

Ellibeşinci Yılında Lityumun Öyküsü

Cem Şengül¹, Ceyhan Balcı Şengül¹, Tuncer Okay², Nesrin Dilbaz³

ÖZET:

Ellibeşinci yılında lityumun öyküsü

Lityum klorpromazinden 3-4 yıl, antidepresanlardan ise neredeyse bir dekad önce kullanıma girmiş olan, psikiyatride gerçekten etkili ilk ilaçtır. Avustralyalı psikiyatrist John Cade, "manik hastaların idrarındaki toksik bir maddenin hastalığa yol açtığı" hipotezinden yola çıkmış, biraz da şansın yardımı ile lityum tuzlarının manik hastalarda etkili olduğunu keşfetmiştir. John Cade 1949 yılında Avustralya Tıp Dergisi'nde, psikotik eksitasyonu olan hastalarda lityum tuzları kullanımının sonuçlarını yayınlamıştır. John Cade'in psikiyatrinin önemli tarihi makalelerinden sayılan "Psikotik eksitasyonların tedavisinde lityum tuzları" başlıklı yazısının yayınlanmasının elliinci yılı nedeniyle, tüm dünyada bir çok makale yayınlanmış ve konferanslar düzenlenmiştir. Bu yazımızda 2004 yılında psikiyatride 55'inci yılını tamamlayacak olan lityumun tarihsel öyküsü, kullanım alanları ve etki mekanizması gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: lityum, bipolar bozukluk, duygudurum düzenleyicileri, John Cade

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:50-56

ABSTRACT:

History of lithium in its fifty fifth year

Lithium was the first effective psychotropic drug available 3-4 years before chlorpromazine and almost a decade before antidepressants. An Australian psychiatrist, John Cade, who proposed toxic products in the urine as the cause of mania, coincidentally discovered the antimanic effects of lithium. In 1949, John Cade reported the results of administration of lithium salts to patients with psychotic excitement for the first time. On the 50th anniversary of John Cade's historical article entitled "Lithium salts in the treatment of psychotic excitement", many articles were published and lectures given all over the world to salute this important advance in psychiatry and psychopharmacology. We would like to present the interesting history of lithium and also discuss current findings regarding the clinical usage and mechanism of actions of lithium once more to celebrate the 55th year of its usage in psychiatry.

Key words: lithium, bipolar disorder, mood stabilizer, John Cade

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:50-56

GİRİŞ

Antimanik etkisi olan ilaçların çok çeşitli farmakolojik özellikleri mevcuttur. Bu ilaçlar lityumu, klasik ve atipik antipsikotikleri ve bir grup antikönlülsanı içermektedir. Bu grup ilaçların içinde üzerinde en fazla çalışılan ve etkinliği kanıtlanmış olan lityum, beyinde karmaşık fizyolojik ve farmakolojik etkileri olan tek değerli bir katyondur (1). Plasebo kontrollü çalışmalar, lityumun akut mani tedavisinde, unipolar ve bipolar duygudurum bozukluğu profilaksisinde, antidepresan etkiyi güçlendirici olarak tedaviye dirençli depresyonlarda, saldırgan ve öfkeli davranışları önlemek için öğrenme güçlüğü olan hastalarda etkili olduğunu göstermiştir (2).

İlk keşfedildiği 1817 yılından bu yana, lityum zamanla tıbbın hizmetine

girmiştir. Günümüzde yapılan klinik etkinlik çalışmalarının yanı sıra, etki düzeyini araştıran çalışmalarda da bipolar hastalığın patofizyolojisine yönelik bilgiler elde edilmektedir.

Limbik sistem ve onunla ilgili işlevlerin bozukluklarını düzenlemede lityumun işlevini ortaya koymak, lityumun etki düzeyini anlamak için önemlidir. Homeostatik düzenlemeyi sağlamada gerekli olan uygun yanıtların verilememesi sonucunda, kontrol dışında oluşan ani dalgalanmalar; beyindeki episodik mani ve depresyon gibi klinik görünümünden sorumlu olan biyolojik süreçlere yol açar. Bu klinik tablo davranışlarda, sirkadiyen ritm, uyku nörofizyolojisi, beyin nöroendokrin ve biyokimyasal düzenleme sistemlerinde bozukluk olarak ortaya çıkmaktadır. Lityumun presinaptik bölgelerde serotonin salınımını ve beyinde reseptörlerle düzenlenmiş aşırı duyarlılığı dengelemesi;

¹Asistan Dr., ²Uzman Dr., ³Klinik Şefi Doç. Dr., Ankara Numune Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği, Ankara - Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Nesrin Dilbaz, Ankara Numune Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği Samanpazarı, Ankara - Turkey

Telefon / Phone: +90-312-310-3030/5307
Faks / Fax: +90-312-310-3731

Elektronik posta adresi / E-mail address: acemsen@hotmail.com

Kabul Tarihi / Date of acceptance: 20 Şubat 2004 / February 20, 2004

onun bipolar bozukluğu olan hastaların depresyon ve mani klinik tablolarını değiştirmedeki etkisini araştırmak için önemlidir. Lityumun uzun dönemdeki tedavi etkinliğini anlamak konusunda yapılan moleküler düzeydeki çalışmalar gelecekte de sürecektir. Gelecekte lityumun beyindeki moleküler hedeflerinin belirlenmesi, hem bipolar hastalığın patofizyolojisine ve hem de yeni kuşak duygudurum düzenleyicilerinin keşfine ışık tutacaktır (3,4).

Bu yazıda amacımız, lityumun tedavi öyküsünde önemli yeri olan belirgin tarihsel olayları ve lityum konusundaki güncel bilgileri gözden geçirmektir.

TARİHÇE

Lityum Hakkında Genel Bilgiler

Lityum bipolar bozukluğun hem akut fazında tedavi edici ve hem de sürdürüm tedavisi döneminde koruyucu olarak uzun süreli kullanımında Amerikan Federal İlaç ve Gıda Dairesi (FDA)'nden onay almış ilk ilaçtır. Lityumun bir diğer özelliği ise, sedasyon amacı ile kullanılan paraldehit ve bromürleri dikkate almazsak, psikiyatride kullanılan ilk etkili ilaç olmasıdır. Lityum psikofarmakolojide devrim olarak kabul edilen klorpromazin kullanıma girmesinden 3-4 yıl, antidepressanlardan ise yaklaşık 10 yıl önce kullanılmaya başlanmıştır. Amerikan Psikiyatri Birliği 1970-1994 yılları arası dönemde lityum kullanımının, Amerikan Birleşik Devletlerinin sağlık harcamalarında yaklaşık 145 milyar dolar tasarruf sağladığını bildirmiştir (5). Bu rakamın günümüzde çok daha yüksek olduğunu tahmin etmek hiç de zor değildir. Bunun yanında hastaların ve ailelerinin esenliğine sağladığı katkılar ise maddi olarak ölçülemeyecek düzeydedir.

Lityum, periyodik cetvelin alkali metaller (IA) grubunda bulunan atom numarası 3, atom ağırlığı 7 olan bir elementtir. Asırlardır bilinmesine rağmen, bir element olarak keşfi 1817 yılında August Arfvedson tarafından, İsveç'in Utö adasından getirilen petalit cevherinin analizi sonrası gerçekleşmiştir (6). Elementin ismi Yunanca taş manasına gelen "lithos" kelimesinden türetilmiş olup, bu isim elementin minerallerden keşfedilmesi sebebi ile verilmiştir. Binsekizyüzebeş yılında Bunsen ve Matissen, ilk kez lityum kloridin elektrolizi

sonrası yüksek miktarda lityum metali elde etmeyi başarmışlardır. Metal olarak lityumun pek çok kullanım alanı bulunmaktadır. Özellikle II. Dünya savaşından sonra üretiminde ve çeşitli alanlarda kullanımında çok büyük bir artış olmuştur. Günümüzde lityum pillerde, ısı transfer protokollerinde, özel üretim cam ve seramiklerde, laparoskopide, havalandırma sistemlerinde, nükleer tepkimelerde ve daha bir çok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Lityumun Keşfi ve Erken Dönem Lityum Çalışmaları

Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan lityumun çok ilginç bir öyküsü vardır. Lityum tuzlarının ilaç olarak tedavide kullanılması ise oldukça eskidir. Her ne kadar lityumun mucidi, bugün psikiyatrinin onur listesinde bulunan John Frederick Josef Cade olarak bilinse de tıpta kullanımı daha eskilere dayanmaktadır. Ondokuzuncu yüzyıl lityumun, keşfinin yanı sıra tıp dünyasına ilaç olarak da girdiği dönemdir. Garrod, 1859 yılında lityum karbonatın gut hastalığının tedavisinde faydalı olduğunu bildirmiştir. Daha sonraki dönemde ise lityum tuzları üremi, renal taş ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmıştır. Dönemin birçok ilaç firması, içinde yüksek oranda lityum içeren şifalı suları şişeler halinde satışa sunmuşlardır. Bromürlerin sedasyon amacı ile yaygın olarak psikiyatride kullanıldığı 1920'li yıllarda Culbreth, bromürlerle yaptığı çalışmalarda; lityumbromür tuzunun lityumun düşük molekül ağırlığı nedeniyle daha fazla bromür içerdiğini, bu yüzden sedatif etkisinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Büyük olasılıkla gözlediği sedasyon lityum intoksikasyonuna bağlı olmasına karşın, Culbreth bu etkiyi bromüre bağlamıştır. II. Dünya savaşı sonrasında ise böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği olan hastalarda sofratuzuna (NaCl) alternatif olarak lityumklorür (LiCl) yaygın olarak kullanılmış, fakat ani ölümlerin görülmesi üzerine 1949 yılında Amerika'da kullanımı yasaklanmıştır (7).

Aynı yıl, Avustralya'da ise John Cade'in, lityum karbonat ile 10 manik hastanın 8'inde iyileşme gözlemlediği makalesi Avustralya Tıp Dergisi'nde yayınlanmıştır (8). John Cade, 1912 yılında Avustralya'da doğmuştur. Babası Jack Cade psikiyatrist olup, o henüz 3 yaşında

iken I. Dünya savaşına katılmış, Çanakkale’de savaşan ANZAK birlikleri içinde yer almıştır. John Cade, 1938 yılında tıp doktoru olduktan sonra psikiyatri asistanlığına başlamış ve 1940 yılında ilk yazısı olan “Demans hastalığının başlangıcı”nın istatistiksel analizini yayınlamıştır (9). İkinci Dünya savaşının başlaması üzerine John Cade babası gibi orduya katılmış ve savaşın hemen başında Japonlara esir düşmüştür. Sonraki 4 yıl boyunca Singapur’da Changi esir kampında kalmış ve buradaki hastaların neredeyse hepsinde psikiyatrik bozukluklar geliştiğini gözlemlemiştir. Kampta ölen bazı depresyon hastalarını postmortem olarak incelemiş ve çoğunda tümör benzeri bulgulara rastlaması, onun psikiyatrik hastalıkların altında fiziksel nedenlerin yatığı görüşünü daha da pekiştirmiştir (10,11). Savaş bitip evine döndüğünde Bendoora Ruh Sağlığı Hastanesi’nde çalışmaya başlamış ve ilk olarak kreatinin anti-konvülzan etkisi üzerine bir makale yayınlamıştır (12). Bundan sonra, o zamanki adıyla manik depresif hastalığın, insan kanında bulunan toksik bir maddeden kaynaklandığı hipotezini temel alarak, hastaların idrarında toksik ajan aramaya başlamıştır. Manik hastaların ve normal insanların idrarından elde ettiği konsantreleri Gine domuzlarına intraperitoneal olarak enjekte etmiş ve manik hastalardan elde ettiği konsantrenin daha toksik olduğunu gözlemlemiştir. Hayvanlarda gözlenen tremor, ataksi ve ardından quadripleji, status epileptikus ve ölüm gibi şiddetli yan etkilerin ortaya çıkması üzerine; üre nedeniyle ortaya çıkan bu toksik etkileri nötralize edebilecek bir ajana ihtiyaç duymuş ve bunu aramaya başlamıştır. Ürik asit suda çözünür olmadığından ürat tuzlarını kullanmaya karar vermiş ve bunlar arasında da en çözünürü olan lityum ürati seçmiştir. Gerçekten de lityum ürat ile gözlenen yan etki beklediğinden daha az ortaya çıkmıştır. Cade, buradan yola çıkarak lityumun ürenin epileptik etkisine karşı koruyucu olduğunu düşünmüş ve çalışmalarına lityum karbonat ile devam etmiştir. Lityum karbonat enjekte ettiği hayvanlarda letarji gelişmesi üzerine, lityum karbonatı sedatif etkisinden dolayı manik hastalarda; anti-konvülzan etkisinden dolayı da epileptik hastalarda kullanmaya karar vermiştir. Her ne kadar hipotezi yanlış ve gözlenen etki aslında lityumun toksik etkisinden kaynaklanıyor olsa da, bu yanlış hipotez lityumun psikiyatride kullanımının yolunu açmıştır (13).

Cade, 1949 yılına gelindiğinde ilacı ilk önce kendin-

de denemiş ve daha sonra 10 manik, 6 şizofren ve 3 melankolik hasta üzerinde kullanmış ve etkilerini not etmiştir. Çalışmanın sonunda da psikiyatri tarihinde bir dönüm noktası olan “Psikotik eksitasyon tedavisinde lityum tuzları” başlıklı makalesini yayınlamıştır. Yazısında 10 manik hastayı ayrıntılı bir şekilde anlatmış ve lityumun etkisinin dramatik olduğunu, ama şizofren ve melankolik hastalarda ise belirgin bir düzelme olmadığını belirtmiştir. Cade bu sonuçtan yola çıkarak lityumun mani üzerine özgül bir etkisi olduğunu, bu nedenle de bu ruhsal hastalığın tedavisinde kullanılabileceğini belirtmiştir (8).

Makalenin yayınlanması ile birlikte özellikle Avustralya’daki araştırmacıların konuya ilgisi artmış ve ardarda lityumla ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Bunlar arasından Noack ve Tautner’in 1951’de yayınladığı değişik ruhsal rahatsızlık tanıları olan 100 hastada lityumun etkinliğini gösteren çalışma ile Glesinger’in 1954’de psikotik eksitasyonlu 104 hasta üzerinde yaptığı ve lityumun etkin ve güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar oldukça ilginçtir. Noack ve Tautner, ilk defa lityumun uzun dönem koruyucu etkileri olduğunu ve hastalığın relapsını önleyebildiğini bildirmişlerdir (14). Glesinger ise bir hastanın öldüğünü ve iki hastada böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı albuminüri geliştiğini bildirmiştir (15). Lityuma diğer ülkelerdeki araştırmacıların ilgi ise Avustralya’ya çok uzaktan, Danimarka’dan gelmiştir. Danimarkalı psikiyatrist Stromgren, Cade’in yazısını ilginç bulmuş ve genç araştırmacı Mogens Schou’yu lityum üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir(16). Bunun üzerine Schou lityumu plasebo kontrollü bir protokol ile manik hastalar üzerinde denemiş ve lityumun antimanik etkisinin olduğunu bildirmiştir (17). Lityumu etkin ve güvenilir bulan çalışmalara karşın, sofraya tuzu yerine lityum tuzunu kullanan hastalarda görülen ani ölümler ve yine Avustralya’da lityum kullanan manik hastalarda ortaya çıkan ölüm vakaları, birçok araştırmacının lityuma kuşku ile bakmasına ve lityum üzerinde yapılan çalışmaların sayısının çok azalmasına neden olmuştur. Klorpromazin keşfedildiği 1952 yılından 1970’li yıllara kadar onunla ilgili 10000 makale, liserjikasitdietilamin (LSD) ile ilgili ise 1944 yılındaki keşfinden sonraki 15 yıllık dönemde 2000 makale yayınlanmış olmasına karşın; lityum ile ilgili ilk beş yılda dokuz, daha sonraki 10 yıl boyunca ise sadece 20 makale yayınlanmıştır(18).

Lityumun Kabulü ve Yaygınlık Kazanması

Bindokuzyüztümüş yıllara geldiğimizde lityumla ilgili çalışmalar, özellikle Avrupa'da hız kazanmaya başlamıştır. Bu çalışmalar arasında Hartigan, Baastrup ve Schou'nun yaptığı çalışmalar dikkat çekicidir. Bu çalışmalarda lityum tedavisinin, hastalarda hem maniye hem de depresyonu önlediği bildirmiştir (19,20). Bundan sonra iki Danimarkalı Baastrup ve Schou birlikte çalışmaya karar vermişler ve uzun dönem lityum kullanımı ile ilgili bir araştırma yapmışlardır. Çalışma kapsamına son iki yılda ikiden fazla manik atak geçiren 88 hastayı almışlar ve bu hastaları 6.5 yıl boyunca takip etmişlerdir. Çalışma sonrası lityumun hem manik hem de depresif dönemde etkili olduğunu, etkisinin zamanla kaybolmadığını, unipolar ve bipolar hastalarda eşit etkinlikte olduğunu ve hastalığın yinelemesinin ilacın kesilmesinden hemen sonra ortaya çıktığını bildirmişlerdir (21). Aynı dönemde, Margulies (Avustralya) ve Vojtechovsky (Çekoslovakya) lityumun depresyonda faydalı olduğunu, Andreani (İtalya) tedavisinin sürdürülmesinin manik-depresif atakları önlediğini, Agnst (İsviçre) ise lityumun tekrarlayan depresyonu önlediğini, Mosketi (SSCB) şizoaffektif bozuklukta lityumun etkili olduğunu, Gershon (ABD) da lityumun premenstrüel gerginlikte etkili olduğunu bildiren makaleler yayınlamışlardır (18). Bu yazılardan sonra dünyanın bir çok yerinde profilaktik lityum tedavisi kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bazı araştırmacılar Baastrup ve Schou'nun yaptığı çalışmanın çift-kör, plasebo kontrollü olmaması nedeniyle lityuma şüpheyle yaklaşmışlar; Blackwell ve Sheppard ise gerçekte hiç bir manik hastanın lityumdan fayda görmediğini bildiren bir yazı yazmışlardır. Altmışlı yılların sonu ve yetmişli yılların başında Baastrup ve Schou ile Blackwell ve Sheppard arasında lityumun etkinliği üzerine tartışmalar çıkmış ve karşılıklı yazılan yazılar ile gerilim iyice artmıştır (22). Bunun üzerine Baastrup ve Schou 85 hasta üzerinde randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma yapmışlar ve plasebo grubunda bulunan 39 hastanın 21'inde hastalığın tekrarladığını, buna karşılık lityum grubunda bulunan 45 hastanın hiçbirinin yeniden rahatsızlanmadığını bildirmişlerdir (23).

Lityumun genel olarak bipolar hastalığın tedavisinde yaygın bir şekilde kullanımı 1970'li yıllarda olmuştur. Mogens Schou ve Poul Christian Baastrup'un lityum

üzerinde yaptığı çalışmalar ve diğer plasebo kontrollü çalışmalar sonrasında, nihayet 1970 yılında; FDA lityumun Amerika Birleşik Devletleri'nde akut manide, 1974 yılında ise sürdürüm tedavisinde kullanımına onay vermiştir. Daha sonraki yıllarda lityumun psikiyatride kullanımı ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmış ve lityumun çeşitli hastalıklarda kullanımı ile ilgili binlerce makale yayınlanmıştır. Bu yayınların yanı sıra, lityumun toksik etkileri ile ilgili yayınlar da devam etmiştir. Amisden 1968'de lityuma bağlı guatr, Hestbech 1977'de lityuma bağlı böbrek hasarı gibi lityuma bağlı ortaya çıkan yan etkiler bildirmişlerdir (24,25). Bugün çok iyi bildiğimiz tremor, kilo alımı, gastrointestinal ve dermatolojik yan etkiler ise çeşitli araştırmacılar tarafından olgu bildirimleri şeklinde yayınlanmıştır; ama tüm bunlar, 1970 yılından sonraki otuz yıl boyunca lityumun o zamanki adıyla manik depresif hastalıkta birinci tercih olmasını engellememiştir. Lityum 1980'ler ve 1990'larda tüm dünyada yaygın olarak kullanılmış, lityum klinikleri açılmış ve bipolar bozukluk tedavi kılavuzlarında ilk tercih olmayı sürdürmüştür.

Günümüzde Lityumun Kullanım Alanları

Lityum günümüzde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakta ve halen bipolar bozuklukta ilk tercih olmayı sürdürmektedir. Geçen 55 yıl boyunca tanım olarak manik depresif hastalıktan bipolar bozukluğa geçilmiş ve bozukluğun etyolojisi, epidemiyolojisi, genetiği çok daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Bunun yanında antiepileptik ilaçlar ve son yıllarda ise atipik antipsikotikler de hastalığın tedavisinde giderek daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Yeni tedavi yaklaşımlarının yaygınlaşması ile yeri sarsılır gibi görünse de lityum, bipolar bozukluk tedavisinde halen altın standart olmayı sürdürmektedir (26).

Lityumun en yaygın olarak kullanıldığı ve FDA onayının bulunduğu akut mani ve bipolar bozukluk profilaksisinin yanısıra; bipolar depresyon, siklotimi, etkiyi güçlendirme amacı ile antidepresanlara yanıt alınamamış akut depresyonda, yineleyici depresyon profilaksisinde, şizoaffektif bozukluk gibi affektif rahatsızlıklarda ve yineleyici özellikteki paranoid bozukluk, impulsif-agresif davranış, alkol kötüye kullanımı/bağımlılığı, koka-

in kötüye kullanımı, obsesif-kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, kişilik bozuklukları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi diğer ruhsal hastalıklarda kullanılmaktadır (27). Lityum psikiyatrik bozukluklar dışında ise granülosit yapımını uyardığı için lökopenilerde, küme baş ağrılarında, kısa süreli tirotoksikoza, yüzeysel uygulama olarak da herpes simplex ve seboreik dermatitte kullanılmaktadır (28).

Etki Mekanizması

Günümüzde lityumla ilgili yapılan çalışmalar, onun hücre içi inostol, enzimler ve ikinci habercilere olan etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Serotonin (5-HT), dopamin (DA), glutamat, gama-amino bütirik asit (GABA)'e olan etkisi, nörotransmitter salınımı ve aksonal morfolojide değişiklik yaparak nöroplastisiteyi etkilemesi gibi bir çok konuda yayın olmasına rağmen, lityumun etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir (29).

Inozitol tükenme teorisi: Lityumun etki düzeneğine dair ortaya atılan ilk varsayım, 1989 yılında Berridge ve arkadaşları tarafından ortaya atılan "inozitol tükenme" teorisidir. Buna göre, lityum inozitol monofosfat enzimini inhibe ederek inozitolmonofosfat düzeylerini arttırırken, serbest inozitol düzeyini azaltır. Yine lityum inozitolfosfatın serbest inozitole dönüşmesinde rol alan inozitol polifosfat I fosfat enzimini de inhibe eder. Bu etkilerle beyinde serbest myo-inozitol düzeyi azalması ve fosfoinozitol siklusunun etkinliğinin zayıflaması, reseptör uyarısına yanıt olarak salınan nörotransmitter miktarını azaltır. Bu varsayım, fosfotidil inozitol üzerinden lityumun hem manik hem depresif epizotlardaki etkinliğini açıklamaya katkı sağlaması nedeniyle oldukça ilgi çekmiş ve üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (29,30). Daha sonraki yıllarda lityumun bazı etkilerini inozitolü azaltma yolu ile gerçekleştirdiği bildirilirken, bundan bağımsız etki mekanizmaları da tanımlanmıştır (31).

Lityumun G proteinleri (Haberci guanin nükleotid bağlayıcı proteinler) ile etkileşimi: Lityumun etkilediği diğer ikincil haberci sistemi de siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu sağlayan adenilat siklaz sistemidir. Lityumun bu sistemler üzerine olan etkisini, doğrudan hücre yüzeyindeki reseptör üzerinden değil de hücre zarında bulunan reseptörlerle sinyal iletim

sistemi arasındaki bağlantıyı sağlayan G proteinlerinin işlevlerini değiştirerek yaptığı düşünülmektedir (30,31).

Lityumun gen ekspresyonu üzerine etkisi: Etkinliğin başlaması ve ilaç kullanımı kesildikten sonra da ortadan kalkması için süre gereken duygudurum düzenleyici, antidepresan ve bir çok antipsikotik ilaçların genetik düzeyde bazı değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (30,32). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da lityumun aktivatör protein-1'in, DNA üzerindeki TPA (12-o-tetradekanoil-forbol 13 asetat) yanıt elemanına bağlanmasını artırdığı saptanmıştır (33,34). Yine aynı sisteme, glikojen sentataz kinaz-3beta(GSK-3b) etkinliğini azaltarak katkı sağladığı bulunmuştur (35).

Lityumun protein kinaz C ile etkileşimi: Protein kinaz C insan beyinde farklı oranlarda dağılım gösteren ve fosforilasyonda görev yapan 12 izoenzimden oluşan bir sistemdir (36). Chen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kronik lityum uygulamasının, protein kinaz C'nin a ve e izoenzimlerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu; bunun da sinyal iletiminin düzenlenmesi, iyon kanallarının işlevlerinin düzenlenmesi ve gen regülasyonunda uzun süreli etkilere yol açacağını ileri sürmüşlerdir (37). Manji ve arkadaşları da bu etkinin in vivo ortamda myo-inozitol uygulamasıyla geri döndürülebildiğini bildirmişlerdir (38). Lenox ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, kronik lityum tedavisinin sıçan hipokampusunda miristollenmiş aleninden zengin C kinaz substratında (myristoylated alanine-rich C kinase substrate: MARCKS) azalmaya yol açtığını bulmuşlardır. MARCKS beyinde protein kinaz C'ye substratlık eder, kalsiyuma bağımlı olarak kalmoduline bağlanır ve filamentöz aktinin çapraz bağlantılarında rol alır. Böylelikle hücre iskeletinin restorasyonuna ve nöroplastisitenin (sinyal iletimi, nörotransmitter salınımı gibi işlevlerde) sağlanmasına katkıda bulunur. Yine aynı araştırmacılarca valproat'ında benzer etkiyle MARCKS proteininde azalmaya yol açtığı ve bu etkinin lityumdan daha kısa sürede (etki lityumla 7 günde sağlanırken, valproatla 3 günde sağlanmaktadır) ortaya çıktığı; bunun da klinik olarak valproattaki antimanik etkinin lityumdan daha önce çıkışıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (39,40).

Diğer Etkileri: Yapılan çalışmalarda kronik lityum ve valproat kullanımının frontal kortekste B hücreleri lenfo-

ma proteini-2 (Bcl-2) sentezini, "polyoma virüs enhancer binding" proteini (PEBH-2B) üzerinden arttırdığı bulunmuştur. Lityum ve valproatın hem GSK-3b enzimini basıkılayıcı etkisinin, hem de Bcl-2 düzeylerinde meydana getirdikleri artış sayesinde; bipolar bozukluğun neden olabileceği hücre yıkımı ya da hasarlanmayı denetliyor olabileceği düşünülmektedir (35,41,42). Ayrıca lityum ve valproatın endojen büyüme faktörleri olan hücre dışı sinyalleri düzenleyici kinazı (ERK) ve mitogen aktive edici proteini (MAP) de aktive ettiği bulunmuştur (42).

Tüm bu bulguların lityumun nörotrofik ve nöroprotektif etkisine katkıda bulunduğu, bu sayede lityuma bağlı değişik etki mekanizmalarının onun terapötik etkisi için önemli olduğu, nöroplastisiteyi desteklediği, nöral hücre koruması sağladığı bildirilmiştir (43,44).

Lityumun klinik etkinliği

Lityum ile ilgili son yıllarda yapılan araştırmaların önemli bir bölümünü de lityumun bipolar bozukluğun dönemlerinde ve diğer psikiyatrik hastalıklarda klinik etkinliği, lityum kullanan hastalarda zamanla ortaya çıkan etki kaybı, lityuma bağlı ortaya çıkan yan etkiler, yeni duygudurumu düzenleyicileri ile etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalar oluşturmaktadır (45). Lityumun klinik etkinliğini gösteren 1970'li yıllarda yapılmış klasik çalışmalarda, lityum plaseboya anlamlı derecede üstün bulunmuş ve lityum kullanan hastaların neredeyse tamamının lityumdan faydalandığı belirtilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise lityumun etkinliği, ilk çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Bunda büyük olasılıkla, manik-depresif hastalık tanısından bipolar bozukluk tanısına geçişte tanı ölçütlerinin değişmesi ve daha sistematik kontrollü çalışmalara

rın yapılmış olması rol oynamıştır (46). Lityuma büyük ilaç firmalarının ilgi göstermemesi, ilacın onay almadığı diğer psikiyatrik rahatsızlıklarda etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmasına engel teşkil etmektedir. Bunun yanında lityum, antiepileptikler ve atipik antipsikotiklerin akut mani ve sürdürüm tedavisindeki etkinlikleriyle ilgili yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda ilaçlar genel olarak plasebodan üstün, lityuma ise eşit veya daha etkisiz olarak bulunmuşlardır (26). Depresyon ve bipolar depresyonda ise lityumun tek başına kullanılmaması, bunun yerine antidepresan ve diğer duygudurum düzenleyicileri ile birlikte kullanılmasının daha iyi olacağı bildirilmiştir (47)

Sonuç

Psikiyatride keşfinin 55. yılına geldiğimiz bu günlerde yeni bulunan birçok ilaca rağmen, lityum bipolar hastalığın tedavisinde halen yaygın bir şekilde ve ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Hem hastalığın akut fazında, hem de koruyucu olarak uzun dönem tedavisinde etkili olması nedeniyle bipolar bozuklukta "altın standart" psikofarmakolojik tedavi yaklaşımı olmayı sürdürmektedir. Bunun yanı sıra tedavi maliyeti ile ilgili getirdiği avantajlar, lityumun önümüzdeki yıllarda da vazgeçilmez bir ilaç olacağını göstermektedir. Lityumun psikiyatrye ve hastaların yaşamlarına olan etkileri için söylenebilecek son söz John Cade'in 1979 yılında kitabında yazdığı "Daha önceleri hayat boyu hastaneye yatışın getirdiği hayal kırıklığı, şiddetli acılara katlanmak zorunda olan hastalığın kurbanı milyonlarca manik-depresif hasta; ayaktan kan seviyelerinin düzenli kontrolü ve dozlarının ayarlanması ile normal sağlıklı bir yaşam sürme imkanı bulmuşlardır." cümlesi olmalıdır (48).

Kaynaklar:

1. Shastry BS. On the functions of lithium: the mood stabilizer. *Bioessays* 1997;19:199-200
2. Kleindienst N, Greil W. Lithium in the long term treatment of bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253:120-125
3. Shaldubina A, Agam G, Belmaker RH. The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:855-866
4. Ghaemi SR, Ko JY, Goodwin FK. Cade's Disease and Beyond: Misdiagnosing, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:127-134
5. Kirshner MS, Marincola E, Teisberg EO. The role of biomedical research in health care reform. *Science* 1994;266:49-51
6. Ride DL. *Handbook of Chemistry and Physics* 78th edition, CRC Press, 1997
7. Corcoran AC, Taylor RD, Page IH. Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *J of Am Med Association* 1949;139:685-688
8. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J of Australia* 1949; 2:349-352
9. Cade JFJ. A statistical study of the onset of primary dementia. *Med J of Australia* 1940; 2:621-623

10. Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. John Cade and the discovery of lithium treatment for manic depressive illness. *Med J Australia* 1999;171:262-264
11. Cade JF John Frederick Joseph Cade: family memories on the occasion of the 50th anniversary of his discovery of the use of lithium in mania. 1949. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:615-618
12. Cade JFJ. The Anticonvulsant properties of creatinine. *Med J of Australia* 1947; 2:621-623
13. Mitchell PB. On the 50th anniversary of John Cade's discovery of the anti-manic effect of lithium. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:623-628
14. Noack CH, Tautner EM. The lithium treatment of manical psychosis. *Med J of Australia* 1951; 2:219-222
15. Glessinger B. Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement. *Med J of Australia* 1954; 1:277-283
16. Shorter E. A. History of psychiatry. From the era of asylum to the age of prozac. New york, Wiley Press, 1997
17. Schou M, Juel-Nielsen N, Strmrgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 250-260
18. Kline NS. Lithium comes into its own. *Am J Psychiatry.* 1968;125:558-560.
19. Hartigan GP. The use of lithium salts in affective disorders. *Brit J Psychiatry* 1963;109: 810-814
20. Baastrup PC. The use of lithium in manic-depressive psychosis. *Compr Psychiatry* 1964; 5:396-408
21. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent: Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16:162-172
22. Blackwell B, Shepherd M. Prophylactic lithium: Another therapeutic myth? An examination of the evidence to date. *Lancet* 1968;1:968-971
23. Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: Double-blind discontinuation in manic-depressive disorders. *Lancet* 1970; II: 326-330
24. Amdisen A, Jensen SE, Schou M. Development of goiter during lithium treatment. *Ugeskr-Laeger* 1968;130:1515-1518
25. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term, treatment with lithium. *Kidney Int* 1977;12:203-213
26. Moller HJ. Is lithium still the gold standard in the treatment of bipolar disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:113-114
27. Vahip S. Duygudurum dzenleyicileri: Lityum, Karbamazepin, Valproat., Glec C, Krođlu E., *Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt 2* 1.Baskı,Ankara;Hekimler Yayın Birliği, 1998:995-1018
28. Salinas PC, Hall AC. Lithium and synaptic plasticity. *Bipolar Disorder* 1999 ;2:87-90
29. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR, et al. Neural and development actions of lithium. A unifying hypothesis. *Cell* 1989;59:411-419
30. Manji HK, Bebchuk JM, Moore GJ. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression of mood stabilizing agents. Therapeutic implications. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 2):27-39
31. Lenox RH, McNamara RK. Papke RL ve ark. Neurobiology of lithium. An update. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl 6):37-47
32. Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: A paradigm for understanding psychotropic action. *Am J Psychiatry* 1996;153: 151-162
33. Ozaki N, Chuang DM. Lithium increases transcription factor binding to AP-1 and cyclic AMP- response element in cultured neurons and rat brain. *J Neurochem* 1997;69:2336-2344
34. Chen G, Yunan P, Hawyer DB, Potter Wz, Manji HK. Increase in AP-1 transcription factor DNA binding activity by valproic acid. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:235-245
35. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, Manji HK. The mood stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 1999;72:879-882
36. Nishizuka Y. Intracellular signaling hydrolsis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 1992;258:607-614
37. Chen G, Manji HK, Hawyer DB. Chronic sodium valproate selectively decreases protein kinase C a and e in vitro. *Neurochem* 1994;63:2361-2364
38. Manji HK, Bersudsky Y, Chen G, Belmaker RH, Potter WZ. Modulation of protein kinase C isoenzymes and substrates by lithium: the role of myoinositol. *Neuropsychopharmacol* 1996;15:370-381
39. Lenox RH, Watson DG, Patel J,Manji HK. Chronic lithium administration alters a prominent PKC substrate in rat hippocampus. *Brain Res* 1992;570:333-340
40. Lenox RH, McNamara RK, Watterson JM. Myrisolated Alenine rich C Kinase substrate (MARCKS). A molecular target for therapeutic action of mood stabilizers in the brain. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 13):23-31
41. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium upregulates the cytoproective Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 9):82-96
42. Gray NA, Zhou R, Du J. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 5):3-17
43. Hashimoto R, Fujimaki K, Jeong MR. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2003;105:81-86
44. Zorilla Zubilete M. Mechanism of action of lithium: intracellular signaling pathways. *Vertex* 2003; 51: 45-52
45. Kleindienst N, Greil W. Lithium in the long tern treatment of bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:120-125
46. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalance of and diagnostic composition within thee broad clinical spectrum of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000;59(Suppl 1):5-30
47. Grunze H. Lithium in the acute treatment of bipolar disorder- a stocctacking. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:115-119
48. Cade JFJ. *Mending the mind: a short history of twentieth century psychiatry.* Melbourne, Sun Press, 1979