

# UZUN SÜRELİ LİTYUM KULLANIMININ TİROİD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ<sup>+</sup>

Dr. Mustafa BAŞTÜRK \*  
Dr. Yarkın ÖZCAN \*\*  
Dr. M. Fatih KARAASLAN \*  
Dr. Ali S. GÖNÜL \*

**Amaç:** Bipolar affektif bozuklukta yaygın olarak kullanılan lityumun, tiroid fonksiyonları üzerine uzun süreli etkilerini araştırmak.

**Yöntem:** Çalışma grubu; DSM-IV kriterlerine göre bipolar affektif bozukluk tanısı almış 22 hasta ve 10 sağlıklı gönüllüden oluştu. Hasta grubunun lityum kullanma süresi  $3.5 \pm 2.59$  yıl idi. Deneklerin  $sT_3$ ,  $sT_4$  değerleri High Sensitivity RIA, TSH değerleri IRMA-CAUNT metodu ile ölçüldü.

**Bulgular:** Değerlerin analizi sonucunda  $sT_3$ , TSH değerleri arasında fark bulunamazken  $sT_4$  değerleri arasında anlamlı fark bulundu.

**Tartışma:** Lityumun tiroid fonksiyonları üzerine bozucu etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Özellikle guatr yapıcı etkileri bir çok çalışmayla gösterilmiştir. Böyle bir durum olduğunda tedaviye tiroid hormonları eklenmeli veya alternatif profilaktik tedavilerin seçilmesi uygun bir yol olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Lityum, tiroid fonksiyonları, bipolar affektif bozukluk

## Long-term effect of lithium on thyroid functions

**Purpose:** To evaluate the long-term effects of lithium, widely used in the treatment of bipolar affective disorders, on thyroid functions.

**Materials and method:** Twenty two patients with the diagnosis of bipolar affective disorders according to the criteria of DSM-IV formed the study group and 10 healthy volunteers were included in the control group. Mean lithium usage period in the study group was  $3.5 \pm 2.6$  years. Free T3 and T4 levels were measured with High Sensitive RIA and TSH levels were measured with IRMA-CAUNT method.

**Findings:** There was no significant difference between the two groups in terms of free T3 and TSH levels; whereas, free T4 levels were significantly lower in the study group.

**Discussion:** The effects of lithium treatment on thyroid functions have been known for a long time. A lot of studies have been designed to show its goitre inducing effects. In this situation, it is necessary to add thyroid hormones to the treatment or to choose alternative prophylactic measures during the treatment.

**Key words:** Lithium, thyroid function, bipolar affective disorder

\* Erciyes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Psikiyatri AD KAYSERİ  
\*\* İnönü Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Psikiyatri AD MALATYA  
\*\*\* Sütçü İmam Üniversitesi  
Psikiyatri AD  
KAHRAMANMARAŞ

## Yazışma adresi:

Dr. Yarkın ÖZCAN İnönü  
Üniversitesi Tıp Fakültesi  
44000 MALATYA  
Tel: 3410660-5405

+ 34. Ulusal Psikiyatri  
Kongresi ve Uluslararası  
Uydu Sempozyumu  
İZMİR, 29 Eylül-3 Ekim,  
de poster olarak tebliğ  
edilmiştir.

## Baştürk ve ark

Lityum başta affektif hastalıkların tedavisinde olmak üzere farklı psikiyatrik hastalıklarda yaygın kullanılan bir ilaçtır<sup>1,2,3</sup>. Lityumun affektif bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmasından beri tiroid fonksiyonları üzerine çeşitli etkileri gözlenmeye başlanmıştır<sup>2</sup>. Örneğin lityum kullanan hastalarda guatr, hipotiroidizm, seyrek olarak hipertiroidizm olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir<sup>2,4-8</sup>. Tedavi süresi ile spesifik antitiroid antikorumları arasında da pozitif korelasyon bildirilmektedir<sup>2</sup>.

Lityumun tiroid fonksiyonları üzerine primer etkisi; hormon salınımında inhibisyon, tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinde ve iyot alımında kompensatuar bir artıştır<sup>2</sup>. Bu çalışmada; ötimik bipolar hastalarda uzun süreli lityum kullanımının tiroid fonksiyonları üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

### MATERYAL VE METOD

Çalışma materyalini; DSM-IV teşhis kriterlerine göre bipolar affektif bozukluk tanısı konan 12 (%54.6)'si kadın, 10 (%45.4)'u erkek, yaş ortalaması  $ort \pm SD$ :  $30.09 \pm 7.26$  yıl olan ötimik bipolar hasta ve 6 (%60)'sı kadın, 4 (%40)'ü erkek, yaş ortalaması  $ort \pm SD$ :  $30.60 \pm 4.24$  yıl olan 10 sağlıklı kontrol olgusu oluşturdu (Tablo I).  $sT_3$ ,  $sT_4$  değerleri High sensitivity RIA, TSH değerleri IRMA-CAUNT metodu ile ölçüldü. Sonuçlar ANOVA, post hoc scheffe ile değerlendirildi.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.

	n	Kadın (%)	Erkek (%)	Yaş ( $ort \pm SD$ )	p
Lityum grubu	22	54.6	45.4	$30.09 \pm 7.26$	>0.05
Kontrol grubu	10	60.0	40.0	$30.60 \pm 4.24$	>0.05

### BULGULAR

Hasta grubunun ortalama hastalık süresi  $5.77 \pm 2.61$  yıl, lityum kullanma süresi  $3.5 \pm 2.59$  yıl idi. Hasta grubunda  $sT_3$  değeri  $3.23 \pm 0.49$ ,  $sT_4$  değeri  $1.08 \pm 0.19$ , TSH değeri  $1.57 \pm 0.62$ , kontrol grubunda  $sT_3$  değeri  $2.49 \pm 0.74$ ,  $sT_4$  değeri  $1.35 \pm 0.41$ , TSH değeri  $1.11 \pm 3.05$  idi (Tablo II). Değerlerin analizi sonucunda; hasta ve kontrol grupları arasında  $sT_3$  ve TSH değerleri

**Tablo 2.** Troid fonksiyon sonuçları.

	Li Grubu (n= 22) ( $ort \pm SD$ )	Kontrol Grubu (n= 10) ( $ort \pm SD$ )	F	p
$sT_3$	$3.23 \pm 0.49$	$2.49 \pm 0.74$	1.72	>0.05
$sT_4$	$1.08 \pm 0.19$	$1.35 \pm 0.41$	6.78	<0.05*
TSH	$1.57 \pm 0.62$	$1.11 \pm 3.05$	1.6	>0.05

\*İstatistiki olarak anlamlı

arasında istatistiki yönden anlamlı fark bulunmazken (F:1.72,  $p > 0.05$ ; F:1.6,  $p > 0.05$ ),  $sT_4$  değerleri arasında istatistiki yönden anlamlı fark bulundu (F: 6.78,  $p < 0.05$ ). Hasta grubunda  $sT_4$  değerleri düşük idi. Troid fonksiyonları ile hastalık ve lityum kullanma süreleri arasında korelasyon bulunmadı.

### TARTIŞMA

Lityum kullanımının nefrojenik diabetes insipitus, PTH stimülasyonu, glukozu bağlı insülin salınımı üzerinde inhibisyon, kortikosteron salınımının uyarımı ve gastrin salınımı inhibisyonunun da aralarında bulunduğu farklı endokrin komplikasyonlara neden olduğu bildirilmektedir. Tiroid disfonksiyonu etkisi en yaygın incelenmiş olmakla beraber lityumun bu etkisi hala açık olarak ortaya konabilmiş değildir<sup>1</sup>. Tiroid hormonlarının beta-adrenerjik reseptör duyarlılığını arttırdığı ve aşırı tiroid aktivitesinin yatkın kişilerde manik epizodu presipite edebileceği ileri sürülmekte ve lityumun antimanik etkisinin en azından kısmen tiroid fonksiyonlarını azaltmasına bağlı olduğu kabul edilmektedir<sup>9</sup>.

Lityumun tiroid fonksiyonları üzerine inhibitör etkisi laboratuvar hayvanlarında ve normal gönüllü insanlarda gösterilmiş olup, ortaya konan majör etki hormonal ve non-hormonal iyot salınımında azalmadır<sup>4</sup>.

Uzun dönem lityum kullanan hastalarda %60'a varan oranlarda guatr olduğu bildirilmektedir<sup>1</sup>. Bir çalışmada araştırmacılar lityum kullanan hastalarda %7.8 oranında klinik hipotiroidizm ve hiçbir klinik bulgu olmaksızın %1.7 oranında TSH yüksekliği tespit etmişlerdir. Lityumun TSH ile uyarılmış fare tiroidlerinde  $T_3$  ve  $T_4$  salınımını anlamlı şekilde azalttığı bildirilmektedir. Lityum, TSH ile oluşan adenilat siklaz aktivitesinin stimülasyonunu inhibe etmekte ve sonuçta cAMP oluşumu baskılanmaktadır<sup>1</sup>.

## Uzun süreli lityum kullanımının tiroid fonksiyonları üzerine etkileri

Bocchetta ve ark.<sup>2</sup> değişik süre lityum kullanmış 150 hastanın hiçbirisinde semptomatik hipotiroidizm tespit etmezken % 19 oranında subklinik hipotiroidizm bulmuşlardır. Lityumun guatrojenik etkisini inceleyen çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bu farklılıklar; teşhiste farklı metodların (inspeksiyon, palpasyon, scan gibi) kullanılmasının, coğrafik farklılıkların (çevresel ve/veya genetik) olmasının sonucudur<sup>2</sup>.

Birçok prospektif çalışmada; tedavinin ilk birkaç ayı içerisinde serum T<sub>4</sub> değerlerinin düştüğü ve bunu düzeltmeye yönelik olarak TSH düzeylerinin yükseldiği ancak bu değerlerin tedavinin birinci yılını takiben tedavi öncesi değerlere doğru yöneldiği bildirilmiştir<sup>2</sup>. TSH değerlerinin değişiminde tiroid antikolarının varlığının da rol oynadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda tedavi süresi ortalaması bir yıldan fazla olup, TSH değerleri kontrollere ait değerlerden farklılık göstermemektedir. sT<sub>4</sub> değerleri ise kontrollerin sT<sub>4</sub> değerlerinden istatistiki olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir. Bu sonuç lityumun daha çok hipotiroidi oluşturduğu doğrultusundaki bulgularla uyumludur. Ancak kimi çalışmalarda sT<sub>4</sub> değerleri yüksek bulunmuş ve bu yükseklik lityumun hipotiroid etkisine aşırı-adaptif bir yanıt oluşumu şeklinde açıklanmıştır<sup>2</sup>. Sekiz hafta lityum kullanılarak yapılan bir çalışmada sT<sub>4</sub> ve TSH düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksek, sT<sub>3</sub> düzeyleri ise düşük bulunmuş olup, yazarlar bu sonuçları lityumun sT<sub>4</sub>'ün sT<sub>3</sub>'e periferik dönüşümünü bazı yatkın hastalarda inhibe edebilmesiyle açıklamaya çalışmışlardır<sup>10</sup>.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının sT<sub>3</sub> değerleri arasında istatistiki yönden anlamlı fark olmamakla beraber hasta grubuna ait değerler daha yüksekti. Bu, lityumun klinik ya da

subklinik hipotiroidi oluşturduğunu ortaya koyan çalışmalarla uygunluk göstermemektedir. Bu sT<sub>3</sub> yüksekliğinin olası bir açıklaması; santral sinir sisteminde lityumun tiroid hormon metabolizmasıyla etkileşime girmesi ve bunun sonucunda dokuda ve ikincil olarak da serum konsantrasyonunda bir artışa neden olmalarıdır<sup>11</sup>.

Sonuç olarak lityum tiroid fonksiyonlarını değiştirmektedir. Lityum tedavisinin belirli periyotlarında tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi, gerekirse endokrinologlarla birlikte konsülte edilmesi, özellikle guatr mevcutsa tedavinin kesilmesi veya tedaviye tiroksin eklenmesi, lityuma alternatif profleksilerin veya bunların lityumla kombinasyonlarının göz önüne alınması gerekmektedir<sup>2</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Mori M, Tajima K, Oda Y, et al. Inhibitory effect of lithium on the release of thyroid hormones from thyrotropin-stimulated mouse thyroids in a perfusion system. *Endocrinology* 1989;124:1365-69.
2. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83:1938.
3. Bolaris S, Margarity M, Valcana T. Effects of LiCl on triiodothyronine binding to nuclei from rat cerebral hemispheres. *Biol Psychiatry* 1993; 37:106-111.
4. Barclay ML, Bevan E, Brownie W, et al. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clinical Endocrinology* 1994; 40:759-764.
5. Stratakis CA, Chrousos GP. Transient elevation of serum thyroid hormone levels following lithium discontinuation. *Eur J Pediatr* 1996; 155:939-941
6. Gittoes NJ, Franklyn JA. Drug-induced thyroid disorders. *Drug Saf* 1995; 13:1: 46-55.
7. Weber E, Coche E. Hyperthyroidism after lithium withdrawal: coincidence or not?. *Rev Med Interne* 1995; 16:437-9.
8. Leutgeb U. Lithium and its effect on the endocrine system, bones and peripheral nerves. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995; 63: 149-161.
9. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, et al. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:38-41.
10. Terao T, Oga T, Nozaki S, et al. Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:103-5.
11. Baumgartner A, Stuckrad M, Müller-Oerlinghausen B, et al. The hypothalamic-pituitary- thyroid axis in patients maintained on lithium prophylaxis for year: high triiodothyronine serum concentrations are correlated to the prophylactic efficacy. *J Affect Disord* 1995;34: 211-28.