

Lityumun Hematopoietik Sistem Üzerine Etkileri*

Dr.Seher Sofuoğlu¹

ÖZET

Multisistemik etkileri bilinen lityumun terapötik dozlarda hematopoietik etkiler oluşturabildiği bilinmektedir. İlk araştırmacılar da lityum tedavisinin bir yan etkisi olarak nötrofiliden bahsetmişlerdir. Eozinofil sayısının yükseldiği de ileri sürülmüştür. Monositlerin arttığı, azaldığı veya değişmediğine dair bildiriler mevcuttur. Lenfosit konsantrasyonlarının hafifçe yükselmiş, azalmış veya değişmez bulunduğu da bildirilmiştir. Trombosit konsantrasyonlarının ise hafifçe yükseldiği veya değişmediği ileri sürülmüştür, fakat trombosit agregasyonunun değişmediği toksik olmayan dozlarda lityum uygulamasının insanlarda eritrosit ve retikülosit sayılarını etkilemediği hususunda fikir birliği vardır. Biz de kısa süreli (3 ve 10 gün) lityum verdiğimiz bipolar hastalarda hafif derecede bir granülositoz gözlerüf fakat bunun 6 aylık uygulamadan sonra görülmemesinin, lityumun granülositler üzerindeki etkisinin geçici olduğu hipotezini desteklediği sonucuna varmıştık (11).

Lityumun hematopoietik pluripotent kök hücreleri CSF (Colony Stimulating Factor) aracılığı ile değil, direkt olarak etkileyebileceği ileri sürülmüşse de in vivo çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Biz de 1 hafta ve 1 yıldan fazla süreli lityum uygulanan bipolar hastalarda gerçekleştirdiğimiz çalışmada ilk haftada gözlenen granulositozisin G-CSF stimülasyonuna bağılı olmadığını ve uzun süreli uygulamada granülosit artışının ortadan kalktığını tesbit etmiştik (18). Lityum ile stimüle edilen lenfosit kültürlerinde lityumun sıklık nukleotid metabolizmasını değiştirdiği veya Na-K ATPaz seviyelerinde değişiklik oluşturduğu ileri sürülmektedir. Sonuç olarak, mekanizması üzerinde fikir birliği olmamakla beraber, lityumun hematopoietik sistemin bir modulatörü olduğuna dair in vitro ve in vivo birçok delil mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Lityum, hematopoietik sistem, granülosit, G-CSF
Kl.Psikofarmakol.Bül. 8:3 (139-144), 1998

SUMMARY

EFFECTS OF LITHIUM ON HEMATOPOIETIC SYSTEM

It has been known that lithium, which has multisystemic effects, could produce some hematological changes. Neutrophilia as a side effect of lithium treatment was mentioned by early investigators. Eosinophilia has also been reported. Monocytes have been reported to be increased, decreased or unaffected as have been lymphocytes. Blood platelet concentration has been found to be slightly increased or unaffected but platelet aggregation is unaffected. There is a universal agreement that lithium administration in nontoxic doses has no effect on red blood cells or reticulocytes in humans. We found a significant increase in both total WBC counts and cortisol levels from the 3rd day on Lithium administration compared to the pre-lithium values. But after the 6-month lithium treatment, the WBC counts were not different from those of the baseline. We conclude that lithium-induced granulocytosis might be transient in nature despite the continuation of long-term lithium treatment (11).

Although it has been suggested that lithium (Li) does not act through stimulating of colony stimulating factor (CSF) and that it might directly affect hematopoietic pluripotent stem cells, the results of in vivo studies are somewhat controversial. We found that the values of granulocyte significantly increased in the fourth week of Li administration compared to the baseline values ($t=2.90$ $p<0.05$) but this increase was not associated with a significant increase in G-CSF values. We conclude that granulocytosis induced by short-term Li treatment in bipolar patients can not be explained solely by the stimulation of G-CSF activity and that increased granulocyte count approaches the pre-lithium values with long-term Li treatment (18). In stimulated lymphocyte cultures, Li effects are thought to be due to altered cyclic nucleotide metabolism or altered levels of Na-K ATPase. In conclusion, although there is no consensus on its mechanism, Li may modulate hematopoietic system, especially in the granulopoietic pathway. However, hematological variables have a tendency toward normalization with long-term Li treatment.

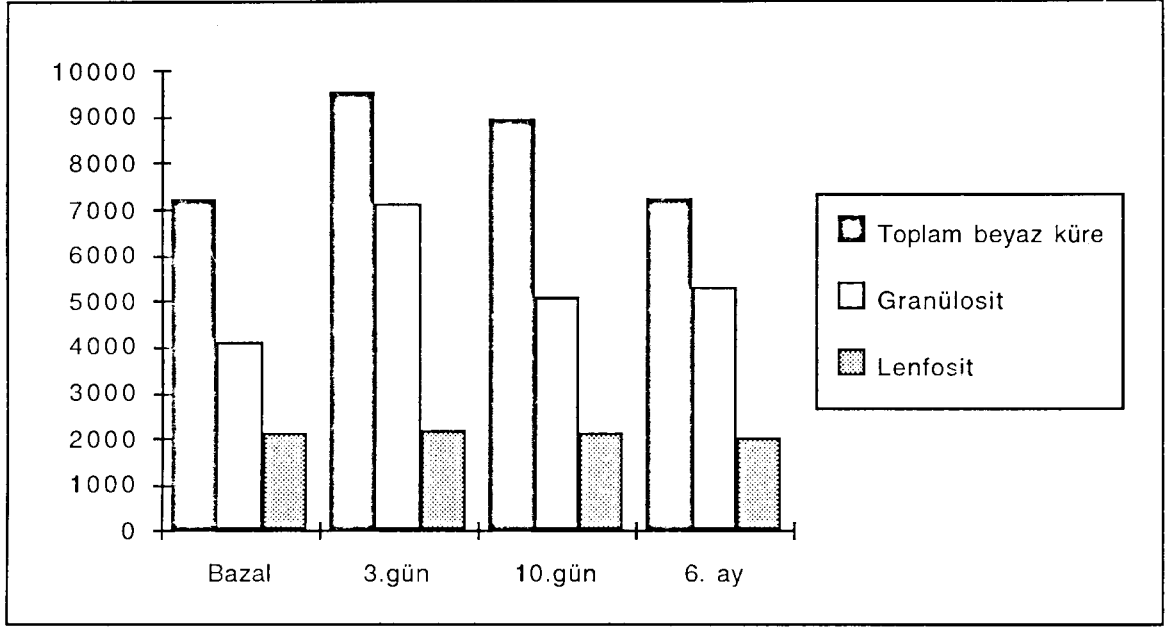
Key Words: Lithium, hematopoietic system, granulocyte, G-CSF
Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:3 (139-144), 1998

Lityum (Li) primer affektif hastalıkların tedavisinde ve profilaksisinde 40 yıldan fazla zamanlar kullanılmakta olan bir hafif metaldir. Multisiste-

mik etkileri iyi bilinen lityum bazı hematolojik değişiklikler oluşturabilmektedir. Ayrıca lityum tedavisi hematolojik toksisite durumlarında, özellikle anti-

¹ Psikiyatri Profesörü, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı, Kayseri

*Ephesus Days-Bipolar Disorders (2-5 April, 1998 Kuşadası) toplantısında panel konuşması olarak sunulmuştur.



Şekil 1. Lityum uygulamasının farklı zamanlarındaki toplam beyaz küre, granülosit ve lenfosit sayıları. 3 ve 10. gün granülosit ve lenfosit değerleri lityum öncesi değerlerden farklı olduğu halde, 6. ayda elde edilen değerler farklı değil.

kanser tedaviye eşlik eden nötropenide tavsiye edilmiştir (1). Kemoradyoterapi uygulaması maliyn hücreleri kemik iliğinde yok ederken, normal immunoematopoitik kemik iliğini tahrip eder ve hastayı enfeksiyon geliştirme ve/veya kanama riskine sokar. Lityumun, diyetlerine ilâve edildiğinde ratların radyasyonun letal dozuna dirençlerini artırdığı ve CFU-S (colony forming unit-S)'in radyasyon rezistansını da olumlu şekilde etkilediği gösterilmiştir. Böylece lityum uygulamasını müteakiben pluripotent kök hücrelerin (CFU-S, CFU-Mix) sayıca artmasının sonucu olarak hem kemik iliğinde hem dolaşımdaki hücrelerin yenilenmesi hızlanmaktadır (2).

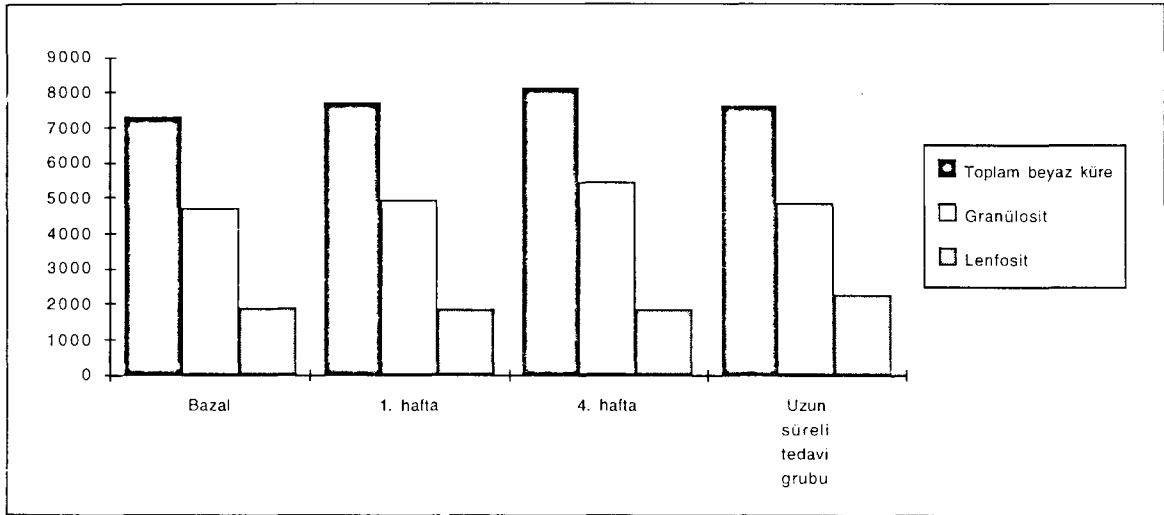
Tek değerli bir katyon olan Li hematopoitik progenitor kök hücrelerden, bunların proliferasyonu ile farklılaşmasından sorumlu olan birçok hematopoitik büyüme faktörüne kadar kan hücreleri üretiminin birçok safhasını uyarabilme potansiveline sahiptir (2) (Şekil 1).

LİTYUMUN PERİFERAL KAN HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Lityumun kemik iliğinden periferal dolaşıma hücre kaydırılmasından ziyade, kemik iliğinde gerçek proliferatif cevap oluşturabildiği gösterilmiştir (3). Buna ilişkin olarak, gözlenen nötrofili lityum te-

davisinin bir yan etkisi olarak ilk çalışmacılar tarafından da bildirilmiştir. Eozinofili bildirileri de vardır. Monositlerin ise lenfositlerde olduğu gibi arttığı, azaldığı veya değişmediği bildirilmiştir. Kan trombosit konsantrasyonunun hafifçe arttığı veya etkilenmediği ileri sürülmüştür, fakat trombosit agregasyonu değişmediği bildirilmektedir. Toksik olmayan dozlarda Li verilmesinin eritrositleri ve retikülositleri etkilemediğine dair bir fikir birliği mevcuttur (4).

Lityumun aracılık ettiği hematopoiezisin moleküler temelleri tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber lityumun beyin, tiroid, böbrek gibi birçok dokuda adenilat siklazın hormon stimülasyonunu inhibe edebildiği in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. Lityumun eylemlerinden biri cAMP üretimini inhibe etmektedir. Adenozinin hücre metabolizması üzerinde geniş biyokimyasal etkileri vardır ve bunlardan biri hücre büyümesinin zayıflatılması olabilir. Lityumun oluşturduğu hematopoiezis, adenilat siklaz inhibisyonu sonucu hücre içi cAMP seviyelerinin düşmesine bağlı olabilir (5). Şimdiye kadar elde edilen bilgiler, lityumun hücre membran reseptör aktivasyonunda esas rolü oynayan fosfoinositid metabolizması üzerinde spesifik ve kritik bir fonksiyonu olabileceğine işaret etmektedir (6). Fakat primitif prekürsör hücreler ailesinin veya hematopoiezis regülasyonuna katılan matür popülasyonun lit-



Şekil 2. Grupların hematolojik değişkenlerinin ortalama değerleri. aa' Lityum öncesi granülosit değerleri 4. hafta değerlerinden önemli şekilde farklı * Lityum öncesi değerler

yumun aksiyonu için primer hedef olup olmadıkları hususu henüz çözümlenmemiştir.

1. Lityumun nötrofiller üzerine etkisi ve nötrofilinin mekanizması

Li tuzlarının alınması insanlarda kemik iliğinde nötrofil granülositlerin üretimini artırır. İn vitro doz-cevap çalışmaları, lityumun nanomolar seviyelerinin normal kemik iliğinde granülosit prekürsörlerinin klonal proliferasyonunu uyardığını ve böylece bu elementin insanlarda kan hücresi oluşmasının fizyolojik regülasyonuna katkı sağlayabileceğini göstermiştir (6). Eozinofil-granülosit progenitor hücrelerin klonojenik kültürlerinde lityuma atfedilen bu fenomenin rubidyum ve sezyum gibi diğer tek değerli metallere de gözlemlendiği bildirilmiştir (6). Li verilen şahıslarda nötrofil konsantrasyonu genellikle lityum öncesi değerlere nazaran 1.5 kat daha fazla artmamaktadır, fakat yine de bu cevap şahıstan şahısa değişebilmektedir (7). İnsanlarda nötrofil Li verilmesinin ilk haftasında gelişmekte ve Li uygulamasına devam edilirse nötrofil sayısı nispeten stabil bir seviyede kalmaktadır.

Yazarların çoğu kan Li seviyesi ile nötrofil derecesi arasında bir korelasyon gösterememişlerdir. Bununla beraber, Stein ve ark. 0.2-0.9 mmol/L'lik kan seviyelerinde çok zayıf bir korelasyon göstermişler ancak bunun 0.9 mmol/L'lik seviyelerin üzerinde kaybolduğunu bildirmişlerdir (8). Rothstein ve ark. 900-1800 mg/gün dozlarında Li verilen hastalarda total granülosit havuzunun genişlediğini ve bu genişlemenin sadece kemik iliğinden intravasküler havu-

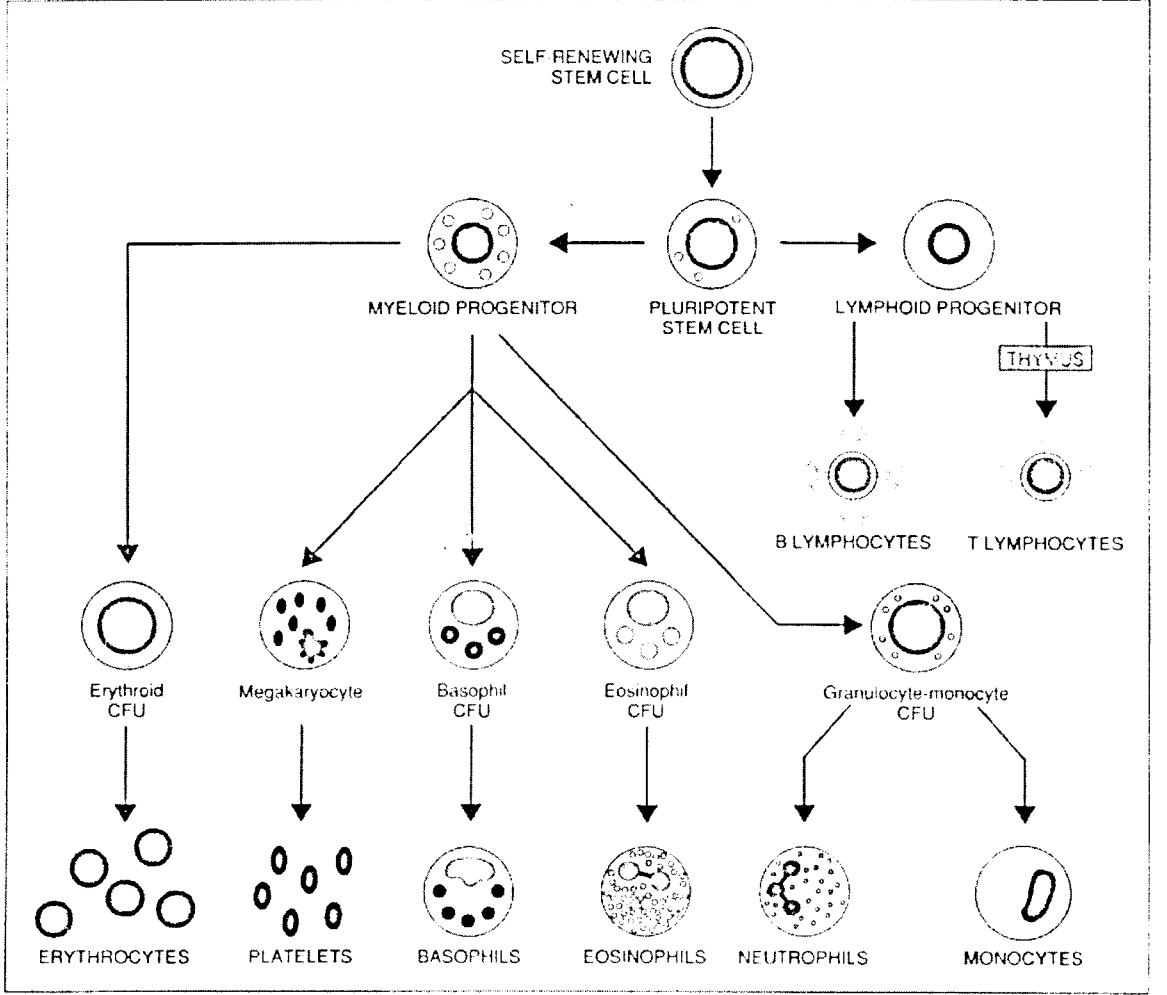
za hücre kaymasına bağlı olmayıp, kemik iliğinde granülosit üretiminin artmasına bağlı olduğunu tespit etmişlerdir (9). Nötrofil üretim artışı artmış "granülosit turnover hızı" ile de gösterilmiştir. Turnover hızı artışı işaretli kan nötrofillerinin gerçek artışına rağmen gerçekleşmektedir. Lityumla stimüle edilen hücre kültürlerinde Li etkilerinin lityumun siklik nükleotid metabolizmasını veya Na-K ATPaz seviyelerini değiştirmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Li verilen hastalardan veya normal insanlardan alınan hücrelerin kültürlerinde, lityumun hücre motilitesini, kemotaksis, fagositoz fonksiyonlarını ve oksidatif metabolizmasını etkilemediği fakat bakteri öldürme fonksiyonunu (*S. Aureus*) orta derecede zayıflattığı bazı yazarlar tarafından gösterilmiştir (10). B ve T tipi lenfositlerin oranı ise lityum verilmesi ile değişmemektedir.

2. Bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda lityumun tevlid ettiği hematolojik değişiklikler (11)

Amaç

Biz in vivo çalışmaların sonuçlarının epeyce çelişkili olmasından dolayı, toksik olmayan profilaktik dozlarda Li verilen bipolar affektif bozukluklu hastalarda kısa süreli (10 gün) ve uzun süreli (6 ay) Li tedavisinin hematolojik etkilerini araştırdık. Bunu yaparken kortikosteroidlerin kan hücresi üretimi, dağılımı ve fonksiyonu üzerine lityumunkine benzer etkileri olduğu fikrine dayanarak (12), bazal kortizol seviyeleri ile hematolojik değişikliklerin ilişkisini de gözönüne aldık.



Şekil 3. Kan hücrelerinin matürasyonu: Hematopoitik ağaç (Abbas KA., Lichtman AH., Pober JS. (eds) Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1994 pp 25) den.

Metod

DSM-III-R teşhis kriterlerini karşılayan, ayaktan tedavi gören, remisyonda olan ve Li tedavisine başlanması planlanan 29 bipolar bozukluklu hastayı (ort±SEM yaş: 30.93±1.24) çalışmaya dahil ettik. Onlar en az 3 haftadan beri herhangi bir ilaç almıyorlardı ve ciddi bir fizikî hastalıkları yoktu. Lityum öncesi hematolojik değerleri (hemoglobün konsantrasyonu, lökosit, eritrosit, trombosit sayıları ve trombosit agregasyonu) ve bazal kortizol seviyelerini tayin etmek üzere venöz kan örnekleri sabahleyin saat 08.00' de alındı. Bu prosedür hastalar Li almakta iken 3. gün, 10. gün ve yaklaşık 6 ay sonra (Li ile tedavi süresi ort±SEM: 197.72±1.87 gün) tekrarlandı.

Hemoglobün konsantrasyonu, lökosit, eritrosit, trombosit sayıları ölçümü standart otomatik sayıcı (Coulter Electronics S880 automated hematology

analyser) kullanılarak gerçekleştirildi. Trombosit agregasyonu epinefrin ve adenosin difosfat ilâvesi ile bir agregometre (Chrono-log Cor. Whole blood aggregometer) kullanılarak ölçüldü. Li konsantrasyonları atomik absorpsiyon spektrofotometresi, kortizol seviyeleri standart RIA (Amersham UK.) ile tayin edildi.

Bulgular

Biz 3. günden itibaren hem total lökosit sayısında hem de bazal kortizol seviyelerinde Li öncesi değerlere nazaran önemli yükselme tesbit ettik (Sırasıyla $t=7.2$ $p<0.001$ ve $t=2.48$ $p<0.02$). Fakat lökosit sayısında lityumun oluşturduğu artış normalin 1.5 katından daha fazla değildi. 6 aylık Li tedavisinden sonra elde edilen kortizol değerleri Li öncesi değerlere nazaran hala yüksek kalırken ($t=2.73$ $p<0.02$), lökosit değerleri Li öncesindeki önemli bir ista-

tistikî fark göstermemekte idi (Şekil 2). Biz lökosit sayısındaki değişim ile lityumun serum veya eritrosit içi konsantrasyonları arasında bir korelasyon tesbit etmedik. Trombosit agregasyonunda ise herhangi bir değişiklik gözlemedik.

Sonuçlar

Li verilmesi ile birlikte gözlenen lökosit sayısının lityumun kesilmesine rağmen normal seviyelerine dönmeyip myeloid lösemi ile sonuçlandığına dair çok az klinik bildiri (13) mevcuttur. Bunun aksine ve klinik çalışmaların birçoğunu destekler şekilde, bizim çalışmamızda lityumun tevlid ettiği granülositozun Li verilmesinin 3. gününden itibaren gözlenebileceği ve Li tedavisinin devam etmesine rağmen bu yükselmenin geçici nitelikte olabileceği sonucuna vardık. Bu stabilizasyonun muhtemel tiroid etkileri de dahil olmak üzere neye bağlı olduğu ise kesin değildir.

LİTYUMUN HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Hematopoiezisin lityumla stimülasyonu nötrofilik hücre serisi ile sınırlı değildir. Li ile tedavi edilen insanlarda ve ratlarda trombositozis de bildirilmiştir. Bu veriler lityumun primitif pluripotent kök hücreler (stem cells) üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir (14). Li stimülasyonuna cevap verebilme yeteneği olgunlaşmış hücreler kadar dolaşımda birçok farklılaşmış hücre oluşturabilecek olan hematopoietik progenitor hücrelerde (CFU-GM) de mevcuttur.

Hematopoietik hücre proliferasyonu, differansiyasyonu ve fonksiyonu CSF denilen sitokinlerle regüle edilmektedir (15). Yapılan çalışmalar lityumun, özellikle granülositlerin üretimini, granülosit ve makrofajların üretiminden veya dolaşıma salınmasından sorumlu olan GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) gibi birçok hematopoietik büyüme faktörünün üretimini artırmak suretiyle stimüle edebileceğini göstermiştir (3). Böylece Li hematopoiezisi hem hematopoietik progenitor hücrelerin hem de onların olgunlaşması için gerekli olan büyüme faktörlerinin üretimini artırarak modüle etmektedir (3).

Lityumun CSF aracılığı ile değil, doğrudan hematopoietik pluripotent kök hücreleri etkileyebileceği ileri sürülmüşse de, in vivo çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Myeloid hematopoietik hücre (Nötrofil, makrofaj) kültürlerine 0.5-2.0 mmol/L konsantrasyonlarda Li ilâve edilmesi G-CSF tarafından koloni formasyonunu stimüle ediyorsa da daha yüksek konsantrasyonlar inhibitör etki oluşturmak-

tadır (16). Bundan başka, Li in vitro olarak mononükleer hücre üretimini modüle etmek sureti ile indirekt olarak da GM-CSU'ü stimüle veya inhibe edebilir (4). İlâveten, lityumun pluripotent kök hücrenin üretimini stimüle etmek suretiyle granülopoiezisi modüle edebileceği ileri sürülmektedir (17).

Bipolar affektif bozuklukta lityum tedavisinin granülositler ve granülosit koloni uyarıcı faktör üzerine etkileri (18)

Amaç

Biz Li kullanan bipolar hastalarda lityumun oluşturduğu hematolojik değişkenleri, bunlar esas itibarıyla beyaz hücre serisini ilgilendirdiği için, nötrofilik differansiyasyondan sorumlu G-CSF ile birlikte araştırdık.

Metod

DSM-IV kriterlerine göre teşhis edilmiş 18'i hiç Li kullanmamış ve lityuma başlanması planlanan, 20'si en az 6 aydan beri Li tedavisi altında olan hasta olmak üzere toplam 38 bipolar affektif bozukluk vakasını çalışmaya dahil ettik. Bütün şahıslar ötimik mizaç durumunda idi ve Li kullananlarda Li hariç en az 3 haftadan beri herhangi bir ilaç almıyor idiler. Ayrıca ciddi bir fizikî hastalıkları mevcut değildi. Li öncesi değerlerin (Hematokrit, eritrosit, lökosit, granülosit, lenfosit, trombosit sayıları ve plazma G-CSF konsantrasyonu) tayini için Li tedavisine başlanmadan önce heparinize venöz kan örnekleri alındı. Bu prosedür Li başlanmasından sonra 1. ve 4. haftalarda tekrarlandı. Uzun süreli Li tedavisi altında olan hasta grubunda ise kan örnekleri bir defa alındı. Plazma G-CSF konsantrasyonu çift olarak gerçekleştirilen kantitatif "enzymeimmunoassay" (EIA) (Quantikine TM, R-D System Inc.) ile ölçüldü.

Bulgular

Lityuma başlanan hastalarda granülosit sayısında 4. haftada Li öncesi değerlere nazaran önemli bir artış tesbit ettik ($t=2.90$ $p<0.05$) fakat bu artış G-CSF değerlerinde önemli bir artışla beraber değildi. Bundan başka Li kullanmamış hastaların granülosit sayıları ile uzun süredir Li tedavisi altında olan hastaların Li değerleri arasında önemli bir fark mevcut değildi (Şekil 3).

Sonuçlar

Biz verilerimize dayanarak, ötimik bipolar hastalarda kısa süreli Li tedavisinin tevlid ettiği granülositozisin sadece G-CSF aktivitesi stimülasyonu ile açıklanamayacağı ve granülopoiezis indüksiyonunun granülosit üretiminin daha erken safhaları üze-

rine olan etkiye bağlı olabileceği sonucuna vardık. Bundan başka evvelki çalışmamızın sonuçlarını destekler şekilde, Li öncesi değerlere nazaran artmış olan granülosit sayısının uzun süreli Li tedavisi ile Li öncesi değerlere yaklaştığını tesbit ettik.

SONUÇ

Her ne kadar mekanizması hakkında fikir birliği yoksa da lityum hematopoietik sistemi, özellikle granülopoietik yol olmak üzere modüle edebilmektedir. Bununla beraber klinik çalışmalar hematolojik değişkenlerin uzun süreli Li tedavisi ile normalizasyon eğilimi gösterdiğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kazım S., Towsley L., Hughes NK., Tse KF., Ling J., Scott K., et al.: Lithium and anti-viral drug toxicity: II. Further studies on the ability of lithium to modulate the hematopoietic toxicity associated with the anti-viral drug zidovudine. *Rom J Physiol* 1993, 30:3-4
2. Gallicchio VS.: Lithium and hematopoietic toxicity. I. Recovery in vivo murine hematopoietic stem cells (CFU-S and CFU-Mix) after single dose administration of cyclophosphamide. *Exp Hematol* 1986, 14:395-400
3. Gallicchio VS., Messino MJ., Hulette BC, Hughes NK.: Lithium and hematopoiesis: Effective experimental use of lithium as an agent to improve bone marrow transplantation. *J Med* 1992, 23:195-216
4. Gallicchio VS., Hughes NK., Tse KF, Ling J., Birch NJ.: Effect of lithium in immunodeficiency improved blood cell formation in mice with decreased hematopoiesis as the result of LP-BM5 MuLV infection. *Antiviral Res* 1995, 26:189-202
5. Gualtieri RJ., Berne RM., McGrath E., Huster WJ., Quesenberry PJ.: Effect of adenine nucleotides on granulopoiesis and lithium-induced granulocytosis in long-term bone marrow cultures. *Exp Hematol* 1986, 14:689-695
6. Barr RD., Koekebakker M., Brown EA., Falbo MC.: Putative role for lithium in human hematopoiesis. *J Lab Clin Med* 1987, 109:159-163
7. Gallicchio VS., Hughes NK., Tse KF.: Modulation of the hematopoietic toxicity associated with zidovudine in vivo with lithium carbonate. *J Intern Med* 1993, 233:259-268
8. Stein RS., Howard CA., Brennan M., et al.: Lithium carbonate and granulocyte production: dose optimization. *Cancer* 1981, 48:2696-2701
9. Rothstein G., Clarkson DR., Larsen W., et al.: Effect of lithium on neutrophil mass and production. *N Eng J Med* 1978, 298:178-180
10. Friedenbergr WR., Marx JJ.: Effect of lithium carbonate on lymphocyte, granulocyte and platelet function. *Cancer* 1983, 45:91-97
11. Özdemir MA., Sofuoğlu S., Tanrikulu G., Aldanmaz F., Eşel E., Dündar S.: Lithium-induced hematological changes in patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994, 35:210-213
12. Barr RD., Koekebakker M., Milner NA.: Hydrocortisone-a possible physiological regulator of human granulopoiesis. *Scand J Haemat* 1983, 31:31-37
13. Young RC., Alcena V.: Serum lithium concentrations and peripheral leukocytes in a case of leukopenia. *Biol Psychiatry* 1986, 21:1072-1075
14. Doukas MA., Niskanen EO., Quesenberry PJ.: Lithium stimulation of granulopoiesis in diffusion chambers-A model of a humoral, indirect stimulation of stem cell proliferation. *Blood* 1986, 65:163-168
15. Quesenberry PJ., Lowry PA.: The colony-stimulating factors. *Cancer* 1992, 70:909-912
16. Gallicchio VS., Chen M.: Modulation of murine pluripotent stem cell proliferation in vivo by lithium carbonate. *Blood* 1980, 56:1150-1152
17. Levine MA., Toback AC.: Enhancement of granulopoiesis by lithium carbonate in a patient with hairy cell leukemia. *Am J Med* 1987, 82:146-148
18. Sofuoğlu S., Özdemir MA., Baştürk M., Kılıç H., Köse K., Gönül AS.: Effects of lithium treatment on granulocytes and G-CSF in patients with bipolar affective disorder. *Neuropsychopharmacol (Suppl 2)* 1997, 7:170-171