

Lityum ve Tiroid Bozuklukları

*Yrd.Doç.Dr. Lut TAMAM**
*Uzm.Dr. Emel KULAN***
*Prof.Dr. Nurgül ÖZPOYRAZ**

Lityum, son 50 yıldır bipolar bozukluk tedavisi başta olmak üzere siklotimi, yineleyici depresyon, şizoaffektif bozukluk gibi çeşitli ruhsal bozuklukların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan bir duygudurum düzenleyicidir¹⁻⁴. Lityumun tiroid bezi üzerindeki etkileri 1970'li yıllardan bu yana bilinmektedir³⁻⁸. Lityum kullanan olgularda tiroid uyarıcı hormon (Thyroid stimulating hormone-TSH) yanıtında hafif bozukluktan ağır miksödeme kadar değişen yelpazede tiroid bozuklukları görülebileceği klinik ve deneysel çalışmalarda sıkça bildirilmektedir⁹⁻¹². Yapılmış çalışmalarda, lityumun daha sıklıkla subklinik ya da klinik hipotiroidizme yol açtığı belirlenmişse de, seyrek olarak hipertiroidi hatta tirotoksikozis tablosu gelişen olgular da bildirilmektedir¹³⁻¹⁵. Bu yazıda lityum ile tiroid işlevleri arasındaki ilişki gözden geçirilmiştir.

Lityumun Kullanım Alanları

Lityumun yaygın kabul gören kullanım alanları; bipolar bozukluk (akut ve koruyucu tedavi), şizoaffektif bozukluk (akut ve koruyucu tedavi), yineleyici major depresif bozukluk, siklotimi ve dirençli depresyon olarak sıralanabilir. Bunlar dışında diğer bazı psikiyatrik bozukluklarda da kullanımı denemektedir^{4,16}. Lityumun psikiyatrideki kullanım alanları Tablo-I 'de gösterilmiştir. Lityumun, psikiyatri dışında; granülosit yapımını uyardığı için lökopenilerde, küme başağrılarında, kısa süreli tirotoksikozda, herpes simpleks ve seboreik dermatitte yüzeysel uygulama şeklinde kullanımı da denemektedir^{4,16}.

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı-ADANA

**Gaziantep SSK Bölge Hastanesi

Tablo I. Lityumun psikiyatride kullanım alanları ^{4,16,21,22}

Yaygın kabul gören kullanım alanları
Bipolar I bozukluk (manik atak ve koruyucu tedavisinde) Bipolar I bozukluk (depresif atak) Bipolar II bozukluk Siklotimik bozukluk Yineleyici major depresif bozukluk Akut depresyonda etkiyi güçlendirmek için Şizoaffektif bozukluk
Yararlı olduğu düşünülen durumlar
Duygulanım belirtileri bulunan şizofrenik bozukluk İmpulsif agresif davranışla giden durumlar. Döngüsel özellik gösteren paranoid bozukluk
Etkili olduğuna ilişkin yeterince veri bulunmayan , denenebilecek durumlar
Duygulanım belirtileri bulunmayan şizofreni Alkol ve madde kullanım bozuklukları (özellikle dipsomanik durumda) Obsessif-kompulsif bozukluk Posttravmatik stres bozukluğu Premenstruel disforik bozukluk Yeme bozuklukları Kişilik bozuklukları Dürtü kontrol bozuklukları Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu Periyodik katatoni Tardif diskinezi Genel tıbbi durumlara bağlı duygudurum bozuklukları

Lityum, bipolar bozukluğun manik atak tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Lityumun ilk kullanıldığı yıllarda yapılan çalışmalarda saptanan ilaca yanıt oranı % 78 dolayında iken, son yıllarda bu oranın daha az olduğuna dair çalışmaların arttığı görülmektedir^{1,16,17}. Özellikle karma (mikst) atak, hızlı döngülü ataklarda, eşlik eden madde kullanımı ya da organisitenin olduğu durumlarda yanıt azalmaktadır. Lityumun antimanik etkisini antipsikotiklerle karşılaştıran çalışmaları değerlendirilmesinde; bu tür olguların ortalama olarak %89'unda lityum ile tedaviye yanıt verdiği saptanmıştır^{1,4,16-20}. Lityumun

bipolar depresyondaki etkinliği major depresyona göre fazladır. Plasebo kontrollü çalışmalarda bipolar depresyonda yanıt oranı %79 iken, major depresif hastalıkta %36'dır¹⁶. Ancak, bipolar depresyonda çoğu zaman ek bir antidepresana gerek duyulmaktadır. Böyle durumlarda lityumun manik kayma ve hızlı döngü riskini azalttığı da düşünülmektedir¹⁶. Lityumun bipolar bozukluğun koruyucu tedavisindeki yeri de oldukça önemlidir. Atakların sıklığını, şiddetini ve sürelerini azalttığı kanıtlanmıştır. Yaygın kullanımla birlikte yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda lityumun % 79 oranında yinelemeyi önlediği gösterilmiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın %50-60'lara düştüğü görülmektedir¹⁷. Bu durum lityuma yanıt etkileyen faktörlere dikkati çekmiştir. Karma mani, hızlı siklus, ataklar arasında işlevselliğin bozuk oluşu, atak örüntüsünün depresyon-mani-ötimi şeklinde oluşu, eşlik eden madde kullanımı ve kişilik bozukluklarında lityuma yanıt verme oranı düşmektedir^{9,16,17}.

Major depresif bozukluk tedavisinde genel olarak antidepresan ilaçların etkisi kabul edilmektedir. Ancak, tedaviye dirençli durumlarda lityumun tedaviye eklenerek yanıt alındığı, tedaviyi güçlendirici etkisi olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda lityum eklenmesinden sonra 24-48 saat içinde dramatik yanıt çıkabildiği gibi yanıt başlangıcı 1-3 haftaya kadar uzayabilmektedir^{10,16}. Ayrıca yineleyen major depresif bozukluk koruyucu tedavisinde de bipolar bozukluk kadar olmamakla birlikte etkinliğin olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin % 60-70 dolayında olduğu bildirilmektedir^{2-4,10}.

Lityuma Bağlı Gelişen Tiroid Bezi Hastalıkları ve Tiroid İşlev Bozuklukları

Bipolar bozukluk tedavisinde yaygın olarak kullanılan lityum psikotrop ilaçlar içerisinde tiroid işlevlerini en sık etkileyen ajandır. Kullanıma girdikten sonra ilk kez 1971 yılında lityuma bağlı hipotiroidizm bildirilmiştir²³. Daha sonra bu alandaki çalışmalar giderek artmış, klinik ve deneysel alanlarda lityuma bağlı tiroid bozuklukları ayrıntılarıyla incelenmiştir. Lityuma bağlı en sık gelişen durumlar; guatr, subklinik ve klinik hipotiroidizm, nadiren

hipertiroididir^{21,24,25}.

Lityuma bağlı olarak gelişen bu klinik tabloları kısaca şu şekilde tanımlanabilir: Tiroid bezinin TSH etkisi ile normalden büyük boyutlarda olması 'Guatr' olarak tanımlanır. Tiroid işlevleri normal, artmış ya da azalmış olarak bulunabilir. Erken dönemde tiroid işlevlerinde azalma görülse de daha sonra artmış TSH etkisi ile tiroid hormon sentezi artar. Bu etki ile tiroid bezi büyüyerek tiroid hormon düzeylerini normal sınırlar içerisinde tutmaya çalışır^{23,24,26}. Tiroid hormonunun yetersiz üretimine bağlı gelişen klinik tablo ise hipotiroidi olarak tanımlanır²⁷. Guatr klinikte daha çok primer hipotiroidizm ile birlikte görülür. Bu durumda saptanan laboratuvar bulguları; serbest T3 (triiodothyronine), serbest T4 (thyroxine) kan düzeylerinin azalması ve TSH kan düzeyinin artmasıdır. Klinik belirtiler arasında somatik ve nöropsikiyatrik semptomlar önemli bir yer tutar. Subklinik hipotiroidizmde ise; TSH artmasına karşın serbest T4 normal sınırlardadır. Somatik ve nöropsikiyatrik semptomlar daha silik olarak görülür ya da görülmez^{24,26}. Genel popülasyonda subklinik hipotiroidizm görülme olasılığı yaklaşık % 2,5-10,4 arasında, klinik hipotiroidizm görülme olasılığı ise yaklaşık % 0,5-1,8 olarak bilinmektedir²⁶⁻²⁸. Klinik hipotiroidizmde olduğu gibi, subklinik hipotiroidizm de kadınlarda erkeklerden daha sık görülür, yaş ve diyetdeki iyot eksikliği ile sıklığı artar²⁹. Klinik ve subklinik hipotiroidizm belirtilerini yeterince anlamak ve tanımlamak psikiyatrik açıdan önemlidir. Çünkü bu klinik belirtiler yalnızca lityuma bağlı olarak gelişen hipotiroidizmin klinik belirtileri olabileceği gibi birlikte oluşabilecek bir depresyonun da öncü belirtileri olabilir. Bu iki durumu birbirinden ayırmak her zaman kolay olmayabilir. Çünkü subklinik hipotiroidizm varlığı depresif belirtilerin oluşmasına da katkıda bulunabilir²⁴.

Lityum, Guatr ve Hipotiroidizm

Lityumun uzun süre kullanımına bağlı olarak tiroid işlevleri üzerine istenmeyen etkilerin arttığı bilinmektedir. Uzun süreli lityum kullanan olgularda %3,8-51 arasında değişen oranlarda selim, diffuz, toksik olmayan guatr bildirilmektedir^{16,23,28,30-33}. Bu hastaların çoğunda tiroid işlevi normal

düzeylemektedir. Kan TSH düzeyindeki artışa karşın, T3 ve T4 düzeyleri normal sınırlardadır^{26,34}. Bazı olgularda tiroid bezinin büyümesine karşın tiroid hormon sentezi yeterince olmaz, ve sonucunda klinik hipotiroidizm gelişebilir. Bu olgularda, artmış TSH düzeyi ile birlikte T3 ve T4 düzeyleri normalin altındadır. Hafiften ağıra kadar değişen yelpazede klinik hipotiroidizmin belirtileri görülebilir. Lityum kullanan olguların yaklaşık %50'sinde anormal TRH düzeyleri, yaklaşık % 30 'unda ise artmış TSH düzeyleri bulunmuştur^{26,28,35}. Lityum kullanan olgularda en erken 3-5 hafta sonra guatr geliştiğini gösteren çalışmaların yanı sıra 5-20. aylar arasında, en sık da 18. ayda guatr geliştiğini bildiren çalışmalar da vardır^{21,36}. Lityum kullanan olgular ile yapılan çeşitli çalışmalarda klinik hipotiroidizm oranları %0-47 arasında değişkenlik göstermektedir^{13,24}. Orandaki bu genişliğin çalışmaların desen farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tablo II'de bu konuyla ilgili bazı çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo II. Çeşitli çalışmalarda belirlenmiş, lityuma bağlı gelişen hipotiroidizm oranları.

Araştırmacılar	Çalışmaya alınan olgu sayısı	Klinik hipotiroidizm oranı	Subklinik Hipotiroidizm Oranı
Leroy ve ark.(1988) ³⁵	60	%7	%27
Perrild ve ark.(1990) ²⁸	100	%5	%44-50
Bocchetta ve ark.(1991) ³⁰	150	-	%19
Bocchetta ve ark. (1996) ³²	67	%2,8	%39
Valle ve ark.(1999) ²⁹	54	-	% 9,2
Johnston ve ark. (1999) ²⁶	718	%10,4	-
Frye ve ark.(1999) ³⁷	30	%6,9	%31
Lee ve ark. (2000) ²²	50	%2	%50

Bu çalışmalarda, lityum kullanan olgularda, lityuma bağlı klinik ve subklinik hipotiroidizmin görülme olasılığının lityum kullanım süresiyle birlikte arttığı görülmektedir^{22,26,37}. Lityumun tiroid üzerine baskılayıcı etkisi klinik ve subklinik hipotiroidizmi ortaya çıkarmaktadır. Bu bozuklukların tanınması psikiyatrik yönden tedaviye direnç ve ayırıcı tanı açısından önemlidir.

Subklinik hipotiroidide somatik belirtilerden çok nöropsikiyatrik belirtilerin ayırıcı tanısını yapabilmek önemlidir. Pek çok çalışmada letarji, mental yavaşlama, konsantrasyon güçlüğü, bellek kayıpları, depresif duygulanım gibi belirtiler vurgulanmıştır. Özellikle bilişsel işlevleri ilgilendiren bu kayıplar depresyon tablosu ile karışabilir. Depresyonda da benzer bilişsel işlev kayıpları görülmektedir. Psikometrik testlerde bu kayıplar gösterilebilmekte, tiroksin tedavisiyle bu kayıplar düzelebilmektedir^{30,32}.

Subklinik hipotiroidi de görülebilen duygudurum belirtileri, birlikte psikiyatrik hastalığı olan ya da olmayan olgularda depresyon tanısı açısından, önemli tanı sorunlarına yol açmaktadır. Ayrıca klinik ya da subklinik hipotiroidizm depresyon alevlenmelerine ve yinelenmelere neden olabilir^{8,24,26}. Lityum kullanımına bağlı gelişebilecek hipotiroidi bipolar hastalarında görülen depresyon ataklarını da etkileyebilmektedir. Bu hastalar aynı zamanda depresyon tedavisine de direnç gösterebilmektedirler^{8,21,24}. Bipolar bozukluğun hızlı siklus göstermesinde subklinik hipotiroidizmin rolü olduğu, tiroksin tedavisiyle duygudurum düzenleyicilere yanıtın arttığı düşünülmektedir³⁸.

Lityumun Tiroid İşlevlerine Olası Etki Düzenekleri

Lityum tiroid hormon sentezini, T3 ve T4 salınımını, bu hormonların periferde yıkımını, TSH etkisini, tirozinin iyodizasyonunu değişik biçimlerde etkiler. Lityum, tiroid hormon sentezi ve salınımını bir kaç düzenek ile önler^{26,36}. Lityum tiroid işlevlerine hormonal ve hormonal olmayan iyot salınımını azaltarak baskılayıcı etki gösterir, tiroid bezinde tiroglobulin iyodizasyonunu ve tiroid bezinin iyot tutabilmesini azaltır^{1,8,21,30,36,39}. Ayrıca tiroid mikrotübüllerini stabilize ederek tiroid hormon salınımını azaltabilir. Tiroid bezi buna bağlı olarak normalin altında T3 ve T4 üretir. Sonuç olarak da TSH artar. Çoğu hastada bu durumu düzeltmeye çalışan düzenekler yeterlidir. Daha önceden tiroid hastalığı geçirenlerde ya da ailesel yatkınlığı olanlarda, guatr gelişme riski artar^{21,26,27}. Bir diğer düzenek, tiroid bezinde TSH, cAMP üzerinden bezde iyot tutulmasını, tirozinin kademeli olarak tiroid

hormonlarına dönüşmesini sağlar. Lityum, cAMP sistemini bloke ederek TSH etkisini azaltır. Buna bağlı olarak TSH artar^{2,21,40}. Periferde ve sinirlerde, tiroid hormonunun aktif formu olan, T4'ün T3'e dönüşümünü azaltması lityumun tiroid bezlerine olan etkisinin açıklayacak bir diğer mekanizmadır^{2,3,6,9,12}.

Lityuma bağlı tiroid hastalığı gelişmesinde immunolojik faktörlerin önemi sıkça vurgulanmaktadır. Lityuma bağlı tiroid hastalığı gelişmesinde olası düzeneğin otoimmün tiroidit olabileceği düşünülmüştür^{7,30,41,42}. Lityuma bağlı tiroidit gelişmesi, sıklıkla tiroid bezinin lenfositler tarafından ve tiroid bezine karşı gelişen otoantikolar tarafından infiltrasyonu ile karakterizedir. Tiroidit bazı kişilerde belirti göstermezken, diğerlerinde sublinik ya da klinik hipotiroidizme neden olabilir^{26,43,44}. Lityum kullanan olgular ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, lityum kullananlarda tiroid antikorları % 20-40 arasında pozitif olarak bulunmuştur^{31,32,43,45}. Tiroid antikorlarının tedavinin öncesinde pozitif olması ya da tedavi sırasında ortaya çıkması, lityuma bağlı hipotiroidizm gelişiminde otoimmün düzeneklerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Lityum alan olguların periferik kanlarında supresor/sitotoksik T hücre oranında belirgin bir azalma bulunmuştur⁴⁵. Bu azalma, özellikle tiroid antikorları pozitif olanlarda belirgindir. Bu durum, lityuma bağlı olarak interlökin-2'nin uyarıldığı, buna bağlı olarak supresor T hücrelerinin inhibe olduğu, bu inhibisyonun ardından Ig A-G,M salınımını arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır^{26,41}.

Bocchetta ve ark. lityumla tedavi edilen 150 olgu ile yaptıkları çalışmada, tiroid antikorları pozitif olan olguların % 53'ünde, tiroid antikorları negatif olan olguların %13'ünde sublinik hipotiroidizm geliştiğini gözlemişlerdir. Bu sonuç, lityuma bağlı tiroid işlev bozukluğunda, otoimmün mekanizmaların önemli olabileceğini düşündürmektedir³⁰.

Lityuma bağlı tiroid işlev bozukluğu gelişiminde immünolojik faktörlerin rolü kesinlik kazanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda; lityuma bağlı hipotiroidizm görülen olgulardaki tiroid antikor pozitifliğinin, genel popülasyondaki tiroid antikor pozitifliğine göre anlamlı derecede yüksek olmadığı saptanmıştır^{31,35}.

Hassman ve ark., lityum verilen farelerde lityum verilmeyen farelere göre tiroid antikorlarının daha yüksek değerlerde olduğunu, ancak, lityuma bağlı hipotiroidizm gelişen farelerin hepsinde tiroid antikorlarının yüksek olmadığını belirlemişlerdir⁴¹. Diğer yandan duygudurum bozukluğunda, özellikle hızlı döngülü bipolar bozuklukta daha sık olmak üzere, otoimmün tiroidit sıklığını lityumdan bağımsız olarak yüksek bulan çalışmalar da vardır^{46,47}. Bu görüş, lityum kullanan ve duygudurum bozukluğu tanısı konmuş olgularda tiroid antikorlarının pozitif olabileceğini düşündürmektedir³. İn-vivo çalışmalarda, lityumun TSH'ın cAMP uyarıcı etkisini azaltarak etki gösterdiğini, tiroid antikorları oluşumunda direkt etkisi olmadığını göstermişlerdir^{48,49}. Lityuma bağlı tiroid işlev bozukluğu patogenezinin tamamen açıklayacak tek bir mekanizma olmadığı, bir çok farklı mekanizmanın etkileşmesinin sonucu olarak bu tabloya neden olabileceği düşünülmektedir.

Lityuma Bağlı Gelişen Tiroid Bezi Hastalıklarının Etkileyen Faktörler

Lityuma bağlı tiroid bezi hastalığı gelişmesinde etkili olduğu düşünülen olası faktörler Tablo III 'de gösterilmiştir^{13,23,28,30,43}.

Lityuma bağlı tiroid hastalığı gelişmesinde, lityum kullanmadan önceki tiroid bezi hastalığı, en önemli predispozan faktördür^{6,21}. Lityuma bağlı guatr gelişme yatkınlığını belirlemede, tedaviden önceki tiroid antikorlarının pozitif olması ya da tedavi sırasında ortaya çıkmasının, guatr gelişimine etkisi hala tartışmalıdır. Tedavi öncesinde tiroid antikorları yüksek olanlarda, lityuma bağlı hipotiroidizm görülme olasılığının arttığı belirlenmiş, ancak lityumun tek başına otoimmün tiroidite neden olduğu gösterilememiştir. Buna karşın, bazı çalışmalarda tiroid otoantikor üretimini arttırdığı saptanmıştır^{7,25,48}. Kusalic ve arkadaşları⁵⁰, lityum tedavisi alan 100 olguyu içeren çalışmalarında ailede tiroid hastalık öyküsü olanlarda, ailede tiroid hastalık öyküsü olmayanlara göre daha yüksek oranda tiroid hastalığı görüldüğünü gözlemişlerdir. Bu bulgu, ailede tiroid hastalık öyküsünün lityuma bağlı tiroid hastalığı gelişmesi için daha yüksek risk taşıdığını göstermektedir. Yapılan bir çok çalışmada da

bu bulgu desteklenmiştir^{50,51}. Endemik guatrın sık görüldüğü bölgelerde lityuma bağlı tiroid işlev bozukluğunun daha sık görüldüğü bir çok çalışmada saptanmıştır⁵⁰. Yapılan pek çok çalışmada, lityuma bağlı tiroid işlev bozukluğunun kadınlarda daha sık görüldüğünü desteklemektedir^{13,26,30}. Lee ve arkadaşları³¹ yaptıkları çalışmada, cinsiyetin, guatr gelişiminde etkisi olmadığını saptamışlardır.

Tablo III. Lityuma bağlı tiroid bezi hastalıklarının gelişimini etkileyen olası faktörler.

Lityum kullanmadan önce tiroid bezi hastalığının olması
Ailede tiroid bezi hastalık öyküsünün bulunması
İleri yaş
Kadın olmak
Lityum kullanma süresinin fazla olması
Sigara kullanma
Endemik guatrın sık görüldüğü bölgeden gelmek
Birlikte karbamazepin kullanımı

Wilson ve arkadaşları 40 lityum kullanan olguyu, 40 sağlıklı kontrolle karşılaştırdıkları çalışmada, serum lityum düzeyi ile guatr gelişimi ve tiroid antikoları arasında belirgin bir ilişki saptamamışlardır⁴⁵. Bir çok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir^{42,43,48}. Bazı çalışmalarda^{13,42,45}, lityum kullanma süresi ve guatr gelişimi açısından pozitif ilişki bulunmasına karşın, Lee ve arkadaşları³¹ lityum kullanma süresi ile guatr gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Bir çok çalışmada, lityuma ek ilaç olarak nöroleptik, benzodiazepin ve antidepresan kullanımı ile antitiroid antikor görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır^{6,23,30}. Ancak lityum ile birlikte karbamazepin kullanıldığında, tiroid bezine olan yan etkilerde artış olduğu saptanmıştır⁶.

Sigara içen olgularda sigara içmeyenlere göre tiroid volümünde belirgin artış olduğu bildirilmektedir. Bu etkinin sigarada bulunan ve guatrojenik etkiye sahip tiyosiyana bağlı olduğu düşünülmektedir^{28,30-32}. Yaş artışı ile lityuma bağlı guatr gelişmesi arasında pozitif bir ilişki bulan çalışmalara karşın,

bazılarında yaş artışı ile ilişki bulunmamıştır^{26,30}.

Sonuç olarak, yapılan bir çok çalışmada, lityuma bağlı tiroid işlev bozukluğu gelişiminde endemik guatrın sık görüldüğü bölgeden gelmiş olmak, ailede guatr öyküsünün olması, sigara içimi arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ek ilaç kullanımı, lityum düzeyi ile ilişkinin bulunmadığı ortak olarak saptanan bir sonuç olmasına karşın, lityum tedavisinin süresi, yaş, cinsiyet ile ilişkiye ait birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir^{13,16,21,23,28}.

Lityum ve Hipertiroidi (tirotoksikozis) Arasındaki İlişki

Lityumun genel olarak guatrojenik etkisinin bilinmesine karşın, bazı hastalarda nadir de olsa hipertiroidizm gelişebildiği gösterilmiştir^{7,21,52,53}. Lityum ile hipertiroidizmin ilişkisi henüz net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bazı hastalarda, lityum kesilmesi ya da dozun azaltılması ile hipertiroidizm gelişebildiği gözlenmiştir^{14,21,51,54}.

Tirotoksikozis ile hipertiroidi şu biçimde tanımlanabilir; Tirotoksikoz dokulara gereğinden fazla aktif tiroid hormonu salınımı sonucu oluşan aşırı metabolik durum olarak tanımlanır. Aşırı hormon salınımı tiroid bezinin aşırı çalışması sonucu oluşuyorsa bu durum hipertiroidi olarak bilinir²⁷. Tirotoksikoz olgularının % 90'ında neden, primer diffuz toksik hiperplazi (Graves Hastalığı), toksik multinodular guatr ve toksik adenomdur^{23,27}. Tirotoksikozda başlıca klinik semptomlar, menstruasyon değişiklikleri, sinirlilik, ellerde ince tremorlar, aşırı terleme ve deride sıcaklık artışı, ısıya tahammülsüzlük, artmış iştaha rağmen kilo kaybı ve kuvvet kaybıdır. Nefes darlığı, çarpıntı da görülebilir. Laboratuvar incelemelerinde T3 ve T4'ün kan düzeyleri artmış, TSH'nin ise azalmış olarak bulunur^{23,27}.

Shimizu ve arkadaşlarının²⁵ yayınladıkları lityuma bağlı hipertiroidi gelişen 2 olguda, tiroid antikorları pozitif olarak bulunmuştur. Her iki olguda da, histolojik olarak tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon, foliküler atrofi, ve orta derecede stromal fibrozis bulunmuştur. Bu bulgularda hipertiroidinin otoimmün tiroidite bağlı olabileceğini düşündüren bulgulardır²⁵. Bugüne kadar literatürde lityuma bağlı hipertiroidi geliştiği gözlenen 100 kadar olgu

bildirilmiştir⁵⁵.

T4 düzeyi böbreklerde tübül işlevlerini etkileyerek lityum atılımını değiştirebilir. Bu nedenle hipertiroidiye bağlı lityum toksisitesi gelişebilir. Lityuma bağlı hipertiroidi nadir görülmesine karşın lityum toksisitesi gelişen olgularda hipertiroidinin ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır²⁹. Tirotoksikozda diğer ilaçların kontrendike ya da yararsız olduğu olgularda lityum tedaviye eklenerek ötiroid durumun oluşturulduğu olgular da bulunmaktadır^{21,56}.

Lityuma Bağlı Gelişen Tiroid Bezi Hastalıklarında İzlem

Lityuma bağlı gelişen tiroid bezi hastalıkları çoğunlukla hormon replasman tedavisi eklendikten sonra lityumun kesilmesine gerek olmadan kontrol altına alınabilir. Zorunlu durumlarda lityum kesilerek başka bir duygudurum düzenleyici ile tedavi sürdürülebilir. Tiroid işlev bozukluğu, sıklıkla lityumun kesilmesiyle birlikte düzelir. Lityum kullanımına başlamadan önce, hastaların ailesel ve daha önceki tiroid hastalık öyküsü sorgulanmalı, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile mevcut tiroid hastalığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Serbest T3 ve T4, TSH, tiroid antikor düzeyleri ve tiroid volümleri tedavinin başlangıcında ölçülmeli, lityum tedavisi boyunca 6 ayda bir bu tetkikler yinelenmelidir^{1,2,3,4,9}.

Hastalarda klinik hipotiroidi, tiroid bezinde büyüme ya da TSH düzeyinde artma görülürse lityumu kesmek yerine, lityuma ek olarak tiroid hormon tedavisi gerekir^{1,6,9}. Klinik hipotiroidizm semptomları olmamasına karşın, bazı klinisyenler TSH düzeyi yüksek olan hastalarda da subklinik hipotiroidizm görülme olasılığı nedeniyle, tiroid replasman tedavisi önermektedirler. Tiroid replasman tedavisine karşın, olgularda klinik tiroid volumunda azalma, tiroid işlevleride ve hipotiroidizm belirtilerinde düzelme görülmez ise, lityum kesilerek yerine başka bir duygudurum düzenleyiciye geçilmesi gerekebilir¹⁶. Lityuma bağlı gelişen hipertiroidizmin de sıklıkla lityum kesilmesi ile düzeldiği görülmektedir.

Lityum kullanımı sırasında tiroid işlevlerinin etkilendiğini gösteren ilk uyarıcı TSH düzeyindeki artıştır. Bu durumu izlerken;

1. Eğer serum TSH düzeyi 5-10 mÜ/lt arasında ve hastada klinik hipotroidi belirtileri yoksa; TSH ayda bir yinelenir, yükselme olup olmadığı izlenir. Subklinik hipotroidi olasılığına karşı tiroid hormonu verilebilir.

2. TSH 5-10 mÜ/lt arasında ve hastada klinik hipotroidi belirtileri varsa; tedaviye T4 eklenir. Başlangıç yakınmaları bilişsel işlevleri değerlendiren testlerle belirlenir ve izlenir. Bu durum bipolar hastada ise ve birlikte öznel depresif belirtiler varsa öncelikli olarak lityuma T4 eklenerek hasta antidepresanın manik kayma riskinden korunmuş olur. 6-12 haftalık T4 tedavisine karşın düzelme olmazsa antidepresan başlanır.

3. TSH 10mÜ/lt üzerinde ise tedaviye T4 mutlaka eklenmelidir. T4 T3'e göre daha kararlı bir hormon salınımına neden olduğu için tercih edilmektedir. 25-50 mg/g başlanıp haftada bir 25 mg arttırılır. 50-100mg/g genellikle yeterlidir¹⁶.

Sonuç

Lityum günümüzde bipolar bozukluğun koruyucu tedavisinde uzun yıllar, bazen ömür boyu kullanılması gereken bir psikofarmakoterapötik ajandır. Bu nedenle yıllar boyu süren kullanım sonucu ortaya çıkan bu istenmeyen tiroid işlevleri ile ilgili etkilerin düzenli ve sürekli olarak izlenmesi ve denetlenmesi gerekmektedir. Özellikle ileri yaşta, kadın, ailede tiroid hastalık öyküsü bulunan, tedavinin başlangıcında tiroid antikor pozitifliği bulunan olgular özen gösterilerek izlenmelidir. Ortaya çıkan yan etkiler içinde hipotiroidinin nöropsikiyatrik belirtileri ruhsal bozukluklarla karışarak tanı sorunlarına yol açabilir. Ayrıca tiroid işlevleri bozuklukları nöroendokrin düzeneklerle ruhsal bozukluğu alevlendirmeye, yinelemelerde sıklaşmaya, tedaviye dirence neden olabilir. Bu nedenlerle, lityuma bağlı tiroid işlevlerindeki bozukluk yalnızca bir ilacın istenmeyen etkileri olarak değil, tanı ve tedavide önemli sorunlar doğuran bir neden olarak ele alınmalı, üzerinde durulmalı ve izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Bernstein J G. Drug Therapy in Psychiatry. 3rd Ed., Massachusetts: Aimes Mirror Company, 1995: 195.
2. Tuğlular I. Psikiyatride İlaç Kullanımı.1. Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1991: 257.
3. Yüksel N Y, Köroğlu E. Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji. 1. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1991: 160.
4. Vahip S. Duygudurum Düzenleyicileri: Lityum, Karbamazepin, Valproat., Güleç C., Köroğlu E., Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt 2, 1.Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998: 995.
5. Jacobson JL, Jacobson MA. Mood-stabilizing Agents, In Jacobson J. L Ed., Psychiatric Secrets. 1.Ed., Canada: Times Mirror Professional Publishing, 1996: 277.
6. Yüksel N. Psikofarmakoloji, 1.Bası, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 179.
7. Fernandez B A. Autoimmune thyrotoxicosis during lithium therapy in a patient with manic-depressive illness. Am J Med 1995;99: 575.
8. Honig A, Arts BMG, Ponds RHWM ve ark. Lithium induced cognitive side-effets in bipolar disorder: a qulitative anaysis and implications for daily practice. Int Clin Psychopharmacol 1999;14:167.
9. Öztürk O. Ruh sağlığı ve Bozuklukları. 7. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997:471.
10. Yazıcı O. İki Uçlu Duygudurum Bozuklukları ve Diğer Duygudurum Bozuklukları, Güleç C, Köroğlu E, Psikiyatri Temel Kitabı .Cilt 1, 1.Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997: 429.
11. Gelenberg JA, Hopkins SH, Delgada LP. Mood Stabilizers, Psychiatry., Tasman A, Kay J, Lieberman AJ, Volume 2, 9thEdition, Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1997: 1586.
12. Birsöz S,Turgay A. Psikiyatride İlaç Tedavisi. 1. Baskı, Ankara: Medikomat, 1994: 153-166.
13. Kirov G. Thyroid disorders in lithum-treated patients. J Affect Disord 1998;50:33.
14. Persad E, Forbath N, Merskey H. Hyperthyroidism after treatment with lithium. Can J Psychiatry 1993;38:599.
15. Chow CC, LeeS, Shek CC ve ark. Lithium-associated transient thyrotoxicosis in 4 chinese woman with autoimmune thyroiditis. Aust N Z J Psychiatry 1993;27:246.
16. Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Volume 2, 7th Edition., Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000.

17. Uluşahin A. Koruyucu sağaltımda öngörücü değişikliklere sahip miyiz ?. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 2000;8(2):23.
18. George H. Treatment of bulimia with lithium. *Am J Psychiatry* 1984;141:1260.
19. Baştürk M, Eşel E, Özcan Y ve ark. Bipolar affektif bozukluğu olan hastalarda uzun dönem lityum kullanımının prolaktin seviyeleri üzerine etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998;8(4): 241.
20. Vahip I. İki uçlu duygudurum bozukluğunda lityum sağaltımına uyum. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997; 8(3): 190.
21. Saygılı R, Bayraktar E. Lityum Ansiklopedisi. 1.Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlar, 1988.
22. Lee S, Chow CC , Wing YK ve ark. Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:204.
23. Deodhar SD, Sing B, Pathak MC ve ark. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients. *Biol Trace Element Res* 1998;67:151.
24. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V ve ark. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment *J Clin Psychiatry* 1999;60: 294.
25. Shimizu M, Hirokawa M, Manabe T ve ark. Lithium associated autoimmune thyroiditis. *J Clin Pathol* 1997;50:172.
26. Johnston MA, Eagles MJ. Lithium-associated clinical hypothyroidism. *Br J Psychiatry* 1999;175:336.
27. Bhandari S. Lithium-induced hypothyroidism. *Br J Psychiatry* 2000;176:95.
28. Perrild H, Hegedus L, Baastrup PC ve ark. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:1518.
29. Valle J, Ayuso-Gutierrez J L, Abril A ve ark. Evaluation of thyroid function in lithium-naive bipolar patients. *Eur Psychiatry* 1999;14:341.
30. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M ve ark. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83: 193.
31. Lee S, Chow CC, Wing KY ve ark. Thyroid abnormalities during chronic lithium treatment in Hong Kong Chinese: a controlled study. *J Affect Disord* 1992;26:173.

32. Bocchetta A, Cherchi A, Loviselli A ve ark. Six-years follow-up of thyroid function during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:45.
33. Loviselli A, Bocchetta A, Mossa P ve ark. Value of thyroid echography in the long-term follow-up of lithium-treated patients. *Neuropsychobiology* 1997;36: 37.
34. Kallner G, Peterson U. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years. *Acta Pscyhiatr Scand* 1995; 91:48.
35. Leroy M C, Villeneuve A, Lajeunesse C. Lithium, thyroid function and antithyroid antibodies. *Biol Psychiatry* 1988;12: 483.
36. Berens SC, Bernstein RS, Robbins J ve ark. Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 1970;49:1357.
37. Frye A M, Kirk D, Denicoff K ve ark. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:1909.
38. Kupka WR, Hillegers WA, Breunis N ve ark. Immunological aspects of bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2000;12:86.
39. Numata T, Abe H, Terao T ve ark. Possible involvement of hypothyroidism as a cause of lithium-induced sinus node dysfunction. *Pace* 1999;22:954.
40. Friedman E, Wang YH, Levinson D ve ark. Altered platelet protein kinase c activity in bipolar affective disorder, manic episode. *Biol Pscyhiatry* 1993;33:520.
41. Hassman AR, Lazarus HJ, Dieguez C ve ark. The influence of lithium chloride on experimental autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 1985; 61:49.
42. Deniker P, Eyquem A, Bernheim R ve ark. Thyroid autoantibody levels during lithium therapy. *Neuropsychobiology* 1978; 4:270.
43. Lazarus HJ, McGregor MA, Ludgate M ve ark. Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune status in manic depressive patients:A prospective Study. *J Affect Disord* 1986;11:155.
44. Myers D H, West TET. Hormone Systems, In:Johnson N. F. Ed., *Depression and Mania Modern Lithium Therapy*. 2nd Edition., Oxford, 1988 :220.
45. Wilson R, McKillop HJ, Crocket GT ve ark. The effect of lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 1991; 34:357.
46. Yüksel N. Hızlı sikluslu bipolar bozukluklar. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 1999;2(3): 167.

47. Hagherty JJ, Silva SG, Marquardt M ve ark. Prevalence of antithyroid antibody in mood disorder. *Depress Anxiety* 1997; 5(2): 91.
48. Rapaport HM, Schmit EM, Risinger R ve ark. The effects of prolonged lithium exposure on the immune system of normal control subjects : Serial serum soluble interleukin-2 receptor and antithyroid antibody measurements. *Biol Psychiatry* 1994;35:761.
49. Arora CR, Meltzer YH. Lithium and serotonin uptake by platelets . *Br J Psychiatry* 1980;137:369.
50. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:227.
51. Yamagishi S, Yokoyama-ohta M. A Case of lithium-associated hyperthyroidism. *Postgrad Med* 1999;75(881):188.
52. Tamer N. Tiroid hastalıkları. Kadayıfçı A, Karasalan Y. İç Hastalıkları El Kitabı.1. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998:246.
53. Fernandez B A. Autoimmune thyrotoxicosis during lithium therapy in a patient with manic-depressive illness. *Am J Med* 1995;99:575.
54. Sirota DK, Cobin RH, Futterweit W ve ark. Hyperthyroidism in patient treated with lithium: report of nine case. *Mt Sinai J Med* 1992; 59(1):79-81.
55. Saoudl JL, Kezachian B, Frychet P. Lithium therapy and hyperthyroidism: disease caused or facilitated by lithium ? review of the literature apropos of a case of hyperthyroidism precede by transient hypothyroidism. *Ann Endocrinol* 1994;54(5):353.
56. Lazarus HJ, Richards RA, Addison MG ve ark. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet* 1974; 16:1160.

Yazışma Adresi:

Dr. Lut TAMAM
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı
01330 Balcalı/ ADANA
Tlf: 322- 3386060 /3247
Fax: 322 -3386505
E-mail: Ltamam@mail.cu.edu.tr