

PROFLAKTİK AMAÇLI (UZUN SÜRELİ) LİTYUM KULLANIMI SIRASINDA TİROİD BEZİNDE VE FONKSİYONLARINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Z. Emel Kayatekin*, Dr. Gönül Aksüt**
Prof. Dr. M. Orhan Öztürk***
Dr. M. Sağman Kayatekin.****

Özet: Bu çalışmada lityum kullanan 81 hastada tiroid fonksiyonlarındaki değişiklikler gözden geçirilmiştir.

Summary: Lithium has a wide range of effects on thyroid metabolism. In this article, a study on the effects of lithium on thyroid metabolism of 81 patients is reported.

Lityum endokrin sistemin tümünde etkili olabilen bir maddedir. Bu sistem içinde en önemli etkilerine de tiroid fonksiyonları üzerinde gösterir.

Lityumun tiroid üzerine etkilerine ilk kez 1968'de dikkat çekilmiş, sonraki yıllarda bu konu geniş ilgi alanı olmuştur. (1)

Tiroid üzerine olan etki asemptomatik, ancak laboratuvar tetkikleri ile saptanabilecek kadar minimalden, beraberinde hipotiroidizmin de görülebileceği guatra kadar uzanan geniş bir spektrum içinde yer alır.

Uzun süreli lityum kullanan hastalarda tiroid bozukluğu prevalansı kullanılan kritere göre %3 ile %50 arasında değişmektedir. (1, 2, 3, 4)

Bugünkü bilgilerimize göre lityum tiroid metabolizmasının endokrinolojik bakımdan önemli şu kademelerinde etkili olmaktadır:

- Tiroid içine I alımı artırılmakta,
- Tiroidden hormon salınımını azaltılmakta,
- Tirosinin periferel deiodinasyonunu azaltılmaktadır. (4)

Lityum tedavisinin ilk haftalarında artmış TSH'a rağmen tiroid fonksiyonlarında azalma (yani TSH'a cevapsızlık) gözlenmektedir. Tedaviye başladıktan altı hafta sonra ise tiroidin TSH'a cevabı çoğunlukla normale dönmektedir. Ancak bazı hastalarda, özellikle 40 yaşın üstündeki kadınlarda bu normalleşme olmamakta, hastalarda hipotiroidi gelişmektedir. (2,4) Klinik uygulama bakımından hangi hastalarda hipotiroidi ge-

leşebileceğini önceden kestirmek büyük önem taşır. Lityumun neden olduğu hipotiroidide lityum öncesi subklinik tiroid patolojisinin rolü olabileceği öne sürülmüştür. Crowe ve arkadaşları lityum tedavisi sırasında gelişen hipotiroidiyi iki tipe ayırmanın mümkün olduğunu bildirmişlerdir.: (5)

Tip I: Tiroiditis, yüksek antikor titresi ve düşük radyoaktif iyot tutulumu ile karakterize.

Tip II: Tiroid antikor yok, normal veya artmış radyoaktif iyot tutulumu ile karakterize.

Lityum tedavisinin yüksek tiroid antikor titrilerine neden olmadığı bilinmektedir. (3) Ancak tedavi öncesinde subklinik tiroiditi olan hastalarda lityum kullanımının hipotiroidi gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir. Nitekim lityum kullanan ve hipotiroidi gözlenen hastaların büyük bir kısmında antitiroid antikor titresi yüksek bulunmuştur. (3) Bu açıdan, lityum kullanımını öncesinde tiroid antikor titrajı klinik uygulamada pratik önemi yüksek bir tetkik olmaya adaydır.

Lityum tedavisi sırasında nadiren hipertiroidizme de rastlanmıştır. (6,7) Ancak bunda lityumun etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Lityum kesildikten sonra ortaya çıkan Graves ve hipertiroidizm vakaları da yayınlanmıştır. Bu vakalarda da nedensellik ilişkisi kesin olarak saptanamamakla beraber lityumun hipertiroidi belirtilerini maskeleyiği üzerinde durulmaktadır.

Lityum kesildikten sonra ortaya çıkan hipertiroidi vakalarında unutulmaması gereken bir nokta, tablonun maniye benzeyebileceği ve yanlış tanı konup yeniden lityum başlanması halinde ise hipertiroidizm belirtilerinin de maskeleneceğidir. Bu iki antienin ayırıcı tanısında ayrıntılı fizik ve mental muayene yardımcı olabilir.

*Psikiyatri uzmanı

**Hacettepe Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bölümü.

***Hacettepe Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümü,

****Psikiyatri uzmanı, SSBY Bakırköy Hastanesi Başasistanı.

Bu çalışmada uzun süreli lityum kullanan hastalarda gelişen tiroid bezi ve hormon düzeyi değişiklikleri araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Uzun süreli izlenen, lityum kullanan 81 hasta çeşitli parametreler açısından incelenmiştir. (Bu incelemenin bazı sonuçları XXI. Nöro-Psikiyatri kongresinde sunulmuştur.)

Hastaların tüm hastane kayıtları incelenmiş, her hasta ile görüşülmüş, yakınlarından bilgi alınmış, fizik ve laboratuvar incelemeleri yapılmıştır.

T3, T4, TSH düzeyi tayinleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bölümünde yapılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya alınan 81 hastanın 38'i (%47) kadın, 43'ü (%53) erkektir. Hastaların %90'ı majör affektif bozukluk tanısıyla izlenmekte, %10'u ise başka ruhsal bozukluklar nedeniyle lityum kullanmaktadırlar. Hastalar en az altı ay süreyle %60'ı ise iki yılın üzerinde bir süre lityum kullanmışlardır.

Bu çalışmada lityum öncesi tetkikler dikkate alınarak hastaların kendi içlerinde kontrol grubu oluşturmaları planlanmıştır. Bununla beraber büyük bir kısmı lityum öncesinde tiroid açısından yeterince değerlendirilmediğinden bu amaç gerçekleştirilememiştir. Bu nedenle saptanan bozuklukların lityum ile kesin nedensel ilişkisi olduğuna iddia etmek zordur.

Araştırmaya alınan 81 hastadan 21'inde lityum öncesinde tiroid fonksiyon testleri yapılmış, üçünde fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Lityum kullanım süresinde ve/veya araştırmada ise sözü edilen 81 hastanın 17'sinde tiroid patolojisi saptanmıştır.

Lityum öncesinde tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan üç hastadan birinde hipotiroidi (T4 normalin altında, tiroid bezinde iki misli hiperplazi) söz konusudur. Bu hastada lityum kullanım süresinde tiroid fonksiyonları daha da bozulmuş, ekzojen tiroid hormonları verilmeye başlanmıştır. Diğer iki hastada ise lityum öncesinde hiper-

tiroidi saptanmış (T4 normalin üstünde, T3 ve tiroid muayenesi normal sınırlarda) lityum kullanımı ile ise tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlara indiği görülmüştür. Bipolar bozukluk tanısı ile izlenen bu iki hastanın lityum öncesi ruhsal yakınmalarının hipertiroidi ile ilişkisi araştırılmamıştır. Hastalarda lityum kullanım sürecinde relaps görülmemesine rağmen hityumdan yararlandıklarını söylemek için henüz erkendir.

Lityum öncesinde guatr nedeniyle ameliyat geçirdiği bilinen ancak lityum öncesi tiroid tetkikleri yapılmamış bir hastada ise lityum tedavisi süresinde rekürrent guatr gelişmiş (T3, T4 normalin alt sınırlarında, sintigrafide multinodüler guatr görünümü) ve tiroid hormon preparatları başlanmıştır.

Lityum öncesinde tiroid fonksiyon testleri yapılmamış altı hastada lityum kullanırken hipotiroidi ve/veya tiroid hiperplazisi gelişmiş, bu nedenle hormon tedavisi görmüşlerdir. Araştırmada ayrıca dört hastada T3 ve T4 normal sınırlarda bulunmasına rağmen TSH normalin üstü düzeylerde bulunmuştur. (TSH düzeyi lityum öncesinde hiçbir hastada ölçülmemiştir.) T3, T4 normal sınırlarda bulunmuştur.

Araştırmalarda baş hastada da hipertiroidi bulunmuştur. (T3 ve/veya T4 normalin üstünde, TSH normal veya normalin alt sınırlarında) Bu beş hastanın üçünün lityum öncesi tiroid tetkikleri normal sınırlarda olup, ikisi bu açıdan incelenmemiştir. Araştırmada hipertiroidi saptanan beş hastadan üçü bipolar bozukluk tanısıyla izlenmektedir. Biri düzenli lityum kullanmaktadır ve lityum ile tamamen remisyona girmiştir.

Bir diğerinin episod sayı süre ve ağırlığında azalma olmakla beraber arada relapslar görülmektedir. Üçüncü hastanın ise lityum kullanırken ruhsal yakınması olmamasına karşın lityumu kestikten bir ay sonra "manik" olarak nitelenen bir episod ortaya çıkmıştır. Araştırmada hipertiroidi saptanan ve siklotimik bozukluk tanısıyla izlenen bir diğer hastada da lityum kullandığı sürece ruhsal yakınma olmamakta ancak lityumu kestikten bir ay sonra relaps ortaya çıkmaktadır. Araştırmada hipertiroidi saptanan son hasta ise majör ruhsal bozukluk grubu dışında başka bir ruhsal bozukluk nedeniyle lityum kullanmaktadır. Düzenli lityum kullanımına rağmen tamamen remisyona girememiş, episod sayı, süre ve ağırlığında azalma olmasına rağmen intermorbid

* Fisher'in Exact khi kare analizine göre p- 0.0000, p(0.05). Gruplar arası fark önemlidir.

*Araştırmada tiroid patolojisi saptanan 17 hastadan sekizi erkek, dokuzu kadındır. Yaşları da 19-58 arasında değişmekte olup ortalama 38.5 tur.

paranoid düşüncelerde, huzursuzlukta artma gözlenmiştir.

Sözü edilen beş hastanın ruhsal yakınmalarının tiroid patolojisi ile ilişkisi hiç araştırılmamıştır.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Araştırmada lityum kullanım sürecinde tiroid bozukluğu prevalansı %21 olarak bulunmuştur. Lityum öncesi ile karşılaştırıldığında bu oranın hayli yüksek olduğu görülmüştür. Bu da lityumun tiroid patolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir.

Araştırma kapsamına alınan 81 hastadan sekizinde lityum kullanım sürecinde hipotiroidi ve/veya tiroid hiperplazisi gelişmiştir. Dört hastada ise T3, T4 normal sınırlarda bulunmasına rağmen TSH düzeylerinin normalin üstünde olduğu görülmüştür. Bu hastalardan ancak ikisinin lityum öncesi tiroid patolojisi (birinde guatr nedeniyle ameliyat öyküsü, diğerinde hipotiroidi) olduğu bilinmekte, bir hastanın T3, T4 değerlerinin normal sınırlarda olduğu bilinmektedir. Diğer dokuz hastanın lityum öncesi tiroid tetkikleri yapılmamıştır, bu nedenle lityumun tiroid üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu sonuçlardan lityumun sorumlu olduğu düşünülmekle beraber kesin nedensellik ilişkisi kurulamamaktadır.

Lityum öncesinde hipertiroidisi olduğu bilinen iki hastada ise lityum kullanım sürecinde tiroid fonksiyonlarında normale dönme görülmüştür ki bu vakalarda lityumun hipertiroidiyi maskeleyen olması mümkündür. Burada önemli bir nokta bu hastaların lityum öncesi ruhsal yakınmalarının hipertiroidi ile ilişkisinin araştırılmaması oluşudur. Bu nedenle lityum öncesi ruhsal

yakınmaların hipertiroidiye ikincil olabileceği, hastaların primer olarak düşünülen ruhsal bozuklukları açısından değil ancak (lityum ile) hipertiroidinin kontrol altına alınmasıyla remisyona girebilecekleri varsayımı ekarte edilememektedir. Araştırmada beş hestede da hipertiroidi saptanmıştır, ki bu sayı oldukça yüksektir. Ancak bu bulgunun da lityum ile nedensel ilişkisi gösterilememiştir. Bu hastaların da ruhsal yakınmalarının hipertiroidi ile ilişkisi tedavi sürecini değerlendirilmeye muntaç bir konudur.

KAYNAKLAR

- 1) Schoenberg M., Ts'O T.O.T., Meisel A.N. Graves' Disease manifesting after maintenance lithium. The J. of Nerv. and Ment. Disease 167(9): 575-77 1979
- 2) Reisberg B., Gershon S. Side effects associated with lithium therapy. Arch. Gen. Psychiatry 36:879-87 1979
- 3) Pohl R., Berchou R., Gupta B.K. Case report: Lithium induced hypothyroidism and thyrotoxicosis. Biol. Psychiat. 14(5): 835-37 1979
- 4) Transbol I., Christiansen C., Baastrup P.C. Endocrine effects of lithium. 1) Hypothyroidism, its prevalence in long term treated patients. Acta Endocrinologica 87:579-67 1978.
- 5) Crowe M.J., Lloyd G.G., Bloch S., et al. Hypothyroidism in patients treated with lithium. A review and two case reports. Psychol. Med. 3:337 1977.
- 6) Cubitt T. Lithium and thyrotoxicosis. Lancet 1:1247-48 1976.
- 7) Rosser R. Thyrotoxicosis and lithium. Br. J.Psychiat. 128:61-66 1976.