

3. Bölüm

Tiroid Fizyolojisi

Dr. Şeyma ÖZSOY¹

Tiroid bezi, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Tiroid hormonları, metabolik aktivite, beyin ve somatik gelişim için önemlidir ve hemen hemen her organ sisteminin işlevini etkiler. Bu işlevleri yerine getirmek için dolaşımında ve tiroid bezinde büyük miktarda tiroid hormonu depoları bulunur. Tiroid bezi prohormon tetraiyodotironin (tiroksin, T_4) ve aktif hormon triiyodotironin (T_3) üretir. T_4 ve T_3 sentezi iyoda bağımlı gerçekleşir ve T_3 'ün çoğu T_4 'den periferik enzimatik aktiviteyle oluşturulur. Bu iyodotironin hormonları hem maternal hem de fetal kaynaklardan türetilir ve gelişmekte olan dokuların proliferasyonunu ve farklılaşmasını hassas bir şekilde düzenler. Tiroid hormonu biyosentezi ve salgılanması, dolaşımdaki hormon konsantrasyonlarındaki küçük değişikliklere karşı hassas bir düzenleme mekanizması ile dar sınırlar içinde tutulmaktadır. Tiroid bezi aynı zamanda, dolaşımdaki kalsiyum seviyesini düzenleyen bir hormon olan kalsitonini de salgılamaktadır.

TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Tiroid bezi, larinksin hemen altında, trakeanın önünde iki taraflı bir isthmus ile bağlanan sağ ve sol loblardan oluşur. Normal erişkinlerde 10 ila 20 gram ağırlığında, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir (1). Tiroid bezinin dakikadaki kan akımı, bez ağırlığının yaklaşık 5 katı kadardır (2). Tiroid bezi erkeklerde kadınlardan biraz daha büyüktür ve yaş ve vücut ağırlığı ile artar (3).

Mikroskopik olarak tiroid, her biri kolloid maddesi ile doldurulmuş, çok sayıda kapalı foliküllerden oluşur. Kolloid ana bileşeni tiroglobulin denen glikoproteinlerden oluşmuştur. Kapalı foliküller, tek katlı kübik epitel hücreleriyle döşelidir. Epitel hücrelerin boyutu ve kolloid miktarı, bez aktivitesine bağlı olarak değişiklik gösterir. Bez aktif değilken kolloid fazla, foliküller büyük ve folikülleri çevreleyen hücreler yassıdır. Bez aktif olduğunda ise, foliküller küçük hücreler kübik

veya silindriktir. Tiroid bezinde ayrıca kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler (C hücreleri) de bulunur. Kalsitonin, plazma kalsiyum iyon konsantrasyonunun düzenlenmesine katılır (2, 4).

TİROİD HORMONLARININ BİYOSENTEZİ VE SALGILANMASI

Tiroid bezinin salgı ürünleri, iki iyotlu tirozin molekülünün birleştirilmesiyle oluşturulan bir hormon sınıfı olan iyodotironinlerdir (5). Tiroid bezi, yaklaşık % 92 bir prohormon olan 3,5,3',5'-tetraiyodotironin (tiroksin, T_4) ve yaklaşık % 7 aktif hormon 3,5,3'-triyyodotironin (T_3) üretir (Şekil 1). Her iki hormon, bir tirozin molekülüne eter ile bağlanmış bir fenil halkasından oluşur ve tirozin (iç) halkalarında iki iyot atomuna sahiptir. T_4 'ün fenil (dış) halkasında iki iyot atomu, T_3 'ün ise bir iyot atomu bulunur. T_4 'ün "iyot" fenolik halkasından bir iyot atomunun çıkarılmasıyla biyolojik olarak daha aktif T_3 'e dönüştürülür. T_4 'ün iç halka-

¹ Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı seyma.ozsoy@hotmail.com

devamı için tiroid hormon fonksiyonu önemlidir. Endokrin sistemin diğer kısımları üzerine de bu hormonların önemli etkileri vardır. Hipofiz bezinde tiroid hormon artışı ile büyüme hormonu salınımı artarken, prolaktin salınımı azalır. Adrenokortikal kortizol sekresyonu uyarılır, ancak plazma kortizol seviyeleri normal kalır. Tiroid hormonu ile renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve bazı maddelerin taşıma oranları da artmaktadır (37).

KLİNİK UYGULAMALAR

Antitiroid ilaçlar, tiroid hormon sentezini, salınımını, plazma bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonlarını, deiyodinaz aktivitesini ve tiroid hormonlarının periferik alımını etkileyebilir (21). Tiroid hormonunun dokuya özgü etki yollarının ve gelişiminin tanımlanması, yeni tedavi yollarının geliştirmektedir. Örneğin, tiroid hormon reseptörlerinin ligand bağlanma alanının kristal yapısının tanımlanması, hiperkolesterolemi, hepatik steatoz, obezite ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda potansiyel tedavi için yeni analogların sentezlenmesine yol açmıştır (46-48). Ayrıca, T_3 'ün hayvan modellerinde yara iyileşmesini hızlandırmak için topikal uygulaması da tiroid hormonunun oldukça yenilikçi bir kullanımıdır (49).

REFERANSLAR

1. Pankow BG, Michalak J, and McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health physics*. 1985;49(6):1097-1103.
2. Hall J. Thyroid metabolic hormones. *Textbook of medical physiology*. 2016:951-963.
3. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Danish medical bulletin*. 1990;37(3):249-263.
4. Ganong W, Review of medical physiology, Ganong's. New York: The McGraw-Hill Companies. Inc. 2010.
5. White Bruce HJ, Melhmann Lisa. *Endocrine and Reproductive Physiology* 5ed. 2012:6.
6. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. UpToDate (online) available at: <http://www.uptodate.com>. 2015.
7. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine reviews*. 2008;29(7):898-938.
8. Bianco A and Larsen P. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. *The Thyroid: Fundamental*

- and Clinical Text. 9th Ed. Braverman LE, Utiger RD (eds.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005:109.
9. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, and Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(9):2524-2533.
10. Hernandez A, Martinez ME, Fiering S, Galton VA, and Germain DS. Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(2):476-484.
11. Spitzweg C, Heufelder AE, and Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid*. 2000;10(4):321-330.
12. Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, and Utiger RD. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Lippincott Williams & Wilkins. 2005:549.
13. Grasberger H and Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(4):421.
14. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, Van Trotsenburg AP, Baas F, de Vijlder JJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(2):95-102.
15. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID, and Larsen PR. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders, in *Williams textbook of endocrinology*. Elsevier. 2016:333-368.
16. Van Herle AJ, Vassart G, and Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *New England Journal of Medicine*. 1979;301(6):307-314.
17. Dumitrescu AM and Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2013;1830(7):3987-4003.
18. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Lèger A, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(17):1811-1818.
19. Engler D and Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocrine reviews*. 1984;5(2):151-184.
20. Bartalena L and Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid*. 1992;2(3):237-245.
21. Davies P and Franklyn J. The effects of drugs on tests of thyroid function. *European journal of clinical pharmacology*. 1991;40(5):439-451.
22. Benveniste S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*. 2005:97.
23. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, and Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. *Endocrinology*. 1987;120(5):1742-1749.
24. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, and Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocrine reviews*. 2001;22(4):451-476.

25. Abe T, Kakyo M, Sakagami H, Tokui T, Nishio T, Tanemoto M, et al. Molecular characterization and tissue distribution of a new organic anion transporter subtype (oatp3) that transports thyroid hormones and taurocholate and comparison with oatp2. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(35);22395-22401.
26. Friesema EC, Docter R, Moerings EP, Verrey Fo, Krenning EP, Hennemann G, et al. Thyroid hormone transport by the heterodimeric human system L amino acid transporter. *Endocrinology*. 2001;142(10);4339-4348.
27. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Fox JEM, Halestrap AP, and Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(41);40128-40135.
28. Friesema EC, Jansen J, Jachtenberg J, Visser WE, Kester MH, and Visser TJ. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Molecular endocrinology*. 2008;22(6);1357-1369.
29. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, and Wondisford FE. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Comprehensive Physiology*. 2011;6(3);1387-1428.
30. Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. *New England Journal of Medicine*. 1982;306(3);145-155.
31. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocrine reviews*. 1990;11(2);354-385.
32. Shupnik M, Ridgway E and Chin WW. Molecular biology of thyrotropin. *Endocr. Rev*. 1989;10;459-475.
33. Sakurai A, Nakai A, and DeGroot LJ. Expression of three forms of thyroid hormone receptor in human tissues. *Molecular Endocrinology*. 1989;3(2);392-399.
34. Brent GA, Ross D, and Mulder J. Thyroid hormone action. Up to date. 2010.
35. Moran C and Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2015;29(4);647-657.
36. Williams GR. Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor β isoforms. *Molecular and cellular biology*. 2000;20(22);8329-8342.
37. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(9);3035-3043.
38. Huang SA. Fetal and Neonatal Thyroid Physiology, in *Fetal and Neonatal Physiology*. Elsevier. 2017;1503-1509.
39. Oppenheimer JH and Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocrine reviews*. 1997;18(4);462-475.
40. Bianco AC. Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. *Endocrinology*. 2011;152(9);3306-3311.
41. Wojcicka A, Bassett JD, and Williams GR. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2013;1830(7);3979-3986.
42. Weiss RE and Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth: lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 1996;25(3);719-730.
43. Mullur R, Liu Y-Y, and Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2014;94(2);355-382.
44. Mitchell CS, Savage DB, Dufour S, Schoenmakers N, Murgatroyd P, Befroy D, et al. Resistance to thyroid hormone is associated with raised energy expenditure, muscle mitochondrial uncoupling, and hyperphagia. *The Journal of clinical investigation*. 2012;120(4);1345-1354.
45. Chidakel A, Mentuccia D, and Celi F. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. *Thyroid*. 2005;15(8);899-903.
46. Brenta G, Danzi S, and Klein I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007;3(9);632-640.
47. Cable EE, Finn PD, Stebbins JW, Hou J, Ito BR, van Poelje PD, et al. Reduction of hepatic steatosis in rats and mice after treatment with a liver-targeted thyroid hormone receptor agonist. *Hepatology*. 2009;49(2);407-417.
48. Baxter JD and Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nature reviews Drug discovery*. 2009;8(4);308-320.
49. Safer JD, Crawford TM, and Holick MF. Topical thyroid hormone accelerates wound healing in mice. *Endocrinology*. 2005;146(10);4425-4430.