ارزش سنجش سطح بزاقی لیتیم در پایش درمان اختلالات خلقی

* دکتر عباسعلی اسدی[۱] دکتر ربابه مزینانی[۲] دکتر یداله فرهادی[۲] دکتر نسرین امیری[۳] دکتر مهدی رهگذر[۴]

۱- دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
۲- روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
۳- فوق تخصص روانپزشکی کودکان، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
۴- استادیار آمار زیستی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۱۱/۲۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۳/۲۰

* آدرس نویسنده مسئول:
شهر ری، امین آباد، مرکز آموزشی درمانی روانپزشکی رازی.
تلفن: ۳۳۴۰۱۶۰۴
* E-mail:abbasaliassadi@yahoo.com

چکیده

مشتقات لیتیم از قرن نوزدهم جهت درمان بیماریها بخصوص اختلالات دو قطبی مورد مصرف قرار گرفته است.

مسمومیت کشنده لیتیم از همان شروع مصرف آن شناخته شده بود و بعلاوه پایین بودن شاخص درمانی آن از مشکلات مهم در تجویز آن می‌باشد.

بمنظور پیش‌گیری از مسمومیت فوق پایش سطح دارو در خون مورد توافق قرار گرفته است.

خونگیری مکرر و بخصوص در دوره تثبیت بصورت هفتگی برای بیماران توأم با استرس بوده و بعلاوه در بیماران روانی و بویژه در اطفال مشکل می‌باشد. از این رو محققین همواره در تلاش برای یافتن راهی کمتر تهاجمی بوده‌اند. یکی از این راهها پایش دارو در بزاق می‌باشد ولی بررسی‌ها بیانگر اختلاف نظر راجع به ارزش بزاق در پایش فوق می‌باشد. در این مقاله کلیه مطالعات منتشر شده از ۱۹۴۹ تاکنون مورد بررسی قرار گرفت و اختلاف نظر فوق بخوبی آشکار گردید. با توجه به بررسی فوق سه راه برای رفع این اختلاف نظر پیشنهاد گردیده است. ۱ـ محاسبه نسبت غلظت سرمی لیتیم به غلظت بزاقی آن بر اساس متوسط سه جفت نمونه مختلف ۲ـ بهبود روش و تکنیک آزمایشات و ۳ـ اصلاح نسبت یاد شده بر اساس نشانگرهای طبیعی مشخص.

کلید واژه‌ها: سطح بزاقی / لیتیم / پایش درمان / اختلالات خلقی

مقدمه

مشتقات لیتیم بعنوان دارو از دیرباز مورد مصرف طبی داشته است. از اولین کسانیکه اثرات درمانی آنرا گزارش کرده‌اند می‌توان از الکساندر رار در سال ۱۸۴۳ نام برد و از جمله افرادی که برای اولین بار آنرا در بیماران روانپزشکی استفاده کردند می‌توان از کارل لانژ (۱۸۸۶) و نیز برادرش فریتز نام برد که از آن در درمان افسردگی بهره گرفتند. همچنین ویلیام هاموند (۱۸۷۱) نیز از آن در درمان جنون استفاده کرده است.

عوارض مرگبار لیتیم از بدو زمان شناسایی آن بعنوان دارو شناخته شده بود، بطوریکه نزدیک به یک قرن، یعنی تا سال ۱۹۶۰ کنار گذاشته شد، و از آن زمان با مشخص شدن شاخص درمانی آن مجدداً وارد بازار دارویی گردید و در سال ۱۹۷۰ مورد تأیید سازمان دارو و غذای آمریکا *(F.D.A)* قرار گرفت.

شاخص درمانی این دارو کم بوده و به آسانی و با تنها افزایش اندکی موجب مسمومیت می‌گردد و کاهش مختصری در دوز موجب کاهش چشمگیر اثرات درمانی آن می‌شود.

به منظور پیش بینی دوز مناسب دارو و نیز پیشگیری از عوارض ناخواسته و مسمومیت ناشی از افزایش دوز، راههای متعددی پیشنهاد گردیده، از جمله فرمول بندی دوز بر اساس کلیرانس کلیوی و سنجش سطح دارو درخون که هیچکدام موفقیت چندانی نداشته است و جای معاینه کلینیکی را نمی‌گیرد. در عین حال سنجش و پایش سطح دارو در خون مورد نظر اکثر درمانگران و محافل علمی می‌باشد. پایش فوق در دوره تثبیت درمان (۶-۴ هفته اول) بصورت هفتگی و از آن پس نیز بطور مرتب بصورت ماهیانه و بتدریج با فواصل طولانی‌تر می‌بایست به انجام برسد.

از آنجاییکه پایش سطح خونی مستلزم خونگیری مکرر و توأم با استرس در این بیماران خاص و بویژه اطفال می‌باشد محققین همواره در تلاش بوده‌اند تا راهی ساده‌تر و کمتر تهاجمی بیابند. یکی از این راهها پایش سطح بزاقی می‌باشد. ولی بررسیها در خصوص ارزش پایش فوق با اختلاف نظر همراه است.

در نوشته حاضر سعی گردیده کلیه مطالعات منتشر شده در این خصوص جمع‌آوری و بررسی شود و ضمن مقایسه‌به علل اختلاف نظر موجود پرداخته و بر اساس روش پژوهش پیشنهاد گردد.

روش بررسی

بررسی مروری کلیه مطالعات انجام شده از ۱۹۴۹ تاکنون با استفاده از جستجوی الکترونیکی و نرم‌افزارهای جستجوگر کامپیوتری موجود با کلید واژه‌های، سطح بزاقی لیتیم، سطح سرمی‌لیتیم، پایش درمان با لیتیم، لیتیم کربنات، لیتیم سیترات و نیز بررسی کتابخانه‌ای.

حاصل جستجوی فوق سه کتاب، ۲۹ مقاله و ۸ خلاصه مقاله بوده که مورد بررسی قرار گرفت.

بحث

دوز بندی وروشهای پایش مقدار مصرف لیتیم

مسمومیت با لیتیم از همان زمانی که برای اولین بار کید فواید درمانی آن را رسماً گزارش نمود(۱) مورد توجه بود و برای اولین مرتبه توسط کورکران علائم مسمومیت با لیتیم توصیف گردید(۲). در واقع حتی قبل از اینکه لیتیم رسماً بعنوان دارو کاربرد پیدا نماید پایین بودن شاخص درمانی آن معلوم گردیده بود، لذا می‌بایست راهی برای دوز بندی دقیق آن پیدا کرده و نیز روش مناسبی برای پایش مقدار آن در بدن می‌یافتند، که این مهم عرصه‌ای را فراروی محققین باز نمود. تحقیقات انجام شده در دو دسته مهم زیر صورت گرفته است.

۱ـ دوزبندی دارو:

در خصوص دوزبندی و تعیین مقدار مصرف همانند دیگر داروها با مطالعه ضرایب پراکندگی در فضاهای آبی بدن از جمله داخل و خارج سلولها و نیز سوخت و ساز دارو و مطالعات بالینی، علائم بیماری و مسمومیت دارویی، جداول لازم تهیه گردیده و بعلاوه افرادی همانند زیتن و ژرمین(۳) یاکاوا(۴) و تریقت(۵) بر اساس کلیرانس کلیوی لیتیم فرمولهایی را محاسبه و تعیین کرده‌اند ولی هیچکدام از صحت صد درصد برخوردار نبوده و جای تجویز بر اساس علائم را نگرفته است.

۲ـ پایش مقدار لیتیم در بدن

اندازه‌گیری و پایش مقدار لیتیم در بدن با اندازه‌گیری آن در فضاهای مختلف بدن صورت گرفته است که مهمترین آن عبارتند از خون (سرم یا پلاسما)، فضای درون سلولی (گلبولهای قرمز)، بزاق و نیز دیگر مایعات بدن از جمله اشک، مایع صفاقی و ادرار.

پایش مقدار لیتیم در بزاق

بزاق و چگونگی ترشح آن:

بزاق بطور کل از دو گروه غده واقع در دهان ترشح می‌گردد:

الف ـ غدد اصلی (Major Salivary glands)

ب ـ غدد فرعی (Minor Salivary glands)

غدد اصلی بزاقی سه جفت می‌باشند و عبارتند از: غدد بناگوشی (Parothid glands)، غدد زیر فکی (Submandibular glands) و غدد زیر زبانی (Sublingual glands)، غدد اصلی عمده‌ترین راه تولید و ترشح بزاق می‌باشند. همچنین بزاق از تعداد فراوانی غده کوچک

پراکنده در فضای دهانی نیز ترشح می‌گردد.

عوامل تحریک کننده برای ترشح بزاق عبارتند از بو، مزه و نیزلمس مواد غذایی توسط دهان. این تحریکات می‌توانند میزان بزاق دهان را به میزان ۸ تا ۲۰ برابر پایه افزایش دهد. این در حالی است که در حالت پایه و بدون تحریک مقدار بزاق موجود در دهان حدود ۰/۵٪ آب دهان بوده و بقیه آن ترشحات دهانی و لثه‌ها است.

مقدار بزاق ترشح شده در یک فرد بزرگسال طبیعی در ۲۴ ساعت حدود ۵۰۰ تا ۱۵۰۰ سی سی می‌باشد. مواد موجود و مقادیر تقریبی آنها در بزاق در جدول(۱) آمده است.

جدول ۱ـ مواد موجود در بزاق و مقایسه آن با پلاسما

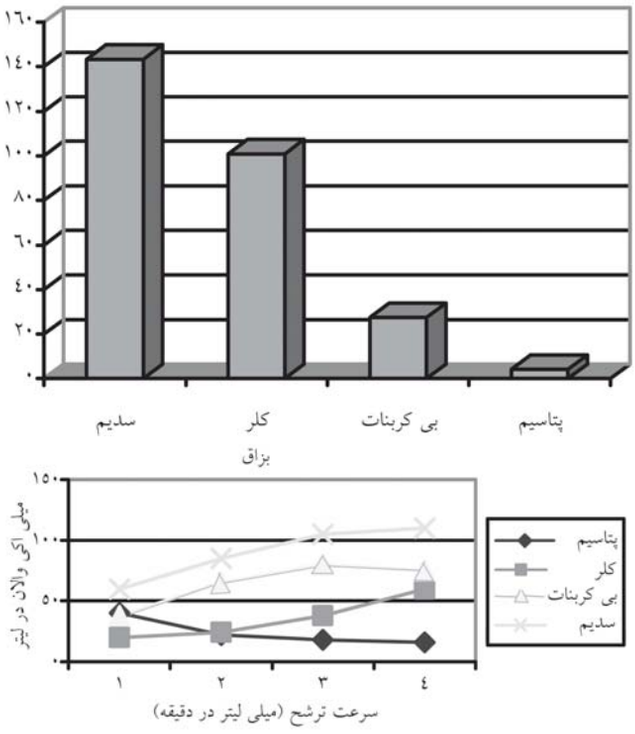
پارامتر	بزاق مخلوط	پلاسما
حجم	۵۰۰-۱۵۰۰ میلی‌لیتر در روز	۴/۳٪ وزن بدن
سرعت ترشح	۰/۶ (۰/۱-۱/۸) میلی لیتر در دقیقه	-
پ- هاش	۶/۷ (۵/۶-۷/۹)	۷/۴
آب (٪)	۹۸ (۹۷-۹۹/۵)	۹۱/۵(۹۳-۹۰)
پروتئین کل (g/۱۰۰ml)	۰/۳ (۰/۱۵-۰/۶۴)	۷/۳(۸-۶)
آلبومین (g/۱۰۰ml)	-	۴/۵
موسین (g/۱۰۰ml)	۰/۲۷ (۰/۰۸-۰/۶)	-
اسید آمینه (g/۱۰۰ml)	۰/۱-۴۰	۰/۹۸
الکترولیت (mmol/lit)	-	-
پتاسیم (mEq/lit)	۸-۴۰	۳/۵-۵/۵
سدیم (mEq/lit)	۵-۱۰۰	۱۳۵-۱۵۵
کلسیم (mEq/lit)	۱/۵-۲	۴/۵-۵/۲
فسفات (mEq/lit)	۵/۵-۱۴	۱/۲-۲/۲
کلر (mEq/lit)	۵-۷۰	۱۰۰-۱۰۶
کلسترول (mg/۱۰۰ml)	۷/۵ (۳-۱۵)	۱۵۰-۳۰۰
ماده خشک (g/lit)	۶ (۳-۸)	۸۰

هر غده اصلی بزاقی از تعداد فراوانی واحد بزاقی تشکیل شده است و هر واحد بزاقی دارای دو بخش عمده می‌باشد. آسینوس‌ها (Acinis) و مجرا (Duct) که هر دو بخش فوق در ترشح بزاق دخیل می‌باشد. به این صورت که ابتدا بزاق در سلولهای آسینوس ساخته شده و سپس ترشح شده تا از طریق مجرا عبور نموده و تخلیه گردد. در واقع ماده اصلی ترشح شده از سلولهای آسینوس موسین و پتیالین می‌باشد و سلولهای مجرا به آن آب اضافه کرده وتبادلات یونی لازم را انجام می‌دهند.

در مجرا ابتدا سدیم بصورت فعال از مجرا باز جذب و متقابلاً پتاسیم بصورت فعال ترشح میگردد که در این فرآیند پمپ سدیم - پتاسیم آت پ از نقش اصلی را به عهده دارد. نتیجه این عمل کاهش سدیم بزاق و افزایش پتاسیم آن بوده و حاصل آن ایجاد یک بار منفی حدود ۷۰ـ میلی‌ولت است که موجب باز جذب کلر می‌گردد که عمدتاً بروش غیر فعال و با معاوضه با یون کلر صورت می‌گیرد.

حاصل این نقل و انتقالات یونی کاهش غلظت کلر و سدیم به میزان ۱/۷ تا ۱/۱۰ غلظت پلاسما و افزایش غلظت پتاسیم به حدود ۳۰ میلی‌اکی والان در لیتر یعنی ۷ برابر پلاسما و غلظت بی کربنات به ۷۰-۵۰ میلی اکی والان در لیتر یعنی حدود ۳-۲ برابر پلاسما می‌باشد. در طی حداکثر ترشح و یا با افزایش شدید سرعت ترشح غلظت بزاقی یونها تغییر قابل ملاحظه‌ای می‌نماید. زیرا ترشح اولیه آسینوسها به ۲۰ برابر رسیده و این موجب افزایش سرعت حرکت مایع در مجرا شده و فرصت لازم برای تغییرات یونی را کم می‌کند، که در این صورت کلر به ۱/۲ تا ۲/۳ پلاسما رسیده و پتاسیم به ۴ برابر پلاسما و مقدار بی کربنات نیزافزایش چشمگیر داشته که موجب افزایش پ‌هاش می‌گردد(تصویر ۱).

تصویر ۱ـ تغییرات غلظت یونی بزاق در اثر تغییر سرعت ترشح



همانطوریکه در تصویر (۱) ملاحظه می‌گردد غلظت بی‌کربنات به نوع تحریک و نیز جریان بزاق بستگی داشته و ممکن است کمتر یا بیشتر از غلظت پلاسمایی گردد و در نتیجه افزایش غلظت بیکربنات، پ هاش نیز با افزایش جریان بزاق افزایش می‌یابد.

در بیمارانیکه لیتیم دریافت می‌کنند، غلظت آن در بزاق بیشتر از سرم بوده (۸-۷) و با افزایش جریان بزاق غلظت آن کاهش می‌یابد، به عبارت دیگر غلظت لیتیم نسبت عکس با شدت جریان بزاق دارد(۹)، ولی هرگز غلظت لیتیم بزاق کمتر از خون نمی‌گردد که نشان دهنده انتقال فعال آن از خون به بزاق می‌باشد. ترشح لیتیم بزاق همانند سایر الکترولیت‌ها در مجاری غدد صورت گرفته و وابسته به آنزیم سدیم - پتاسیم آ ت پ آز بوده و بسیار شبیه به ترشح پتاسیم می‌باشد.

شیوه دریافت بزاق: بزاق را به دو صورت می‌توان دریافت کرد؛ با تحریک و بدون تحریک. برای تحریک ترشح بزاق می‌توان از بیمار خواست که یک باند لاستیکی، یک قطعه تفلون و یا آدامس را بجود که این عمل موجب جریانی از بزاق در حد ۳-۱ میلی لیتر در دقیقه می‌گردد. باید از بیمار خواست که بزاق خود را در دهان آنقدر نگه دارد تا احساس بلع به وی دست دهد و سپس آنرا تف کند. مهم است که بیمار فقط یکبار اقدام به تف نماید، چرا که تلاش مکرر برای تف کردن موجب تغییر پ هاش می‌گردد.

از روش‌های دیگر برای تحریک ترشح بزاق تحریک با ۰/۵ سی سی لیمو است که موجب جریانی در حد ۵ تا ۱۰ میلی لیتر در دقیقه می‌گردد. همچنین می‌توان از یک داروی پاراسمپاتومیمتیک[1] مانند پیلوکارپین بصورت خوراکی، زیر پوستی و یا تزریق وریدی برای تحریک استفاد کرد.

بدون تحریک میزان بزاق موجود در آب دهان ۰/۵٪ می‌باشد و بیشتر آنرا مایع لثه‌ای تشکیل می‌دهد. اگر بزاق بدون تحریک گرفته شود پ هاش دامنه وسیعی داشته ولی در صورت تحریک مقدار پ هاش در محدوده کمی تغییر کرده ونزدیک به ۷/۴ ثابت می‌گردد.

راههای برداشت بزاق از دهان یکی تف کردن مستقیم آن در یک ظرف در باز می‌باشد. راه دیگر دریافت آن توسط ساکشن می‌باشد. اخیراً نیز از اولترافیلتراسیون با ابزار مدرنی بنام ظروف انتشار دهانی[2] استفاده می‌گردد.

از روش‌های شایع که بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است استفاده از ژل پنبه‌ای (Cotton roll) با نام تجاری سالیوت (Salivette) می‌باشد. در این روش یک عدد از رول پنبه‌ای را در کنار دهان بیمار گذاشته و از بیمار خواسته می‌شود آنرا به مدت سه دقیقه در دهان نگه دارد و بعد آنرا با دور ۱۰۰۰ به مدت ۳ دقیقه سانتریفوژ می‌نمایند. با اینکار به ازای هر ژل پنبه‌ای حدود ۱/۵ سی سی بزاق به دست می‌آید.

شیوه‌اندازه‌گیری لیتیم بزاق: اندازه‌گیری لیتیم بزاق تا مدتها با دستگاه فلیم فوتومتر[3] صورت می‌گرفت و اکثر بررسی‌های انجام شده نیز با این روش و ابزار انجام شده است.

از روش‌های جدید اندازه‌گیری لیتیم بزاق استفاده از ابزار و دستگاه دقیقتر اندازه‌گیری یونهای مایعات یعنی الکترود حساس به لیتیم[4] یایونومتر می‌باشد(۱۰). بعلاوه اخیراً اندازه‌گیری ذرات در مایعات را با استفاده از اسپکتروفتومتری رزونانس مغناطیسی[5] انجام می‌دهند(۱۱).

ارزش سنجش بزاقی لیتیم در پایش درمانی:

مطالعات انجام شده در بررسی ارزش سنجش سطح بزاقی لیتیم عموماً با استفاده از روش همبستگی بین سطح سرمی(یا پلاسمایی) و سطح بزاقی صورت گرفته و بر این فرض استوار بوده که این دو بنوعی همبستگی خطی داشته و لذا در صورتی که چنین فرضی مسجل باشد و همبستگی نیز معنی دار بوده باشد می‌توان از فرمول $y = ax \pm b$ (که در آن y سطح بزاقی و x سطح سرمی‌می‌باشد) با محاسبه ضرایب a و b، از روی محاسبه سطح بزاقی لیتیم، سطح سرمی‌آن را محاسبه کرد.

مطالعات فوق سه شاخص عمده را بررسی نموده‌اند که عبارتند از: نسبت غلظت بزاقی به سرمی(که در واقع بیانگر ضرایب خط فوق می‌باشد)، ضریب همبستگی (r) بین سطح بزاقی و سطح سرمی همزمان و نیز پایایی درون و بین نمونه‌ای.

مطالعات فوق را بر اساس نتیجه‌ای که بدست آورده‌اند می‌توان در سه گروه عمده به شرح زیر دسته بندی کرد.

الف ـ مطالعات موافق:

در این گروه از مطالعات (۲۲-۱۲) که بر اساس روش گفته شده صورت گرفته و هریک تأکید بر جنبه خاصی داشته‌اند در پایان نتیجه‌گرفته‌اند که همبستگی بین غلظت سرمی‌و بزاقی برای لیتیم بالا بوده و می‌توان با داشتن سطح بزاقی و با استفاده از فرمول ارائه شده سطح خونی را محاسبه کرد.

این مطالعات فقط ضریب همبستگی بالا را ملاکی برای پذیرش روش دانسته‌اند. بعنوان نمونه سیمز و همکاران(۱۴) این ضریب را (r = ۰/۸۵)، ورقاس و همکاران (r = ۰/۸۸) (۱۶)، خار و همکاران آنرا (r = ۰/۷۳) (۱۹) و نیز بن آریه و همکاران (r = ۰/۸۷) (۲۲) محاسبه نموده‌اند.

فرمول خطی رابطه همبستگی بین سطح سرمی‌و بزاقی را خار (y = ۲/۳۱ x ± ۰/۸۸)، بن آریه (x = ۲/۷۷ x ±۰/۱۳) پرکرسون (y = ۲/۲ x ± ۰/۴۵) (۲۳) و ورقاس (y = ۲/۳۱x ± ۰/۶۸)بدست آورده‌اند.

در این گروه از مطالعات تنها ورقاس به تکرار پذیری آزمایشات توجه نموده و آنرا بالا و مناسب گزارش کرده است، خار نیز به پراکندگی داده‌ها توجه نموده و بیان داشته که پراکندگی داده‌ها در اطراف خط

[1] - Parsympathomimetics
[2] - ODS: Oral Diffusion Sink
[3] - Flame Photometer
[4] - Li Sensitive electrode
[5] - Magnetic Resonance Spectorphotometer

همبستگی بالا است و از این رو در مناسب بودن این روش دچار تردید شده ولی در عین حال گفته است که این روش برای بیماران مناسب و درست انتخاب شده، در دوره خاموشی بیماری مناسب می‌باشد.

ب ـ مطالعات مخالف:

این مطالعات (۲۹-۲۴) ملاک ارزیابی خود را ضمن در نظر داشتن ضریب همبستگی بالا، پراکندگی داده‌ها در اطراف خط همبستگی و نیز پایایی نتایج آزمایش قرارداده‌اند. بعنوان نمونه اورارد و همکاران(۲۴) اگرچه ضریب همبستگی بین جفت آزمایشات همزمان سرم و بزاق را (r = ۰/۸۱) بدست آوردند ولی بدلیل پراکندگی بالا یی که ملاحظه کردند این روش را مناسب ندانسته‌اند.

همچنین ولار وهمکاران(۲۵)، ولر و همکاران(۲۶)، اُبک و همکاران(۲۷) و مک کیاژ و همکار (۲۹) در مطالعات خود پایایی را مورد توجه قرار داده و دریافتند که پایایی درون و بین فردی در نتیجه آزمایشات جفت سرمی‌و بزاقی کم و تکرار پذیری آزمایشات پایین و نامناسب می‌باشد.

مک‌کیاژ در مطالعه خود سطح لیتیم بزاقی، پلاسمایی و اریتروسیتی را در ۲۸ بیمار اندازه‌گیری کرد و پایایی نسبت‌های پلاسمایی به بزاقی($\frac{P}{Sa}$) و اریترویستی به بزاقی($\frac{Er}{Sa}$) را محاسبه نمودکه بر اساس آن این شاخص برای هر دو نسبت پایین بوده و دامنه تغییرات برای آنان وسیع می‌باشد. البته برای نسبت دوم($\frac{Er}{Sa}$) که حساس‌تر است (۳۲-۳۰) پایایی پایین‌تر است. مک کیاژ دامنه تغییرات نسبت پلاسمایی به بزاقی را در حد ۰/۳۹ تا ۲/۹۲ محاسبه کرد. ملاحظه می‌گردد که بر این اساس اگر بخواهیم از روی سطح بزاقی، سطح سرمی‌را محاسبه کنیم مثلاً به ازای سطح بزاقی یک، سطح سرمی‌می‌تواند از ۰/۳۹ تا ۲/۹۲ را اختیار کند یعنی از سطح زیردرمانی تا سطح مسمومیت شدید.

فرازر (۲۸) در سال ۱۹۸۹ در بررسیهای بیوشیمیایی دریافت که داده‌های بیولوژیک اساساً بدلایل تغییرات زمینه‌ای فرد دهنده از جمله وضعیت‌های مختلف جسمی، روانی، نوع غذای مصرفی، وضعیت کلینیکی و بسیاری فاکتورهای دیگر بسیار تغییر پذیر و ناپایا می‌باشند. وی بر این اساس تئوری تفاوت بیولوژیک[1] را مطرح کرد. بر این اساس نه تنها بزاق که خون نیزمرجع و منبع مناسبی برای پایش دارویی نمی‌باشد. وی علت این ناپایی را در تفاوت‌های بیولوژیک می‌داند.

ج ـ مطالعات مشروط:

در این گروه مطالعات (۳۴، ۳۳، ۱۰) سعی شده با ارائه راه حل به رفع مشکلات بپردازند. مثلاً چیک و همکاران(۳۳) در ۱۹۷۷ نشان دادند چنانچه متوسط سه بار آزمایش برای نسبت بزاقی به سرمی‌محاسبه گردد و مأخذ قرار گیرد پایایی داده‌ها بالا رفته ولذا از روی این مأخذ می‌توان سطح سرمی‌را از روی سطح بزاقی لیتیم محاسبه کرد. این پیشنهاد حتی مورد نظر نویسندگان کتب مرجع روانپزشکی نیز قرار گرفته است(۶).

مودی (۳۴) تئوری تفاوت بیولوژیک فرازر را مورد توجه قرار داد و با استفاده از روش‌های آماری و ریاضی پیچیده سعی کرد که این تفاوتهای بیولوژیک را مانند فرمولاسیون دارو، داروهای مصرفی همزمان، وضعیت مصرف نمک توسط بیمار و وضعیت کلینیکی بیمار مورد توجه قرارداده و اثرات آنان را محاسبه نماید. وی دریافت این تفاوتها به میزان ۲۵ تا ۳۸ درصد موجب تغییر می‌شوند. وی توانست با روش‌های فوق این اثرات را از محاسبات حذف نماید ونشان داد با حذف این تفاوتها پایایی داده‌ها افزایش می‌یابد و در این صورت روش فوق را پذیرفت.

ریف و اِل ملاخ(۱۰) با استفاده از فیلتر ۳۰۰۰ دالتونی بزاق را دیالیز نموده و ضریب همبستگی آزمایشات جفت سرمی‌و بزاقی را با روش معمولی دریافت بزاق مقایسه کردند. در روش معمولی همبستگی (r = ۰/۷۷۵ و p = ۰/۰۱۲) محاسبه شد و در روش دیالیز این همبستگی بصورت (r = ۰/۹۰۱ و P < ۰/۰۰۱) افزایش پیدا کرد که این اختلاف افزوده کاملاً معنی دار می‌باشد. وی معتقد است که با انجام دیالیز صحت و دقت محاسبه سطح سرمی‌بر اساس سطح بزاقی افزایش می‌یابد.

سایر مطالعات:

مطالعات دیگری نیز با روش‌هایی اندک متفاوت صورت گرفته است. روبرت و همکاران(۳۶) در مطالعه‌ای که بر روی ۱۵ بیمار انجام دادند تنها یک دوز اشباع کننده (loading dose) از لیتیم را به میزان ۹۰۰ میلی‌گرم در ساعت ۱۰-۹ صبح به بیمار داده و همزمان مثانه بیمار را خالی نموده و در طی ۲۴ ساعت ادرار بیمار را جمع‌آوری کردند. پس از ۲۴ ساعت سطح بزاقی و خونی همزمان را اندازه‌گیری کردند. آنها در مطالعه خود رابطه‌ای بین میزان تجمع لیتیم در بدن (Lithium retention) و بهبود علائم کلینیکی بدست نیاوردند، حتی نتوانستند از روی سطح سرمی‌دوز لازم را پیش بینی کنند ولی همبستگی بین غلظت لیتیم در بزاق و سرم را بالا گزارش نموده‌اند.

مطالعه مشابهی را جرواسونی و همکاران (۳۷) انجام دادند ولی سعی کردند تنها با دادن یک دوز ۳۰۰ میلی گرمی‌دوز مصرفی دارو را تعیین کنند و همزمان سطح خونی و بزاقی را اندازه‌گیری کردند. اینان نیز نتیجه مشابه مطالعه روبرت گرفتند.

و سرانجام یکی از مطالعاتی که به بررسی دقیق این مسئله پرداخته است مطالعه‌ای است که‌اندرو سیمز و همکاران (۳۸) در سال ۱۹۷۸ برروی ۳۰ جفت آزمایش سرمی‌و بزاقی همزمان از ۳۰ بیمار مختلف انجام

[1] - Biologic Variation theory

دادند. ایشان در بررسیهای مطالعات قبلی دو راه را برای رفع اختلاف نظر در خصوص ارزش بزاق در پایش داروی لیتیم پیشنهاد نمودند.

الف- راه اول تکرار آزمایش درچند نوبت و محاسبه ضرایب خط همبستگی از روی محاسبه متوسط نتیجه آزمایشات. نیو اینکار را در سال ۱۹۷۵(۱۵) انجام داده و ارزش آنرا به اثبات رسانیده بود و بعلاوه چیک (۳۳) در سال ۱۹۷۷ با اثبات مجدد آن پیشنهاد نموده بود که سه بار تکرار آزمایش کافی است.

ب- راه دوم پیشنهادی ایشان اندازه‌گیری همزمان نشانگرهای طبیعی مشخصی در بزاق و اصلاح سطح لیتیم بر اساس آنهاست. توجیه اینان این بود که تغییرات نشانگرهای فوق رابطه خطی با تغییرات لیتیم در بزاق دارد. لذا این مسئله را پیگیری کرده و در نمونه‌های انتخاب شده غلظت لیتیم، قند، آسپارتات ترانس آمیناز، اسملالیته، سدیم، پتاسیم، کلسیم و کراتینین را بطور همزمان اندازه‌گیری کردند. محققین مزبور بدلیل اشکالات تکنیکی از جمله تخمیر قندها هیچکدام از موارد یاد شده را نتوانستند بدقت اندازه‌گیری و تأثیر دهند، و فقط پتاسیم را بررسی کرده و حاصل را برای اصلاح تغییرات لیتیم استفاده کردند. ولی نتیجه ثابت نبود و با این کار همبستگی غلظت سرمی و بزاقی بهبود نیافت. متأسفانه استراتژی دوم پیشنهادی در هیچ مطالعه دیگری پیگیری نگردیده و این تنها مطالعه منتشر شده موجود بود.

نتیجه‌گیری

بررسی مقالات فوق نشان می‌دهد که هنوز بر سر ارزش سنجش بزاقی لیتیم در پایش برنامه درمانی اختلاف نظر است. اگرچه بر ضرورت پیدا نمودن راهی برای استفاده بزاق در این امر تأکید دارند. مطالعات فوق نشان می‌دهند که برای قضاوت در مورد ارزش پایش بزاقی می‌بایست علاوه بر محاسبه ضریب همبستگی دو فاکتور مهم دیگر را هم محاسبه و لحاظ کرد. یکی پراکندگی داده‌ها حول خط همبستگی و دیگری پایایی و تکرار پذیری نتایج. بر این اساس سه راه پیشنهاد گردیده است.

۱- محاسبه متوسط مقادیر ضرایب خط و یا نسبت غلظت سرمی به غلظت بزاقی بر اساس سه جفت نمونه مختلف که مورد توافق کتب مرجع نیز قرار گرفته است. اگرچه در همه بیماران کاربرد ندارد.

۲- اصلاح روش و تکنیک آزمایش مثلاً دیالیز بزاق قبل از آزمایش، عدم تحریک برای گرفتن بزاق و یا بهبود روش‌های انتخاب نمونه‌ها که هنوز هم به نتیجه مطلوبی نرسیده‌اند.

۳- اصلاح مقادیر بر اساس نشانگرها یا شاخص‌های طبیعی و مشخص دیگر.

پیشنهاد

از روش‌های پیشنهاد شده برای بهبود ارزش پایش بزاقی مورد اول و دوم بخوبی بررسی شده ولی مورد سوم یعنی استفاده از نشانگرهای طبیعی تنها در یک مطالعه بررسی شده است، لذا به پژوهشگران و خوانندگان این مقاله توصیه می‌نمائیم روش سوم را تکرار نموده و نیز شاخص‌های دیگری از جمله کلر و پ‌هاش را نیز بررسی نمایند.

منابع:

1- Cade JR. lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1994; 36: 349-352
2- Corcoran AC, Taylor RD, Paye IH. lithium poisoning from the use of salt substitutions. JAMA 1949; 139: 685-88
3- Jermain DM, Crismon ML, Martin ES. Population Pharmacokinetics of lithium. Clin Pharm ID 1991; 376-81
4- Yakawa E, Nomiyama N, Higachi S, Aoyama T. lithium population pharmacokinetics from routine clinical data: Role of Patient characteristics for estimating closing regimens. Ther drug monit 1993; 15: 75-82
5- Taright N, Mentre F, Mallet A, Jouvent R. Nonparametric estimation of population charactristics of the kinetics of lithium from observational and experimental data. Ther drug monit 1994; 16: 258-69
6- Kaplan and sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 86th edi ; lippincott Williams and wilkins, Philadelphia 2005
7- Groth V, Prellwitz W, Wald H. Estimation of pharmacokinetics parameters of lithium from saliva and urine. Clin Pharmacolkinet 1974; 16: 490-8
8- Drobitch RK, Svensson DK. Therapeutic drug monitoring in saliva. An update. Clin pharmacokinet 1992; 23: 365-79
9- Spring KR, Spirites MA. Salivary Secretion of lithium, functional analysis. J. Denet. Res 1969; 48: 550
10- Rifs, EL – Mallakh, Mark linder M, Roland valdes J. Dialysis of saliva improves accuracy of saliva lithium determinations. Bipolar disorder 2004; 6: 87-89
11- Pierson E. measures of blood lithium correlation with chemical Analysis data. MRI; 2004, 22: 123-126
12- Haeckel R. Saliva, an alternative specimen in clinical chemistry. J. int. Fed clin chem 1990; 2: 208-17
13- Lazarus JH, Fell GS, Robertson JW, Millar WT, Bennie EH. Secretion of lithium in human parotid saliva in manic – depressive patients treated with lithium carbonate. Arch. Oral Biol 1973; 18: 329
14. Sims A, White A. Saliva and serum lithium estimations in psychiatric patients. Br J Psychiatry 1974; 124: 106-7
15- Neu C, Dimascio A, Williams D. Saliva lithium levels: Clinical applications. Am J psychiatry 1975; 132: 66-8
16. Verghese AN, Kuruvilla IK, Hill PG. Usefulness of Saliva lithium estimation. Br. J. Psychiatry 1977; 130: 148
17. Ravenscroft P, Vozeh S, Weinstein M, Sheiner LB. Salivary lithium Concentrations in the management of lithium theraphy. Arch Gen Psychiatry 1978; 35: 1123-7
18- Roseman AW, Sczupak OA, Pakes GE. Correlation between saliva and serum lithium levels in manic – depressive patient. Am J Hosp pharm 1980; 37: 514-8
19- Khare CB, Sankarnarayann A, Goel S, Khandelwal K, Srinivasa R. Saliva lithium levels for monitoring lithium prophylaxis of manic depressive psychosis. Int. J. clin pharm ther and Toxi 1983; 21: 451-553

20- Doshi BS, Rout SJ, Kalkarni RD. Absorption and urinary and salivary excretion of lithium after oral administration. Indian J Med Res; 1983, 78: 708-12
21- Vitielo B, Behar D, Malone R, Delaney MA, Ryan PJ, Simpson GM. Pharmacokinetics of lithium carbonate in children. J clin. Psycho. Pharmaco 1988; 8: 355-59.
22. Ben – Aryeh H, Naon H, Szargel R, Gutman D, Hefetz A. Salivary lithium concentration – A tool for monitoring Psychiatric Patients. Oral med 1980; 50: 127-9
23- Preskorn SH, Adernethy DR, Mcknelly WV. Use of saliva lithium determinations for monitoring lithium therapy.
24- Evrard JL, Baumann P, Pera R, Peters L. Lithium Concentrations in Saliva, Plasma and RBC of Patients given lithium Acetate. Acta Psychiatr Scand 1974; 58: 67
25- Vlaar H, Bleeker J, Schaken HF. Comparison between serum lithium concentrations in patiensts treated with lithium carbonate. Acta Psychiatry scand 1979; 60: 423
26- Weller FB, weller RA, Fristad MA, Cantwell M, Tuckers F. Saliva lithium Monitoring in Prepubertal children. JAM Acad child adol psychiatry 1987; 26: 173-5
27- Obach R, Borjaj, Prunonosa J. Lack of correlation between lithium Pharmacokinetic Parameters obtained From plasma and Saliva. Ther Drug Monit; 1988, 10: 265-8
28- Fraser CG, Harris EK. Generation and Application of data on biological variation in clinical chemistry. Crit Rev Clin labsci 1989; 27: 409-37
29- Mc Keage MJ, Maling TJ. Saliva lithium: A Poor predictor of plasma and erythrocyte levels. NZ Med J 1989; 102: 559-600
30- Elizur A, shopsin B. Intra – extracellurlar lithium ratioes and clinical course in affective state. Clin pharm ther; 1972; 13: 947-52
31- Frazer A, Mendels J. The prediction of brain lithium concentrations from plasma or erythrocyte Measures. J Psychiatr Res 1973; 10: 1-7
32- Mendls J, Frazer A. Intracelluar lithium concentration and clinical response: towards a membrane theory of depression. J psychiatr Res 1973; 10: 9-18
33- Chick J. saliva lithium estimation. Br J psychiatry 1977; 130- 524
34- Moody JP. Biologic Variation of serum and salivary lithium. Ther drug Monit 1999; 21: 97-101
35- Rif S, EL Mallakh. Dialysis of Saliva improves accuracy of saliva lithium determinations. Bipolar disorder 2004; 60: 87-89
36- Robert AD, Taylor MA, Abrams R. Body Fluid lithium measurements: Severity of illness and prediction of out come. Bilogical psychiatry 1978; 13: 595-9
37- Gervasoni N. lithium dose prediction based on 24 hr Single dose levels: A prospective evaluation. Pharmacological Reasearch 1978; 48: 649-53
38- Sims A, white A, Garvey K. Problems associated with the analysis and interpretation of saliva lithium. Br J psychiatry 1978; 132: 152-4