

## SIÇANLARDA SOĞUK VE HAREKETSİZLİK STRESİNİN PLAZMA LİTYUM DÜZEYLERİNE ETKİSİ

İbrahim SANAL\*, Avni GÖKALP\*\*, Hayri ERKOL\*\*, Necdet AYBASTI\*

Anahtar Terimler: Soğuk ve hareketsizlik stresi, Plazma lityum düzeyleri, İndometazin  
Key Words: Restraint cold stress, Plasma lithium concentrations, Indomethacine

### ÖZET

Çalışmamızda lityum klorür (LiCl) verilen sıçanlarda birlikte soğuk ve hareketsizlik stresi uygulandığında veya stres uygulandığı ve indometazin verildiğinde plazma lityum düzeyleri tek başına lityum verilenlere göre önemli oranda yüksek bulundu.

Renal prostaglandinlerin (PG) renal elektrolit ekskresyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Akut stresin mide mukozasında PG sentezini inhibe ettiği şeklindeki literatür bulgusu gözönüne alındığında bu sonuçlar akut stresin de indometazin etkisi ile oluşan renal PG sentez inhibisyonuna benzer şekilde etkili olarak plazma lityum düzeylerini arttırabileceğini düşündürmektedir.

### SUMMARY

**The effect of cold restraint stress on plasma lithium concentration in rats.**

In the present study plasma lithium concentrations have been shown to be significantly higher in rats which were given lithium chloride (LiCl) and subjected to stress and given both LiCl and indomethacin and subjected to stress than those which were given only LiCl.

Renal prostaglandins are important mediators of renal electrolyte excretion. When the previous report on the inhibitory effect of acute stress on the endogenous gastric prostaglandin synthesis was taken into consideration, our results suggest that acute stress may lead to increased plasma lithium levels by inhibiting renal PG synthesis similar to the effect of indomethacin.

### GİRİŞ

Renal elektrolit ekskresyonunda çeşitli faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında renal prostaglandinler de (PG) önemli yer tutmaktadır (1).

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD.Doç.Dr.

\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD.Y.Doç.Dr.

Biz lityum klorürün (LiCl) deneysel olarak oluşturulan stres ülserlerindeki koruyucu etkisini ve bu etkide muhtemel mekanizmaları araştırırken stres ve bir PG inhibitörü olan indometazinin plazma lityum konsantrasyonlarına etkisini inceledik ve alınan sonuçları tartıştık.

## MATERYEL ve METOD

Çalışma 150-270 gr ağırlığında 25 adet dişi Swiss Albino sıçan üzerinde yapıldı.

Çalışmada sıçanlar üç gruba ayrıldı:

1.gruptaki dokuz sıçana LiCl verildi ve üçer sıçandan 2,4 ve 6 saat sonra lityum konsantrasyonlarını değerlendirmek üzere kardiyak ponksiyonla kan alındı (kontrol grubu).

2.gruptaki on sıçana LiCl verildi ve stres uygulandı (stres+LiCl grubu). Bunun için 24 saat aç bırakılan sıçanlara daha önce tarif edildiği şekilde hareketsizlik ve soğuk stresi uygulandı (2,3). Stres başlangıcında cilt altına LiCl (90 mg/kg) enjekte edildi. Stres süreci sonunda kardiyak ponksiyonla kan alınarak plazması lityum düzeylerinin saptanması için ayrıldı.

3.gruptaki altı sıçana 24 saatlik açlığı takiben stres+LiCl grubundaki işlemler uygulandı. Buna ilaveten stres başlangıcından iki saat sonra mide mukozasında PG sentezini yaklaşık % 60-70 oranında inhibe ettiği bildirilen (4) 1 mg/kg dozunda indometazin intraperitoneal olarak verildi (Tablo I).

TABLO I: ÇALIŞMA GRUPLARI

|           |                                  |
|-----------|----------------------------------|
| I. Grup   | 9 sıçan LiCl (Kontrol grubu)     |
| II. Grup  | 10 sıçan Stres + LiCl.           |
| III. Grup | 6 sıçan Stres + LiCl Indometazin |

TABLO II: PLAZMA LİTYUM DÜZEYLERİ (mEq/l)

|                              |                                                                                       |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| LiCl (Kontrol) grubu         | - 2. saatte $0.42 \pm 0.05$<br>4. saatte $0.51 \pm 0.08$<br>6. saatte $0.48 \pm 0.02$ |
| Stres+LiCl grubu             | - $0.95 \pm 0.07$ (0.66 - 1.26)                                                       |
| Stres+LiCl+Indometazin grubu | - $1.05 \pm 0.12$ (0.83 - 1.61)                                                       |

Ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel değerlendirilmesinde Mann Whitney U, yüzdeler arasındaki farkın istatistiksel değerlendirilmesinde Kesin Ki-Kare testleri kullanıldı.

## BULGULAR

LiCl verildikten çeşitli süreler sonra plazma lityum konsantrasyonları ölçüldüğünde (kontrol grubu), ikinci saatte  $0.42 \pm 0.05$  mEq/l, dördüncü saatte

0.51 ± 0.08 mEq/lit, altıncı saatte 0.48 ± 0.02 mEq/lit bulundu. Böylece dördüncü saatte en yüksek düzeye eriştiği saptandı.

LiCl verildikten altı saat sonra (stres süreci sonunda) ortalama plazma lityum değeri + Standart hata ve değişim sınırları stres+LiCl grubunda 0.95 ± 0.07 (0.66-1.26), stres+LiCl+indometazin grubunda 1.05 ± 0.12 (0.83-1.61) bulundu. (Tablo II). Her iki grubun plazma lityum düzeyleri sadece LiCl verilen grubun altı saatteki ortalama değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). Bu artış stres+LiCl grubunda % 46.0, stres+LiCl+indometazin grubunda % 51.5 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

## TARTIŞMA

Plazma lityum konsantrasyon çalışmalarında, stresle birlikte LiCl verilen ve stresle birlikte LiCl ve indometazin verilen gruplarda plazma lityum düzeyleri yalnızca lityum verilen gruba göre önemli derecede yüksek bulundu.

Renal PG'lerin renal elektrolit ekskresyonunda önemli bir aracı olduğu ve bir PG inhibitörü olan indometazinin renal endojen PG sentezini dolayısıyla lityum eliminasyonunu azalttığı ve plazma lityum konsantrasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (1,4,7). Ayrıca akut stresin sıçan mide mukozasında PG düzeyini azalttığı bildirilmiştir (8). Böylece akut stresin renal lityum ekskresyonunu aynı yolla baskılayabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda stres+indometazin grubu ile stres+LiCl grubunun plazma lityum düzeyleri karşılaştırıldığında önemli fark bulunmaması stresin yeteri kadar renal PG sentezini inhibe ederek indometazinin bu etkisini maskeleyebileceğini düşündürmüştür. Böylece indometazinin bu yönden ilave bir etkide bulunmaması indometazinle stresin aynı mekanizma ile plazma lityum düzeyini arttırdığını düşündürmüştür.

İndometazinin lityumun renal klerensini azaltarak plazma konsantrasyonunu arttırdığının gösterilmesi, bizim çalışmamızda sıçanlarda lityum konsantrasyonunun akut stres ile artması ve lityum tuzlarının plazmadaki güvenilirlik sınırının çok dar olması gözönüne alındığında, lityum preparatları kullanan hastalarda stres ülserinin oluşumunda rol oynayan faktörlerin varlığında veya indometazin ve benzeri gruptan PG inhibitörlerinin kullanılması gerektiğinde lityum entoksikasyonu yönünden plazma konsantrasyonlarının değerlendirilmesi ve hastaların yakından izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Reimann IW., Diener U., Fröhlich JC.: Indomethacine but not aspirin increase plasma lithium ion levels. Arch Gen Psychiatr.40:283-286, 1983.
- 2- Senay EC., Levine RJ.: Synergism between cold and restraint for rapid production stress ulcers in rats. Proc Soc Exp Biol Med.134:1221-1223, 1967.

- 3- Sanal İ.: The protective effect of lithium chloride on cold restraint induced gastric ulcer in rats. *Acta Chir Mediter* 2:123-127, 1991.
- 4- Whittle BJR.: Temporal relationship between cyclo-oxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterol* 80:94-98, 1981.
- 5- Fröhlich JC., Leftwich R., Ragheb Met al.: Indomethacine increases plasma lithium. *Brit Med J.* 1:1115-1116, 1979.
- 6- Ragheb M., Ban TA., Buchanan D et al.: Interaction of indomethecine and ibuprofen with lithium in manic patients under a steady-state lithium level *J Clin Psychiatr* 41:397-398, 1987.
- 7- Reimann JW., Fröhlich JC.: Effects of diclofenac on lithium kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 30:348-352, 1981.
- 8- Basso N., Materia A., Forlini A., Caffè BM.: Prostaglandin generation in the gastric mucosa of rats with stress ulcer. *Surgery* 94:104-108, 1983.