

Bipolar Hastalarda Kısa ve Uzun Süreli Lityum Tedavisinin Tiroid Hormonları Üzerine Etkisi*

Dr. Ertuğrul EŞEL**, Dr. Seher SOFUOĞLU***, Dr. Ali Saffet GÖNÜL****, Dr. M. Tayfun TURAN**, Dr. Mustafa BAŞTÜRK***, Dr. Ahmet TUTUŞ****, Dr. Kader KÖSE*****

ÖZET

Amaç: Lityum tedavisinin subklinik veya klinik hipotiroidizme yol açabileceği bilinmektedir. Biz bu çalışmada, lityuma bağlı tiroid hormon değişikliklerinin kısa ve uzun süreli lityum kullanan hastalarda farklı olup olmadığını incelemeyi amaçladık. **Yöntem:** Onyedili kısa süreli (4 hafta) (7 kadın, 10 erkek; yaş ortalaması $\pm$ SS: 29.41 $\pm$ 7.33), 22 uzun süreli (ortalama 34 ay) (9 kadın, 13 erkek; yaş ortalaması $\pm$ SS: 32.13 $\pm$ 7.72) lityum tedavisi almakta olan hasta ve 19 sağlıklı denek (9 kadın, 10 erkek; yaş ortalaması $\pm$ SS: 29.68 $\pm$ 9.75) çalışmaya alındı. Kısa süreli tedavi grubunda lityum başlamadan önce ve 4. haftanın sonunda olmak üzere iki kez, uzun süreli tedavi grubunda ve kontrol grubunda ise bir kez standart radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle serum tiroid hormon değerlerinin (T3, T4, serbest T3, serbest T4 ve TSH) ve pasif hemaglutinasyon yöntemiyle antitiroid antikorların ölçümü yapıldı. **Bulgular:** Hem kısa süreli, hem de uzun süreli tedavi grubunda kontrollere göre serbest T4 düzeylerinde azalma ve TSH düzeylerinde artma, ayrıca uzun süreli tedavi grubunda serbest T3 konsantrasyonunda artma olduğu bulundu. Hiçbir grupta antitiroid antikorlar saptanmadı. **Sonuç:** Bu sonuçlar, lityuma bağlı olan tiroid hormon değişikliklerinin uzun süreli tedavide de devam etme eğiliminde olduğunu ve ilacın tiroidi baskılayıcı etkisinin tiroid otoimmünitesini tetikleyici etkisinden çok, onun tiroid bezi üzerine doğrudan toksik etkisine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lityum, tiroid, bipolar afektif bozukluk, hipotiroidizm, antitiroid antikorlar

SUMMARY: Thyroid Hormone Profile in Bipolar Patients on Short and Long Term Lithium Treatment

Objective: It is well known that lithium treatment may cause subclinical and clinical hypothyroidism. In this study, we investigated whether lithium-induced thyroid abnormalities in patients on short-term lithium treatment differ from those in patients on long-term treatment. **Method:** Seventeen bipolar patients (7 females, 10 males; mean age $\pm$ SD: 29.41 $\pm$ 7.33) on the short-term lithium treatment (4 weeks) and 22 bipolar patients (9 females, 13 males; mean age $\pm$ SD: 32.13 $\pm$ 7.72) on long-term lithium treatment (average 34 months) and 19 healthy controls (9 females, 10 males; mean age $\pm$ SD: 29.68 $\pm$ 9.75) were included in the study. Thyroid hormone variables (T3, T4, free T3, free T4 and TSH) were measured by standard radioimmunoassay (RIA) and antithyroid antibodies were investigated by passive hemagglutination on two occasions in the short-term treatment group (before and 4 weeks after the start of lithium treatment) and once in the long-term treatment and control groups. **Results:** It was found that there was a decrease in free T4 levels along with an increase in TSH levels in both the short-term and long-term groups, and there was an increase in free T3 levels in the long-term group compared with the controls. No antibodies were found in any of the groups. **Conclusion:** Our data suggest that lithium-induced thyroidal abnormalities tend to continue during long-term lithium treatment, and the antithyroid effect of the drug may result from its direct toxic effect on the thyroid gland rather than its property of inducing thyroid autoimmunity.

Key Words: Lithium, thyroid, bipolar affective disorder, hypothyroidism, antithyroid antibodies

*Bu çalışma 13-18 Eylül 1997 tarihinde Avusturya-Viyana'da yapılan X. European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

Yrd. Doç., *Prof., ****Öğr. Gör., Psikiyatri Bl., *****Doç., Nükleer Tıp Anabilim Dalı, *****Prof., Erciyes Ü Tıp Fak., Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri.

GİRİŞ

Lityum tedavisinin subklinik ve klinik hipotiroidizme yol açabildiği bilinmektedir (Lee ve ark. 1992, Deodhar ve ark. 1999, Kusalic ve Engelsmann 1999, Frye ve ark. 1999, Johnston ve Eagles 1999). Ancak, lityum kullanan hastalarda hipotiroidizm riskinin artmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Bochetta ve ark. 1992, 1996). Birçok hayvan (Baumgartner ve ark. 1994, Bolaris ve ark. 1995) ve insan (Spaulding ve ark. 1972) çalışmasında lityumun tiroid işlevleri üzerine olan baskılayıcı etkisi gösterilmiştir. Lityumun tiroid üzerindeki esas etkisinin tiroid hormonlarının sentezi ve salınımını baskılamak ve buna kompensatuar olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) artışına yol açmak olduğu ileri sürülmektedir (Spaulding ve ark. 1972, Jefferson 1990). Tiroid bezinin iyodini konsantrasyon etme ve yeterince iyodinli tiroglobulin sentezleme yeteneklerini baskıladığı da öne sürülmüştür (Kleiner ve ark. 1999). Bazı yazarlar lityumun antimanik etkisinin onun güçlü antitiroid etkisine bağlı olduğunu iddia etmektedirler (Lee ve ark. 2000). Lityum kullanan hastalardaki tiroid hormon değişiklikleri konusunda metodolojik ve coğrafi farklılıklar nedeniyle farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca lityuma bağlı olarak gelişen tiroid işlev bozukluklarının ne zaman başladığı ve geçici olup olmadığı konusu tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir. Bu etkilerin uzun dönemde ortadan kalkabileceği, yani geçici olabileceği bildirildiği gibi (Maarbjerg ve ark. 1987, Lombardi ve ark. 1993), lityum kullanan hastalarda uzun yıllar sonra tiroid işlev bozukluklarının sürdüğünü bildirenler de vardır (Piziak ve ark. 1978). Biz de bu konuyu açıklığa kavuşturmak üzere, kısa ve uzun süreli lityum kullanan bipolar hastalarda tiroid fonksiyonlarını araştırmak ve bu iki grup arasında tiroid hormon düzeyleri bakımından bir fark olup olmadığını incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

YÖNTEM

DSM-III-R kriterlerine göre bipolar afektif bozukluk tanısı konmuş olan, daha önce hiç lityum kullanmamış ve lityum tedavisi için aday olan 17 hasta (7 kadın, 10 erkek; yaş ortalaması $\pm$ SS: 29.41 ± 7.33) kısa süreli (4 hafta) tedavi grubu olarak; uzun süredir (en az 2 yıl) lityum tedavisinde olan 22 bipolar hasta (9 kadın, 13 er-

kek; yaş ortalaması $\pm$ SS: 32.13 ± 7.72 ; ortalama lityum kullanma süresi: 34.04 ± 6.09 ay, lityum kullanma süresi aralığı: 26-44 ay) ise uzun süreli tedavi grubu olarak seçildi (Tablo 1). Bütün hastalar Kayseri ve civarındaki ilçelerden gelmekteydiler, çalışma sırasında ötimiktiler ve en az 6 aydır (uzun süreli tedavi grubundakilerin aldığı lityum karbonat dışında) tiroid işlevlerini etkilediği bilinen herhangi bir ilaç almamışlardı. Hastaların hiçbirisi sık döngülü bipolar afektif bozukluk tanı kriterlerini karşılamıyordu. Uzun süreli tedavi grubu oluşturulurken önceden yapılan düzenli tiroid incelemelerinde hipotiroidizm saptandığı için lityumu kesilmiş veya tiroid yerine koyma tedavisi başlanmış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalık süresi ortalamaları kısa süreli tedavi grubunda 24.47 ± 15.42 ay, uzun süreli tedavi grubunda 88.18 ± 48.05 ay idi. Kısa süreli tedavi grubundaki hastaların çalışmaya alındıkları zamana kadar hastalık dönemi sayısı ortalama 2.94 ± 1.29 iken, uzun süreli hasta grubundakilerin 5.81 ± 2.83 idi. Kontrol grubu benzer yaş grubundaki hastane personelinin rastgele seçilen 19 sağlıklı denekten oluşturuldu (9 kadın, 10 erkek; yaş ortalaması $\pm$ SS: 29.68 ± 9.75). Klinik değerlendirme veya rutin laboratuvar tetkikleri sonucunda nörolojik, metabolik, kardiyolojik, renal veya endokrinolojik hastalığı bulunduğu karar verilen denekler çalışmaya alınmadı. Bütün deneklerin palpasyonla tiroid muayeneleri normaldi ve klinik olarak tiroid işlev bozukluğunu düşündüren bir bulguları yoktu.

Hormon ölçümleri uzun süreli tedavi grubunda ve kontrol deneklerinde bir kez, kısa süreli lityum grubunda ise iki kez (lityum tedavisine başlamadan hemen önce ve tedavinin 4. haftasının sonunda) yapıldı. Venöz kan örnekleri bir gecelik açlıktan sonra sabah 08.00'de alındı ve serumlar analiz zamanına kadar -20°C 'de dondurularak saklandı.

Bu çalışma hastane etik komitesi tarafından onaylanmış ve tüm deneklerden bilgilendirilmiş yazılı olurları alınmıştır.

Lityum ve tiroid hormonları ölçümleri

Serum triiodotironin (T3), tiroksin (T4), serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) konsantrasyonları standart RIA kitleri vasıtasıyla ölçüldü (Amerlex-Amersham, UK). Bu tiroid hormon değişkenlerinin normal değerleri T3: $52-175$ nmol/l,

TABLO 1. Grupların sosyodemografik ve klinik özellikleri.

	Kontrol grubu N= 19 Ort±SS	Kısa süreli tedavi grubu N= 17 Ort±SS	Uzun süreli tedavi grubu N= 22 Ort±SS
Yaş	29.68±9.75	29.41±7.33	32.13±7.72
Cinsiyet (K/E)	9/10	7/10	9/13
Hastalık süresi (ay)	–	24.47±15.42	88.18±48.05
Epizot sayısı	–	2.94±1.29	5.81±2.83
Lityum süresi (ay)	–	–	34.04±6.09

T4: 4-12.5 nmol/L, FT3: 2.56-6.20 pmol/L, FT4: 0.8-2.0 pmol/L ve TSH: 0.3-4.5 mIU/ml şeklin-deydi. Ölçüm içi varyasyon katsayıları şu şekil-deydi: T3: %3.7, T4: %3.2, FT3: %4.09, FT4: %3.8 ve TSH: %3.1. Ölçüm arası varyasyon kat-sayıları ise şöyleydi: T3: %4.9, T4: %3.7, FT3: %6.4, FT4: %6.2 ve TSH: %4.0. Her bir hormon değeri için en düşük duyarlılık sınırları: T3: 0.15 nmol/L, T4: 4 nmol/L, FT3: 0.5 pmol/L, FT4: 0.6 pmol/L ve TSH: 0.03 mIU/ml idi. Tiroidal mik-rozomal (TM) ve tiroglobulin (TT) antikorları öl-çümü için pasif hemaglutinasyon metodu (Mu-rex) kullanıldı. Plazma ve eritrosit lityum kon-santrasyonları atomik absorpsiyon spektrofoto-metri yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Kısa ve uzun süreli tedavi gruplarındaki plaz-ma ve eritrosit lityum düzeyi değerleri eşleştiril-memiş t testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında tiroid hormonları üzerine lityumun etkilerini kar-şılaştırmak için çok değişkenli varyans analizi (MANOVA) kullanıldı; grup (hastalar, kontrol-ler) ve cinsiyet denekler arası faktörler olarak, hormon değişkenleri (T3, T4, FT3, FT4, TSH) ise denek içi faktörler olarak alındı. Gruplar ara-sında her bir hormonal değişkenin karşılaştırıl-ması için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc Bonferroni testi kullanıldı. Tiroid hor-mon değerleri ve klinik değişkenler (yaş, hastalık süresi, lityum kullanma süresi, eritrosit ve plaz-ma lityum düzeyleri) arasındaki ilişkiyi araştı-rmak üzere basit korelasyon-regresyon analizi uy-gulandı.

BULGULAR

Kısa süreli tedavi grubunun plazma lityum de-ğerleri (ortalama±SS: 0.7±0.18 mmol/l) uzun sü-reli tedavi grubunun değerlerinden (ortalama±SS: 0.52±0.1 mmol/l) önemli ölçüde yüksekti

($t=5.059$, $p<0.001$). Tablo 2 grupların tiroid hor-mon değerlerini göstermektedir. Gruplar arasında tiroid hormon değişkenleri bakımından anlamlı derecede fark vardı ($F= 7.3$, $sd= 15,195$, $p<0.001$), fakat cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu ($F=1.0$, $sd= 5.63$, $p>0.05$). Grup ve cinsiyet arasındaki etkileşim anlamlı değildi. T3 ve T4 değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, $F= 1.08$, $sd= 3,67$, $p>0.05$; $F= 1.74$, $sd= 3,67$, $p>0.05$). Kısa süreli tedavi grubundaki bazal (tedavi öncesi) hormon değ-erlerinin ortalaması kontrol grubunun değerlerin-den farklı değildi. Bu grupta 4. hafta ortalama FT4 değeri tedavi öncesi bazal değerden ve kont-rollerin ortalama FT4 değerinden anlamlı derecede düşüktü ($F= 13.98$, $sd= 3,67$, $p<0.001$) (şekil 1). Uzun süreli tedavi grubunun FT4 değeri de kontrol grubunun değerinden anlamlı biçimde düşüktü. Kısa süreli tedavi grubunun 4. hafta FT3 değerleri kontrollerinkinden farksızdı. Uzun süre-li lityum grubunda ise ortalama FT3 değeri kont-rollerinkinden anlamlı ölçüde artmıştı ($F= 5.07$, $sd= 3,67$, $p<0.01$). Kısa süreli tedavi grubunun 4. hafta ortalama TSH değeri hem bu grubun bazal değerlerinden, hem de kontrol grubununkinden anlamlı biçimde yüksekti ($F= 50.87$, $sd= 3,67$, $p<0.001$) (Şekil 2). Uzun süreli tedavi grubunun ortalama TSH değeri de kontrol grubununkinden yüksekti. Hastaların tiroid hormon değerlerinin normal değerlerin dışına çıkıp çıkmadığını araş-tırdığımızda, her iki tedavi grubundaki hastaların hiçbirinde tedavi sonrasında T3, T4, FT3 ve FT4 değerleri normal değerlerin dışında değildi. An-cak kısa süreli tedavi grubunda 4 haftalık lityum tedavisinden sonra 3 hastada (%17.6), uzun süreli grupta ise 1 hastada (%4.5) subklinik hipotiro-idizm (TSH normal değerlerin üzerinde) tespit edildi. Hiçbir grupta özel antitiroid antikorlar (TM ve TT) saptanmadı.

Uzun süreli lityum grubunda FT3 değerleri hem plazma lityum düzeyleri ile ($r= 0.48$, $p<0.05$), hem de lityum tedavisinin süresi ile ($r= 0.36$, $p<0.05$) pozitif bir korelasyon göstermek-teydi. Bu grupta FT4 değerleri ile eritrosit lityum düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulundu ($r= -0.36$, $p<0.05$). Kısa süreli lityum grubunda da T3 değerleri ile eritrosit lityum düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($r= -0.2$, $p<0.05$). TSH değerleri ile plazma veya eritrosit lityum düzeyleri arasında hiçbir grupta bir kore-lasyon bulunmadı. Ayrıca, hastalık süresi ve epi-

TABLO 2. Grupların Tiroid Hormon Değerleri

Tiroid hormon değişkenleri	Kontrol grubu N=19		Kısa süreli tedavi grubu N=17				Uzun süreli tedavi grubu N=22		Karşılaştırma	
			Bazal		4. hafta					
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	F(sd=3,67)	p
T3 (nmol/l)	124.57	25.56	127.26	27.99	122.66	18.28	136.50	22.77	1.08	>0.05
T4 (nmol/l)	8.11	0.81	8.55	1.02	7.98	0.99	8.56	1.00	1.74	>0.05
FT3 (pmol/l)	3.05	0.55	3.30	0.68	3.15	0.57	3.85 ^a	0.83	5.07	<0.01
FT4 (pmol/l)	1.76	0.32	1.57	0.48	1.02 ^b	0.34	1.20 ^c	0.33	13.98	<0.001
TSH (μIU/ml)	1.30	0.50	1.75	0.53	2.57 ^d	0.45	3.06 ^e	0.63	50.87	<0.001

a: kontrol grubununkinden anlamlı derecede farklı

b: kontrol grubununkinden ve kısa süreli tedavi grubunun bazal değerlerinden anlamlı derecede farklı

c: kontrol grubununkinden anlamlı derecede farklı

d: kontrol grubununkinden ve kısa süreli tedavi grubunun bazal değerlerinden anlamlı derecede farklı

e: kontrol grubununkinden anlamlı derecede farklı

Ort: Ortalama

SS:Standart sapma

sd: serbestlik derecesi

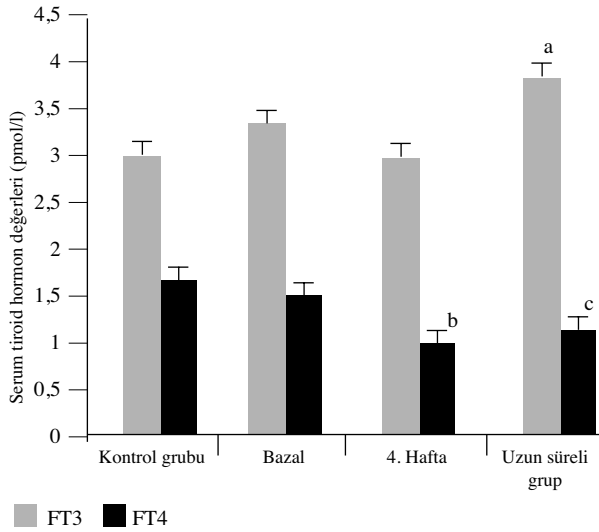
zot sayısı ile tiroid değişkenlerinin hiçbirisi arasında bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Bulgularımız hem kısa süreli (4 hafta), hem de uzun süreli (ortalama 34 hafta) lityum kullanan hastalarda kontrollere göre serbest T4 (FT4) düzeyinde anlamlı bir düşme ve TSH düzeyinde anlamlı bir yükselme olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca uzun süredir lityum kullanan hastalarda serbest T3 (FT3) düzeylerinde belirgin bir artış da gözlenmiştir. Bu bulgular lityum tedavisine bağlı olarak hipotiroidizm ve FT4 konsantrasyonlarında azalma olduğunu bildiren birçok çalışmayla uyumlu görünmektedir (Perrild ve ark. 1990, Lee ve ark. 1992, Lombardi ve ark. 1993, Deodhar ve ark. 1999, Kusalic ve Engelsmann 1999, Johnston ve Eagles 1999). Lityumun tiroid üzerindeki primer etkisinin tiroid hormon sentezi ve salınımını baskılama ve buna kompensatuar olarak gelişen TSH artışı olduğu ileri sürülmektedir (Spaulding ve ark. 1972, Jefferson 1990). Lombardi ve arkadaşları (1993) bipolar hastaları 15-24 ay izledikleri bir çalışmada lityum tedavisinin erken dönemlerinde görülen “subklinik hipotiroidizm”in hastaların çoğunda geçici olduğunu, bir grup hastada ise 24. ayın sonunda da devam ettiğini bildirmişlerdir. Maarbjerg ve arkadaşları da (1987) tedavinin ilk yılında oluşan lityuma bağlı tiroid hormon değişikliklerinin lityum tedavisi sürdürüldüğü halde daha sonraki yıllarda normale dönme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda uzun süreli tedavi

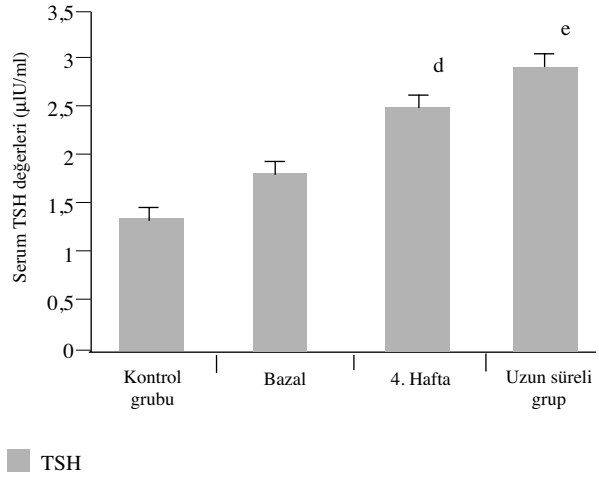
grubundaki hastalarda düşük FT4 ve yüksek TSH bulguları bu bahsedilen çalışmalarla uyumsuz gibi görünmektedir ve lityuma bağlı tiroid disfonksiyonunun geçici olmadığını düşündürmektedir. Endemik guatr bölgelerinde yaşayan ve lityum kullanan hastaların tiroid bezi ile ilişkili anormallikleri gösterme olasılıklarının daha fazla olduğu bildirilmiş olduğu için (Martino ve ark. 1982), çalışmamızda uzun süredir lityum kullanan hastalarda tiroid hormonlarının normal kontrollerden yüksek bulunması belki bizim hastalarımızın endemik guatr bölgesinde (Özbakır ve ark. 1995) yaşıyor olmalarıyla açıklanabilir.

Çalışmada hem kısa süreli tedavi grubunun 4. haftasında, hem de uzun süreli grupta TSH düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğunu gözledik. Bu bulgu, 6 ay ile 6 yıl arasında lityum kullanan bipolar hastaların %45-82'sinde bazal veya tiroidi stimüle edici hormonu salgılatıcı hormon (TRH)'a cevap olarak TSH artışı olduğunu bildiren birçok kesitsel veya uzun dönemli izleme çalışmalarıyla uyumlu bir bulgudur (Piziak ve ark. 1978, Lazarus ve ark. 1981, Lombardi ve ark. 1993, Bochetta ve ark. 1991, Lee ve ark. 2000). Genellikle TSH artışının tiroid hormon salınımı baskılanmasına ikincil bir cevap olduğuna inanılmakta ise de (Spaulding ve ark. 1972, Jefferson 1990), lityumun TSH salınımının negatif geri bildirim (feedback) inhibisyonunda bir azalmaya yol açarak hipotiroidizm oluşturduğunu ileri sürenler de vardır (Hinkle ve ark. 1981). Hem lityumun, hem de TRH'un hücrede cGMP üretimini artırdığı gösterilmiştir, bu da hücre kül-



ŞEKİL 1. Grupların FT3 ve FT4 değerleri

- a: kontrol grubununkinden anlamlı derecede farklı ($p<0.01$)
b: kontrol grubununkinden ve kısa süreli tedavi grubunun bazal değerlerinden anlamlı derecede farklı ($p<0.001$)
c: kontrol grubununkinden anlamlı derecede farklı ($p<0.001$)



ŞEKİL 2. Grupların TSH değerleri

- d: kontrol grubununkinden ve kısa süreli tedavi grubunun bazal değerlerinden anlamlı derecede farklı ($p<0.001$)
e: kontrol grubununkinden anlamlı derecede farklı ($p<0.001$)

türlerinde TRH'un uyardığı fosfoinozitol dönüşüm (turnover) hızını yükseltebilir. Lityum kullanan hastalarda TRH'a TSH cevabının bu yolla artmış olabileceği bildirilmektedir (Jaffer ve ark. 1993). Bu mekanizma bu çalışma ve önceki çalışmalarda bulunan yüksek TSH değerlerinden sorumlu olabilir. Lityuma bağlı TSH değişikliklerinin serum lityum düzeyleri ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar da vardır (Tellian ve Rueda-Vasquez 1993). Fakat biz çalışmamızda böyle bir ilişki bulmadık. Bochetta ve arkadaşları (1991) artmış TSH değerlerinin sıklıkla antitiroid antikorlara sahip olan hastalarda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmamızdaki hastalarda antitiroid antikorlar saptanmadığı halde FT4 değerlerinde düşüş ve TSH değerlerinde artış bulunduğu için, bizim verilerimiz Bochetta ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir.

Çalışmada uzun süreli lityum grubunda FT3 düzeylerinin kontrollere oranla belirgin biçimde artmış olduğu bulundu. Bu sonuçla uyumlu olarak, Deodhar ve arkadaşları (1999) da lityum tedavisi ile T3/T4 oranlarının yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu bulgular lityum karbonatın T4'ü T3'e çeviren deiodinaz enzimini indüklediğini bildiren daha önceki bir çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir (Baumgartner ve ark.

1994). Bu bildiride, yüksek T3 düzeylerinin düşük T4 değerlerinin kompensasyonuna bağlı olabileceği de öne sürülmüştür. Ayrıca, lityum profilaksisi süresince yüksek T3 serum düzeyine sahip olan hastaların düşük T3 düzeyleri olan hastalara kıyasla daha iyi prognoza sahip oldukları da bilinmektedir (Hatterer ve ark. 1988). Çalışmamızda uzun süreli lityum grubundaki hastaların hepsi lityum profilaksisine iyi cevap vermiş olan hastalardı.

Bazı yazarlar lityumun tiroidi baskılayıcı etkisinin, onun tiroid otoimmünitesini tetikleyici özelliğinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (Calabrese ve ark. 1985). Bochetta ve arkadaşları (1991) lityum profilaksisinde olan hastalarda yaklaşık %15 oranında antitiroid antikorlar bulunduğunu ve bu oranın lityum tedavisinin süresi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu önceki çalışmaların aksine hastalarımızın hiçbirinde antitiroid antikorlara (TM ve TT) rastlanmadı. Normal popülasyonda bile tiroid antikor sıklığının %5-15 oranında olduğu bildirildiğine göre (Bochetta ve ark. 1996) bu uyumsuzluk gruplardaki denek sayısının azlığı, hastaların yaşlarının oldukça genç olması veya lityum tedavi süresinin 5 yıldan daha az olması ile açıklanabilir. Ayrıca, lityumun tedavi öncesinde antikor pozitif olan deneklerde antikor titresi artışına neden olduğu da çoğunlukla

kabul edilen bir görüştür (Kleiner ve ark. 1999). Biz uzun süreli tedavi grubundaki hastalarda tedavi öncesinde antikor ölçümü yapmadığımız için, bu konuyu ayrıntılı olarak tartışmamız olanaksızdır. Ancak, hastalarımızda antitiroid antikorlar bulunmadan tiroid hormon değerlerinde değişikliklerin olması, lityumun antitiroid etkisinin tiroid otoimmünitesini tetikleyici etkisinden değil, onun doğrudan tiroid bezi üzerine olan toksik etkisinden kaynaklandığı düşüncesini doğurmaktadır.

Kadınların lityumun yol açtığı tiroid hormonu değişiklikleri bakımından erkeklerden farklı olmadığı şeklindeki bulgumuz lityum alan kadınlarda erkeklere oranla daha çok hipotiroidizm geliştiğini bildiren çalışmaların sonuçları ile uyumlu değildir (Perrild ve ark. 1990, Bochetta ve ark. 1991, 1992, Johnston ve Eagles 1999). Bu uyumsuzluk bizim hasta grubumuzdaki kadın sayısının görece az olmasına bağlı olarak ortaya çıkmış yanlış negatif bir sonuç olabilir veya özellikle tiroid antikorlarına sahip olan kadınlarda hipotiroidizm gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiş olduğu gözönüne alınırsa (Bochetta ve ark.1992), hastalarımızın hiçbirinde antikor pozitifliği olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Lityumun tiroid fonksiyonları üzerine zaman içinde

oluşan etkisini daha iyi incelemek için lityumun yeni başlandığı hastaları uzun süre boyunca izlemek daha uygun olurdu. Ayrıca uzun süreli lityum grubunu oluştururken, önceden yapılan düzenli tiroid incelemesi sırasında hipotiroidizm saptandığı için lityumu kesilenler veya tiroid yerine koyma tedavisi başlananlar çalışmaya alınmadığı için, bu grubun sonuçları bir miktar yanıltıcı olabilir. Fakat buna rağmen çalışma grubumuzdaki tiroid hormonlarının kontrollere göre anlamlı biçimde değişmiş bulunması bulgularımızın önemini artırmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma lityumun tiroid hormon profilini FT4 düzeylerinde azalma, FT3 ve TSH düzeylerinde artmaya yol açarak değiştirdiğini doğrulamaktadır. Bu değişiklikler, uzun süreli lityum tedavisi boyunca devam ediyor gibi görünmektedir. Bulgularımız aynı zamanda lityum kullanan hastalardaki tiroid işlev bozukluğunun cinsiyet, hastalık süresi ve hastalık dönemi sayısı gibi diğer değişkenlerden etkilenmediğini de ortaya koymaktadır. Subklinik tiroid anormalliklerinin bile psikiyatrik sonuçlarının olduğu bildirildiğine göre, lityum alan hastalarda hipotiroidizm riskini azaltmak için düzenli klinik muayene ve laboratuvar testlerinin yapılmasının önemi ortadadır.

KAYNAKLAR

- Baumgartner A, Campos-Barros A, Gaio U ve ark. (1994) Effects of lithium on thyroid hormone metabolism in rat frontal cortex. *Biol Psychiatry*, 36:771-774.
- Bochetta A, Bernardi F, Pedditzi M ve ark. (1991) Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 83:193-198.
- Bochetta A, Bernardi F, Burrai C ve ark. (1992) The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, 86:38-41.
- Bochetta A, Cherchi A, Loviselli A ve ark. (1996) Six-year follow-up of thyroid function during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 94:45-48.
- Bolaris S, Margarity M, Valcana T ve ark. (1995) Effects of LiCl on triiodothyronine (T3) binding to nuclei from rat cerebral hemispheres. *Biol Psychiatry*, 37:106-111.
- Calabrese JR, Gullledge AD, Hahn K ve ark. (1985) Autoimmune thyroiditis in manic-depressive patients treated with lithium. *Am J Psychiatry*, 142: 1318-1321.
- Deodhar SD, Singh B, Pathak CM ve ark. (1999) Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients: a cross-sectional study. *Biol Trace Elem Res*, 67:151-163.

- Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL ve ark. (1999) Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry*, 156:1909-1914.
- Hatterer JA, Kocsis HJ, Stokes PE ve ark. (1988) Thyroid function in patients maintained on lithium. *Psychiatry Res*, 26:249-257.
- Hinkle PM, Perrone MH, Schonbrunn A ve ark. (1981) Mechanism of thyroid hormone inhibition of thyrotropin-releasing hormone action. *Endocrinology*, 108:199-205.
- Jaffer A, Harvey B, Russell VA ve ark. (1993) The stimulatory effect of chronic lithium treatment on basal thyrotropin secretion in rats: in vivo antagonism by methylparaben. *Neurochem Res*, 18:1057-1061.
- Jefferson JW (1990) Lithium: the present and the future. *J Clin Psychiatry*, 51 (Suppl. 8): 4-8.
- Johnston AM, Eagles JM (1999) Lithium-associated clinical hypothyroidism. *Br J Psychiatry*, 175:336-339.
- Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V ve ark. (1999) Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry*, 60: 249-255.
- Kusalic M, Engelsmann F (1999) Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci*, 24:227-233.

Lazarus JH, John R, Bennie EH ve ark. (1981) Lithium therapy and thyroid function: a long-term study. Psychol Med, 11:85-92.

Lee S, Chow CC, Wing YK ve ark. (1992) Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. J Affect Disord, 26:173-178.

Lee S, Chow CC, Wing YK ve ark. (2000) Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy. J Clin Psychopharmacol, 20:204-209.

Lombardi G, Panza N, Biondi B ve ark. (1993) Effects of lithium treatment on hypothalamic-pituitary-thyroid axis: a longitudinal study. J Endocrinol Invest, 16:259-263.

Maarbjerg K, Vestergaard P, Schou M ve ark. (1987) Changes in serum thyroxine (T4) and serum thyroidal stimulating hormone (TSH) during prolonged lithium treatment. Acta Psychiatr Scand, 75:217-221.

Martino E, Placidi GF, Sardano G ve ark. (1982) High incidence of goiter in patients treated with lithium carbonate. Ann Endocrinol (Paris), 43: 269-276.

Özbakır Ö, Doğukan A, Keleştimur F ve ark. (1995) The prevalence of thyroid dysfunction among elderly subjects in an endemic goiter area of central anatolia. Endocrine Journal, 42: 713-716.

Perrild H, Hegedüs L, Baastrup PC ve ark. (1990) Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. Am J Psychiatry, 147:1518-1521.

Piziak V, Sellman J, Othmer E ve ark. (1978) Lithium and hypothyroidism. J Clin Psychiatry, 39:709-711.

Spaulding SW, Burrow GN, Bermudez F ve ark. (1972) The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients. J Clin Endocrinol Metab, 35:905-911.

Tellian FF, Rueda-Vasquez E (1993) Effect of serum lithium levels on thyrotropin levels. South Med J, 86:1182-1183.

ÖZÜR VE DÜZELTME

Türk Psikiyatri Dergisinin 2000; 11(1):17-22 sayfasında “Anoreksiya Nervozada Belirti Şiddetini Yordayıcı Olarak Aile İşlevselliği ve Benlik Saygısı” başlıklı yazıda dizgi yanlışlığı olmuştur. Tablonun düzelmiş hali aşağıdadır. Yanlışlıktan ötürü yazarlardan ve okurlarımızdan özür dileriz.

Yayın Kurulu

TABLO 2. Değişkenlerin Grup Ortalamaları.

Değişkenler	kontrol		Anoreksiya		z	p
	Ort	SS	Ort	SS		
RBSÖB Benliks	,94	1,22	2,71	2,23	-2,136	0,033*
ADÖDTV	1,78	,51	2,16	,73	-1,574	0,110
ADÖDVK	1,78	,32	2,02	,65	-0,348	0,72
ADÖGIG	1,79	,30	2,20	,55	-2,704	0,007**
ADÖGNF	1,57	,47	2,15	,75	-2,318	0,020*
ADÖILT	1,78	,58	2,22	,72	-1,644	0,100
ADÖPRC	1,75	,46	2,14	,67	-1,924	0,054
ADÖROL	1,74	,37	2,13	,54	-1,930	0,053

**p<0.01; *p<0.05

ADÖPRÇ: Problem çözme; ADÖİLT: İletişim

ADÖROL: Roller; ADÖDTV: Duygusal tepki verebilme

ADÖGIG: Gereken ilgiyi gösterme; ADÖDVK: Davranış kontrolü

ADÖGNF: Genel işlevler; RBSÖ Benliks: Benlik saygısı