

Hipotiroidi Yaşlılarda Bilişsel Yetileri Gerçekten Bozuyor mu?

Does Hypothyroidism Really Damage Cognitive Functions in Old Patients?

Kadriye AYDIN¹, Mehmet Engin TEZCAN¹, Burcu Balam YAVUZ², Meltem HALİL², Zekeriya ÜLGER², Mustafa CANKURTARAN², Servet ARIÖGÜL²

¹Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

²Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi, ANKARA

Giriş ve Amaç

Yaşlanma ile birlikte, eşlik eden hastalıkların da katkısı göz önüne alındığında, hipotalamo-pitüiter-tiroid aksta değişiklikler meydana gelir (1). Yaşlı insanlarda TRH'ya karşı TSH yanıtı azalmıştır (2). Tiroid fonksiyonlarını değerlendiren bazı çalışmalarda yaşlı erkeklerin bazal TSH değeri yüksekken, serbest T3 ve serbest T4 değerlerinin genç erkeklerden daha düşük olduğu gösterilmiştir (2). Bazı yaşlılarda ise serbest T3 seviyesinden bağımsız olarak serbest T4 seviyesi normal, düşük ya da yüksek bulunmuştur. Yaşlı insanlarda düşük tiroid hormonu seviyesine rağmen TSH'nın normal sınırlarda olması feed-back regülasyonda tirotropinin yeniden ayarlanmasına bağlanmıştır (3).

Yaşlanma ile sistemik hastalıkların sıklığı artmaktadır. Tiroid kaynaklı olmayan sistemik hastalıklarda total ve serbest T3 ve T4, rT3, TSH değerleri etkilenmekte ve hastalığın şiddetiyle korelasyon gösterebilmektedir. Sistemik hastalıklarda erken evrede T3 azalırken ileri evrelerde serbest T4 azalmakta, buna TSH'da yükselme eşlik etmektedir. Tiroid kaynaklı olmayan hastalıklarda ya da yaşlanmada görülen tiroid fonksiyon değişikliklerinin, organizmanın yaşlanmaya adaptasyonu olup olmadıkları tartışması devam etmektedir.

Tiroid hormonları nöral gelişimi düzenlediği gibi, santral sinir sisteminin olgunlaşmasını ve normal fonksiyon görmesini sağlar. Tiroid hastalıklarının bilişsel yetilerde bozulma ve demans ile ilişkisi bilinmektedir (4). Hipotiroidi varlığında erken gelişim evresinde beynin maturasyonu bozulmakta, erişkin evrede ise yüksek kortikal fonksiyonlar giderek gerilemektedir (5). Geçmişte yapılan bazı çalışmalarda hipotiroidi ve Alzheimer Hastalığı (AH) arasında bir ilişki gösterilebilmişken bazı çalışmalarda ise gösterilememiştir (6). 8 vaka kontrol çalışmasını inceleyen bir meta-analizde öyküde hipotiroidi varlığı AH için 2,3 oranında relatif risk teşkil etmiştir (7). 2002 yılında Cook ve ark. tarafından

İletişim Adresi:

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

yapılan bir çalışmada yaşlı popülasyondan randomize seçilen bir grupta, vakalar TSH'ya göre iki gruba ayrıldığında yüksek TSH'sı olanların sözel hafızalarının ve global biliş yetilerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (8). Ancak bu durumun aksine hipertiroidiyi kognitif fonksiyonların bozulmasında suçlu bulan yayınlar da bulunmaktadır. Bir vaka kontrol çalışmasında subklinik hipertiroidinin subklinik hipotiroididen daha yüksek AH riski taşıdığı gösterilmiştir (9). Rotterdam Tarama Çalışması'nda 5 yıllık takipte, yüksek tiroid hormon seviyesi belleksel fonksiyonlarda önemli yeri olan hipokampusün küçük hacmi ile korele bulunmuştur (10). De Jong ve ark. tarafından yapılan 2004'te yayınlanan 6 yıllık prospektif çalışmada tiroid hormon yüksekliği hem demans hem de AH için artmış risk teşkil etmişken tirotropin ile ilişki bulunamamıştır (6). Tiroid fonksiyonlarının AH'na katkısı henüz anlaşılammış, hatta bazen tiroid disregülasyonunun AH'na sekonder olduğu düşünülmüştür. Yaşlılarda belleksel ve bilişsel hastalıklarla tiroid fonksiyonları arasında birbiri ile çelişen çalışma sonuçları bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, yaşlı bireylerin bilinen klinik tiroid hastalıklarından bağımsız olarak, kognitif fonksiyonlarının tiroid fonksiyonları ile ilişkisini incelemektir.

Yöntem

1. Hastalar, klinik ve laboratuvar değerlendirme

Ocak 2004-Ocak 2007 arasında çeşitli nedenlerle geriatri polikliniğine başvuran ardışık 1834 (1104 kadın, 730 erkek) hasta çalışmaya alındı. Tiroid disfonksiyonunu değerlendirmede TSH temel alınarak, üst sınır olan 4,2 uIU/ml'ye göre hastalar 2

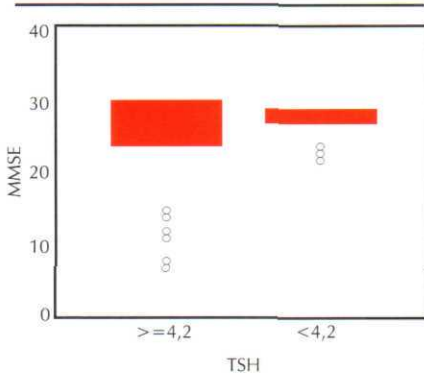
gruba kategorize edildi. Serbest T4 düzeyinin yaşlıda değişkenliği göz önünde tutularak, serbest T4 düzeyinden bağımsız olarak $TSH \geq 4,2$ uIU/ml olması tiroid hipofonksiyonu olarak değerlendirildi. Global kognitif yetiyi değerlendirmede, bu amaçla yaygın olarak kullanılan bir tarama testi olan Mini-Mental Durum Değerlendirme skorlarından (MMSE) yararlanıldı (11).

2. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS.15 programı ile işlendi. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile normal dağılan sayısal veriler ortalama \pm SD ile normal dağılmayan sayısal veriler ortanca (minium-maksimum) ile verildi. Gruplar arası kategorik veriler Ki-kare testi ile normal dağılmayan sayısal veriler Mann-Whitney U testi ile normal dağılan sayısal veriler t-testle karşılaştırıldı. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

İncelenen 1834 hastanın 1104'ü (%60,2) kadındı ve yaş ortalaması $71,45 \pm 6,59$ idi. $TSH \geq 4,2$ uIU/ml değerine göre tiroid hipofonksiyonu olan 143 (%7,8) kişi (ortalama yaş $71,37 \pm 6,35$) ve hipofonksiyonu olmayan 1691 (%92,2) kişi (ortalama yaş $71,46 \pm 6,61$) tespit edildi. Tiroid hipofonksiyonu olanların MMSE puanları ortanca 28 (7-30) iken hipofonksiyonu olmayanların MMSE puanları ortanca 28 (21-30) idi. Veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Her iki grup karşılaştırılınca tiroid hipofonksiyonu olanlardaki düşük MMSE istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$). TSH ve MMSE arasındaki ilişki Şekil 1'de gösterildi. Tiroid hipofonksiyonu olanların %73,4'ü kadın iken, olmayanların %59,1'i kadın idi. Hipotiroidizmi olanlarda kadın sayısının çokluğu dikkati çekti.



Şekil 1. TSH ve MMSE arasındaki ilişki: TSH \geq 4,2 uIU/ml ve TSH<4,2 uIU/ml olduğundaki MMSE dağılımları gösterilmiştir. Ortanca MMSE puanları sırasıyla 28 (7-30), 28 (21-30); p=0,04.

Tartışma

Bu çalışmada tiroid hipofonksiyonu, serbest T4 değerinin yaşlıda fizyolojik değişkenliği nedeniyle sT4'ten bağımsız olarak TSH'ya göre belirlendi. Global bilişsel yetiyi değerlendirmede MMSE'den yararlanıldı (11). Hastaların hepsi 65 yaşın üzerinde olduğu için ve gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmadığı için yaşlanmanın kognitif yeti üzerine etkisi tüm hastalarda eşit kabul edildi. Çalışmanın sonucunda tiroid hipofonksiyonunun yaştan bağımsız olarak kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı saptandı. MMSE puanları tiroid hipofonksiyonu olan grupta olmayana göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar Cook ve ark. tarafından yapılan, TSH'ya göre tiroid fonksiyonunun kategorize edildiği ve MMSE'nin gruplar arasında karşılaştırıldığı çalışma ile benzerdir (8). Her iki çalışmada da TSH yüksekliği ile MMSE skorları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bunun yanında, 1998 yılında Wahlin ve ark. tarafından tiroid fonksiyonlarını ve kognitif fonksiyonları karşılaştıran çalışmanın sonuçları ile ters düşmektedir (12). Wahlin ve ark. tarafından yapılan çalışmada epizodik hafıza ile TSH arasında pozitif korelasyon bulunmuşken, kognitif parametrelerle (kısa dönem hafıza, psikomotor hız, konuşma akıcılığı, uzaysal fonksiyonlar) TSH arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada hasta grubunun çalışmamızdan daha yaşlı olması aradaki farkı göstermede yararlı olabilir.

Tiroid hormonlarının asetilkolin aktivitesini, kolinerjik fonksiyonları ve sinir bünyüne faktörü gibi nörotropik faktörleri etkilediği, neticesinde de beyin atrofi ve kognitif fonksiyonlarla yakından ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (13, 14). Oatridge ve ark. hipotiroidik bireylerde beyin hacminin azaldığını ve ventrikül genişliğinin arttığını göstermişlerdir (15). Hipotiroidide saptanmış olan bu

Tablo 1. TSH'ya göre cinsiyetin, MMSE'nin ve yaşın dağılımı

	TSH \geq 4,2 uIU/ml	TSH<4,2 uIU/ml	p değeri
Yaş	71,37 \pm 6,35	71,46 \pm 6,61	AD
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	105 / 38 (%73,4 / %26,6)	999 / 692 (%59,1 / %40,9)	AD
MMSE Meydan (min-maks)	28 (7 - 30)	28 (21 - 30)	0,04

MMSE: Mini Mental Durum değerlendirme Testi, AD: Anlamlı Değil.

organik değişiklikler bizim çalışmamızda bulunduğumuz hipotiroidi ve kognitif fonksiyonda düşüş ilişkisinin temelini açıklamaktadır.

Yaşlanma ile hipotiroidi sıklığı giderek artmaktadır. Semptom ve bulgular daha siliik ve genellikle de atipik olduğundan yaşlı bireylerde rutin tarama yapmak akla yatkındır. Hipotiroidinin kognitif fonksiyonları negatif yönde etkilemesi göz önüne alındığında, daha bulgular ortaya çıkmadan tespit edilen hipotiroidinin tedavisinin bilişsel yetilerine ve dolayısıyla hayat kalitesine ne denli etkisinin olacağı açıktır. Hipotiroidinin geri döndürülebilir demans sebeplerinden olması nedeniyle kognitif disfonksiyonu olan hastalarda rutin olarak tiroid fonksiyonları incelenmektedir. Bunun yanında, bizim çalışmamızda göstermiş olduğumuz gibi demanstan bağımsız olarak da tiroid hipofonksiyonu düşük MMSE puanları ile birlikte. Dolayısıyla, yaşlı hastanın değerlendirilmesinde tiroid fonksiyonlarının taranması kapsamlı geriatrik değerlendirmenin bir parçası olarak rutin olarak yapılmalıdır.

Sonuç

Tiroid hipofonksiyonu, yaşlının bilinen tiroid hastalığından bağımsız olarak kognitif fonksiyonlar üzerine negatif etkiye sahiptir. Kognitif fonksiyonları değerlendirirken tiroid hormon durumu göz önüne alınmalı, bilinen hipotiroidisi olan hastalarda uygun tedavi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Habra M, Sarlis NJ. Thyroid and aging. Rev Endocr Metab Disord. 2005 May; 6(2): 145-54.
2. Iovino M, Steardo L, Monteleone P. Impaired sensitivity of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis to the suppressant effect of dexamethasone in elderly subjects. Psychopharmacology (Berl). 1991; 105(4): 481-4.
3. Lewis GF, Alessi CA, Imperial JG, Refetoff S. Low serum free thyroxine index in ambulating elderly is due to a resetting of the threshold of thyrotropin feedback suppression. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Oct; 73(4): 843-9.
4. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. Arch Intern Med. 1998 Jul 13; 158(13): 1413-8.
5. Beckwith BE, Tucker DM. Thyroid disorders. Medical Neuropsychology: The impact of Disease on Behaviour (Critical issues in neuropsychology) Editors: Tarter RE, Van Hiel DH, Edwards KL. New York, 1988, p. 197-218.
6. De Jong FJ, Masaki K, Chen H, et al. Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes: The Honolulu-Asia Aging Study. Neurobiol Aging. 2007 Sep 14. [Epub ahead of print].
7. Breteler MM, Van Duijn CM, Chandra V, et al. Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol. 1991; 20 Suppl 2: S36-42.
8. Cook SE, Nebes RD, Halligan EM, et al. Memory impairment in elderly individuals with a mildly elevated serum TSH: the role of processing resources, depression and cerebrovascular disease. Aging neuropsychol. Cogn. 2002; 9: 175-183.
9. Van Osch LA, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. Neurology. 2004 Jun 8; 62(11): 1967-71.
10. De Jong FC, den Heijer T, Visser TJ, et al. Thyroid hormones, dementia and atrophy of the medial temporal lobe. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2569-2573.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov; 12(3): 189-98.
12. Wahlin A, Wahlin TB, Small BJ, Bäckman L. Influences of thyroid stimulating hormone on cognitive functioning in very old age. J Gerontol B Psychol Soc Sci. 1998 Jul; 53(4): P234-9.
13. Chen KS, Nishimura MC, Armanini MP, Crowley C, Spencer SD, Phillips HS. Disruption of a single allele of the nerve growth factor gene results in atrophy of basal forebrain cholinergic neurons and memory deficits. J Neurosci. 1997 Oct 1; 17(19): 7288-96.
14. Kolb B, Cote S, Ribeiro-da-Silva A, Cuervo AC. Nerve growth factor treatment prevents dendritic atrophy and promotes recovery of function after cortical injury. Neuroscience. 1997 Feb; 76(4): 1139-51.
15. Oatridge A, Barnard ML, Puri BK, Taylor-Robinson SD, Hajnal JV, Saeed N, Bydder GM. Changes in brain size with treatment in patients with hyper- or hypothyroidism. AJNR Am J Neuroradiol. 2002 Oct; 23(9): 1539-44.