

## بررسی اثرات مزمن لیتیوم بر بافت و هورمون های مترشحه تیروئید و تیروتروپین در موش صحرائی ماده

فرزانه فاخری<sup>۱\*</sup>، داوود سهرابی<sup>۲</sup>، هانیه مرادی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup>زیست شناسی سلولی مولکولی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد زنجان، زنجان، ایران؛  
<sup>۲</sup>گروه بافت شناسی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران؛ <sup>۳</sup>پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۱/۷ تاریخ پذیرش: ۹۲/۹/۲۳

### چکیده:

**زمینه و هدف:** لیتیوم عنصری از خانواده فلزات قلیائی است که در ترکیبات دارویی به کار رفته و در درمان اختلالات روانی، کم کاری تیروئید و افسردگی کاربرد دارد. این مطالعه به منظور تعیین اثرات مزمن لیتیوم بر بافت تیروئید و هورمون های مترشحه آن و همچنین تیروتروپین در موش صحرائی ماده انجام شد. روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۸ موش های صحرائی ماده نژاد Wistar مورد آزمایش قرار گرفتند. برای هر گروه به صورت تصادفی ۸ عدد موش صحرائی ماده با سه بار تکرار در نظر گرفته شد. به گروه تجربی به مدت ۴۰ روز، یک روز در میان مقدار ۱۸۰ mg/kg وزن بدن کربنات لیتیوم محلول در آب مقطر، به صورت داخل صفاقی (I.P) در ساعت ۸ صبح تزریق می شد و به گروه کنترل به همان نسبت آب مقطر تزریق شد. در پایان ۴۰ روز، موش ها تحت بیهوشی قرار گرفتند و خونگیری از بطن چپ به عمل آمد. پس از خونگیری، غده تیروئید از بدن خارج گردید و پس از انجام معاینات تشریحی، در محلول فرمالین ۱۰٪ عمل فیکساسیون انجام گرفت. سنجش هورمونی سرم خون، به کمک روش رادیوایمنواسی انجام شد. ساختار غده تیروئید به کمک میکروسکوپ نوری، بررسی شد.

**یافته ها:** بر اساس نتایج پس از تزریق کاهش قابل توجهی در وزن تیروئید گروه تجربی نسبت به گروه شاهد به دست آمد ( $P=0/02$ ). همچنین کاهش هورمون تیروتروپین (TSH) در گروه تجربی نسبت به گروه شاهد معنی دار بود ( $P=0/003$ ). این در حالی بود که هورمون های تیروکسین (T4) و تری یدوتیرونین (T3) در گروه تجربی نسبت به گروه شاهد افزایش معنی داری داشتند ( $P=0/001$ ).

**نتیجه گیری:** با توجه به اثرات پایدار لیتیوم بر وزن تیروئید و سطوح سرمی TSH، T3 و T4 تجویز محتاطانه تر این نوع از داروها توسط پزشکان ضرورت دارد. همچنین بهتر است قبل از شروع دوره درمان، بیماران را از احتمال ایجاد مشکلات تیروئیدی آگاه نمود.

**واژه های کلیدی:** کربنات لیتیوم، غده تیروئید، هورمون های تیروئیدی، تیروتروپین، موش صحرائی ماده.

### مقدمه:

عنوان دارو، پرمصرف ترین ترکیب آن کربنات لیتیوم ( $Li_2CO_3$ ) می باشد که در درمان اختلالات دوقطبی، مانیا، سایکوز و افسردگی مازور به کار می رود. این دارو تقریباً به طور کامل از طریق سیستم گوارشی جذب شده و به راحتی توانایی عبور از سد خونی جفتی را داشته، به طوری که غلظت سرمی آن در مادر و جنین یکسان می گردد. همچنین لیتیوم در شیر مادر نیز ترشح شده و میزان

لیتیوم عنصری از خانواده فلزات قلیائی است که به صورت آزاد در محیط یافت نمی شود ولی از طریق بعضی غذاها، آب های معدنی و سبزیجات وارد بدن می گردد. میزان دریافت آن روزانه در حدود ۲ میلی گرم می باشد (۱). از ترکیبات این فلز در صنایع خودروسازی، باطری سازی، جوشکاری، لحیم کاری و سرامیک سازی استفاده زیادی می شود (۲). هم اکنون به

شدند. در هر گروه تعداد ۸ سر موش ماده و با توجه به سه بار تکرار بودن آزمایشات، در هر گروه تعداد ۲۴ موش مورد بررسی قرار گرفت. درجه حرارت اتاق حیوانات بین ۲۲-۲۰ درجه سانتیگراد تنظیم و رطوبتی معادل ۷۵-۵۰ درصد برای آن ها فراهم شده بود. نور گرچه از طریق پنجره تأمین می شد؛ اما از یک لامپ فلوروسنت نیز به صورت ۱۲ ساعت روشن و ۱۲ ساعت خاموش استفاده می شد. مواد غذایی و آب به صورت طبیعی در اختیار حیوانات قرار می گرفت.

با توجه به LD<sub>50</sub> کربنات لیتیوم که در منابع مختلف مواد غذایی و دارویی جهان ثبت شده است (۵) و در رت، ۵۲۵mg/kg می باشد، تقریباً یک سوم مقدار آن، یعنی ۱۸۰mg/kg برای این بررسی انتخاب شد. به گروه تجربی ۱۸۰mg/kg وزن بدن کربنات لیتیوم محلول در آب مقطر، به مدت ۴۰ روز (یک روز در میان) با سرنگ انسولین ساعت هشت صبح تزریق می شد. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نمی کرد. در پایان روز چهارم، با رعایت کلیه مسایل اخلاقی، موش ها را به وسیله اتر کمپانی مرک آلمان بیهوش کرده و پس از اطمینان از بیهوشی کامل، حیوانات را کشته و خونگیری از بطن چپ انجام شد. سپس به کمک سانتریفوژ، سرم خون به دقت جدا شد و تا زمان سنجش هورمونی در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. پس از خونگیری، غده تیروئید از بدن خارج گردید و پس از معاینات تشریحی در محلول فرمالین ۱۰٪ عمل فیکساسیون انجام گرفت. سپس مراحل رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین اجرا شد. از بافت تیروئید هر موش ۱۰ نمونه لام تهیه شد. روش تهیه برش های بافتی، به ترتیب شامل مراحل فیکساسیون، آبگیری، الکل گیری و شفاف سازی، آغشتگی با پارافین (Impregnation)، قالب گیری (Embedding) و برش میکروتومی است. همچنین برای انجام رنگ آمیزی هماتوکسیلین

آن در شیر نصف غلظت سرمی مادر گزارش شده است (۳). مطالعات نشان داد، افرادی که داروهای حاوی کربنات لیتیوم را در طولانی مدت دریافت کرده اند دچار اختلالاتی مانند گواتر، کم کاری تیروئید، میگزدم همراه با کاهش T3 و T4 و همچنین کاهش باز جذب ید (I-131) می شوند (۵،۴). از لیتیوم برای درمان اختلال خلقی دوقطبی و سایر اختلالات روانی نیز استفاده می شود. این ترکیب می تواند اثرات داروهای ضد افسردگی را تقویت کند (۶). در تعدادی از بیماران، پس از مصرف داروهای حاوی کربنات لیتیوم، غده تیروئید بزرگ می شود و در تعداد کمتری نیز علائم هیپوتیروئیدی گزارش شده است. پرنوشی و پر ادراری، طی درمان با لیتیوم به طور شایعی بروز می کند؛ اما این حالت ها برگشت پذیر می باشند. لیتیوم همچنین می تواند باعث ایجاد دیابت بی مزه نفروژنیک شود (۶). مقالات بسیاری در مورد اختلالات کلیوی در مصرف طولانی مدت لیتیوم منتشر شده است. این اختلالات شامل نفریت بینابینی مزمن و گلوومرولوپاتی همراه با سندرم نفروتیک می باشند (۴-۶). مواردی از کاهش پالایش گلوومرولی در اثر مصرف لیتیوم نیز گزارش شده است. ادم یکی از عوارض شایع درمان با لیتیوم بوده و ممکن است با اثر نسبی لیتیوم روی احتباس سدیم در بدن مرتبط باشد (۷). هدف کلی این طرح تعیین اثرات لیتیوم با دوزهای دارویی، بر هورمون های تیروئیدی و تیروتروپین و همچنین بافت تیروئید در موش صحرایی ماده بالغ بوده است.

### روش بررسی:

در این تحقیق که به روش تجربی انجام شد، موش های صحرایی ماده با سن ۱۵-۱۲ هفته انتخاب و در اتاق حیوانات دانشگاه آزاد زنجان، به صورت تصادفی به دو گروه شاهد و تجربی تقسیم

میانگین ها به کمک آزمون t مستقل انجام شد، مرز استنتاج آماری  $P \leq 0.05$  برای بررسی اختلاف میانگین ها بوده است.

### یافته ها:

بر اساس نتایج میانگین وزن تیروئید در گروه شاهد به طور معنی داری بیشتر از گروه تجربی بود ( $P=0.02$ ). همچنین در بررسی تغییرات میانگین وزن بدن رت ها قبل و بعد از تزریق تفاوت معنی داری مشاهده نگردید (جدول شماره ۱).

اٹوزین (H-E)، مراحل پارافین زدایی، آبدھی، رنگ آمیزی با همتوکسیلین، رنگ آمیزی افتراقی با اٹوزین، آبگیری (dehydration) و مونتاژ توسط الائتان به ترتیب انجام شد. برای تصادفی بودن بررسی ها، از هر گروه ۱۰ لام میکروسکوپی انتخاب شد.

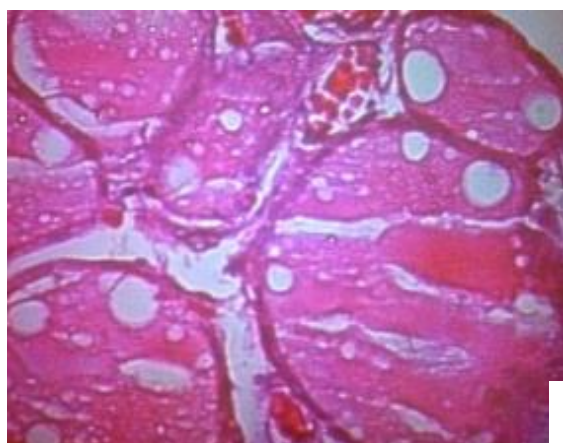
میزان هورمون نمونه های سرمی با استفاده از روش رادیوایمنوآسی (RIA) در دمای اتاق به کمک کیت هورمونی Elecsy 2010 (شرکت Roche، کشور آلمان) اندازه گیری شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS و مقایسه

**جدول شماره ۱: میانگین متغیرهای مورد مطالعه (وزن تیروئید و وزن بدن رت ها) در دو گروه شاهد و تجربی**

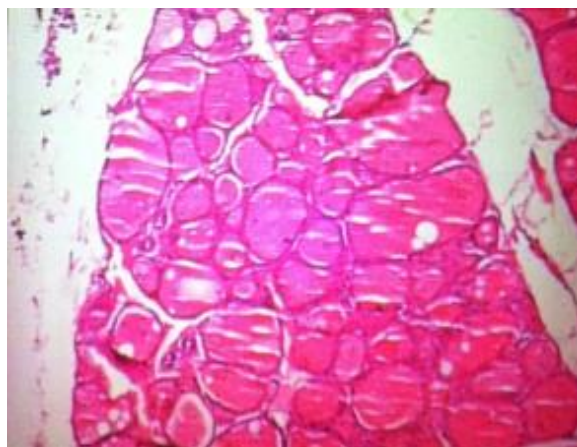
P	گروه شاهد (n=24)	گروه تجربی (n=24)	گروه
			متغیرها
0.02	22/11 ± 2/28	17/95 ± 2/22	وزن تیروئید (g)
0.97	308/07 ± 21/01	308/44 ± 17/54	وزن رت ها قبل از مطالعه (g)
0.47	330/89 ± 19/04	312/07 ± 15/36	وزن رت ها بعد از مطالعه (g)

یافته است. سلول های فولیکولی از حالت مکعبی به صورت سنگفرشی درآمده و حباب های فراوانی در داخل آن ها دیده می شد. بافت همبند نیز کاهش چشمگیری را نشان داد (تصویر شماره ۱).  
نتایج سنجش هورمونی TSH در نمونه های سرمی افزایش معنی داری را در گروه تجربی نسبت به گروه شاهد نشان داد ( $P=0.003$ ).  
سنجش سرمی هورمون T4 و T3 کاهش معنی داری را در گروه تجربی نسبت به گروه شاهد نشان داد ( $P=0.001$ ).

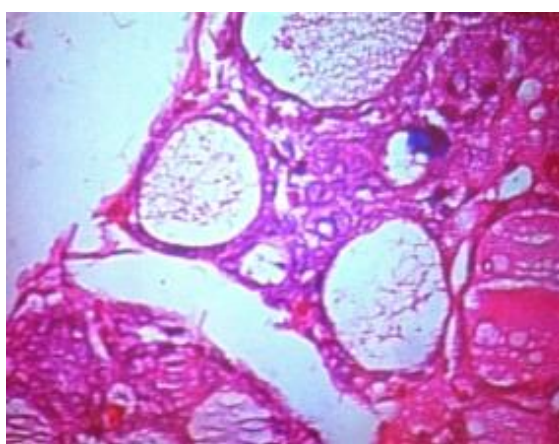
در بررسی تعدادی از لام های میکروسکوپی گروه شاهد، که به صورت تصادفی انتخاب شده بود، سلول های فولیکولی به صورت مکعبی ساده مشاهده شد. همچنین ماده کلونیدی داخل آن و فضای بین فولیکول ها و همچنین سلول های پارافولیکولر در بافت تیروئید به صورت طبیعی قابل مشاهده بود. بررسی مقاطع بافتی گروه تجربی نشان داد اندازه ی بسیاری از فولیکول ها دچار کاهش شده و میکروفولیکول تشکیل شده است. همچنین مقدار کلونید به طرز محسوسی کاهش



ب



الف



ج

**تصویر شماره ۱: اثر کربنات لیتیوم روی بافت تیروئید با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسین و اتوزین**

الف: فتومیکروگراف از تیروئید گروه شاهد: فولیکول ها مملو از ماده کلونیدی بوده و سلول های فولیکولی به صورت مکعبی ساده هستند (بزرگنمایی ۱۰X). ب: فتومیکروگراف بخش میانی تیروئید در گروه تجربی که نشان دهنده ی کاهش سطح اپی تلایوم فولیکول ها است. اکثر فولیکول ها نیز فاقد ماده کلونیدی هستند (بزرگنمایی ۱۰X)؛ ج: فتومیکروگراف از چند فولیکول تیروئید در گروه تجربی. فولیکول های وسیعی در شکل دیده می شوند که توسط سلول های پهن مفروش گشته اند، حفره هایی که در محیط فولیکول ها دیده می شوند، نشان دهنده ادامه جذب کلونید است (بزرگنمایی ۴۰X).

**جدول شماره ۲: اثر کربنات لیتیوم روی هورمون های تیروئیدی و تیروتروپین**

P	گروه شاهد	گروه تجربی	گروه
			متغیرها
۰/۰۰۳	۲۹/۹۲±۷/۷۴	۴۳/۳۰±۷/۴۷	تیروتروپین (TSH)
۰/۰۰۱	۷۸/۱۷±۷/۳۵	۵۶/۴۸±۱۲/۵۷	تیروکسین (T4)
۰/۰۰۱	۴۹/۷۹±۵/۰۶	۳۷/۹۱±۶/۱۲	تری یدوتیرونین (T3)

داده ها به صورت "انحراف معیار±میانگین" و بر حسب  $\mu\text{u/dl}$  می باشد.

## بحث:

در این مطالعه، تزریق کربنات لیتیوم با دوز ۱۸۰ mg/kg به مدت ۴۰ روز (یک روز در میان) باعث کاهش معنی دار هورمون T3 و T4 در گروه تجربی ( $P=0/001$ ) و افزایش هورمون TSH در گروه تجربی ( $P=0/003$ ) شد.

مشابه نتایج به دست آمده از پژوهش ما، در تحقیق انجام شده توسط EL Feki و همکاران در سال ۲۰۰۶، لیتیوم با دوز بالا بر روی موش نابالغ موجب کاهش هورمون های T3 و T4 گردید (۷) و Szalat و همکاران در بررسی که در سال ۲۰۰۸ روی هیپوتیروئیدی ناشی از مصرف لیتیوم انجام دادند، گزارش کردند که لیتیوم با دو مکانیسم مشخص، باعث بروز هیپوتیروئیدیسم می شود: (۱) تشدید پرکاری زمینه ای پاراتیروئید (۲) بیماری مولتی گلندولار (۸). در مطالعه ای که Talwar و همکارانش در سال ۲۰۰۸ روی بزرگی تیروئید ناشی از مصرف زبانی لیتیوم انجام داده اند، گزارش نمودند، لیتیوم عامل مهار عملکرد تیروئید می باشد و منجر به بروز هیپوتیروئیدیسم کلینیکال و گواتر می شود. همچنین لیتیوم می تواند باعث افزایش سطح آنتی بادی های ضد تیروئیدی و مهار جذب ید در تیروئید، یددار شدن تیروزین و آزاد شدن هورمون های تیروئیدی شود. همچنین لیتیوم باعث افزایش سطح TSH حین درمان شده و در ۱/۶ مورد، باعث پیشرفت هیپوتیروئیدیسم می شود (۹). در تجربه کنونی نیز لیتیوم باعث کاهش معنی دار سطوح T3 و T4 و افزایش TSH و ایجاد هیپوتیروئیدیسم شده است که با یافته های محققین فوق همخوانی دارد. در تحقیقات ارائه شده توسط Broberg و همکاران در سال ۲۰۱۱ که بر روی اثر لیتیوم موجود در آب آشامیدنی بر روی عملکرد تیروئید انجام دادند، گزارش شد لیتیوم موجود در آب آشامیدنی و سایر منابع محیطی، ممکن است عملکرد تیروئید را تحت تأثیر قرار دهد. این تحقیق نشان داد مصرف مزمن لیتیوم اثر مستقیم بر TSH و اثر غیر مستقیم بر T4 دارد و

همچنین می تواند موجب بروز هیپوتیروئیدیسم شود (۱۰). در مطالعه ما نیز سطح سرمی T4 همانند این مطالعه، کاهش و سطح سرمی TSH افزایش یافت. در بررسی Chakrabarti در سال ۲۰۱۱ روی بیماران با اختلالات دوقطبی و بررسی عملکرد تیروئید، نشان داده شد که لیتیوم با مکانیسم های مختلفی منجر به تیروتوکسیکوز در بیماران دو قطبی تحت درمان با لیتیوم می شود. همچنین درمان با لیتیوم در بیماران دوقطبی عامل پیشرفت بروز هیپوتیروئیدیسم است. میزان هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و گواتر و افزایش تیترا آنتی بادی های تیروئیدی در بیماران تحت درمان با لیتیوم نسبت به جمعیت عادی و غیر مبتلا به اختلال دوقطبی، افزایش چشمگیری را نشان داده و موجب مهار ترشح هورمون های تیروئیدی می شود (۱۱). در مطالعه Akindahunsi و همکاران که در سال ۱۹۹۸ انجام شد مشخص شد که لیتیوم، آزاد شدن هورمون های تیروئیدی را مهار می کند (۱۲) و در نتیجه این ترکیب جزء داروهای گواتروژنیک محسوب می شود (۱۳). در تحقیقات انجام شده توسط Neiri و همکاران در سال ۲۰۰۹ اثر کربنات لیتیوم را به صورت خوراکی در دو گروه با دوزهای کم و زیاد بر روی موش ها بررسی کرده اند و گزارش داده شد، کربنات لیتیوم با دوز کم اثری بر روی هورمون های تیروئیدی ندارد ولی با دوز بیشتر موجب کاهش هورمون های تیروئیدی می شود (۱۴). نتیجه مطالعه مذکور با مطالعه ما یکسان نیست زیرا در مطالعه ما اثرات لیتیوم با دوز کم بررسی شده که باعث کاهش هورمون های تیروئیدی و افزایش تیروتروپین و ایجاد هیپوتیروئیدیسم شده است. Bocchetta و همکاران در سال ۲۰۰۷ گزارش کردند، ارتباط معنی داری بین مصرف لیتیوم و هایپوتیروئیدیسم به خصوص در حضور آنتی بادی های تیروئید، وجود دارد (۱۵)؛ اما در این بررسی لیتیوم باعث ایجاد هیپوتیروئیدی در رت های ماده بالغ شد. تفاوت در نتایج به دست آمده از دو مطالعه

میکروسکوپ الکترونی انجام گیرد. با توجه به مطالعات محدود در زمینه اثرات مزمن کربنات لیتیوم بر تیروئید، پیشنهاد می شود اثرات این دارو در مصرف طولانی مدت آن بررسی گردد. بهتر است پزشکان بیماران را در هنگام استفاده از این دسته داروها، به کمک تست های تیروئیدی بررسی نموده و در مدت زمان مصرف دارو تست ها به صورت ماهانه تکرار شوند. همچنین بهتر است قبل از شروع دوره درمان، بیماران را از احتمال ایجاد مشکلات تیروئیدی آگاه نمود.

### نتیجه گیری:

نتایج به دست آمده نشان داد لیتیوم بر روی وزن و سطح سرمی T3 و T4 تیروئید موش ها تأثیر چشمگیری دارد. علاوه بر این، لیتیوم اثرات قابل توجهی بر سطح سرمی TSH نیز دارد. از این رو از پزشکان و داروسازان انتظار می رود در تجویز داروهای لیتیوم دار بسیار محتاط باشند.

### تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان و دانشکده پزشکی جهت مساعدت در انجام این طرح تشکر و قدردانی می شود.

می تواند به علت تفاوت در نوع مطالعه (مطالعه ما Experimental و مطالعه فوق الذکر از نوع Cross-sectional بوده است)، و همینطور تفاوت در طول دوره مصرف لیتیوم باشد. در تحقیقات انجام شده توسط Frankenfeld و همکاران که روی تیروئید و فعالیت تیروکسین '۵-د آیودیناز هیپوفیز و ترشح تیروتروپین در موش های صحرایی درمان شده با لیتیوم در سال ۲۰۰۲ انجام دادند، گزارش کردند که درمان طولانی مدت با لیتیوم باعث افزایش مختصر در محتوای TSH هیپوفیز می شود؛ اما تغییری در TSH سرم گزارش نشد؛ اما افزایش چشمگیری در فعالیت آنزیم تیروکسین '۵-د آیودیناز مشاهده شد. مطالعات حاضر برای اولین بار نشان می دهند که درمان طولانی مدت با لیتیوم می تواند به طور مستقیم یا غیر مستقیم باعث افزایش تبدیل T4 به T3 شود (۱۶). در مطالعه ما میزان TSH سرم افزایش یافت که این تفاوت در نتایج به دست آمده می تواند به علت تفاوت در طریقه مصرف لیتیوم در مطالعه، منطقه جغرافیایی انجام دو مطالعه و یا تفاوت در مدت زمان مصرف لیتیوم در دو مطالعه باشد.

با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه توصیه می شود بررسی های تکمیلی بر روی تغییرات مورفولوژیک فولیکول های تیروئید با استفاده از

### منابع:

1. Alda M. Pharmacokinetics of lithium response in bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 1991 Mar; 24(2): 139-40.
2. Hill EJ, Woehrling EK, Prince M, Coleman MD. Differentiating human NT2/D1 neurospheres as a versatile in vitro 3D model system for developmental neurotoxicity testing. Toxicology 2008 Jul; 249(2-3): 243-50.
3. Oszukowska L, Knapska - kucharska M, Makarewicz J, Lewinski A. The influence of thiamazole, lithium carbonate, or prednisone administration on the efficacy of radioiodine treatment (131I) in hyperthyroid patients. Endokrynol Pol. 2010 Jan-Feb; 61(1): 56-61.
4. Ramasubbu R. Thyroid hormone treatment for lithium-induced thyroid dysfunction in mood disorder. J Psychiatry Neurosci. 2003 Mar; 28(2): 134.
5. Dodd S, Berk M. The safety of medications for the treatment of bipolar disorder during pregnancy and the puerperium. Curr Drug Saf. 2006; 1(1): 25-33.
6. Nokhbatolfighahai M, Parivar K. Teratogenic effect of lithium carbonate in early development of BALB/c mouse. Anat Rec. 2008; 291(9): 1088-96.

7. El Feki A, Croute F, Vincent C, Allagui MS, Hfaiedh N. Changes in growth rate and thyroid and sex-hormones blood levels in rats under subchronic lithium treatment. *Hum Exp Toxicol*. 2006 May; 25(5): 243-50.
8. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009 Feb; 160(2): 317-23.
9. Talwar N, Mohan S, Ravi B, Andley M, Kumar A. Lithium-induced enlargement of a lingual thyroid. *Singapore Med J*. 2008 Mar; 49(3): 254-5.
10. Broberg K, Concha G, Engström K, Vahter M. Lithium in drinking water and thyroid function. *Environ Health Perspect*. 2011; 119(6): 827-30.
11. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res*. 2011; 2011: 306-67.
12. Akindahunsi AA, Grissom FE, Afolabi OA, Oke OL. Parameters of thyroid function in the endemic goitre of Akungba and Oke-Agbe villages of Akoko area of southwestern Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. 1998; 27(3-4): 239-42.
13. Ahsan T, Banu Z, Jabeen R, Farooq MU. Clinical spectrum and various forms of thyrotoxicosis in endocrine clinic of Jinnah Postgraduate Medical Centre. *J Pak Med Assoc*. 2013 Mar; 63(3): 354-7.
14. Neiri R, Allagui M, Vincent C, Murat JC, Croute F, El Feki A. The effects of subchronic lithium administration in male Wistar mice on some biochemical parameters. *Hum Exp Toxicol* 2009 Oct; 28(10): 641-6.
15. Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F, Loviselli A. Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Endocrinol Invest*. 2007 May; 30(5): 363-6.
16. Frankenfeld TGP, Corrêa da Costa VM, Ortiga-Carvalho TM, Santos RMM, Carvalho DP, Rosenthal D, et al. Thyroid and pituitary thyroxine-5-deiodinase activity and thyrotrophin secretion in lithium-treated rats. *J Endocrinol*. 2002 Aug; 174(2): 331-4.

## **Evaluation of lithium chronic effects on thyroid tissues and its secreted hormones in female rats**

Fakheri F<sup>1\*</sup>, Sohrabi D<sup>2</sup>, Moradi H<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Cell and Molecular Biology, Young Researchers and Elite Club, Islamic Azad University, Zanzan Branch, Zanzan, I.R. Iran; <sup>2</sup>Histology and Embryology Dept., Zanzan University of Medical Sciences, I.R. Iran; <sup>3</sup>General Physician, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, I.R. Iran

Received: 26/Jan/2013 Accepted: 14/Dec/2013

**Background and aims:** Lithium is an alkali metal element which has used in pharmaceutical compounds against diseases of psychopathy disorders, hypothyroidism and depression. This study was aimed to evaluate lithium chronic effects on thyroid tissues and its secreted hormones in female rats.

**Methods:** In this experimental study, 48 female mature rats (Wistar race), were examined. Rats were divided in two random groups; each group had three subgroups in 8 rats. Lithium carbonate solution was injected to the experimental group, intraperitoneally every other day at 8 in the morning with the dosage of 180 mg/kg bodyweight of lithium carbonate saluted distilled water in during 40 days using insulin syringe, whereas the control group just injected distilled water. After 40 days, the rats were anesthetized and blood samples were taken from the left ventricle. Then, the thyroid gland was removed and after anatomical examination it was fixed in 10% formalin. Level of hormones in serum was evaluated by radioimmunoassay (RIA). The structure of the thyroid gland was examined by light microscopy.

**Results:** According to the results, there was a significant decrease in the thyroid weight of the experimental group (P=0.02), and thyrotropin (TSH) level decrease in the experimental group was significant as well (P=0.003). The level of thyroxine (T), T3 and T4 had a significant increase in the experimental group compared to control group (P=0.001).

**Conclusion:** Regarding to the results, lithium carbonate has substantial effect on thyroid gland weight and on the serum levels of TSH, T3 and T4. Physicians should utilize this kind of medicine cautiously. Also it is recommended to warn patient about possibility of thyroïdical disorder before treatment.

**Keywords:** Female rats, Lithium carbonate, Thyroid gland, Thyroid hormones, Thyrotropin.

**Cite this article as:** Fakheri F, Sohrabi D, Moradi H. Evaluation of lithium chronic effects on thyroid tissues and its secreted hormones in female rats. J Shahrekord Univ Med Sci. 2014; 16(3): 53-60.

---

**\*Corresponding author:**

Young Researchers and Elite Club, Zanzan Branch, Islamic Azad University, Zanzan, I.R. Iran.  
Tel: 00982433153318, E-mail: fakheri@iasbs.ac.ir