

# Lityum Tedavisinin Yan Etkisi Olarak Siyalore: Bir Olgu Sunumu#

Figen KARADAĞ\*, E. Timuçin ORAL\*, Bülent TOPUZ\*\*, Gülçin SARILGAN\*, Tulga ŞATIR\*, Arif VERİMLİ\*

## ÖZET

Ağız kuruluğu lityumun iyi bilinen bir yan etkisi olmasına rağmen, lityum kullanımına bağlı tükürük salgısında artış ile ilgili yalnızca tek bir olgu yayınlanmıştır. Olgu onsekiz yıllık iki uçlu mizaç bozukluğu öyküsü olan erkek hasta, 1984-1986 yılları arasında düzenli olarak lityum kullanmıştı ve lityum 1986 yılında entoksikasyonu nedeniyle yatırılarak kesilmişti. 1990 yılına kadar çoğu ayaktan tedavi ile iyileştirilen manik ve depresif ataklar geçirmişti. Lityum 1990 yılında tekrar başlandı ve tedavinin dokuzuncu ayında hipersalivasyon ve ağızda metalik tat nedeniyle polikliniğe başvurdu. Kulak, burun, boğaz ve genel sistemik muayeneleri normal bulundu. Laboratuvar incelemelerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Kan lityum düzeyinin azalması ile birlikte manik ve depresif ataklar sırasında tükürük salgısında azalma gözlemlendi. Kan lityum düzeyi ile tükürük salgısı artışının doğru orantılı olduğu bulundu.

Anantar kelimeler: Lityum, mizaç bozukluğu, siyalore

Düşünen Adam; 1994, 7 (4): 20-22

## SUMMARY

Although dry mouth is a well known side effect of lithium, there is only one case about increasing in saliva as a result of taking lithium. The case was 65 year-old male patient with a history of bipolar mood disorder for eighteen years. He had taken lithium regularly between 1984-1986 and lithium had been discontinued because of hospitalization for lithium intoxication. He had undergone manic and depressive attacks being treated with outpatient medication by 1990. Lithium had been restarted in 1990 and he had come to the outpatient clinic with the complications of hypersalivation and metallic taste in the ninth month of the treatment. Otolaryngologic and general systemic examinations were normal. Blood analysis of lithium were in normal limits. A decrease in salivation during manic and depressive attacks accompanying a decrease of blood lithium level was observed. A positive correlation between blood lithium level and increasing in salivation was also found.

Key words: Lithium, mood disorder, sialorrhea

## GİRİŞ

Lityum kullanımına bağlı ağız kuruluğu literatürde geniş bir yer tutmakla birlikte lityum kullanımına bağlı tükürük artışı alışılmamış bir yan etkidir. Bu olgu aracılığıyla lityum kullanımına bağlı siyalore ve olası nedenleri tartışıldı.

## OLGU

18 yıllık iki uçlu mizaç bozukluğu öyküsü olan emekli erkek hasta. 1993 Nisan ayından beri hastanemiz mizaç bozuklukları kliniğince izlenmektedir. Ataklar genellikle yılda bir iki kez depresif prodromal belirtiler ve alkol kötüye kullanımı ile baş-

# 30. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde sunulmuştur.

\* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

\*\* Beyoğlu Hastanesi KBB Kliniği

lamakta ve 7-10 gün içinde manik semptomatoloji ortaya çıkmaktadır. İlk kez 1984 yılında lityum kullanmaya başlayan hasta düzenli olarak kullanırken lityum entoksikasyonu nedeniyle 1986 yılında yatırılarak tedavi edilmiş ve lityum kesilmiştir. 1986-1990 yılları arasında yılda iki kez manik depresif ataklar geçiren hasta bir kez yatarak, diğerleri ayakta nöroleptik ya da antidepresif verilerek tedavi edilmiştir. 1990 yılının Ocak ayında tekrar lityum başlanmış ve aynı yıl Mayıs ayında önce ağızda acı bir tattan ve Ekim ayında ise tükrük salgısının artışıyla yakınmaya başlamış. O sırada yapılan muayenelerinde de ağızda şapırdatma, hipersalivasyon, dilde ve ellerde istemsiz hareketler gözlenmiştir. İstemsiz hareketler-tardiv diskinezi olarak değerlendirilmiştir. 1990 yılından beri tükrük artışıyla yakınması sürmekte olup, bu sıralarda yapılan diş ve KBB muayeneleri sonucunda herhangi bir patoloji bulunmamış ve hipersalivasyonu tedavi amacıyla verilen antihistaminik ve antikolinerjik ajanlarla bir yarar elde edilememiştir. 5 Nisan 1993 tarihinde "iki uçlu mizaç bozukluğu manik atak" tanısıyla servisimize yatırılan hastanın yapılan psikiyatrik muayenesinde mizaç öforik, çağrışımlar artmış, psikomotor aktivitesi artmış, benlik saygısı oldukça yüksekti. Psikotik bulgu saptanmadı. Ağızda ve ellerde istemsiz hareketler vardı. Hipersalivasyon gözlenmedi. Kendisine yakınması sorulduğunda: "Tükrük salgısında artma var. Bu beni çok rahatsız ediyor. Başka bir şikayetim yok. Mizaç bozukluğu var bende. İlkbahar ve sonbaharda hastalanıyorum. Hastalık dönemlerinde tükrük artışı kayboluyor. İyileşince tekrar artma oluyor. Bıktım artık" diyordu.

Ailesi lityumu düzenli kullandığını, ancak son 15 gündür düzensiz almaya başladığını söylüyordu. Hafif bir hipertansiyon saptandı ve yapılan dahiliye konsültasyonu sonucu Nadolol 80 mg/gün başlandı. Yapılan tüm laboratuvar tetkikleri ve akciğer grafisi tamamen normaldi. Kan lityum düzeyi 0.43 meq/lt bulundu. 900 mg/gün lityum karbonat ve 100 mg/gün klorpromazin ve istemsiz hareketleri için 2 mg/gün biperiden başlandı ve hastanın durumu gözlenerek klorpromazin 400 mg/gün dozuna kadar çikıldı.

Yatışın 3. haftasında bir deliryum tablosu ortaya çıktı ve bu durum antikolinerjiklere bağlandı. Klorpromazin ve biperiden kesildi ve bu tablo 3 gün için

de tamamen düzeldi. Yatışın 6. haftasında 10 gün kadar izin verildi ve döndüğünde hiçbir aktif bulgu yoktu, kan lityum düzeyi 0.75 meq/lt idi ve siyalore başlamıştı. Hasta sürekli yutkunuyor, ağızını şapırdatıyor, gün boyu tükrük salgısının devam ettiğini ve çok rahatsız olduğunu belirtiyordu. Ayaktan izlenmek üzere taburcu edildi. 18 aya kadar ayaktan izlenmesi sırasında yapılan KBB, diş konsültasyonlarında herhangi bir patoloji bulunmadı. Çekilen beyin tomografisi, akciğer grafisi ve diğer laboratuvar bulguları normaldi. Remisyonda bulunduğu süre içinde siyaloresi sürdü. Yapılan görüşmelerde konuşma veya kahve gibi sempatik uyarımla tükrük salgısında bir değişikliğin olmadığını, sadece uykuda rahat edebildiğini söyledi.

Ayaktan KBB izlemleri sırasında sol yanak mukozasına 18 numara kanül (7.5 cm uzunluğunda ve 0.15 mm<sup>3</sup>lük hacimde) yerleştirildi. Kanül kanalda 10 dakika tutuldu. Tükrük salgısının kanal içinde ilerleyişi cm olarak belirtildi. Eğer tükrük salgısı çok fazla ve kanül ucundan damlıyorsa damlama zamanı dakika olarak yazıldı ve hastanın primer hastalığının o zamanki durumu not edildi. *Buna göre:*

5.9.1993: Hastalık remisyonda. Tükrük salgısı kanül içinde 1 cm ilerledi.

10.10.1993: Hastalık nüks halinde. Ağız içi tamamiyle kuru, tükrük salgısı kanül içinde 0 cm ilerledi.

8.12.1993: Hastalık remisyonda. Tükrük salgısı 8. dakikada kanül ucundan damlamaya başladı.

18.3.1994: Hastalık remisyonda. Tükrük salgısı 7. dakikada kanül ucundan damlamaya başladı.

15.5.1994 tarihinde bu kez depresif atakla servisimize yatırıldı. Kendisi son zamanlarda yine lityumu düzensiz aldığını, hatta bu salgıdan kurtulmak için özellikle lityumu kestiğini söyledi. Bu sırada kan lityum düzeyi 0.39 meq/lt idi. Siyalore saptanmadı. Bir hafta sonra servisten izinsiz ayrıldığı için taburcu edildi. 30.6.1994'te ayaktan tedavi ünitesinde yapılan görüşmede, hastalık remisyonda, lityumu düzenli kullandığı, 15 günden beri tükrük salgısının arttığı ifade edilmiş ve muayene eden hekim tarafından gözlenmiştir.

16.8.1994'de yapılan son muayenesinde kan lityum düzeyi 1.17 meq/lt idi. Hastalık remisyonda, lityum düzeyinin yüksekliğine rağmen herhangi bir entoksikasyon bulgusu yoktu.

## TARTIŞMA

Tükrük salgısı otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Hem sempatik hem de parasempatik uyarılar tükrük salgısını artırırlar. Ancak uzamış sempatik uyarı vazokonstrüksiyon nedeniyle tükrük salgısını azaltır. Tükrük salgılanması süreci asinüslerde membranal reseptörlere nörotransmitterlerin bağlanması ile başlar ve hücre içi mekanizmaların aktive olmasıyla sürer ve protein, elektrolitler ve suyun hücre dışına çıkmasıyla sonlanır. Tükrüğün sıvı kısmı ise aktif ve pasif iyon transportu aracılığıyla suyun transasiner transportu ile olmaktadır ve burada hücre içi kalsiyum iyonunun kolinerjik ve alfa-adrenerjik reseptörleri harekete geçirme rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca lokal (çiğneme gibi) ve santral etkilerle (çeşitli kemoreseptör emetik zonu uyaran ilaçlar gibi) tükrük salgısı artar (3,4).

1903 yılından beri tükrükteki lityum düzeyleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Shopsin ve arkadaşları tükrükteki lityum düzeyinin serumdaki düzeyin 2.2 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ağızdaki tat değişikliğinin ise ya tabletle direkt temasın ya da tükrükteki lityum düzeyi ile ilişkili olabileceği söylenmektedir. Ancak bu mekanizma açıklığa kavuşmamıştır (2). Lityum ile oluşan sialoreye ilişkin tek bir olgu bildirimini Donaldson tarafından yapılmış ve bu olgunun periferik antikolinerjik ajanlara iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (1). Hastamızda ise bu tarz bir tedaviden sonuç alınamamıştır.

Hastanın fiziksel muayenesinde tardiv diskinezi dışında bir patoloji bulunmadı. Ancak 2. kez lityum kullanmaya başladığının 5. ayında ağızda zehir gibi bir tattan yakınmaya başlaması ve bunu takiben 5 ay sonra da sialorenin ortaya çıkması lityumun lokal kimyasal iritasyon etkisi olarak değerlendirilebilir. Lityumu kestikten sonra bir süre daha sialorenin devam etmesi ise salyadan lityumun atılmaya devam etmesi ile açıklanabilir. Belki tardiv diskinezinin orofasial ve buccal kaslarda istemsiz hareketlere

neden olması sonucu, lokal iritasyonla tükrük salgısını arttırdığı speküle edilebilir. Ancak hastalık atakları sırasında bu istemsiz hareketler devam etmesine rağmen aşırı tükrük salgısının olmaması bu olasılığı uzaklaştırmaktadır.

Ayrıca lokal uyaran (hastanın konuşurulması) ya da sempatik uyaran (hastaya kahve içirilmesi) tükrük miktarında bir değişiklik yapmamaktadır. Santral kemoreseptör emetik zonu uyarılması da olası gibi görülmektedir, çünkü başlangıç dozlarında ve hatta toksik dozlarda bile hastanın hiçbir zaman bulantıdan yakındığı saptanmamıştır. Bu olguda gerek manik, gerekse depresif ataklarda tükrük salgısının normale dönmesi, remisyonlarda ve lityum başladıktan sonra sialorenin ortaya çıkması lityumun alışılmamış bir yan etkisidir.

Burada lityumun lokal iritasyon etkisi en olası açıklama gibi görünmekte, ancak bu etkinin de mekanizması bilinmemektedir. Uzun süreli lityum kullanımının katekolaminerjik sistem üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Çok sınırlı sayıdaki yayınlarda lityum profilaksisinin katekolamin fonksiyonu ölçümlerinde, örneğin idrar turnoverı, trombosit adreno-reseptörler ve nöroendokrin yanıtlar gibi çok az değişiklik yaptığı söylenmektedir (2). Hastamızda tardiv diskinezi ve hipertansiyonun olması farklı bir dopaminerjik reseptör yanıtılığını düşündürmekte ve bu hasta özelinde belki de santral dopaminerjik reseptörler üzerinde farklı bir etkiden söz edilebileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Donaldson S: Sialorrhea as a side effect of lithium: A case report. *Am J Psych* 139:1350-1351, 1982.
2. Goodnick P: Effects of lithium on indices of 5 HT and catecholamines in the clinical context: A review in: *Lithium*. Johnson FN (ed). Longman Group UK Ltd 1990, p.65-73
3. Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Carrol JA: *Lithium encyclopedia for clinical practice*. 2nd ed. Washington, American Psychiatric Press Inc, 1987, p.575-581.
4. Markitziu A, Marmay Y: Effect of lithium on pilocarpine-stimulated salivary flow and salivary constituents in rats: A preliminary report in: *Lithium*. Johnson FN (ed). Longman Group UK Ltd, 1990, p.62-64.