

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORAL DİAGNOZ ve RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Şükrü ŞİRİN**

**UZUN SÜRELİ LİTYUM KULLANIMININ
MANİK-DEPRESİF HASTALARDA
AĞIZ-DİŞ SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Dişhekimi Dilhan İLGÜY (IŞKIN)

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İSTANBUL- 1998

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2- 14
GEREÇ ve YÖNTEM	15- 17
BULGULAR	18- 25
TARTIŞMA	26- 29
SONUÇ	30
ÖZET	31
SUMMARY	32
KAYNAKLAR	33- 40
ÖZGEÇMİŞ	41



*Tezimin hazırlanmasında destek ve ilgisini esirgemeyen
Prof.Dr.Nurselen Toygar' a ve Prof.Dr.Hilmi Sabuncu'ya*

teşekkürlerimle.....

GİRİŞ ve AMAÇ

Manik-depresif hastalık, günümüzde sıkça görülen ve ataklar halinde ortaya çıkan iki uçlu duygudurum* (duygulanım) bozukluğudur. Hastalık kadınları daha çok etkiler ve genetik faktörlerin hastalığın geçişinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde lityum tuzları, manik-depresif hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde sıkça kullanılmaktadır. Uzun süreli lityum kullanan hastalarda tükürük bezlerinin salgılama kapasitesi azalmakta ve ortaya çıkan ağız kuruluğu sonucunda da, stomatit ve diş çürükleri oluşmaktadır.

Lityum vücut sıvılarında ölçülebilmekte ve tükürükteki lityumun Na^+ , Ca^{++} ve K^+ iyonları ile yarışarak tükürüğün iyonik kompozisyonunu değiştirdiği ve tükürük akış hızını azalttığı ileri sürülmektedir. Bu bilgilerden sentez yapılarak manik-depresif hastalarda, tükürükteki iyonik değişiklikler ve lityum seviyesi incelenmiştir.

Çalışmamızda lityum kullanan hastalarda tükürük akış hızı, tükürük lityum, sodyum, kalsiyum potasyum ve inorganik fosfat iyonlarının miktarı ve DMF-T indeksi incelenmiştir. Tükürük lityum seviyesi takibinin, ağız dozunun tespitinde alternatif bir metod olup olmadığının belirlenmesi amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

* 1994 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) duygudurum bozukluklarını, depresif bozukluklar ve iki uçlu bozukluklar olarak iki ana gruba ayırmıştır.

GENEL BİLGİLER

Lityum kimyasal olarak tek değerlikli bir alkali metal olup, sodyum ve potasyum ile periodik cetvelde aynı gruba aittir (49). Atomik ağırlığı 6.9, atom numarası 3 olan lityum (22), grubundaki en hafif metaldir (35, 5). Alkali metaller içinde en yüksek erime ve kaynama derecelerine sahip olan lityum, doğada tuz biçiminde sularda, bitki ve hayvan dokularında yer alır. İnsan dokusunda doğal olarak eser miktarda bulunur (22), ve oksidasyon potansiyeli bütün elementlerden daha fazladır (49).

Elementer bir tuz olduğu için ağızdan alındığında emilimi kolay ve hızlıdır, metabolize edilemez ve proteinlere bağlanmaz (49,29,30). Lityumun yarılanma ömrü 20 saattir (35). Yaşlılarda ve böbrek fonksiyonunun azalmış olduğu kişilerde yarılanma ömrü oldukça uzar ve uygulanan dozun azaltılması gerekebilir (50). Proteine bağlanmadığından, vücuttaki su vasıtası ile hücre içi ve hücre dışına dağılır (30,52). Terleme ve feçes yolu ile atılımı % 5' den daha azdır (59). Vücut içinde dağılımı eşitlik göstermez ve vücuttan atılımı böbrekler yolu ile olur. Alyuvarlardaki lityum miktarı plazmadakinden azdır. Alyuvar/ plazma oranı genetik kontrol altındadır ve bu kontrol, lityumu dışarı atan ve sodyumu tutan bir hücre zarı pompası biçiminde iş görmektedir. Bu işlevi yeterince yapamıyan hastaların duygulanım bozukluklarına yatkın oldukları ve lityum kullanımının böyle hastalarda koruyucu etki sağladığı öne sürülmüştür (49).

Lityum iyonunun küçük atomik boyutu biyolojik engellerden kolayca geçmesini sağlamakta ve tüm biyolojik işlemlerde rol almasına neden olmaktadır (35). Lityumun terapötik etkisinin, postsinaptik reseptör duyarlılığındaki değişiklikler sonucu olduğu düşünülmektedir (31). Lityum çeşitli elektrolitlerin konsantrasyonlarında değişiklikler

yaparak etki gösterir ve hücre membranlarından aktif transport yolu ile geçer. Noradrenalin ve dopamin salınımını bloke eder. Hücre içinde sodyumun yerine geçerek, kalsiyum ve magnezyumun dağılımlarını değiştirir. Kalsiyumun hücre içine geçmesini engelleyerek nöron membranlarında stabilizasyon sağlar ve depolarizasyon sırasında sodyum ile beraber hücre içine girer, ancak dışarı atılamaz. Bu şekilde sinir uyarılması azaltılmış olur (17,40,49). Lityumun organizmada metabolize olmamasının sonucunda aktif yada inaktif metabolitlere ait problemlerin ortaya çıkmadığı ve lityumun doku ve vücut sıvılarında tam olarak tespitinin hızlı ve spesifik olduğu belirtilmiştir (54).

Alev fotometrisi, atomik absorpsiyon spektrofotometrisi, alevsiz absorpsiyon spektroskopisi, fluorometri ve iyon seçici elektrod metodu gibi çeşitli laboratuvar teknikleri ile vücut sıvılarında ve dokularda ölçülebilir (64).

Avustralya'da 1949 yılında John Cade lityumun mani durumlarındaki etkinliğini göstermiş; ancak lityum 1960'lı yılların sonuna doğru antimanik bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır (30,49). Günümüzde tedavi amacıyla, lityum karbonat ve sitrat tuzları kullanılmaktadır (49). Kapsül şeklinde lityum karbonat, sıvı halde lityum sitrat ve merhem şeklinde lityum suksinat preparatları vardır (1,62).

Psikiyatride, bipolar hastalıkların tedavisinde kullanılan lityum hem manik hem depresif dönemin şiddetini, süresini ve sıklığını azaltmaktadır (1,23,29). Günümüzde mani tedavisinde lityum tuzları belirtilerin denetim altında tutulmasında, mizacın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Tedavide ve önleyici olarak, genelde lityum karbonat tuzları kullanılır (37,44). Zeka geriliğinde sık görülen agresyon ve kendine zarar verme davranışlarının kontrolünde lityum kullanımının yararlı olduğu bildirilmiştir (31). Dibazik karbonat tuzları, lityumun diğer tuzlarına göre daha dayanıklı olup, daha az su tutar. Dokularda olan lityum miktarı plazmanın lityum düzeyi, dokular arasında ve hücre içinde bulunan su miktarı ve sıvıların hücre içine girip çıkma hızı ile değişebilir (37,44). Terapötik ve toksik düzey aralığı çok dardır. Akut manik dönemde lityum kullanırken, yan etkilerin kabul edilebilir bir ölçüde olduğu sabit bir serum düzeyi elde etmek için, dozaj listesi kullanmak gereklidir. Ağız dozu ve kan arasındaki düzey ilişkisi, cinsiyet, yaş, ağırlık, tuz alımı, terleme miktarı ve

diğer kullanılan ilaçlardan etkilenir. Lityumun plazma düzeyi manik hastalarda değişkenlik gösterir (25). Lityumun hücre membranlarından geçişine, genetik faktörlerin de etkili olduğu bildirilmiştir (31). Maksimum klinik etki ve minimum istenmeyen yan etkiyi sağlamak için en uygun doz/serum seviyesi ayarlanmalıdır (1).

Uzun süreli lityum kullanımına bağlı tükürük akışında azalma görülür. Bunun sonucunda oluşan ağız kuruluğu lityumun yan etkilerinden biridir (36). Hasta kolay yemek yiyemez ve likid alımını artırır. Tükürük akımının azalması ile ağız hijyeninin sağlanması güçleşir. Azalan tükürüğün remineralizasyon ve antibakteriyel etkisinin de azalmasıyla, birkaç hafta içinde çürük oluşumu başlar (10). Lityumun kemikte birikmesi sonucu, kemik dekalsifikasyonuna sebebiyet vermesi ilgi çekmiştir (26). Buna karşın uzun süreli lityum tedavisinin, hastalar üzerinde belirgin bir osteopatik risk oluşturmadığı düşünülmektedir (6,31).

Lityumun yan etkileri genç yaşta daha kolay tolere edilebilir, yaş ilerledikçe bu etkiler artar. Aşırı susama, poliüri, polidipsi, konsantrasyon bozukluğu, EKG değişiklikleri, ödem, titreme, diyare, bulantı, kusma, kilo alımı, hipotiroidi, guatr, nefrojenik diabetes insipidus görülebilir (4,8,27,29,57,58,65). Guatr görülme sıklığı, lityum kullanan hastalarda artmaktadır. Klinik ve subklinik hipotiroidi lityum kullanımı sırasında görülmektedir. Kadınların lityumun bu etkisine karşı daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (26,58). Kütanöz yan etkiler arasında psöriazis, seboreik dermatit, akne, saç dökülmesi ve tırnak kenarlarında parlak sarı renkleşme görülür (26,39). Antienflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanımı, lityumun plazma seviyesini artırır (27,35). Bazı araştırmacılar uzun süreli lityum kullanan hastalarda, duyu organlarına özellikle göze ait lityumun yan etkilerini incelemişler, fakat anlamlı bir sonuç bulamamışlardır (33). Hastaların lityum tedavisini yan etkilerinden dolayı, tedaviyi bırakma istekleri sıkça görülür (30,55).

Günümüzde bipolar hastalığın 3 tipi olduğu kabul edilmektedir. Manik tipte hastanın geçmişinde bir veya daha fazla manik dönem vardır. Depresif tipte, tekrarlayan depresyonlar göze çarpan bulgu olmakla birlikte, bir veya daha çok manik dönem de vardır. Karışık tipte manik ve depresif dönemler karışmıştır (23,55,66,67). Bu tip

tablolar ya hep aynı biçimde ya da döngülü olarak görülebilir. Hep aynı tip klinik tabloların birbirini izlediği manik depresif psikoza ‘unipolar faz’, değişik klinik tablolarla ortaya çıkan psikoza ‘bipolar faz’ denir (37). Hastalığın ortaya çıkmasında cinsiyet ve ırk etkili değildir. Hastaların büyük bölümünü yazarlar, artistler, başarılı profesyonel kişiler ve sosyo-ekonomik düzeyi yüksek diğer kişiler oluşturur.

Hastalığın etyopatolojisinde genetik geçişin de rol oynadığı düşünülmektedir. Toplumda %2 görülme sıklığı vardır. Manik-depresif hastalığa genetik olarak eğilimli olan kişiler, iç ve dış çevresel faktörlerden diğer insanlara göre daha çok etkilenirler (55). Kadınların hastalıktan etkilenme sıklığı, erkeklere göre daha fazladır. Hastalık sıklıkla 30 ve 50 yaş arasında başlamakla birlikte, belirtilerin ilk ortaya çıktığı dönem 15-20 yaşlar arasındadır (23,55,66). Bipolar hastalıkta dönemler yaklaşık olarak 3 ay sürer ve her 3-9 yılda bir yeniden görülür. Hastaların % 20-25’ inde, ilk atak ergenlik çağında olmaktadır (31,66,67). Manik dönemler, depresif dönemlerden daha kısa sürer. Yaşın ilerlemesi ile dönemler arası aralık kısalarak, her iki dönemin uzunluğu artar (23). Manik-depresif hastalar uzun süreli bir tedaviye mecbur olduklarını kabullenmekte güçlük çekerler. Mental sağlıklarının ve duygusal dengelerinin bir ilaçla düzenlenmesinden ve ilaca bağımlı olarak yaşamaktan asla hoşlanmazlar (55). Manik dönemde, hasta hiperaktiftir. Sosyal, cinsel ve mesleki aktivitede artma, hızlı ve yüksek sesle konuşma, düşüncelerin karışması göze çarpar. Hastalar çok az uyumalarına karşın, hiç yorgun gözükmezler. Kıyafetlerini çok renkli seçerler ve çok para harcarlar. Etraflarındaki insanlara sürekli nasihatler verirler (4,23). Bu dönemde hastaların evlilikleri bozulabilir, sosyal çevrelerinde itibarları sarsılır ve finansal açıdan başarısızlığa uğrayabilirler. Manik hastalar genellikle hasta olduklarını kabul etmezler, aksine kendilerini çok iyi hissederler ve yakın ilişkide oldukları kişilerin kendilerine hasta gibi davranmalarını da hiç anlayamazlar. Hastanın aile ilişkilerinde büyük bir gerginlik ortaya çıkar, bu nedenle hastaya karşı bu dönemde anlayışlı olmak gerekir (55). Tedavi edilmeyen bipolar hastalarda ise, depresif dönemler manik dönemlerden daha fazladır. Depresif dönemde görülen bulgular, manik dönemin tersidir. Mutsuzluk, kendine güvenin azalması, mental hızda azalma, kilo kaybı, uyku düzensizliği, enerji azlığı, iştahsızlık dikkati çeker. Hastalar umutsuz ve karamsardır, ağlamak isterler ama başaramazlar. Günün ilk saatlerinde yataktan kalkamazlar ve bu süreyi çok zor

geçirirler. Kabızlık, menstürasyonda durma, seksüel istekte azalma, konsantrasyon güçlüğü, hatırlamada zorluk, intahara teşebbüs ve uyku isteğinin artmasına rağmen uyku bozukluğu sıklıkla görülür (23,55,66). Manik ve depresif dönemler, her hastada farklı şekilde ortaya çıkabilir. Hastaların manik veya depresif dönem içinde olmadığı diğer zamanlarda bu kişilerin hasta olduğunu anlamak oldukça zordur. Hasta ve yakın çevresi daha önceki dönemlerdeki tecrübelerinden, yeni bir atağın gelip gelmediğini önceden anlayabilirler (55).

Lityum, manik dönemlerin tedavisinde, manik ve depresif dönemlerin önlenmesinde kullanılabilir (55,66,67). Nöroleptiklerden farklı olarak, özellikle aşırı taşkınlık ve saldırganlık göstermeyen vakalarda, uyuşukluk, yorgunluk ve halsizlik gibi yan etkilere yol açmadığından, lityum üstünlük kazanmıştır. Klinik belirtileri nedeni ile bakımı, denetimi ve ilaç alınması sorun olmayan mani vakalarında doğrudan doğruya lityum tedavisine başlanabilir. Klinik düzelleme, toplumsal uyum sağlandıktan sonra aynı tedavi önleyici olarak sürdürülebilir. Lityumun etkisi, tedaviye başlandıktan bir hafta on gün sonra görülür. Tedaviye başlamadan önce hastanın genel durumu incelenmeli, kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri , EEG, EKG ve tiroid muayenesi, gebelik testi yapılmalıdır (37).

Uzun süreli lityum tedavisi gören hastalarda ağız hijyeni bozuktur. Sıklıkla yaygın stomatitise ve ağız kuruluğuna rastlanır. Akut mani dönemindeki hastalarda, ağız sağlığı için kullanılan diş fırçası, diş ipi gibi aletlerin aşırı kuvvetle kullanımı sonucunda da ağız mukozasında ve dişetinde travmatik irritasyon görülebilir (23). Lityum kullanan hastaların ağız kuruluğu nedeni ile sürekli tatlı içecekler tükettiği ve bu nedenle diş çürüğü görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (9,10,32).

Lityum tedavisi sırasında hastaların lityum seviyesi izlenmelidir. Terapötik değer, serumda 0.7-1.2 mEq/L ve toksik değer ise, 1.5 mEq/L nin üzeridir (32,50,51). Günümüzde, lityum terapisindeki hastaların izlenmesi serumlarındaki lityum yoğunluğunun ölçülmesi ile tespit edilmektedir (29,30,32,66,67). Lityumun serumda bulunmasına ilave olarak tükürük, göz yaşı ve diğer vücut sıvılarında ölçülebilir miktarlarda bulunduğu bildirilmiştir (34).

Lityum günde 1-2 tablet şeklinde kullanılır. Serum lityum tayini lityum tableti alındıktan 12 saat sonra yapılmalıdır (3,55). Her hastanın kullanması gereken lityum dozu, kan serumundaki lityum yoğunluğuna ve hastanın tedaviye olan yanıtına göre değişir (30,55). Hastalardan alınan serum değerleri sabitlendiğinde, uygun ağız dozu bulunmuş olur. Serum değerleri, 4-6 haftada bir düzenli kan örnekleri alınarak ölçülmelidir (44,66).

Lityum seviyesinin izlenmesinde, tükürük lityum yoğunluğunun ölçülmesini içeren çalışmalar yapılmış ve alternatif bir metod olarak sunulmuştur (2,3,47).

Tükürük % 90'ı parotis, submandibuler ve sublingual bezler tarafından ve geri kalan kısmı yumuşak damak, yanak ve dudakların iç yüzeylerindeki yardımcı bezler tarafından üretilen karışık bir sekresyondur. Sekresyonun tipi, beze bağlı olarak değişir. Parotis tükürüğü, seröz yapıdadır; submandibuler ve sublingual bezler farklı glikoproteinler içerdiğinden daha visközdür. Viskozite, suya göre 37°C de 1.3, submandibuler 2.6 ve sublingual 11.0 dir. Her gün salgılanan tükürük hacmini belirlemek zordur. Ortalama değer 1.0 ve 1.5 lt. arasındadır. İstirahat anında, akış oranı 0.3 ml/dk. dir ve uyarı ile 2.5-5.0 ml/dk. olarak artar. Araştırmacılar, yutkunma refleksi ile birlikte 0.3 ml tükürüğün sürekli yer değiştirdiğini bildirmişlerdir. Tükürük içindeki glikoproteinler hem kimyasal hem mekanik korunmayı sağlar ve devamlı akışı nedeniyle bakteri ve biriken toksinleri yıkarlar. Tükürük akışı bastırıldığında bazı patolojik değişiklikler meydana gelerek, aşırı ağız kuruluğu, stomatit ve diş çürüğü şeklinde ortaya çıkar. Tükürüğün kaygan özelliği de, yumuşak doku yüzeylerini fiziksel zararlardan, sert gıdaların yol açabileceği travmalardan ve aşırı ısıdan korur. Tükürüğün bakteri etkilerine karşı koruma özelliği, içerisindeki lizozim ve immunglobülinlerin varlığı ile olur. Kalsiyum ve fosfattan zengin glikoproteinlerden oluşan bir film tabakasının, diş minesi yüzeyine çökmesi erken çürük lezyonunun remineralizasyonunda önemli bir faktördür. Alınan maddelerin ağızdan uzaklaştırılmasında, tükürük akış hızı gıdaların adeziv özellikleri ve tükürük enzimlerinin özellikle amilazın etkisine bağlıdır. Amilaz, ağızda nişastanın sindirilmesini ve parçalanmasını başlatır (7).

Tükürük salgılanması asiner hücre membranları içinde aktif ve pasif iyon hareketleri arasındaki reaksiyon kompleksiyle oluşur (45). Tükürük akış hızı, sirkadiyen ritimlerden etkilenir ve uyku sırasında tükürük akışı çok düşüktür (7). Hormon tedavisi gören hastalarda tükürük akış hızının arttığı bildirilmiştir (38). Ağız kuruluğunun nedenleri arasında kullanılan antihipertansif, sitotoksik ilaçlar, sjögren sendromu, diabet, sigara kullanımı sayılabilir (46). Tükürüğün % 94- 99' u sudur, geri kalan kısım organik moleküller (proteinler, lipidler ve glikoproteinler), küçükorganik moleküller (glikoz, üre) ve elektrolitlerden oluşur (20). Tükürük hipotoniktir ve pH 'sı 5.6-8.0 arasında olup ortalama değer 6.7'dir. Tükürüğün inorganik yapısındaki iyonlar plazmada bulunanlar ile benzer olmasına rağmen Na^+ , K^{++} , Ca^{++} , Mg^{++} ve Cl^- 'in göreceli yoğunlukları, tükürüğün basit bir kan plazması ultra süzüntüsü olmadığını gösterir. Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} ve bikarbonat seviyesi plazmadan daha düşükken, fosfat ve özellikle K^+ seviyesi daha yüksektir. Tükürüğün akış hızı arttıkça Na^+ , Ca^{++} , Cl^- , bikarbonat, protein yoğunluğu ve pH artar; Mg^{++} ve K^+ azalır (7).

Uyarılmış tükürüğün toplanması bezlerin salgılama kapasitesi hakkında bilgi verir. Farmakolojik uyarı nadiren kullanılırken bunun yerine tat alma duygusu ile ilgili uyarı veya mekanik uyarı daha çok tercih edilir. Mekanik uyarı, genellikle lastik bantlar veya parafin mumu gibi çiğnenebilen maddeler yardımıyla uygulanır. Sitrik asit uygulanması tat almayla ilgili olarak en çok potansiyeli olan uyarıdır, fakat etkisi hızla hafiflediği ve tükürük ile tamponlandığı için belirli aralıklarla tekrar edilmelidir. Genellikle 0.1 mol/L sitrik asitten birkaç damla, 15-60 sn. aralıklarla dilin yan yüzeylerine damlatılır. Standart ağırlıkta bir materyal olan sakız veya parafin mumun, sabit bir hızda çiğnendiği mekanik uyarının asıl avantajının tükürüğe herhangi bir madde eklenmemesi olmasına rağmen, çiğneme metodu protez kullanan ve diş kaybı olan hastalarda daha az etkilidir (14).

Tükürük hacmi ve elektrolit bileşimi bezin tipi, yapısı, uyarı süresi, lokal sirkulatör ve metabolik şartlar, diyet ve beslenme durumu, yaş, ilaçlar ve hastalıklar gibi faktörlerden etkilenir (45). Karışık tükürük ve normal plazma değerleri Tablo I'de

gösterilmiştir. Tükürük salgılanmasının, hastanın sahip olduğu sistemik hastalık sayısından ve tedavi süresinden etkilendiği bildirilmiştir (48).

Bazı araştırmacılar, tükürüğün kolaylıkla uygulanabilir, non-invaziv bir tanı materyali olduğunu kabul etmişlerdir. Tükürük bileşenlerinin yoğunluklarının normal değerlerine göre artmış veya azalmış olmasının ilaç kullanan hastalarda, tanıya yönelik olarak kullanılabilmesini bildirilmişlerdir (21, 39, 41, 60).

Beta thalasemia majör tanısı olan hastalarda tükürük Fe^{++} miktarının normal sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunduğu ve vücuttaki Fe^{++} birikimin ölçülebilmesi açısından, bir tanı materyali olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (28).

Esansiyel hipertansiyonlu ilaç kullanan hastalarda ve normotansif bireylerde, tükürük sodyum ve çinko değerlerinde anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (16).

Otoimmün bir hastalık olan Sjögren sendromunda önemli diagnostik bulgulardan bir tanesi de, minör tükürük bezi biyopsisinde aşırı lenfosit infiltrasyonu varlığıdır. Tükürükteki Na, K oranının tespitinin primer aldesteronizm teşhisinde önemi bildirilmiştir. Günümüzde diagnostik değeri olan kortizol, aldesteron, dehydroepiandrosterone, testesteron, progesteron, östriol gibi hormonların, tükürük değerleri endokrinolojide de kullanılmaktadır. Ovulasyon zamanının ve fertilité döneminin tespiti için yapılan çalışmalarda, tükürük östrojen düzeylerinin saptanması için çalışılmaktadır (42, 43).

Tablo 1: Karışık tükürük ve normal plazma değerlerinin ortalama verileri (7).

Su	% 94.0-99.5	
Katı Bileşenler	% 0.5 (uyarılmış)	%6.0 (uyarılmamış)
pH ortalama	6.7	
pH sınırları	6.2-7.6	
İnorganik	Tükürük (mM)	Plazma(mM)
Ca ⁺²	1-2	2.5
Mg ⁺²	0.2-0.5	1.0
Na ⁺	6-26	140
K ⁺	14-32	4
NH ₄ ⁺	1-7	0.03
H ₂ PO ₄ + HPO ₄ ⁻²	2-23	2
Cl ⁻	17-29	103
HCO ₃ ⁻	2-30	27
F ⁻	0.001-0.005	0.01
SN ⁻	0.1-2.0	-
Organik		
Üre (yetişkin)	2-6	5
Üre (çocuk)	1-2	-
Ürik asid	0.2	3
Amino asit (serbest)	1-2	2
Glukoz (serbest)	0.05	5
Laktat	0.1	1
Yağ asidi mg / L	10	3000
Makromoleküller(mg /L)		
Proteinler	1400-6400	70000
Glikoprotein şekerleri	110-300	1400
Amilaz	380	-
Lizozim	109	-
Peroksidaz	3	-
Ig A	194	1300
Ig G	14	13000
Ig M	2	1000
Lipid	20-30	5500

Tükürüğün bazı sistemik hastalıkların, ağız hastalıklarının ve çiğneme sistemine bağlı patolojik durumların tanısındaki önemine ilişkin çalışmalar günümüzde halen devam etmektedir (18, 53). Son yıllarda, çeşitli klinik durumlarda terapötik ilaç izlenmesinde tükürük kullanımına ilgi artmıştır. Bu ilaçlar arasında lityum, phenytoin, kafein, kokain, primidon yer almaktadır (42).

Tükürük;

- 1- Terapötik, bağımlılık ve reaksiyonel nedenlerle ortaya çıkan çeşitli moleküllerin ve doğal maddelerin doku sıvısındaki seviyelerini,
- 2- Aşırı anksiyete, manik-depresif gibi emosyonel durumları,
- 3- Hormonal durumları ,
- 4- İmmunolojik durum ve yanıtlarını,
- 5- Nörolojik durumları yansıtır. Bu nedenle teşhise yönelik birçok olasılık, inceleme ve değerlendirme açısından önemlidir.

Affektif hastalıklar, sigara kullanımı, karaciğer fonksiyonu ile ilgili problemlerde tükürüğün incelenmesi, araştırmacıya anlamlı bir bilgi verir. Tükürük değerleri serum ve idrar ile karşılaştırılabilir sonuçlar vermektedir. Tükürük testi için özel bir eğitim ve alete ihtiyaç yoktur. Teşhiste, sık olarak karışık tükürük kullanılmaktadır (43).

Tükürüğün yapısındaki değişikliklerin teşhise yardımcı testlerle tespit edilebildiğini ve bu tip tükürük testlerinin plazma yapısını yansıttığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (21).

Ben-Aryeh ve arkadaşları (2), 45 manik-depresif hastayı inceleyerek, tükürük ve serum lityum seviyeleri arasında ileri derecede anlamlı fark ($p < 0,001$) bulmuşlardır. Araştırmacılar, ortalama tükürük sodyum değerlerini $19,3 \pm 12,6$ mEq/L, potasyumu $39,0 \pm 16,9$ mEq/L ve kalsiyumu $5,2 \pm 2,3$ mEq/L olarak bildirmişler ve ortalama tükürük akış hızını da $2,4 \pm 1,7$ ml/dak olarak tespit etmişlerdir.

Ben- Aryeh ve arkadaşları (3) yaptıkları başka bir çalışmada da, 118 manik-depresif hastadan topladıkları stimüle edilmemiş karışık tükürük örneklerini inceleyerek, tükürük lityum seviyesini ortalama $1,54 \pm 0,51$ mEq/L, serum lityum seviyesini ise $0,69 \pm 0,21$ mEq/L olarak bildirmişlerdir.

Verghesie ve arkadaşları (63) yaptıkları çalışmada 24 manik-depresif hastaya ait tükürük ve serum lityum düzeyleri arasında yüksek bir korelasyon ($r = +0 - 88$) bulmuşlar ve aynı hastadan farklı zaman periyodlarında toplanan tükürüğün, serum lityum düzeyini izlemek için kullanılabilceğini bildirmişlerdir.

Othmer ve arkadaşları (48) bipolar bozukluğu olan 25 hastadan alınan kan ve tükürük örneklerini karşılaştırmışlar, lityum seviyeleri arasında ileri derecede anlamlı fark ($p < 0,001$) bulmuşlardır.

Carlos ve arkadaşları (47) lityum karbonat kullanan 19 hastadan beş ayrı zamanda aldıkları parotis, karışık tükürük ve kan örneklerini incelemişlerdir. Hastalara limon şekeri yedirerek parotis tükürüğü ve parafilm M çiğneterek karışık tükürük örnekleri toplamışlardır. Tükürük lityum seviyesini ortalama olarak $1,56$ mEq/L ve serum lityum seviyesini $0,6$ mEq/L bildirmişlerdir. Tükürükte seruma göre ortalama olarak daha yüksek lityum seviyesi tespit etmişlerdir.

Selinger (56) sitrik asitle uyarılmış parotis bezi salgısında, sadece lityum ile tedavi olan hastaların tükürük ve serum lityum seviyelerinde doğrusal bir ilişki olduğunu bildirmiştir.

Curzon ve Crocker (12) yaptıkları çalışmada 10-20 yaş arası olgulardan aldığı küçük azı dişlerine ait 451 mine örneği arasından 246' sında ortalama 0.92 µg/g düzeyinde lityum elementi tespit etmişlerdir .

Dehpour ve arkadaşları (15) yaptıkları çalışmada deney tavşanlarına intraperitoneal olarak enjekte edilen lityum kloridin (10mg/kg) submandibuler ve parotis

tükürüğü üzerine etkisini incelemişler ve kontrol grubuna göre, tükürüğün protein, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarını yükselttiğini bildirmişlerdir.

Curzon (11), içme suyuna ilave edilen lityum kloridin, diş çürükleri üzerine olan etkisini tavşanlarda araştırmış ve lityumun çürük önleyici bir etkisi olmadığını bildirmiştir.

Curzon ve arkadaşları (13) yaptıkları çalışmada, içme suyunda lityum oranı yüksek ve flour oranı düşük olan Teksas eyaletine bağlı yedi kasabada yaşayan çocukları incelemişlerdir. İçme suyunda bulunan flor ve DMF-S indeksi arasında negatif bir korelasyon, içme suyunda bulunan lityum ile DMF-S indeksi arasında pozitif bir korelasyon elde ederek ve lityumun çürük üzerinde majör bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Erdoğan ve arkadaşları (19), 14 sağlıklı bireyden topladıkları istirahat ve sitrik asit ile uyarılmış tükürük örneklerini inceleyerek, istirahat halindeki tükürük sodyum değerlerini ortalama 6,99 mEq/L, kalsiyum değerlerini 1,49 mEq/L, potasyumu 21,91 mEq/L ve inorganik fosfat değerlerini 8,82 mEq/L olarak bildirmişlerdir. Uyarılmış tükürük örneklerinde de sodyum ve kalsiyum değerlerinin arttığını, potasyum ve inorganik fosfat değerlerinin azaldığını bildirmişlerdir.

Linder ve arkadaşları (41) uzun süreli lityum kullanan 69 bipolar hastadan alınan kan örneklerinde, ortalama olarak $1,38 \pm 0,03$ mmol/L ve plazmada $2,50 \pm 0,02$ mmol/L kalsiyum bulmuşlardır. Kontrol grubuna göre fark ($p < 0,001$) ileri derecede anlamlı bulunarak, kalsiyumun periferik kanda arttığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

Friedlander (24) yaptığı çalışmada uzun süreli lityum kullanan bipolar bozukluğu olan hastalarda en çok rastlanan şikayetin ağız kuruluğu ve tat alma kaybı olduğunu bildirmiştir. Hastaların yaklaşık 1/6 sında 2 yıl sonra, tükürük bezi büyümesi ve mukozal ülserlerle birlikte stomatit görüldüğünü tespit etmiştir.

Tuğsel ve arkadaşları (61) yaptıkları çalışmada, kronik lityum tedavisi gören 118 hastayı ve lityum kullanmayan 100 hastayı incelemişlerdir. DMF-T indeksini lityum kullanan grupta $14,7 \pm 8,74$ ve kontrol grubunda $10,2 \pm 7,57$ olarak tespit etmişlerdir. Araştırmacılar DMF-T indeksini lityum kullanan grupta diğerine göre daha yüksek oranda bulmuşlar ve bu farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ($p < 0,01$).



GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda çalışma grubumuz, İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran 18- 60 yaş arasında, 20 erkek, 32 kadın, toplam 52 manik-depresif hastadan ve kontrol grubumuz 20 erkek, 13 kadın toplam 33 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur. Çalışma grubunu oluşturan hastaların sistemik herhangi bir hastalıkları olmamalarına, sadece lityum preparatları kullanıyor olmalarına ve lityum kullanma sürelerinin 3 ay ve üzeri olmasına dikkat edilmiştir.

Lityum tedavisi gören manik-depresif hastalardan, sirkadian ritm gözönünde tutularak sabah saat 09.00-12.00 arasında, lityum tableti alımından 12 saat sonra karışık tükürük ve kan örnekleri alınmıştır. Tükürük örnekleri alınmadan önce hastanın dilinin yan yüzeylerine % 5' lik sitrik asit düzenli aralıklarla damlatılarak uyarılma sağlanmış ve hastadan 10 dak. süre ile deiyonize kapaklı tüplerin içine tükürüğünü toplaması istenmiştir.

Ölçümler yapılamadan önce, toplanan örnekler 12.000 devirde 10 dak.süre ile santrifüze edilmiş ve + 4 C° de saklanmıştır. Her hastanın ayrıca ağız içi muayenesi yapılarak, çürük, dolgulu ve kayıp diş sayısı saptanmış ve DMF-T indeksleri

hesaplanmıştır. Toplanan tükürük örneklerinin miktarı, toplama süresi olan 10 dakikaya bölünerek tükürük akış hızı hesaplanmıştır.

Tükürükte lityum, sodyum, potasyum, kalsiyum ve inorganik fosfat tayini Eppendorf Flame Fotometrisi cihazı ile yapılmıştır. Değerler spektrofotometrede ppm olarak hesaplandığından değerleri mEq/L ' ye çevirmek için ppm değerleri, o iyonun eşdeğer atom ağırlığına bölünmüştür. Lityum değerleri saptanırken salgı örnekleri 1/10 oranında sulandırılmış ve her örneğe 200 ppm potasyum klorid eklenmiştir. İnorganik fosfat değerlerini saptamadan önce 0.1 ml salgı örneği 100 ml su ile seyreltmiştir. İki grup arasındaki kıyaslama Student-t testi ile yapılmıştır.



Şekil I: Deiyonize kapaklı tüp



Şekil II: Eppendorf Flame Fotometri cihazı



Şekil III: Santrifüj makinası

BULGULAR

1. Tükürük lityum seviyesi manik-depresif hastalarda ortalama $1,41 \pm 0,15$ mEq/L, serum lityum seviyesi ise ortalama $0,72 \pm 0,17$ mEq/L olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark ($p > 0,05$) anlamlı değildir (Tablo VI, Grafik III).
2. Tükürük sodyum değerleri manik-depresif hastalarda ortalama $11,35 \pm 0,53$ mEq/L ve kontrol grubunda ise $6,37 \pm 0,64$ mEq/L olarak bulunmuştur. Lityum kullanan grubun tükürük sodyum değerlerinde, kontrol grubuna oranla çok ileri derecede anlamlı bir artış ($p < 0,001$) tespit edilmiştir (Tablo IV, Grafik I).
3. Tükürük kalsiyum değerleri manik-depresif hastalarda ortalama $1,87 \pm 0,18$ mEq/L ve kontrol grubunda ise $1,480 \pm 0,56$ mEq/L olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark ($p < 0,001$) çok ileri derecede anlamlıdır (Tablo IV, Grafik I).

4. Tükürük inorganik fosfat değerleri manik-depresif hastalarda ortalama $3,69 \pm 0,25$ mEq/L bulunurken, kontrol grubunda ortalama $8,77 \pm 2,13$ mEq/L olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark ($p < 0,001$) çok ileri derecede anlamlıdır (Tablo IV, Grafik I).
5. Tükürük potasyum değerleri manik-depresif hastalarda ortalama $20,82 \pm 0,30$ mEq/L bulunurken, kontrol grubunda ortalama $20,10 \pm 2,84$ mEq/L olarak tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark ($p > 0,05$) anlamlı değildir (Tablo IV, Grafik I).
6. DMF-T indeksleri manik-depresif hastalarda ortalama olarak $0,34 \pm 0,26$ ve kontrol grubunda ise $0,17 \pm 0,11$ olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark ($p < 0,001$) çok ileri derecede anlamlıdır (Tablo V, Grafik II).
7. Tükürük akış hızı ortalama $0,73 \pm 0,12$ ml/dak iken, kontrol grubunun ortalaması $1,15 \pm 0,17$ ml/dak olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark ($p < 0,001$) çok ileri derecede anlamlıdır (Tablo V, Grafik II).
8. Lityum kullanan 52 hastadan 33'ünde ağız kuruluğu şikayeti tespit edilmiştir (%63). Tablo VII ve grafik IV'de değerler gösterilmiştir.

Çalışmamızda manik-depresif hastalara ait bulguların vak'alara göre dağılımı Tablo II'de ve sağlıklı bireylere ait bulguların vak'alara göre dağılımı Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo II Manik-depresif hastalara ait bulguların vak'alara göre dağılımı

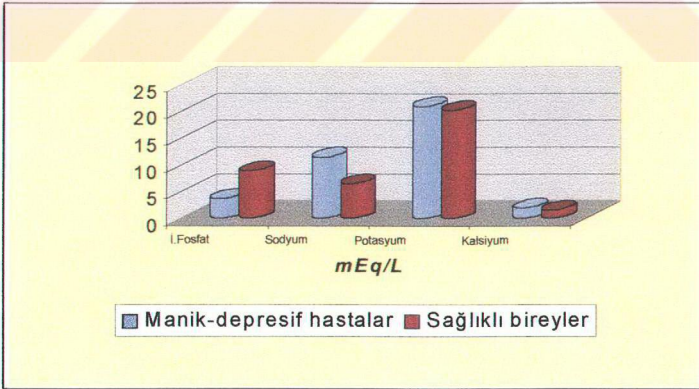
No	Cinsiyet	Yaş	Ted.sür.	Serum Li	Tükürük L	DMF-T	T.A.H	Sodyum	Potasyum	Kalsiyum	I.Fosfat
			Ay	(mEq/l)	(mEq/l)	index	(ml/dak)	(mEq/l)	(mEq/l)	(mEq/l)	(mEq/l)
1	K	39	12	0,7	1,41	0,36	0,8	11,007	20,713	1,853	3,621
2	K	33	24	0,8	1,43	0,14	0,8	11,847	20,948	1,993	3,895
3	E	41	180	0,6	1,6	0,03	0,8	12,308	21,011	2,031	3,975
4	K	34	120	0,6	1,54	0,18	0,8	11,972	20,997	1,995	3,925
5	K	38	72	0,8	1,51	0,77	0,7	10,948	20,641	1,721	3,584
6	K	28	6	0,3	1,37	0,14	0,7	11,898	20,982	1,975	3,854
7	K	25	12	0,8	1,42	0,6	0,7	10,943	20,682	1,747	3,5
8	E	39	36	0,9	0,46	0,22	0,9	11,071	20,721	1,893	3,693
9	K	20	24	0,4	1,44	0,17	0,4	11,523	20,901	1,93	3,754
10	E	24	6	0,7	1,38	0,3	1	11,201	20,843	1,895	3,697
11	K	33	24	0,9	1,43	0,23	0,7	11,002	20,8	1,783	3,647
12	K	21	4	1,1	1,42	0,07	0,9	11,745	21,001	2,062	4,073
13	K	28	12	1,1	1,35	0,12	0,7	12,243	21,342	2,098	4,002
14	K	41	60	0,9	1,5	0,46	1	11,081	20,813	1,82	3,66
15	E	41	132	0,8	1,56	0,52	0,9	10,971	20,643	1,667	3,243
16	K	35	6	1	1,4	0,94	1,1	10,843	20,105	1,211	3,268
17	E	20	6	0,6	1,42	0,71	0,8	10,948	20,771	1,859	3,66
18	K	32	6	0,6	1,41	0,3	0,7	11,043	20,768	1,811	3,68
19	K	42	9	0,5	1,44	0,61	0,8	10,649	20,543	1,746	3,308
20	K	25	36	0,8	1,47	0,37	0,7	11,056	20,843	1,855	3,6
21	K	39	84	0,5	1,53	0,2	0,6	11,285	20,947	1,983	3,7
22	E	52	36	0,8	1,46	0,14	0,7	12,073	21,011	2,081	4,001
23	K	30	12	0,8	1,42	0,25	0,8	11,075	20,813	1,868	3,672
24	K	37	24	0,7	1,45	0,18	0,9	11,082	20,811	1,881	3,675
25	K	31	6	0,5	1,38	0,3	0,8	10,875	20,747	1,724	3,52
26	K	29	7	0,8	1,39	0,14	0,8	12,038	21,043	2,003	4,001
27	E	42	36	0,7	1,41	0,61	0,7	11,028	20,743	1,754	3,58
28	E	22	24	0,6	1,4	0,07	0,6	12,101	21,183	2,095	4,011
29	K	24	72	0,8	1,48	0,16	0,6	12,112	21,084	2,063	3,987
30	K	36	4	0,3	1,33	0,45	0,8	11,09	20,815	1,85	3,642
31	E	18	5	0,7	1,38	0,65	0,6	11,024	20,642	1,788	3,52
32	E	18	36	0,7	1,38	0,07	0,6	12,203	21,142	2,051	3,986
33	K	28	6	0,5	1,37	0,15	0,7	12,093	21,108	2,001	3,98
34	K	35	5	0,6	1,36	0,38	0,7	10,796	19,824	1,727	3,075
35	K	35	48	0,7	1,45	0,5	0,6	11,122	20,9	1,891	3,745
36	K	41	144	0,6	1,56	1,23	0,6	12,001	21,003	1,721	3,282
37	K	30	24	0,8	1,43	0,23	0,7	11,081	20,823	1,908	3,702
38	E	18	3	0,8	1,34	0,17	0,9	11,088	21,097	2,04	4,003
39	E	21	3	0,5	1,36	0,03	0,7	11,899	21,237	2,082	4,011
40	E	36	12	0,9	1,44	0,19	0,7	11,327	20,893	1,943	3,821
41	E	20	3	0,8	1,34	0,1	0,7	11,282	21,031	1,927	3,845
42	K	21	36	0,8	1,46	0,15	0,7	11,875	20,901	1,899	3,721
43	E	34	132	0,7	1,41	0,65	0,6	10,327	20,935	1,402	3,32
44	E	42	24	0,9	1,43	0,76	0,7	11,027	20,545	1,495	3,455
45	K	34	30	0,7	1,45	0,54	0,6	11,001	20,082	1,627	3,498
46	E	56	12	0,7	1,4	0,42	0,6	11,02	20,441	1,799	3,627
47	K	54	60	0,8	1,5	0,52	0,7	10,897	19,985	1,627	3,343
48	K	21	13	0,8	1,39	0,14	0,7	12,877	21,083	2,113	3,988
49	E	32	8	0,7	1,41	0,33	0,8	11,081	20,789	1,893	0,197
50	K	41	4	0,7	1,33	0,47	0,7	11,108	20,897	1,943	3,827
51	E	27	72	0,6	1,53	0,41	0,8	11,085	20,81	1,877	3,67
52	E	60	120	0,8	1,54	0,07	0,9	11,143	20,978	1,997	3,982

Tablo III : Sağlıklı bireylere ait bulguların vak'alara göre dağılımı

No	Sodyum (mEq/L)	Potasyum (mEq/L)	Kalsiyum (mEq/L)	İ.Fosfat (mEq/L)	DMF-T	T.A.H (ml/dak)
1	6.051	22.876	2.080	10.906	0,06	1,20
2	5.995	16.040	0,998	5,760	0,28	1,40
3	5.798	15.643	0,876	6.978	0,30	1,00
4	6.045	17.030	1.081	6.372	0,25	1,30
5	7.886	22.181	2.176	11.732	0,06	1,10
6	5.932	15.041	0,865	6.897	0,27	1,30
7	6.010	16.232	0,893	6.012	0,32	1,00
8	5.898	17.638	1.010	7.001	0,26	1,20
9	7.038	22.936	2.183	9.876	0,06	1,20
10	6.872	23.012	2.233	10.281	0,03	1,20
11	5.675	16.879	0,768	8.846	0,25	1,00
12	7.086	20.689	1.372	7.893	0,27	1,40
13	6.831	22.030	1.632	11.649	0,09	1,30
14	6.030	19.482	1.001	7.297	0,27	1,40
15	7.102	22.846	2.041	11.085	0,03	1,10
16	6.872	23.020	2.071	10.171	0,06	1,00
17	5.285	16.051	0,895	6.978	0,29	1,00
18	5.896	17.246	1.073	6.021	0,27	1,00
19	6.998	23.011	2.176	11.638	0,06	0,90
20	6.875	22.995	2.184	11.063	0,10	1,10
21	5.393	15.647	0,978	6.011	0,33	1,20
22	5.672	19.337	0,867	7.287	0,28	1,30
23	5.986	20.328	1.023	6.985	0,27	1,30
24	6.992	22.835	2.081	11.546	0,06	1,00
25	6.873	22.645	1.897	10.033	0,07	1,00
26	5.977	20.072	1.042	7.002	0,20	0,80
27	6.895	22.031	2.172	10.847	0,03	1,10
28	6.975	23.001	2.041	11.086	0,03	1,50
29	5.891	19.438	0,011	7.365	0,17	1,20
30	6.995	23,150	2.061	11.637	0,07	1,10
31	6.899	22.833	2.093	10.834	0,03	1,30
32	5.785	19.534	0,977	7.132	0,25	0,90
33	5.675	19.725	1.073	7.008	0,21	1,10

Tablo IV

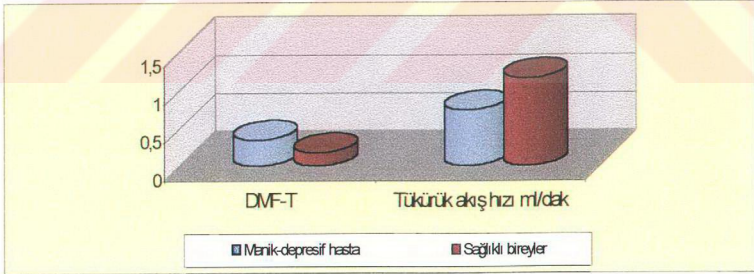
	Lityum kullanan manik-depresif hastalar	İlaç kullanmayan sağlıklı bireyler	p
	mEq/L	mEq/L	
Sodyum	11,35 ± 0,53	6,37± 0,64	p< 0,001
Potasyum	20,82 ± 0,30	20,10 ± 2,84	p >0.05
Kalsiyum	1,87± 0,18	1,48 ± 0,56	p< 0,001
İ.Fosfat	3,69 ± 0,25	8,77± 2,13	p< 0,001



Grafik I

Tablo V

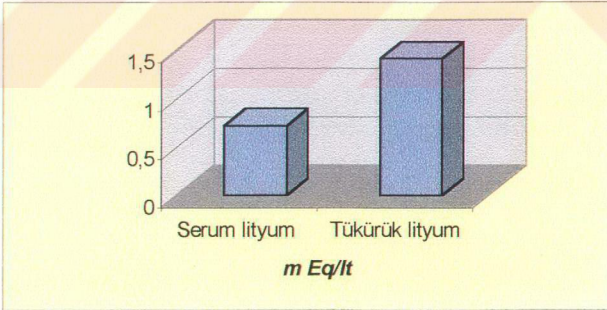
	Lityum kullanan manik-depresif hastalar	İlaç kullanmayan sağlıklı bireyler	p
DMF-T	0,34 ± 0,26	0,17 ± 0,11	p< 0,001
T.A.H ml/dak	0,73 ± 0,12	1,15 ± 0,17	p< 0,001



Grafik II

Tablo VI

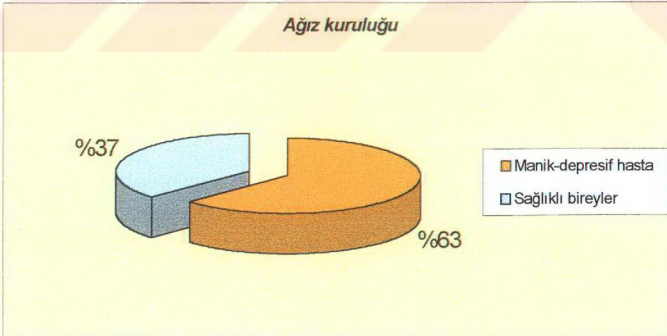
Serum lityum (mEq/L)	Tükürük lityum. (mEq/L)	p
0,72 ± 0,17	1,41 ± 0,15	p > 0.05



Grafik III

Tablo VII

	Lityum kullanan manik-depresif hastalar	İlaç kullanmayan sağlıklı bireyler
Ağız Kuruluğu	%63	%37



Grafik IV

TARTIŞMA

Ben-Aryeh ve arkadaşları (2), 45 manik-depresif hastadan aldıkları kan ve stimüle edilmemiş tükürük örneklerini incelemişler ve tükürük- serum lityum seviyesi arasında ileri derecede anlamlı fark ($p<0,001$) bulmuşlardır. Othmer ve arkadaşları (48) bipolar bozukluğu olan 25 hastadan alınan kan ve stimüle edilmemiş tükürük örnekleri arasında ileri derecede anlamlı fark ($p<0,001$) bulmuşlardır. Verghesie ve arkadaşları (63) yaptıkları çalışmada 24 manik-depresif hastaya ait stimüle edilmemiş tükürük ve serum lityum düzeyleri arasında yüksek bir korelasyon bulmuşlardır.

Bu çalışmada serum lityum seviyesi ortalama olarak $0,72\pm 0,17$ mEq/L ve tükürük lityum seviyesi $1,41 \pm 0,15$ mEq/L bulunduğundan yukarıda bildirilen çalışma sonuçları ile uyum göstermemektedir. Serum ve tükürük lityum seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yukarıdaki araştırmacılar tükürük örneklerini sitimüle etmeden toplamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, tükürük örnekleri, %5'lik sitrik asit ile sitümlasyon yapılarak toplandığından, bulgularımızın diğer çalışma bulguları ile uyum göstermediğini düşünmekteyiz.

Carlos ve arkadaşları (47) lityum karbonat kullanan 19 hastadan beş ayrı zamanda aldıkları parotis, karışık tükürük ve kan örneklerini incelemişler. Hastaların parotis tükürük örneklerini limon şekeri ile stimüle ederek, karışık tükürük örneklerini ise parafilm M çiğneterek toplamışlardır. Tükürük lityum seviyesini ortalama olarak $1,56$ mEq/L ve serum lityum seviyesini $0,6$ mEq/L olarak bildirmişlerdir. Tükürüğün, serum lityum düzeyini izlemek için kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Verghesie ve arkadaşları (63) yaptıkları çalışmada 24 manik-depresif hastadan farklı zamanlarda

aldıkları tükürük ve serum lityum düzeyleri arasında yüksek bir korelasyon bulmuşlar ve aynı hastadan farklı zaman periyodlarında toplanan tükürüğün, serum lityum düzeyini izlemek için kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda sirkadian ritme uyarak sabah 09.00-12.00 saatleri arasında ve sadece bir kez aldığımız tükürük örnekleri kullanılmıştır. Dilin yan yüzeylerine düzenli aralıklarla %5'lik sitrikasit damlatılarak tükürük uyarılmıştır. Hastadan tükürüğünü test tüplerine 10 dak. süre ile toplaması istenmiştir. Bulgularımız bu araştırmacıların bulguları ile uyum göstermemektedir. Bu durumun tükürük örneklerini toplamak için kullandığımız metodun farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ben-Aryeh ve arkadaşları (2), 45 manik-depresif hastayı incelemişler. Ortalama tükürük sodyum değerlerini $19,3 \pm 12,6$ mEq/L, potasyumu $39,0 \pm 16,9$ mEq/L ve kalsiyumu $5,2 \pm 2,3$ mEq/L olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tükürük sodyum değerleri ortalama $11,35 \pm 0,53$ mEq/L ve kontrol grubunun tükürük sodyum değerleri ortalama $6,37 \pm 0,64$ mEq/L olarak bulunmuştur. Lityum kullanan grubun tükürük sodyum değerlerinde, kontrol grubuna oranla çok ileri derecede anlamlı bir artış ($p < 0,001$) tespit edilmiştir. Bu açıdan çalışmamızın sonuçları yukarıdaki çalışma sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Tükürük potasyum değerleri ortalama $20,82 \pm 0,30$ mEq/L bulunurken, kontrol grubunda ortalama $20,10 \pm 2,84$ mEq/L olarak tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark ($p > 0,05$) anlamlı değildir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgu, Ben-Aryeh ve arkadaşları (2)'nin yaptığı çalışma sonuçları ile uyum göstermemektedir.

Ben-Aryeh ve arkadaşları (2), 45 manik-depresif hastayı incelemişler ve lityum kullanan grupta kalsiyum değerlerini ortalama olarak $5,2 \pm 2,3$ mEq/L ve kontrol grubunun tükürük kalsiyum değerleri $2,6 \pm 1,0$ mEq/L olarak bulunmuş ve anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda tükürük kalsiyum değerleri ortalama $1,87 \pm 0,18$ mEq/L ve kontrol grubunun tükürük kalsiyum değerleri $1,480 \pm 0,56$ mEq/L olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark ($p < 0,001$) çok ileri derecede anlamlıdır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgu Ben-Aryeh ve arkadaşları (2)'nin yaptığı çalışma sonuçları ile uyum göstermektedir.

Ben-Aryeh ve arkadaşları (3) yaptıkları başka bir çalışmada, manik-depresif hastaları incelemişler ve tükürük lityum düzeyleri serumdakilere ortalama olarak 2.24 ± 0.35 kez daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Carlos ve arkadaşları (47) lityum karbonat kullanan 19 hastadan beş ayrı zamanda aldıkları parotis, karışık tükürük ve kan örneklerini incelemişlerdir. Tükürük lityum seviyesini ortalama olarak 1,56 mEq/L ve serum lityum seviyesini 0,6 mEq/L olarak bildirmişlerdir ve tükürükte seruma göre ortalama olarak daha yüksek lityum seviyesi tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızın bulgularıda bu çalışmanın sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Çalışmamızda ortalama olarak $1,41 \pm 0,15$ mEq/L olan tükürük lityum düzeyleri, $0,27 \pm 0,17$ mEq/L olarak bulunan serum lityum ortalamasından daha yüksek bulunmuştur.

Friedlander (24) yaptığı çalışmada uzun süreli lityum kullanan bipolar bozukluğu olan hastalarda en çok rastlanan şikayetin ağız kuruluğu olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızdaki bulgular bu çalışmanın sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Lityum kullanan 52 manik-depresif hastadan 33'ünde (% 63) ağız kuruluğu şikayeti tespit edilmiştir (Tablo 6).

Ben-Aryeh ve arkadaşları (2), 45 manik-depresif hastayı incelemişler. Tükürük örneklerinde tükürük akış hızını lityum kullanan grupta $2,4 \pm 1,7$ ml/dak, lityum kullanmayan grupta $5,5 \pm 4,7$ ml/dak olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ortalama tükürük akış hızı lityum kullanan grupta $0,73 \pm 0,12$ ml/dak iken, lityum kullanmayan grupta $1,15 \pm 0,17$ ml/dak olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgu Ben-Aryeh ve arkadaşları (2)'nin yaptığı çalışma sonuçları ile uyum göstermektedir.

Tuğsel ve arkadaşları (61) yaptıkları çalışmada, kronik lityum tedavisi gören 118 hastayı ve lityum kullanmayan 100 hastayı incelemişlerdir. DMF-T indeksini lityum kullanan grupta $14,7 \pm 8,74$ ve kontrol grubunda $10,2 \pm 7,57$ olarak ($p < 0,01$) tespit

etmişlerdir. Çalışmamızda lityum kullanan hastaların DMF-T indeksleri ortalama $0,34\pm0,26$, sağlıklı bireylerinki ise $0,17\pm0,11$ bulunmuştur. İki grup arasındaki fark ($p<0,001$) çok ileri derecede anlamlıdır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgu Tuğsel ve arkadaşları (61)'nin yaptıkları çalışmada yaptığı çalışma sonuçları ile uyum göstermektedir.

SONUÇ

Yaptığımız çalışmanın sonucunda lityum kullanan manik-depresif hastalarda, tükürük ve serum lityum seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tükürük sodyum ve kalsiyum değerleri kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak artmıştır. Bu durumun lityumun hücre içinde sodyumun yerine geçerek elektrolit dengesini bozmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hasta grubunda tükürük akış hızı ileri derecede anlamlı olarak azalmıştır. Bundan dolayı hastaların % 63 'ünde ağız kuruluğu tespit edilmiştir. DMF-T indeksinin lityum kullanan grupta ileri derecede anlamlı olarak yükseldiğini tespit ettik. Bu duruma ağız kuruluğuna bağlı olarak kötü ağız hijyeninin neden olduğunu düşünmekteyiz. Tükürük potasyum değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tükürük inorganik fosfat değerleri kontrol grubuna göre çok ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Tükürük salgılanmasının endojen, eksojen ve emosyonel faktörlerden etkilendiğini düşünürsek, tükürük lityum düzeylerinin takibinin lityumun ağız dozunun belirlenmesinde güvenilir bir yol olmadığını düşünmekteyiz.

ÖZET

Bu araştırmada, İstanbul Tıp Fakóltesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran, 52 manik-depresif hasta ve 33 sağlıklı birey incelenmiştir. Deđerlendirmeler Student-t testi ile yapılmıştır. Hastalarda tükürük akış hızı, DMF-T indeksi, tükürük sodyum, potasyum, kalsiyum, lityum ve inorganik fosfat iyonlarının miktarı incelenmiştir.

Tükürük ve serum lityum seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tükürük sodyum ve kalsiyum değerleri ve DMF-T indeksi kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak artmıştır. Hastalarda tükürük akış hızı ve inorganik fosfat değerlerinde ileri derecede anlamlı olarak bir azalma tespit edilmiştir. Tükürük potasyum değerlerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tükürük lityum düzeylerinin takibinin lityumun ağız dozunun belirlenmesinde güvenilir bir yol olmadığını düşünmekteyiz.

SUMMARY

In this study, 52 manic-depressive patients under lithium treatment and 33 healthy subjects were examined according to their salivary sodium, potassium, calcium, lithium and inorganic phosphat ions, salivary flow rate, DMF-T index. Data were statistically compared with student-t test. Eppendorf flame photometry was used for estimation salivary sodium, potassium, calcium, lithium and inorganic phosphat ions. Significantly elevated sodium, calcium ions and DMF-T index were found in patients treated with lithium as compared with healthy subjects. Salivary flow rate, inorganic phosphat were significantly lower in manic-depressive patients.

Our finding suggest that, salivary lithium levels cannot be used as a reliable indicator in monitoring lithium treatment.

KAYNAKLAR

1. **Abou-Saleh MT.** The Dosage Regimen. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 99-105.
2. **Ben-Aryeh H, Laor R, Szargel R, Gutman D, Naon H, Pascal M and Hefetz A.** Saliva for monitoring of patients with primary affective disorders. *Isr J Med Sci* 1984; 20: 197-201.
3. **Ben- Aryeh H, Naon H, Szargel R, Gutman D and Hefetz A.** Salivary lithium concentration - A tool for monitoring psychiatric patients-. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 50: 127-129.
4. **Bernstein JG.** Handbook of Drug Therapy in Psychiatry. 3 ed. A Times Mirror Compony, Missouri, 1995; 197-228
5. **Berridge MJ, Downes P and Hanley MR.** Neural and Developmental Actions of Lithium: A Unifying Hypothesis. *J Cell Sci* 1989; 59: 411-419.

6. **Birch NJ**. Bone. In: Johnson FN (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 234-237.

7. **Cole AS, Eastone JE**. The oral environment. In: Cole AS, Eastoe JE (eds). Biochemistry and Oral Biology 2. ed. Butterworth Heineman Ld, Oxford, 1988; 476-480.

8. **Craig C, Stitzel R**. Central Nervous System Drugs. 3.ed. Litte Brown and Company, Boston, 1990; 470-485.

9. **Curzon MEJ**. Teeth. In: Johnson FN (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 203-205.

10. **Curzon MEJ**. Lithium and dental caries. In: Birch NJ (ed). Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use, IRL Press, Oxford, 1985; 73-75.

11. **Curzon MEJ**. An Experimental Study of Lithium and Dental Caries In The Rat. Arch Oral Biol 1982; 27: 573-576.

12. **Curzon MEJ, Crocker DC**. Relationships of Trace Elements in Human Tooth Enamel to Dental Caries. Arch Oral Biol 1978; 23: 647-653.

13. **Curzon MEJ, Richardson DS, Featherstone JDB**. Dental Caries Prevalance in Texas Schoolchildren Using Water Supplies with High and Low Lithium and Fluoride. J Dent Res 1986; 65: 421-423.

14. **Dawes C**. Physiological Factors Affecting Salivary Flow Rate, Oral Sugar Clearance and the Sensation of Dry Mouth in Man. J Dent Res 1987; 66: 648-652.

15. **Dephour AR, Abdollahi M and Alghasi H**. Effects of lithium on rat parotid and submandibulary gland functions. Gen Pharmacol 1995; 26 (abst): 851-855.

16. Demirdurak Y. Esansiyel Hipertansiyonlu Hastaların Tükürük Sodyum, Potasyum ve Çinko Değerlerinde Meydana Gelen Değişiklikler, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi., İstanbul, 1994.

17. El-Mallakh RS. The Ionic Mechanism of Lithium Action. *Lithium* 1990;1: 87-91.

18. Erdoğan Ç, Toygar N, Günbay S. İstirahat Halinde ve Uyarılmış Parotis Bezi Salgısında Saptanan Na, K, Ca, Mg ve İnorganik Fosfat Değerleri. *SSK Tepecik Hast Derg* 1993; 3: 67-72.

19. Erdoğan Ç, Toygar N, Günbay S. İstirahat Halinde ve Uyarılmış Parotis Bezi Salgısındaki Na, K, Ca, Mg ve inorganik Fosfat Değerlerinin Parotis Salgısındaki Değerlerle Karşılaştırılması. *SSK Tepecik Hast Derg* 1994; 4: 41-43.

20. FDI Working Group 10. Saliva : Its Role In Health and Disease. *International Dental Journal* 1992; 42: 291-304.

21. Ferguson DB. Current Diagnostic Uses of Saliva. *J Dent Res* 1987; 66: 420-424.

22. Frianeza-Kullberg TC. The Chemical Nature of Lithium. In: Johnson FN (ed). *Depression and Mania*, IRL Press, Oxford, 1987; 19-21.

23. Friedler AA, Brill NQ: The Dental Management of Patients With Bipolar Disorder. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 579-581.

24. Friedler A A. Lithium / bipolar disorder : Their effects on salivary flow, dental caries and periodontal disease. In: Birch NJ (ed). *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*, IRL Press, Oxford, 1987; 71-79.

25. **Goodwin FK, Jamison KR.** Medical Treatment of Manic Episodes: Lithium. In: Goodwin FK, Jamison KR (eds). Manic-Depressive Illness, Oxford University Press, Oxford, 1990; 609-613.
26. **Goodwin FK, Jamison KR.** Maintenance of Medical Treatment. In: Goodwin FK, Jamison KR (eds). Manic-Depressive Illness, Oxford University Press, Oxford, 1990; 701-709.
27. **Gelder M, Gath D, Mayou R.** Drugs and Other Physical Treatment. In: Gelder M, Gath D, Mayou R (eds). Oxford Textbook of Psychiatry. 2.ed. Oxford University Press, Oxford, 1989; 667-673.
28. **Gürbüz AD.** Beta Thalasemia Majörlü hastalarda tükürük akış miktarı, tükürük pH, tükürük Fe⁺⁺ miktarına ve stomatognatik sistemin radyografik olarak değerlendirilmesi ve normal bireylerle istatistiksel olarak karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul, 1997.
29. **Jefferson JW.** Mood Stabilizers: A Review. In: Dunner DL (ed). Current Psychiatric Therapy, WB Saunders, Philadelphia, 1993; 246-250.
30. **Jefferson JW, Greist JH.** Lithium Therapy. In: Kaplan HI, Sadock JI (eds). Comprehensive Text Book of Psychiatry. 5. ed. Maryland, 1989; 1655-1661.
31. **Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Caroll JA.** Serum Levels. In: Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Caroll JA (eds). Lithium Encyclopedia for Clinical Practice. 2. ed. American Psychiatric Press, Washington DC, 1987; 599-604.
32. **Johnson FN.** Monitoring Progress. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 111-113.

- 33. Johnson FN.** Special Sense Organs. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 245-247
- 34. Johnson FN.** Other Fluids. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 93-95
- 35. Kaplan MD, Badock BJ, Grebb JA.** Lithium. In: Retford DC (ed). Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 7.ed. Williams and Wilkins Press, Maryland, 1995; 961-969.
- 36. Kersten L.** The Gastrointestinal System. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 196-203.
- 37. Köknel Ö.** Manik Depresif Psikozda Tedavi Yaklaşımı. Köknel Ö (ed). Klinik Psikofarmakoloji, Bozak Matbaası, İstanbul, 1981;181-188.
- 38. Laine M, Leimola R.** Effect of hormone replacement therapy on salivary flow rate, buffer effect and pH in perimenopausal and postmenopausal women. Archs Oral Biology 1996; 41: 91-96.
- 39. Lambert D, Dalac S.** Skin, Hair and Nails. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 232-235.
- 40. Leonard BE.** Pharmacological Treatment of Mania. In: Leonard BE (ed). Fundamentals of Psychopharmacology. John Wiley and Sons Press, Chichester, 1992; 90-95.
- 41. Linder J, Levin K, Saaf J, Brismar K, Wetteberg L and Werner S.** Influence of Lithium Treatment on Calcium and Magnesium in Plasma and Erythrocytes. Lithium 1993; 4: 115-123.
- 42. Mandel ID.** The Diagnostic Uses of Saliva. J Oral Pathol Med 1990; 19: 119-125.

- 43. Mandel ID.** Salivary Diagnosis : Promises, *Annals of the New York Academy of Sciences*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 694: 1-10.
- 44. Markitziu A, Shani J and Avni J.** Salivary Gland Function in Patients on Chronic Lithium Treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 551-557.
- 45. Martinez JR.** Ion Transport and Water Movement. *J Dent Res* 1987; 66 (Spec Iss): 638-647.
- 46. Navazesh M, Brightman V J, Pagoda JM.** Relationship of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1996; 81: 172-176.
- 47. Nel C, Dimasco A and Williams D.** Saliva Lithium Levels : Clinic Applications. *Am J Psyc* 1975; 132: 1-3.
- 48. Othmer E, Powell B, Piziak VK, Preskorn SH.** Prospective Use of Saliva Lithium Determinations to Monitor Lithium Therapy. *J Clin Psyc* 1979; 40 (abst): 525-526.
- 49. Öztürk MO.** Lityum ve Başka Antimanik İlaçlar. Öztürk MO (ed). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 2. baskı. Bayrak Matbaacılık, İstanbul, 1989; 446-452.
- 50. Perry PJ, Alexander B, Liskow BI.** Lithium. In: Perry PJ, Alexander B, Liskow BI (eds). *Psychotropic Drug Handbook*. 7.ed. American Psyc. Press, Washington DC, 1997; 519-521.
- 51. Perry PJ, Alexander B.** Dosage and Serum Levels. In: Johnson F.N (ed). *Depression and Mania*, IRL Press, Oxford, 1987; 67-73.
- 52. Poust RI.** Kinetic and Tissue Distribution. In: Johnson F.N (ed). *Depression and Mania*, IRL Press, Oxford, 1987; 72-75.

53. Saygılı R, Bayraktar E. Tükürük Lityum Düzeyleri. Saygılı R, Bayraktar E (ed). Lityum Ansiklopedisi, Ege Üniversitesi Tıp Fak.Yayımları, İzmir, 1988; 454-458.

54. Schou M. Lithium Treatment of Manic - Depressive Illness. JAMA 1988; 259: 1834-1837.

55. Schou M. Manic-Depressive Illness and Its Treatment. In: Schou M (ed). Lithium Treatment of Manic Depressive Illness. 5. ed. Risskov, 1993; 5- 20.

56. Selinger D, Simmons S, Hailer AW, Nurnberger JI, Gershon E. An effective Method for Measuring Salivary Lithium in Patients on Anticholinergic Drugs. Biol Psychiatry 1982; 17 (abst): 1145-1155.

57. Shelly R, Silverstone T. Lithium Preparations. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 94-99.

58. Şen D. Lityumun Tiroid İşlevleri Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Tıp Fak., Psikiyatri Ana Bilim Dalı, İstanbul, 1995.

59. Thomsen K. Excretion. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 74-79.

60. Toygar N. Tükürüğün inorganik ve organik bileşenlerinin tanıdaki rolü. İzmir Diş Hek Odası Derg 1992; 5: 36-39.

61. Tuğsel Z, Lomçalı G, Coşkunoğlu H, Vahip S. Uzun süreli lityum kullanan hastalardaki oral bulgular. Ege Diş Hek Fak Derg 1994;15: 98-101.

62. Tuğsel Z, Lomçalı G. Lityum tedavisindeki bir hastada oral değişiklikler. Ege Diş Hek Fak Derg 1994; 15: 64-65.

63. **Verghese A, Indrani N, Kuruvilla K, Hill PG.** Usefulness of Saliva Lithium Estimation. Br J Psychiatry 1997; 130 (abst): 148-150.

64. **Xie RY, Christian GD.** Measurement of serum Lithium Levels. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 89-78.

65. **Walker RG, Kincaid-Smith P.** Kidneys and the Fluid Regulatory System. In: Johnson F.N (ed). Depression and Mania, IRL Press, Oxford, 1987; 206-213.

66. **Yazıcı O.** Duygudurum Bozuklukları. Adam E, Tükel R, Yazıcı O (ed). Psikiyatri, İstanbul Tıp Fakültesi Basımevi, İstanbul, 1995 içinden; 79-97.

67. **Yazıcı O.** Dirençli Depresyon. Yazıcı O (ed). Duygudurum Bozuklukları. Format Matbaacılık, İstanbul, 1998 içinden; 4-30.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Sivas'ta doğmuşum. 1987 yılında Özel Kadıköy Kız Kolejini bitirdikten sonra aynı yıl İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine girdim. 1992 yılında aynı fakültenin Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım. Evliyim.