

# Yaşam boyu tiroid

Dr. Taylan Kabalak

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

## Fetal dönem - yeni doğan

Post natal erken dönemde tiroid hormonu, yeni doğanın yaşamında çok önemlidir. Hele çok soğuk bir ortama doğmuşsa bu çok daha ağırlık kazanır.

Tiroidektomi yapılmış, yenidoğan kuzularda perirenal BAT, BAT UCP içeriği kontrollara oranla daha düşük bulunmuştur, dolayısıyla bunlar yeterli ısı üretemektedirler(1).

Gebeliğin geç dönemlerinde glucosinolate verilerek hipotiroid yapılmış domuz fetuslarında tiroid hormon mitokondrial aktivitesindeki düşüklük sonucu, intrauterin yaşam ve doğumu takiben 48 saat devam eden doku oksidatif kapasite düşüklüğü bulunmuştur. (2)

Yeni doğanda soğuğa karşı oluşan termogenez, alınan enerji ile değişmektedir. Soğukta tutulan yeni doğan domuz yavruları düşük ve yüksek doz sütle beslendiklerinde, yüksek doz sütle beslenenlerin kanlarında adrenalin noradrenalininden daha düşük, T3 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. (3)

Normal doğan ve sezeryanla doğan domuzlar soğuk ve normal ısıda tutulduklarında, normal ısıda doğanlarda önemli farklar saptanmazken, soğuk ortamda doğanlarda sezeryan doğumunda BAT termogenezinin artmadığı, buna karşın serum tiroid hormon yüksekliği ve titremeli termogenezele ısı oluşturulabildiği gösterilmiştir. Yeni doğanın BAT kaynaklı termogenezinde vaginal doğum, belkide bunun sağladığı bebeğe stres, önemli avantaj sağlamaktadır. (4)

Kuzularda postnatal erken ve geç olmak üzere iki adet post natal termogenetik artış zirvesi görülür. Erken termogeneze sine, plazma sempatioadrenal aktivite artma ve BAT sitoplazmasında T3 zirvesi ve yine BAT' da DI-II artmasına eşlik eder. Daha sonraki ikinci termogenetik pik, doğumdan 3-4 gün sonra görülür, bu tüm dokularda T3' ün nükleer reseptörlere bağlanmasına bağlı olarak gerçekleşir. BAT 'ta ise maksimal bağlanma ilk gün görülür, doğumu takiben 11. güne kadar giderek azalır. Sonra 30 güne doğru tekrar artar. (5)

İntrauterin tiroidektomize edilen kuzularda, doğumu takiben noradrenalin salgısındaki artmaya rağmen termogenezi artıramadıkları görülmüştür (6)

Yeni doğan bir bebeğin, hayata gözünü açtığında 2

önemli sorunu vardır; Bir, soluk alabilmek , iki, düşük ortam ısısına uyum sağlayabilmek. 37 C de yaşayan bir bebeğin doğumu hemen takiben 15-25 C arasındaki sıcaklığa uyum sağlaması için buna hazırlıklı doğması gerekir. Bunun içinde üç temel ögeye, yeterli yakıt, ısı sisitemi ve bunu ateşleyen mekanizmaya tam olarak sahip ve hazır doğması gerekir. Isı oluşumunun temel yakıtı serbest yağ asitleridir. Bebek son trimestr de önemli yağ depolar. Esasta metabolizması buna çok yatkındır. Diabetik annelerde tosuncuk doğumu bebeğin ne denli kolay glukozu yağa çevirebildiğinin bir göstergesidir. Hayata atıldığının ilk günlerinde bebek bu bol yakıt deposu ile doğar. Nitekim beslenemesede günlerce bu yakıt bebeğe yetebilir. İkinci hazır olması gereken öge yanma odalarıdır. Bu da kahverengi yağ dokusudur. Kemirgenlerde oldukça bol olan bu özelleşmiş yağ hücreleri, insanda da doğal olarak bulunmaktadır. Yeni doğan bu özel dokuya daha bol sahipken yaş ilerledikçe bunların miktarı süratle azalır. Yaşlılarda son derece az bulunur. Bu dokunun özelliği , bol sempatik sinir ağı, bol beta-3 adrenoreseptör ve süratli kan akımı olan ayrıcalıklı bir sinuzoidal damar sistemine sahip olmasıdır. Ancak kahvrenge yağ dokusunda ısı oluşabilmesi için üçüncü temel unsur norepinefrin uyarısı ve tiroid hormonu yeterince varlığı, yani T3 dür. Bilindiği gibi , T4 esas hormon olmayıp, esas hormon olan T3 için bir ön-molekül ve depo maddesi konumundadır. Sitoplazmada depolanır hücre kendi isteği ve gereksinimi doğrultusunda bu T4 den T3 elde eder. Bunun için de hücre deiyodinaz enzimlerini kullanır. Deiyodinazlar 3 tiptir (7,8,9,10,11).

Tip-I, TipII, TipIII deiyodinaz, bunların etki yerleri, etki tercihleri organ ve dokularda dağılma oranları oldukça farklılık gösterir. Tip-I ve Tip-II deiyodinazlar T4'ü, T3'e, buna karşın Tip-III deiyodinaz T4 'ü, etkisiz bir T3 şekli olan rT3 ( reverse T3) dönüştürürler. Tip-I ve tip-II deiyodinazlar kapasite ve etkileşim sürati bakımından farklılıklar gösterir.

İntrauterin yaşamda ilk planda aciliyet gerektiren iki organ kalp ve beyindir. Beyin ve kalp her ikisi içinde T4 den T3 dönüşümüne deiyodinaz-II gerekmektedir. Bu sebeble deiyodinaz-II en erken, intrauterin devreye giren enzimler arasındadır. Beyin ve kalbin gelişmesi ve fonksiyonunda bu çok önemlidir. Kahverengi yağ dokusunun da doğumu hemen takip eden saniyelerde

ısı oluşturabilmesi için bu enzime yeterince sahip olması gerekmektedir. Kahverengi yağ dokusunda ani ve yüksek miktarda ısı oluşması, kahverengi yağ dokusu sitoplazmasında flaş miktarda T3 oluşması ile sağlanır. Bu da ancak, bu enzime yeterince sahip olmakla sağlanır. Tabiatıyla T3 oluşabilmesi için yeterince T4 de olmalıdır. Tiroid dokusu (atiroidi) doğanların doğumu takiben ortam ısısına uyum sağlayamadıklarından öldükleri gösterilmiştir (10,11).

### Adolesan dönem

Guvatr sıklığı, 11-18 yaş arasında , America ve Japonya'da % 1-3 bildirilmiştir. Kızlarda daha sıktır. Dünya sağlık teşkilatı lateral lobların baş parmağın terminal falanksı geçmesi halinde guvatr kabul edilebileceğini ifade etmektedir. Diffüz veya MNG olur. Adolesan dönemde fizyolojik tiroid büyümesi geçmişde dile getirilmiştide, teyid eden yeterince veri yoktur (12).

Tiroid hormon yetersizliğinde pubertenin tam olarak gerçekleşemediği bilinmektedir. Bu tabiatıyla hormonun yetersizlik derecesiyle de ilgili bir durumdur. Tiroid hormonu metabolik

etkileri ağırlıklı bir hormondur. Adolesan çağ, büyümenin, doğal olarak metabolizmanın zirve yaptığı dönemlerden birisidir. Bu dönemde tiroid fonksiyonunun da bu artmış metabolizmaya uyum yaptığı bir çok araştırmada gösterilmiştir. Önemli olan bunun nasıl olduğudur. Bu direkt bir etkimidir. Yani bu metabolik uyum, hipotalamusun değerlendirmesi sonucu daha fazla TRH salgılamasına ilişkin bir uyarlamamıdır veya dolaylı bir etkileşimdir, sorusu akla gelebilir. Dolaylı etiler olarak, doku düzeyinde daha fazla T4 harcanması, tiroid dokusu düzeyinde büyüme hormonunun etkisi ve kızlarda artmış E2 düzeyi sayılabilir. Bilindiği gibi akromegalilerde guvatr olur (13). Tiroid hücre membranında büyüme hormonu ve IGF reseptörleri bulunmaktadır. Akromegali sonucu artmış doku büyümesinin gerektirdiği tiroid hormon fazlalığı bu yolla karşılanır. Pubertede de belki bu mekanizma işlemektedir. Nitekim pubertede tiroid hormon turnover'i artmaktadır. Ayrıca tartışmalı olmakla beraber, genelde tiroid volümünün de arttığı kabul edilmektedir. Tiroid volümünün kızlarda erkeklerden fazla artışı sex hormonlarının etkisini çağrıştırmaktadır(14). Bu konu ile ilgili araştırmalarda çelişen sonuçlara rağmen çoğunluk etkiyi doğrulamaktadır. Tiroid hücrelerinde E2 ve progesteron reseptörleri gösterilmiştir (15). E2 nin tiroid hücrelerinde proliferatif etkisi doğrultusunda klinik diğer deliller de gösterilebilir; Meme kanserli hastalarda tiroid nodül oranının genel ortalamasının üzerinde olduğunu doğrulayan çalışmalar mevcuttur, hatta kadınlarda tiroid kanser oranının erkeklerden fazla olmasında E2 nin etkisi tartışılmaktadır (16,17)

### Gebelik

Gebelik boyunca tiroid hormon parametrelerinde önemli değişimler olmaktadır. Bunların aktif bir regülasyon mu veya gebeliğin sonucu mu olduğu açık değildir. Fetus 24. haftaya kadar, özellikle ilk 10 hafta annenin tiroid hormon düzeyine muhtaçtır. Esasda bu gereksinim çok minimaldir. Ancak fetusun başlangıç gereksinimi ve differansiasyonu için gereklidir. Nitekim ağır hipotiroidik kadınlarda abortus olmasa bile bebekte malformasyon oranı yüksek olmaktadır. Hipotalamunun gebelikte ilişkin uyumda tiroid üzerine etkisi ağırlıklı görülmemektedir. Burada da tabiat bebeğe öncelik vermiş, temel kontrolü feta-plasental ünite bırakmıştır. Akla şu gelebilir anne hipotalamo-hipofizer ünitenin hiçmi etkisi yoktur , elbette vardır. Fizyolojik koşullarda pek az; Ancak patolojik koşullarda daha ağırlık kazanmaktadır. Belirgin hipotiroidisi olan bir kadında TSH yükselmesi hipotalamo-hipofizer regülasyonun bir örneğidir.

Plasenta bilindiği gibi multipotent bir endokrin organ gibidir. Bir çok hormon salgılar, buna TRH dahildir. Ancak tiroid bağlamında feto-plasental ünite ilişkin etkide, korionik gonadotropinlerin ( CG) etkisi ağırlıktadır. Buna karşın plasental TRH nin katkısı ağırlıklı görülmemektedir; Anne plazma TSH düzeyi ilk trimesterde baskılıdır, bunda plasental gonadotropinler etkindir. Gebelikte anne- tiroid aks farklı şekillerde etkilenir. Etkileyen değişikliklerle ilgili olarak : plasentada aşırı tiroid hormon parçalanması, tiroid hormon turnoveri ve dağılma volümünde artma , idrarla aşırı iyod kaybından söz edilebilir. Bunlar sonucu gebelerde tiroid hormon gereksinimi artar Yapılan araştırmalar özellikle hipotiroidilerde tiroid hormon replasman dozunun , gebelikte % 25 -30 oranında artırılması gereğini belirlemiştir. İlk trimesterde anne serum CG düzeyi ile anne TSH düzeyi arasında negatif bir korrelasyon vardır. Hatta bu dönemdeki anne plazma CG grafiği, TSH grafiğinin ayna hayali gibidir. Anne plazma FT4 ve TT4 düzeyi, CG düzeyi ile paralellik gösterir. Diğer bir deyişle fizyolojik olarak annede fizyolojik ve hafif bir hipertiroidi gelişir. Bu iki amacı güdebilir: gebelik sebebiyle artmış anne metabolizmasına uyum sağlamak ve bebeğin ihtiyacı çok az da olsa tiroid hormonunu sağlamak, garanti etmek.(18 )

Plasenta tiroid açısından anne ile bebek arasında bir bariyer oluşturur. Plasenta, bir çok moleküllü seçici olarak ve kontrollu şekilde utero-plasental-anne bölgesinden plasenta-fetal bölgeye transfer eder. Bu, her yönüyle tümüyle açıklığa kavuşmamıştır. Basit diffüzyon, moleküler benzerlik, plasentanın sentez ettiği moleküllere karışma, aktif transport sistemleri ile geçişler söz konusudur. Aktif geçişde transport proteinleri genelde önemlidir. T3 ve T4 de bu yolla geçebilir. 4F2hc ve LAT1 tranporter proteinleri tiroid hormon ve bazı amino asitlerin transportunda önemli bulunmuştur.

Fetal tiroid hormon regülasyonunda plasenta özellikle gebeliğin ilk yarısında beyin durumundadır. İkinci yarıda da devam eder ancak giderek ağırlığı azalır. Buna ilaveten fetus-plasenta-fetus döngüsünde yine plasenta bir kontrol -düzenleme merkezi durumundadır. Fetusün gelişiminde, özellikle 24. haftadan önce tiroid hormonu çok az gereklidir. İhtiyacın biraz daha artmış olmasına rağmen aynı şekilde 24. haftadan sonrası içinde bunları söylemek mümkündür. Tiroid hormon gereksinimi farklı fetal dokularda da farklılıklar gösterir. Örneğin fetal karaciğer için gereksinim çok sınırlıyken, fetal beyin, kalp ve özellikle terme yakın haftada BAT için çok gereklidir. Gereksinim total fetus bazında, plasenta tarafından yöneltir. Doku bazında ise, doku deiyodinaz etkinliği ile bunu kendine göre regüle eder. Fetus, tip-III deiyodinaz ağırlıklıdır. Bu yolla T4 sürekli olarak rT3, yani etkisiz T3 şekline oluşturur. Beyin ve kalpte ise tip-II deiyodinaz, gerektiğinde ve zaman zaman devraye sokularak T3 oluşumu sağlanır, bu, ne gereğinde fazla ne de gereğinden az olacak şekilde regüle edilir. Tip-III-DI, T4' ü rT3 çevirdiği gibi, T3' de 3,3' T2 çevirmek suratiyle dokuda süratle tiroid hormon doku etkinliğini azaltacaktır. Buna karşın tip-II-DI ise T4' ü süratle T3 çevirmek suretiyle gerekli olduğu zaman süratle tiroid hormon etkisi oluşturacaktır. DI-III ve DI-II bu karşıt etki dengesi, doku düzeyinde aktif olarak korunur (8,19).

Fetusda düşük tiroid hormon ekisinin sağlanırken, hormon sentezini baskılamaktan çok, parçalama, ve hormonal etkiyi yok etme şeklinde regülasyon düzenlenir. Fetal tiroid hormon düzenlenmesinde, özellikle gebeliğin ikinci yarısında, fetal tiroid de tiroid hormon salgısına başladıktan sonra karaciğerde, fetus tiroid hormon regülasyonunda önemli rol oynamaya başlar. Fetal T4, karaciğer ve plasentada büyük oranda metabolize edilir. Plasentada tiroid hormon reseptörleri gösterilmiştir. TR-alfalar ve TR-betalar dağılım ve oranı genel anlamıyla fetal karaciğerdekine eşittir. Bunun anlamı fetal karaciğer ve plasenta oldukça eşit oranda fetal dolaşımdan tiroid hormonlarını çekerler. Plasenta bol miktardaki DI-III ile T4' ü, rT3' e ; T3' ü de 3,3-T2 ye çevirerek tüketir. Karaciğer, T4 den DI-III ile inaktif metabolit rT3, DI-I ile T3 ve sulfotransferaz la inaktif metabolit T4S yapar. Bunlar, bir bölümleriyle fetal dolaşıma da geçerler. rT3, DI-I ile inaktif metabolit 3,3-T2 dönüşür.

T3 ise DI-III etkisiyle süratle 3,3-T2 dönüşerek tüketilir. rT3, T3 ve T2 sulfotransferaz enizimi ile de metabolize edilir. (8 ,20,21,22)

## Menapoz

Post menopozal dönemde TSH nin yaşa bağlı giderek artması dikkat çekici özelliktir. Bu ortalama aynı yaş kesitindeki erkeklerden yüksektir. Post menopoz dönemindeki tiroid patolojileri , klinik tiroid hastalıkları %

2.4, subklinik tiroid hastalığı % 23.2 dir. Subklinik grubun % 73.8 hipotiroid, % 26,2 de tirotoksik özellik taşır. Tiroid kanser görülme sıklığı da yaşa bağlı olarak artmaktadır. Menapoz ve tiroid hastalıklarında bir diğer ilişki, tiroid kliniğindeki semptom ve bulguların oldukça büyük bölümünün, özellikle tirotoksikoz bağlamında, doğal olarak menopozda da bulunması, tanıda güçlükler yaratmasıdır.(23)

Menapoz ilişkin tiroid yaklaşımını iki bölümde incelemek gerekir: Premenapoz ve menopozdaki etkileşim. Premenapozda, E2 düzeyinde önemli değişkenlikler yaşanır. Bu değişkenlikler normal, düşük , zaman zamanda önemli derecede yüksek düzeyler gösterecektir. FSH nin siklus ortalama düzeyi giderek yükselir. LH ise daha değişken gidiş gösterir. E2 deki değişkenlik TBG düzeyini, buda TT4 ve TT3 düzeyinde değişkenliklere sebep olacaktır. Değişkenliğin genelde kısa süreçte olması FT4 ve FT3 düzeylerinde de dalgalanmalara sebep olabilecektir. Ancak bu değişimler klinik önem taşımayan düzeylerde kalır. Premenapozal dönemde de menopozda görülen semptom ve bulgular, psiko-emosyonel labilite ,duyarlılık, terleme, sıcaklık hissi, premenapozda da görülebileceğinden, tiroid hastalıkları tanısında zorluklara sebep olabilir. (23, 24, 25)

Menapoz döneminde E2 ve SERM (Specific Estrogen Receptors Modulators) kullanımı, tiroid kliniğini etkileyebileceği düşünülebilir. E2 kullanımının , TBG deki değişikliklere sekonder ve doza bağlı olarak tiroid ölçümelerini, özellikle plazma total tiroid hormon düzeylerini etkileyebileceği bilinmektedir. Serbest hormon fraksiyonları veya indeksleri bakıldığında bunların etkilenmediği görülmektedir. Kullanım başladığında, TSH de geçici bir dalgalanma olabilir, sonra başlangıç seviyesine döner. Ancak hipotiroid kadınlarda , E2 kullanımında

L-tirosin dozunun artırılması gereği gösterilmiştir. Bir çalışmada, E2 başlanan hipotiroid kadınlarda FT4, 1.7 ng/dl den 1.4 ng/dl düşmüş, serum TSH düzeyi ise 0,9 mU/L den 3,2 mU/L yükselmiştir, hatta 18 olgunun 7 sinde TSH 7 mU/L den fazla yükselmiştir. Buda E2 tedavisi başlanan hipotiroid postmenapozal kadınlarda tiroid hormon gereksiniminin arttığını ve triodi hormon dozunun tekrar titre edilmesi gereğini vurgulamaktadır (26).

SERM ' ler son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Raloxifenin plazma TBG düzeyini değiştirmedeği bu sebeblede plazma total ve serbest tiroid hormon düzeylerinde değişikliğe yol açmadığı 15 olgulu kontrollu bir çalışmada gösterilmiştir; Buna karşın droloxifen' in premarin ile yapılan çift kontrollu bir çalışmada, premarinin TBG yi 2.7 ng/ml, droloxifenin ise 2.1 ng/ml yükselttiği; bunun TT4 üzerine etkilerinin ise sırasıyla % 18 ve % 11 gibi olduğu vurgulanmıştır

Tablo 1. Yaşlılık tiroid ilişkin değerler

|                                      |       |
|--------------------------------------|-------|
| İyod uptake                          | A     |
| T <sub>4</sub> yapımı                | A     |
| T <sub>4</sub> yıkımı                | A     |
| Serum T <sub>4</sub>                 | N     |
| T <sub>3</sub> yapımı                | A     |
| Serum T <sub>3</sub>                 | A     |
| Serum T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> | A     |
| Serum rT <sub>3</sub>                | Y     |
| Bazal TSH                            | N,A   |
| Gecce TSH zirve                      | A     |
| TSH → TSH                            | A     |
| Tiroid ağır.                         | A,N,Y |

A: azalır, N: normal, Y: yükselir veya artar

tır. SERM lerin temel molekülü olan tamoxifenin TBG yi artırdığı klasik bir bilgidir. Sonuç olarak SERM' lerin ekisi ile ilgili araştırmalar henüz yeterli düzeyde değildir. Tiroid hormon parametreleri üzerine etkileri, belki SERM in molekül özelliği bazında da farklılık gösterebilecektir. (23,24,27,28)

Menapoz sonrası kadında tiroid, post menopozal osteoporoz ve çeşitle amaçla yapılan tiroid hormon ( özellikle TSH baskılama dozunda) tedavi bağlamında da önem kazanmaktadır. Tiroid hormonlarının kemik turnover'ini artırdığı klasik bilgidir. Hipertiroidide turnover belirgin şekilde artmaktadır. Yıkım yanı sıra yapım da artmaktadır. Hafif tirotoksikozlarda yapım yıkım dengesi bozulmamış veya minimal bozulmuş ve klinik önemsiz düzeyde kalmaktadır. Buna karşın orta ve ağır tirotoksikozlarda bilanço ileri derecede negatifleşir. Özellikle ağır hipertiroidilerde, iştahda azalacağından, kemik kaybı çok daha belirgindir. Hipertiroidilerde artan yıkım ve yapım biyokimyasal marker'larının, ötiroid duruma gelmeyi takiben 3 ayda normale döndüğü gösterilmiştir (30). Diğer taraftan osteoporoz yapıcı etkide, tirotoksikozun süresi de önemlidir. Özellikle kronik gidişli hipertroidiler : toksik adenom, özellikle toksik multinodüler guvatr da ağır osteoporoz görülebilir. Hafif, klinik bakımdan çok önemli görülmeyen bir tirotoksikoz, uzun süre devam ettiğinde, osteoporotik etki klinik önemli düzeye gelebilir. Bu özellik uzun süreli kullanıldıklarından tiroid hormon tedavisinde önem kazanır. 65 yaş üzerinde, daha önce tirotoksikoz hikayesi olan, halen E2 ve l-tiroksin kullanmakta olan 9704 kadında, tarama şeklinde TSH ölçümü ve kemik tetkikleri yapıldığında, kalça kırığı olan ve vertebra kırığı olanlarda, TSH ile ilişki araştırılmış: TSH baskılanmasının kalça kırığı riskini 3 defa, vertebra kırığı riskini ise 4 defa artırdığı belirlenmiştir. L-Tiroksin kullanmasına rağmen TSH normal sınırlarda ise

Tablo 2. Yaşlılıkla hormonlarda değişim

|                     | Artar | Azalır | Değişmez |
|---------------------|-------|--------|----------|
| Dopamin             |       | +      |          |
| DOP-R1              | +     |        |          |
| DOP-R2              |       | +      |          |
| MAO-A               |       | +      |          |
| MAO-B               | +     |        |          |
| Monodaminin         |       | +      |          |
| Serotonin           |       | +      | +        |
| GABA                |       | +      |          |
| Muskarinik R        |       | +      |          |
| Kolinajl transferaz |       | +      |          |
| B-andorlin          |       | +      |          |
| α-MSH               |       | +      |          |
| ACTH                |       | +      |          |
| B-endorfin          |       | +      |          |
| FSH                 | +     |        |          |
| LH                  | +     |        |          |
| Inhibin             |       | +      |          |
| Testosteron         |       | +      | +        |
| GnRH                |       | +      |          |
| Aldosteron          |       | +      |          |
| GH                  |       | +      |          |
| TSH                 |       | +      |          |
| Tiroksin            |       |        | +        |
| T <sub>3</sub>      |       | +      | +        |

herhangi risk artması saptanmamıştır (31).

Tiroid hormonu başlıca 3 sebeble kullanılmaktadır. Hipotiroidlerde replasman bağlamında; Nodüler guvatr ve diffüz guvatrlarda baskılama ve hatta küçülmenin sağlanması bağlamında, ılımlı TSH-baskılma tedavisi şeklinde; Tiroid kanserlerinde daha ağırlıklı TSH baskılama tedavisi şeklinde. Hipotiroidilerde replasman dozunda tiroid hormon tedavisinin kemikte olumsuzluk yaratmadığı gösterilmiştir. Tiroid hormon tedavisinin, TSH baskılama tedavisi şeklinde uygulanması, yukarıda da değinildiği gibi, guvatr ve nodül küçültme amacı veya tiroid kanserlerinde olabilir. Kullanımda osteoporotik etki ilacın dozu ve kadının osteoporoz risk ağırlığı ile orantılıdır. İlimli baskılama tedavisinin, post menopozal dönemde osteoporotik etkisi tartışmalıdır. Araştırmalar osteoporoz kliniği açısından önemli olmadığını vurgulamaktadır. Ancak özellikle menopozu takip eden ilk 2 yılda ve kadında da osteoporoz risk ağırlığı varsa osteoporoz süratlenmesinde önem kazanabilir. Proflaktik osteoporoz tedavisini gerektirebilir. Buna karşın tiroid kanseri tedavisinde olduğu gibi ağırlıklı TSH baskılama amacıyla tiroid hormon kullanımında osteoporotik etki açıktır ve mutlak osteoporoz yakından izlenmeli, koruyucu veya tedavi edici sagıtım uygulanmalıdır. Sonuç olarak tiroid hastalıkları ve osteoporoz sık görülen kliniksel problemlerdir. Bir çok çalışmaya rağmen tiroid hormonlarının iskelete etkisi ile ilgili konfüzyon devam etmektedir. Tüm hipertiroidiler veya tiroid kanseri, diffüz guvatr, nodüler guvatrın tedavisi amacıyla L-tiroksin kullanımına bağlı TSH baskılanmasının kemiği olumsuz etkilediği, post-

menapozal dönemde bunun daha ağırlıklı olduğu, özellikle kortikal kemiğin etkilendiği gösterilmiştir. (23,30,31,32)

### Yaşlılık

Yaşlıda tiroid hormonuyla ilişkin parametreler bir çok etkinin altındadır. Yaşla tiroid hormon serum düzeyi azalmaktadır. Özellikle T3 azalmaktadır. Şu soru akla gelebilir, bu azalma yaşlılığa aktif bir uyumdur; Yoksa yaşlanan organizmanın, hipotalamus-hipofiz-tiroid-periferik hücreler platformunda tiroid hormon regülasyonu açısından bir yeteneksizliğimidir. Temelde yaşlılıkta azalan bir çok parametre için aynı şeyi düşünmek olasıdır. Yaşlılarda önemli bir diğer etken faktörde, sayı ve çeşidi giderek artan sürekli kullanılan ilaçların hormon parametrelerine olası etkileridir. Yaşlılarda, sıkca görülebilen hastalıkların veya sıkca kullanılan ilaçların serum tiroid hormon düzeyinde ki sebep oldukları değişimler, ölçülen tiroid hormonlarının yorumlanmasında güçlükler yaratabilir. Bulunan değerlerin fizyolojik mi patolojik mi olduğunda tereddütte kalınabilir. Yaşlılıkla tablo-1 ve 2 de verildiği gibi oldukça önemli fizyolojik değişimler gözlenir. Son yıllarda yaşlılarda "anti-aging tedavi" de günde 5-7.5 mcgr. T3'ün tedavi protokoluna ilavesinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Bunun ilavesi ile protein sentezi dahil hücrede her türlü vital yapım olumlu etkilemektedir.

Yukarda da değindiğimiz gibi yaşlılık da bir çok hormonda azalma olur. Bunu fizyolojik mi kabul edelim, son yıllarda gündemde olan ve tartışılan konu budur. Bunun cevabının bu gün verilebildiğini sanmıyoruz. Yaşla gelen olumsuzluklar ve bunların tedavine ilişkin evet veya hayır cevabında, açıkça görülecektirki, tedavi yaklaşımı ağır basmaktadır. Örneğin: Yaşla barsaktan emilen kalsiyum, D vitamini azalmaktadır. Bunu tamamlamayalım mı? Kemikler yaşla gücünü yitirmektedir, osteoporoz tedavisi yapmalıyım mı? Yaşla

dişlerimiz dökülmektedir bunu tedavi etmeyelim mi? Diz artrozu sebebiyle yürüyemeyene protez takmıyalım mı? Daha çarpıcı, estetik olanı, beyazlanmış saçları boyamalıyım mı? Bu örnekleri çoğaltmak mümkündür.

Olumsuz yaklaşım cevaplarında getirilebilir. Hormon tedavilerinde fizyolojik profile ne denli yaklaşırsak başarı o denli fazla olmaktadır. O zaman fizyolojik düzey bzulmamışsa onu değiştirmeye çalışmak organizmanın aleyhinde bir durum yaratabilir. Tiroid yetersizliği olan bir yaşlıyı tamamen normal plazma T3 düzeyine getirdiğinizde, anti-aritmiklerle zor kontrol edilen, aritmiler ortaya çıkabilir, ancak serum T3 düzeyini düşürdüğünüzde bunların ağırlığı azalır veya tamamen ortadan kalkar; Menapozdan sonra E2 tedavisinde tromboembolik patolojiler ve makroangiopatik komplikasyonlar sebebiyle morbidite ve ölüm oranı yakın dönemdeki bazı araştırmalarda artmıştır (33). Bazı araştırmalarda büyüme hormon tedavisi sonrası bazı kanser türleri artmaktadır (34).

Anti-ageing tedavi, bildiğimiz gibi yaşlılarda yaklaşımlardan birisidir. Amacı yaşlılıkta fiziksel, cinsel, ruhsal olumsuzlukları mümkün olan en aza indirmek, yaşam kalitesini artırmaktır. Haraslanmaya karşı doku direncini artırmak, hasara uğramış dokuda tamiri süratlendirmek, immun yeterliliği olumlu etkilemektir. Temelini minimal dozlarla eksilen hormonları yerine koyma oluşturmaktadır. Bu düşünceye göre, en azında azalmanın, kısmen de olsa, fizyolojik olmadığı kabul edilmektedir. Ancak tartışma yine de sürmektedir. Aynen E2 tedavisindeki günümüzdeki tartışma gibi, postmenapozal E2 yararlı mı, zararlı mı; verilecekse 5 yıl mı veya daha uzun mu? Önümüzdeki yıllar bu konulara daha açıklık getirecektir.

Benim kişisel kanım hormonları anti-aging stratejisi düzeyinde vermektir. Buna E2 de dahildir. Ancak endobrinolog ve/veya geriatrist yakın kontrolunda.

### Kaynaklar

1. Schermer SJ, Bird JA, Lomax MA, Shepherd DA, Symonds ME., 1996 Effect of fetal thyroidectomy on brown adipose tissue and thermoregulation in newborn lambs. *Reprod Fertil Dev.* 1996; 8(6):995-1002
2. Herpin P, Berthon D, Duchamp C, Dauncey MJ, Le Dividich J., 1996 Effect of thyroid status in the perinatal period on oxidative capacities and mitochondrial respiration in porcine liver and skeletal muscle. *Reprod Fertil Dev.* 1996; 8(1):147-55.
3. Herpin P, Berthon D, Bertin R, De Marco F, Dauncey MJ, Le Dividich J., 1995 Cold-induced changes in circulating levels of catecholamines and thyroid hormones are modulated by energy intake in newborn pigs. *Exp Physiol.* 1995 Sep; 80(5):877-80.
4. Clarke L, Darby CJ, Lomax MA, Symonds ME., 1994 Effect of ambient temperature during 1st day of life on thermo regulation in lambs delivered by cesarean section. *J Appl Physiol.* 1994 Apr; 76(4):1481-8.
5. Wu SY, Kim JK, Tjioe DT, Huang WS, Chopra IJ., 1992. Analysis of nuclear 3,3',5-triiodothyronine receptor in the brown adipose tissue (BAT) of the postnatal lamb. *Horm Metab Res.* 1992 Sep; 24(9):416-9.
6. Polk DH, Callegari CC, Newnham J, Padbury JF, Reviczky A, Fisher DA, Klein AH., 1987 Effect of fetal thyroidectomy on newborn thermogenesis in lambs. *Pediatr Res.* 1987 May; 21(5):453-7.
7. Polk DH., 1988 Thyroid hormone effects on neonatal thermogenesis. *Semin Perinatol.* 1988 Apr; 12(2):151-6
8. Fisher D.A., Brown R.S Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood Lewis Braverman, Robert D. Utiger . *Werner's & Ingbar's, The Thyroid.* Liincott, 2000 S: 965
9. Jean Himms- Hagen Does brown adipose tissue ( BAT) have a role in the physiology or treatment of human obesity. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2001 2: 395-401
10. Enrique Silva Catecholamines and the sympathoadrenal system in thyrotoxicosis Lewis Braverman, Robert D. Utiger . *Werner's & Ingbar's, The Thyroid.* Liincott, 2000 S: 642
11. Antonio C Bianco, J. Enrique Silva, 1987 Optimal response of key enzymes and uncoupling protein to cold in BAT depends on local T3 generation. *Amer. J. Physiological* 253-263
12. Thomas P. Fooley 1993 Goiter in Adolescents *Endoc. & Metab. Clin. North America* 22:593
- 13- Cheung NW, Boyages SC. 1997 The thyroid gland in acromegaly; An ultrasonographic study. *Clin Endocrinol.* 46:545-549, 1997

14. Banu SK, Arosh JA, Govindarajulu P, Aruldas MM, 2001 Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in Wistar rats from immature to adult age. *Endocr Res.* 2001 Nov;27(4):447-63
15. Lewy-Trenda I. 2002 Estrogen and progesterone receptors in neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions. *Pol J Pathol.* 2002;53(2):67-72.
16. Dinda S, Sanchez A, Moudgil V. , 2002 Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p 53 and retinoblastoma, in breast cancer cells. *Oncogene.* 2002 Jan 24;21(5):761-8.
17. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. , 2001 Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1072-7.
18. Glinioer D,Thyroid disease during pregnancy. Lewis Braverman, Robert D. Utiger. Werner's & Ingbars's , The Thyroid. Liincott, 2000 S: 1013
19. Ritchie JW, Taylor PM, 2001 Role of the System L permease LAT1 in amino acid and iodothyronine transport in placenta. *Biochem J.* 2001 15;356(Pt 3):719-25.
20. Santini F, Pinchera A, Ceccarini G, Castagna M, Rosellini V, Mammoli C, Montanelli L,Zucchi V, Chopra IJ, Chiovato L. , 2003 Evidence for a role of the type III-iodothyronine deiodinase in the regulation of 3,5,3'-triiodothyronine content in the human central nervous system. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jun;144(6): 577-83.
21. AJ, Evans IM, Pickard MR, Bandopadhyay R, Sinha AK, Ekins RP, 2001 Thyroid hormone receptor expression in rat placenta. *Placenta.* 2001 Apr;22(4):353-9
22. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR., 2003 Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *Biochem J.* 2001 Jun 15;356(Pt 3):719-25.
23. Schindler AE, 2003 Thyroid function and postmenopause *Gynecol Endocrinol.* 2003 Feb; 17(1):79-85.
24. Letonturier P., 1983 Thyroid function in women: problems created by oral contraceptives, pregnancy and menopause *Contracept Fertil Sex (Paris).* 1983 Jan;11(1):79-84.
25. Zapantis G., Santoro N., 2003 The menopausal transition: characteristics and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinol. & Metab.* 2003, 17: 33-52
26. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 7:344 (23): 1785
27. Neil JLG, Franklyn JA., Sarne DH, Refetoff S, Sheppard MC. *Thyroid Function Tests* DeGroot L.J., Jameson J.L. *Endocrinology* 4.ed 2001 s:1361
28. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA., 2001 Lack of substantial effects of raloxifene on thyroxine-binding globulin in postmenopausal women: dependency on thyroid status. *Thyroid.* 2001; 11(8): 779-82.
29. Marqusee E, Braverman LE, Lawrence JE, Carroll JS, Seely EW., 2000 The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(11):4407-10.
30. Sabuncu T, Aksoy N, Arıkan E, Ugur B, Tasan E, Hatemi H. , 2001 Early changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyper- and hypothyroidism. *Endocr Res.* 2001 Feb-May;27(1-2):203-13.
31. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001 3;134(7):561-8.
32. Greenspan SL, Greenspan FS. 1999 The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med.* 1999 May 4;130(9): 750-8.
33. Teede H.L. , 2003 Hormone replacement therapy, cardiovascular and cerebrovascular disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinol. & Metab.* 2003, 17: 73-90
34. Wilton P. Safety and Growth Hormone replacement in adults. *Growth Hormone replacement in adults, First 5 years of KIMS,* 2000, S:182-189