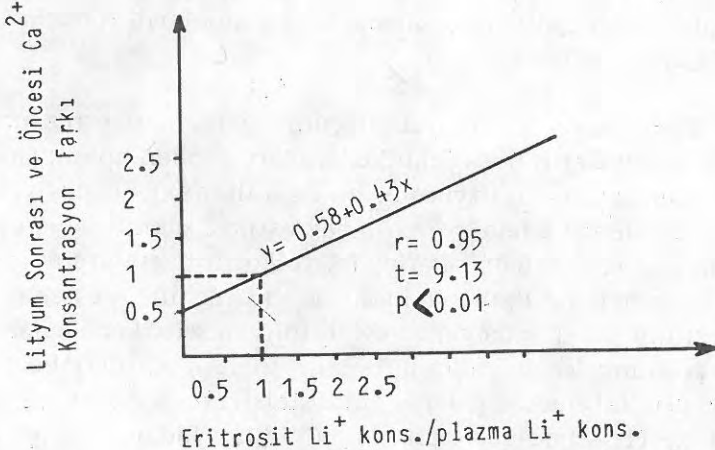
2. Eritrosit Li^+ konsantrasyonu/plazma Li^+ konsantrasyonu ile plazma Ca^{2+} konsantrasyonu arasında anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $r = 0.88$ $t = 5.56$ $p < 0.01$ ve $r = 0.74$ $t = 3.30$ $p < 0.01$) (Şekil 2,3). Yine, Eritrosit Li^+ konsantrasyonu/plazma Li^+ konsantrasyonu ile Ca^{2+} konsantrasyon farklarının (net konsantrasyon artış miktarları) anlamlı korelasyon gösterdiği ($r = 0.95$ $t = 9.13$ $p < 0.01$) tesbit edildi (Şekil : 4).



ŞEKİL 2: Eritrosit İçi Li^+ Konsantrasyonu İle Plazma Ca^{2+} Konsantrasyonu İlişkisi.



ŞEKİL 3: Eritrosit Li^+ Konsantrasyonu/Plazma Li^+ Konsantrasyonu İle Plazma Ca^{2+} Konsantrasyonu İlişkisi.



ŞEKİL 4: Eritrosit Li^+ Kons./Plazma Li^+ Kons. İle Plazma Ca^{2+} Konsantrasyon Artış Miktarları İlişkisi.

TARTIŞMA :

Çalışmamız hasta gurubunda plazma iyonize kalsiyum seviyelerinin sağlıklı kontrollerdekine nazaran anlamlı şekilde düşük bulunması, bipolar affektif hastalarda iyon metabolizması değişikliklerinin mevcut olabileceği fikrini (4, 7) desteklemektedir. Periyodik psikozlu hastalarda yapılan bir çalışmada, eksitasyon csnasında serum total kalsiyum seviyesinin yükselmiş olduğu tesbit edilmiş (3), benzer bir çalışmada da serum total kalsiyum konsantrasyonu yükselirken, BOS'daki kalsiyum konsantrasyonunda buna zıt bir azalma olduğu bildirilmiştir (6).

Bipolar affektif hastalarda yapılan iki çalışmada, lityum uygulaması ile parathormon (PTH) seviyesindeki yükselmeye paralel hiperkalsemi gözleendiği, ancak bu durumun reverzibl olup, lityumun kesilmesinden 5 - 7 gün sonra «hiperparatiroidizm» tablosunun ortadan kalktığı ve total kalsiyum seviyesinin normale döndüğü bildirilmiştir (4, 9). Yine, bir in vitro çalışmada, lityum dozuna bağımlı şekilde PTH konsantrasyonunda artış olduğu tesbit edilmiştir (2). Çalışmamızda terapötik konsantrasyonları sağlayacak şekilde lityum uygulaması ile, hasta gurubunda plazma Ca^{2+} seviyesi artışları husule getirilmiş olması, bu çalışmaların sonuçları ile uygunluk göstermektedir.

Çalıştığımız hasta gurubunda lityum uygulaması esnasındaki plazma Ca^{2+} seviyelerinin, sağlıklı kontrollerinkinden anlamlı farklılık göstermemiş olması, lityumun bu hastalardaki düşük iyonize kalsiyum seviyelerini âdetâ normale yaklaştırıcı şekilde eylem gösterdiğini düşündürmektedir. Periyodik psikozlu hastalardaki total kalsiyum seviyeleri ile ilgili bir bildiri de, bu fikrimiz destekler şekilde, lityumun total kalsiyum seviyesini yükseltirken, kalsiyum konsantrasyonundaki dalgalanmaları ortadan kaldırdığı ileri sürülmüştür (3). Lityumun plazma total kalsiyum seviyelerini yükseltmesinin, PTH stimülasyonuna bağılı olduğu iddia edilmiş (2, 4, 9), primer hiperparatiroidizm vakalarında ise lityumun PTH salgılanmasını etkilemediği (10) bildirilmiştir.

Biz bu çalışmamızda plazma Ca^{2+} konsantrasyonunun, plazma Li^+ konsantrasyonu ile bir ilişki göstermediğini, fakat;

1. Eritrosit Li⁺ konsantrasyonu

2. Eritrosit Li⁺ konsantrasyonu/plazma Li⁺ konsantrasyonu ile anlamlı bir korelasyon gösterdiğini bulmuştuk. Bu sonuç, plazma iyonize kalsiyumunu düzenleyen mekanizmanın hücre dışı değil, hücre içi lityum iyonundan etkilendiği intibamı vermektedir. Hepsi artış yönünde olmak üzere, lityumla sağlanan plazma Ca²⁺ konsantrasyon farklarının, «Eritrosit Li⁺ konsantrasyonu / plazma Li⁺ konsantrasyonu» ile iyi bir korelasyon göstermesinin, en fazla farkın (en fazla net artışın) bu oranın en büyük olduğu durumda, yani eritrosit içi Li⁺ konsantrasyonunun plazmadakine göre en fazla olduğu durumda elde edildiğini ortaya koymaktadır, ki bu sonuç da yukarıda belirttiğimiz, hücre içi lityumun plazma iyonize kalsiyum seviyesini düzenleyen mekanizmayı etkilediği fikrine destek sağlamaktadır.

Sonuç olarak bulgularımız, bipolar affektif hastalarda remisyon arasında (manik ve depressif epizod dışında), muhtemelen bir genetik temelle bağlantılı, mineral metabolizması bozukluğunun mevcut olabileceği fikrine (8) ve terapötik konsantrasyonlarda lityumun, iyonize kalsiyum seviyesini düzenleyen mekanizma üzerinde eylem gösterebileceği hipotezine destek sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- (1) Brauman J, Delvigne CH, Deconinck I, et al : Factors Affecting the Determination of Ionized Calcium in Blood. Scand J Clin Lab Invest. (Suppl 165) Vo : 43, 1983.
- (2) Brown ME : Lithium Induced Abnormal Calcium - Regulated PTH Release in Dispersed Bovine Parathyroid Cells. J. Clin Endocrinol Metab 52 : 1046-8, 1981.
- (3) Carman JS, Wyatt RJ : Calcium : Pacesetter of the Periodic Psychoses. Am J Psychiat 136 : 1035-9, 1979.
- (4) Davis BM, Pfefferbaum, A, Krutzik S, et al : Lithium's Effect on Parathyroid Hormone. Am J Psychiat 138 : 489-92, 1981.
- (5) Grima JM Bland JD : Activity and Interference Effects in Measurement of Ionized Calcium with Ion - Selective Electrodes. Clin Chem 23 : 2048, 1977.

- (6) Jimerson DC, Post RM, Carman JS, et al : SCF Calcium : Clinical Correlates in Affective Illness and Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 14 : 37-51, 1979.
- (7) Lipton AM, DiMascio A, Killam KF : Psychopharmacology A Generation of Progress. Raven Press Newyork. pp : 1323 - 35, 1981.
- (8) Mendlewicz, J, Versank P, Linkowski et al : Lithium Accumulation of Manic - Depressive Patients : An in vivo Twin Study. *Brit J. Psychiat* 133 :436 - 44, 1978.
- (9) Shen FH, Sherrard DJ : Lithium - Induced Hyperparathyroidism : An Alteration of the «Set - Point» *Ann Intern Med* 96 : 63 - 5, 1982.
- (10) Spiegel AM, Gerner RH, Murphy DL, et al : Lithium Does Not Inhibit the Parathyroid Hormone - Mediated Rise in Urinary Cyclic AMP and Phosphate in Humans. *J. Clin Endocrinol Metab* 43 : 1390 - 3, 1976.
- (11) Wallaret J, Scarpa A : Similarities of Li⁺ and Low Ca²⁺ in the Modulation of Secretion by Parathyroid Cells in vitro. *J. Biol Chem* 258 : 6288 - 92 1983.