تیروئید و سالخوردگی

مجله نظام پزشکی
سال هفتم ، شماره ۲، صفحه۱۰۶ ، ۱۳۵۸

دکتر علی محمد صفا *

مقدمه :

دراین مختصر سعی براینست تا تغییرات هورمن‌های تیروئید در روند سالخوردگی مورد بررسی قرارگیرد . نوشته‌های پزشکی مملو ازاطلاعات گوناگون در زمینه تأثیر سالخوردگی و هورمونهای تیروئید بریکدیگر میباشد. کشف پدیده‌ها یا آزمون‌های‌جدیدبرای‌مطالعه وشناخت‌بیماریهای‌تیروئیدعلاقمندی ویژه‌ای دراین‌زمینه ایجادکرده است. محققان همواره باین‌امید بوده‌اندکه باشناخت پدیده‌های جدید در متابولیسم هورمون‌های تیروئید عوامل ایجادکننده کهولت راکشف کرده و ازحاصل این مطالعات روشهای مفیدی برای پیشگیری یا درمان ضایعات ناشی از سالخوردگی ابداع نمایند.

بی‌تردیدکاوش مداوم درتغییرات این‌هورمون‌ها درسالخوردگان باعث‌شده‌تا «بیماریهای‌تیروئید» ازپدیده‌فیزیولوژیک‌سالخوردگی تمایز یابد. با وجود پیشرفت شگرفی‌که در این زمینه بوجود آمده، ولی‌هنوزنکات مبهمی‌وجود داردکه امید میرود باگسترش تحقیقات و دانش جدید روشن گردد.

ساختمان تیروئید :

سالخوردگی باعث تغییرات واضحی در بافت تیروئید میگردد (۱-۲). وزن‌تیروئید بعلت‌تحلیل و فیبروزکاهش مییابد. گره‌های قابل لمس یامیکروسکوپی تیروئید باوفور بیشتری بوجود میآید وارتشاح سلولی با افزایش‌سن بیشتر میشود (اگر چه ممکن‌است این ارتشاح رابطه واقعی با افزایش سن نداشته باشد و براثر پیشرفت بیماری تیروئید باشد).

آزمایش‌های سرم‌شناسی ممکن‌است همراه با افزایش سن شواهد غیرمستقیمی‌ازاحتمال‌پیشرفت‌ضایعات خودایمنی(Autoimmune) را نشان دهد . پادتن (آنتی‌بادی) ضد تیروگلوبولین را ممکن است درافرادی‌که بظاهر تیروئید درستکار دارند با وفوربیشتری در دوران سالخوردگی مشاهده‌کرد. عیار(تیتر) نسبتاً پائین این پادتن در ۲۰٪ از افراد بظاهر سالمی‌که در دهه هشتم زندگی بسر میبرند وجود دارد (۳).

نتایج مشابهی در مورد پادتن ضد میکروزومال در دوران سالخوردگی مشاهده شده است. این افزایش واضح در مورد هر دو نوع پادتن در زنان بیشتر از مردان است.

فیزیولوژی تیروئید درسالخوردگی:

میزان کلیرانس ید ازراه کلیه درسالخوردگان بطورپیشرونده‌ای کاهش مییابد (۴ ، ۶) به‌فرض اینکه مصرف ید ثابت باقی بماند، کاهش‌کلیرانس کلیوی ید باعث افزایش غلظت ید غیر اورگانیک پلاسما میگردد . لذا تیروئید وقتی میتواند میزان ید ذخیره خود را ثابت نگهدارد که بمیزان‌کمتری ید پلاسما را برداشت کند و در نتیجه اگر تیروئید بخواهد وظیفه هورمون‌سازی‌خود را نظیر دوران جوانی حفظ‌کند باید همراه با کاهش کلیرانس کلیوی ، میزان‌کلیرانس تیروئیدی‌ید را نیزکاهش‌دهد. اندازه‌گیری ید غیر اورگانیک پلاسما افزایش واضحی را در زنان سالخورده نشان داده ولی درمردان چنین شواهدی وجودنداشته است (۴ ، ۷). دفع ادراری ید بطور آشکار در هردو جنس با

* مرکز پزشکی امام خمینی، دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

افزایش سن کاهش مییابد. احتمالا بخشی از این کاهش بعلت نقصان مصرف ید دردوران سالخوردگی است (۷). همانگونه که انتظار میرود کلیرانس ید تیروئید درهردو جنس باافزایش سن کممیشود (۴، ۶، ۷).

تجاربی کـه از اندازه گیری جـذب ید رادیواکتیو در دوران سالخوردگی بدست آمده، نشان میدهد که که جذب ید رادیواکتیو با افزایش سن دچارتغییرات عمدهای نمیشود (۶، ۸). اگر چه طبیعی بودن جذب ید۱۳۱ ممکنست چنین وانمود کند کههمه وظایف تیروئید طبیعی است ولی با توجه به نکات پیش گفته و اینکه دفع ید روزانه با افزایش سن کاهش مییابد، طبیعی بودن جـذب ید تیروئید دلیل بر کاهش مقدار مطلق ذخیره ید در داخل تیروئید است. شواهد فوق وهمچنین اندازه گیریهای مستقیم نشان دادهاست که میزان مطلق ذخیره ید در تیروئید با افزایش سن کم میشود واین خود احتمالا زمینهرا برای کاهش سنتز هورمونهای تیروئید دراین دوران آماده میکند. از طرف دیگر نقصان ذخیره ید در تیروئید سالخوردگان احتمالا یكوسیله جبرانی است که تیروئید برایمقابله باکاهش انهدام هورمونهای تیروئید درنسوج محیطی بکار میبرد.

سئوال دیگری کـه مطرح میشود مسئله ظرفیت عملی تیروئید در دوران سالخوردگیاست، که میتواند بدوطریق زیرمورد مطالعه قرار گیرد.

الف ـ اندازه گیری جذب ید رادیواکتیو توسط تیروئید قبل و بعداز تجویز هورمون محرك تیروئید (TSH) که بنـام آزمون تحریك با TSH هم گفته میشود.

بـ اندازه گیری TSH سرم پس از تجویزهورمون آزادکننده TSH که بنام آزمون TRH خوانده میشود.

الفـ آزمون تحریك با TSH : تیروئیدانسان نسبت به TSH گاو حساساست ومیتوان پساز تجویز آن بانسان میزانافزایش تیروکسین (T4) یاجذب ید رادیواکتیورا اندازه گرفت. بعضی مطالعات کاهش ظرفیت عملی تیروئید (۹، ۱۰) را با افزایشسن نشان میدهند درحالیکه محققان دیگر (۱۱، ۱۲) باین کمبود عقیدهای ندارند. باتوجه باینکه حساسیت قطعی این آزمونمورد تردید نسبی است و همچنین مواردی از آثار جانبی سوء و گاه خطرناك در انسان مشاهده شدهاست طرح استفاده ازاین ماده در مطالعات دامنهدار آینده عاقلانه بنظر نمیرسد.

بـ آزمون TRH : با دردسترس قرار گرفتن هورمون محرك TSH (Thyrotropin Releasing Hormone, TRH) که یك تری پپتید مترشحـه از هیپوتالاموس است، روش سودمندی برایمطالعه ظرفیتعملی تیروئیدبوجود آمده است. پساز تجویز مقادیر کم TRH بصورت داخل وریـدی، TSH سرم بطور ناگهانی ولی گذران افزایش مییابد (۱۳). این افزایش ترشح TSH باعث افزایشغلظت تری ید وتیرونین(T3) سرم میگردد، ولی ممکناست افزایشغلظت T4 سرم قابلملاحظهنباشد (۱۴). پس از تجویز مقادیـر بیشتر TRH افزایش غلظت TSH سرم بیشتر و دامنهدارتر است و غلظت T3 و T4 سرم هردوافزایش مییابد (۱۵). آزمون TRH بنحو وسیعی در سالخوردگان مورداستفاده قرار نگرفتهاست ولی نتایج یك مطالعه (۱۵) نشان داد که غلظت T3 پس از تحـریك با TRH در سالخوردگان بطور بارزی کمتر از جوانان است و افزایش غلظت T4 درسنین مختلف تغییرعمدهای نمیکند. ولی این نتایج اولیه باید درمطالعات کامل آینده تائید و تفسیر گردد.

هورمونهای تیروئید :

درحال عادی میزان تولید هورمونهای تیروئید با میزان زوال متابولیکی آن برابراست ونتیجه آن ثابت ماندن غلظتهورمون در پلاسما است. بدیهی است غلظت هورمونهای تیروئید بستگی به میزان تولید هورمون و کلیرانس متابولیکی آن دارد.

هورمونهای تیروئیـد (T3, T4) بگونهای قـابل برگشت به پروتئینهای پلاسما میچسبند و میزان کلیرانس متابولیکی این هورمونها رابطهمعکوس با شدت چسبندگی آنها بهپروتئینهای وابستهدارد. لذا درمواردیکهمقدار بیشتر هورمون بهپروتئینهای ناقل چسبیدهاست، مقدار هورمون آزاد کم شده و نتیجتاً مقدار هورمونی که دردسترس نسوج قرارمیگیرد تا سرانجام زائل شود کمترخواهد بود. همچنینمیزان انهدام هورمون در نسوجمحیطی بستگی واضحی بهفعالیت آنزیمهای اختصاصی داخل سلولیدارد. لذا چنین بنظر میرسد که غلظت هورمونهای تیروئید بهسه عامل زیر بستگی دارد.

الفـ با افزایش تولید هورمون افزایش مییابد.

بـ با افزایش میزان چسبندگی هورمون به پروتئینهای پلاسما افزایش مییابد.

پـ باکاهش فعالیت آنزیماتیك داخل سلولی که منجر به از بین رفتن هورمون میشود افزایش مییابد.

حال باتوجه به اطلاعات بالا میتوانتغییرات غلظت هورمونهای تیروئید در خون و نسوج محیطی را در دوران سالخوردگی تا آنجا که میسر است تفسیر نمود.

بررسی نوشتههـای پزشکی در مورد غلظت T4 سرم در دوران

سالخوردگی با نتایج مبهمی‌همراه‌است. بعضی‌ازمحققان(۱۶،۱۷) براین‌عقیده‌اندکه T4 سرم شبیه ید وابسته به‌پرتئین (Protein Bound Iodine, PBI) با افزایش سن تغییر نمی‌یابد ولی مطالعات‌دیگر نشان‌داده‌است که‌غلظت T4 یا PBI درسالخوردگان حدود۲۰٪ کاهش میابد (۱۸،۲۲). بررسی دیگری نشان میدهد که این‌کاهش بیشتر در زنان دیده میشود (۷). مطالعات مربوط به متابولیسم T4 در نسوج محیطی مرد نشان داده‌است که میزان کلیرانس متابولیکی T4 با افزایش سن بطور تدریجی کاهش میابد ، بگونه‌ایکه دردهه نهم زندگی‌بحدود نصف مردان‌جوان تا میان‌سال میرسد (۴ ، ۲۳ ، ۲۵). درنتیجه میزان تولید T4 درمردان سالخورده نیز باید بهمین نسبت‌کاهش یابد.

طرح مطالب بالا این سئوال‌را بدنبال میآوردکه چرا با افزایش سن، کلیرانس‌متابولیکی T4 کاهش‌میابد؟ باتوجه به مکانیسم‌های پیش‌گفته ، جواب را باید در تغییراتی‌که به‌چسبیدن تیروکسین به پروتئین‌ها و یا مکانیسم‌های داخل سلولی مسئول انهدام T4 وابسته‌است جستجو کرد. باید توجه‌داشت که غلظت پروتئین‌اصلی ناقل T4 (TBG) در دوران سالخوردگی تغییر قابل ملاحظه‌ای نمیکند و یا مختصر کاهش میابد (۲۰ ، ۲۶) و غلظت T4 آزاد سرم نیز ثابت باقی مانده و یا مختصر کاهش میابد (۷ ، ۱۷ ، ۲۰ ، ۲۶). با این دلائل مشهود بنظر میرسد که کاهش میزان کلیرانس‌متابولیکی T4 ومیزان‌زوال این هورمون (Disposal Rate) دردوران سالخوردگی‌رابطه واضحی بااختلال متابولیسم داخل سلولی این هورمون دارد . سئوال اصلی دراینست که آیا تعویق در متابولیسم T4 نتیجه کاهش متابولیسم ناشی از سالخوردگی است؟ این احتمال با توجه باینکه متابولیسم T4 درکم کاری تیروئید بتأخیرمیافتد و در پر کاری تیروئید تشدید میابد(۲۷)، تقویت میشود. ازسوی دیگر ممکن‌است این‌سئوال را مطرح کردکه‌آیا تأخیر درزوال T4 دردوران سالخوردگی که‌احتمالا باکاهش T3 سرم‌نیز همراه‌است و T3 خود هورمون فعال بشمار میرود مسئول نقصان متابولیسم سالخوردگان است ؟ با توجه باینکه بخش عمده T3 از تغییر T4 در نسوج محیطی بوجود میآید نظریه دوم تقویت میشود.

بررسی‌های اخیر نشان داده است که غلظت T3 سرم بطور پیشرونده‌ای در افراد بظاهر سالم با افزایش سن کاهش میابد (۱۳ ، ۱۹ ، ۲۱ ، ۲۲ ، ۲۸ ، ۲۹). غلظت T3 سرم درجریان بی‌غذائی (۳۰ ، ۳۲) وبیماریهای عمومی‌حاد ومزمن یا استرس کاهش می‌یابد (۱۷ ، ۳۳ ، ۳۴) و این احتمال را پیش‌میآورد که آیاکاهش T3 که در دوران پیری گزارش شده مربوط به سالخوردگی طبیعی است و یا بعلت بیماریهایی که در دوران سالخوردگی ممکنست وجود داشته باشد ، ایجاد شده‌است. همین مطالعات نشان میدهدکه میزان متوسط کلیرانس متابولیکی T3 دردهه سوم وهفتم زندگی یکسان است ولی میزان‌کل تولید T3 در سالخوردگان ۲۶٪ کمتر از جوانان است (۲۲ ، ۲۳). در همین‌مطالعات میزان تبدیل T4 به T3 پس‌از تجویز تیروکسین خوراکی در سالخوردگان کمتراز جوانان بوده‌است.

اشاره باین نکته نیز ضرور است که درجریان متابولیسم T4 در نسوج محیطی T3 واژگونه (Reverse T3 ; rT3) نیز بوجود میآید (۳۳، ۳۵). درحالیکه T3 چندین‌بارقوی‌تر از T4 است ولی T3 واژگونه‌اصولا فاقدفعالیت‌است. مطالعه‌درباره متابولیسم T3 واژگونه درجریان سالخوردگی اهمیت ویژه خواهد داشت.

تنظیم‌کار تیروئید در سالخوردگی:

تنظیم کار تیروئید درسطح هیپوفیزقدامی و ازطریق تأثیر TRH هیپوتالاموس و TSH هیپوفیز انجام می‌پذیرد . هورمون‌های تیروئید باعث وقفه ترشح TSH و همچنین وقفه ترشح TSH پس‌ازتحریك با TRH میگردند. بنظرمیرسد که‌کلیه پدیده‌های کنترل کننده کارتیروئید در سطح هیپوفیز قدامی است. بنابراین هیپوفیز قدامی گیرنده فوق‌العاده حساسی است که برکفایت ساختن و ترشح هورمون‌های تیروئید با توجه به احتیاج نسوج محیطی‌نظارت میکند. درنتیجه مختصر کاهش‌میزان هورمون‌های تیروئید باعث افزایش TSH سرم وافزایش‌بیش‌از معمول TSH ضمن تحریك با TRH میگردد. از طرف دیگر مختصرافزایش T3 و T4 باعث وقفه ترشح TSH و وقفه افزایش TSH پس‌از تحریك با TRH میگردد (۳۶).

بدلائل فوق افزایش TSH سرم و یا افزایش بیش‌از حد TSH پس‌از تحریك با TRH میتواند کمبود هورمون‌های تیروئید در جریان سالخوردگی را اثبات نماید.

بیماریهای تیروئید در سالخوردگی:

وفور، مظاهربالینی ونمای بیماریهای‌تیروئید ممکنست باافزایش سن تغییر یابد. در زیر خلاصه‌ای از این بیماریها ذکر میشود.

پرکاری تیروئید :

سندرم پر کاری تیروئید (هیپرتیروئیدیسم) ممکنست در هرسنی بوجود آید ولی بیماریهای اصلی‌که باعث ایجاد این سندرم میشوند ، درسنین مختلف ممکن است متفاوت باشند . بیماری Grave اگرچه درهرسنی ایجاد میشود ولی اغلب شروع‌آن در دهه دوم وسوم‌است ودراین سنین اصولا با بزرگی منتشرتیروئید همراه است . درسالخوردگان ممکنست گواتر کوچکتر بوده ویا موجود نباشد . در ۲۰٪ موارد پرکاری تیروئید سالخوردگان

باتیروئید بزرگ قابل لمس همراه نیست . باین ترتیب درحالیکه عدم بزرگی تیروئید در یك جوان تاحد زیادی مغایر تشخیص پرکاری تیروئید است، در سالخوردگان ممکنست تیروئیدبزرگ موجود نباشد .

بیماری چشمی مشخص بیماری گراو همراه بااگزوفتالموس حقیقی، تغییرات آماسی ملتحمه و غدد اشکی ، فلج عصب حرکتی چشم (سومین زوج مغزی) واز این قبیل در بیماران سالخورده مبتلا به این بیماری شایع نیست . بعضی مواقع علائم چشمی از نوع تیروتوکسیك بصورت خیرگی ومختصر وسیع شدن شکاف پلکی ممکن است وجود داشته باشد .

از نظر بالینی نیزسالخوردگان مبتلا به پرکاری تیروئیدنشانه‌های متفاوتی نشان میدهند . گاه این بیماران فقط بایك نشانه قلبی مراجعه میکنند واین احتمالا باین علت است که تأثیر مستقیم هورمون‌های تیروئید روی قلب باعث افزایش کار قلب ، افزایش متابولیسم نسوج محیطی و نیاز به‌کار بیشتر برای از دست دادن گرما میگردد . تنگ نفس وضعف مفرط وجود دارد . اگرچه گاه زمینه قبلی بیماری قلبی وجود دارد ولی مسلم آنست که پرکاری تیروئید ممکن است درغیاب بیماری قلبی زمینه‌ای برای نارسائی قلب گردد. لرزش(فیبریلاسیون) دهلیزی درافرادمسن‌ترشایع‌است. ۱۰٪ لرزش‌های دهلیزی بی‌علت معلوم بعلت هیپرتیروئیدیسم‌است. درسالخوردگان ممکنست این‌لرزش قلبی باریتم خیلی تندهمراه نباشد . مقاومت نسبت به داروی دیژیتالین و درمان‌های دیگر نارسائی قلب ولرزش دهلیزی ممکنست هشدار دهنده وجود هیپرتیروئیدیسم باشد. گفته‌میشود انفارکتوس‌قلبی درسالخوردگان مبتلا به‌هیپرتیروئیدیسم شایع نیست (۳۷).

کاهش وزن شدیداگرچه درسالخوردگان شایع میباشدولی‌ممکن است همراه با بی‌اشتهائی وبیوست باشد وپزشك را بفکر وجود سرطان اندازد . سالخوردگان مبتلا به پرکاری تیروئید بمیزان کمتری نسبت به‌جوانان تحرك‌ولرزش نشان‌میدهندوهیپرتیروئیدیسم ازنوع بی‌تفاوت (Apathetic) اصولا بیماری سالخوردگان‌است. این نام بعلت وجود علامت اصلی «بی‌فعالیتی» انتخاب شده‌است. این بیماران بی‌فعالیت ، افسرده و مبتلا به بیماری مزمن بنظر میرسند .

در تفسیر T3 سرم که به‌روش را دیوایمونواسی اندازه‌گیری میشود ، باید توجه داشت که غلظت T3 درسالخوردگان پائین‌تر از طبیعی است و علاوه بر آن ممکنست پرکاری تیروئید در سالخوردگان فقط با افزایش T3 تظاهر کندکه بنام«Toxicosis T3» گفته میشود . بنظر میرسد این سندرم در سالخوردگان شایع‌است وباین مناسبت اندازه‌گیری T3 بروش رادیوایمونواسی درتشخیص این بیماری اهمیت ویژه پیدا میکند .

بسیاری مواقع پرکاری با بیماری مواجه‌است که از علائم خفیف تا متوسط پرکاری تیروئید رنج میبرد . ولی غلظت T4 و T3 سرم یا اندکی بالاتر ازطبیعی است ویا درسرحد بالای طبیعی است . دربیماران مسن هراس از انجام T3 Suppression Test بعلت اضافه شدن اثر هورمون تیروئیدکه برای انجام این آزمون تجویزمیشود وجوددارد.خوشبختانه بادردسترس‌قرارگرفتن TRH وتجویز آن‌میتوان وجود پرکاری تیروئیدخفیف را باثبات‌رسانید که در این صورت تجویز TRH باعث افزایش TSH سرم نمیگردد .

از نظر درمانی تجویز ید رادیواکتیو مؤثرترین نحوه درمانی پرکاری تیروئید در این بیماران است (۳۹). تنها عارضه‌ای که احتمال ایجاد آن پس از تجویز ید رادیواکتیو وجود دارد کم کاری تیروئید است که درحدود نیمی از بیماران در ده سال اول پس از درمان ممکنست ایجاد شود . در موارد خفیف ممکنست از داروهای ضد تیروئید استفاده کرد .

سندرمPlummer یاگواتر گره‌ای سمی در سالخوردگان نسبتاً شایع است وبصورت گواتر سمی چندگره‌ای ویا آدنوم خوش خیم پرکار تظاهر میکند . بنظر میرسدکه این عارضه بعلت فقر ید مصرفی در ایران درسنین پائین‌تری عارض میشود . اگرچه آمار صحیحی در این مورد هنوز در دست نیست .

تجویز ید رادیواکتیو یا برداشتن تیروئید باعمل جراحی بستگی به وجود بیماریهای زمینه‌ای دیگر ، حال عمومی بیمار واندازه گواتر داردکه بقضاوت پزشك متخصص وابسته است .

کم‌کاری تیروئید :

کم‌کاری اولیه تیروئید بیماری است که در سنین سالخوردگی دیده میشود ونمای بالینی آن ترکیبی است از علائم ناشی از کم‌کاری تیروئید همراه بامظاهر سالخوردگی . از نظر علائم تفاوتی باجوانان ندارد . بدیهی است علائمی از قبیل خواب آلودگی،یبوست ، عدم تحمل بسرما، مختصر کاهش‌فعالیت روانی وخشکی پوست که درجریان سالخوردگی ایجاد میشود ممکنست باهیپوتیروئیدیسم خفیف اشتباه شود و بهمین دلیل علائم کم‌کاری خفیف‌تیروئیدگاه نزد سالخوردگان بااغماض‌پزشك وعدم‌تشخیص مواجه میشود. احتمالا بعلت وجود زمینه بیماریهای عروقی مغز، علائم عصبی کم‌کاری تیروئید از قبیل غش، اغما وناتوانی عقلی در سالخوردگان مبتلا به کم‌کاری تیروئید بیشتر است (۴۱،۴۰). همچنین‌درسالخوردگان‌مبتلا به‌بیماری‌مزمن ریوی، اختلال ناشی

از کاهش تهویه ریه بعلت کم‌کاری تیروئید ممکنست بـاعث بروز نارسائی تنفسی گردد .

استفاده از اندازه گیری T4 و T4 آزاد و TSH سرم کمك قابل توجهی به تشخیص مینماید .

گواتر گره‌ای وسرطان تیروئید:

همانگونه که شرح آن گذشت وفور گواتر سمی گره‌ای و شیوع نوع غیر سمی آن دردوران سالخوردگی افزایش مییابد (۴۲). معـاینه دقیق میکروسکوپی گره‌های یگانه تیروئید این نکته را آشکار میکند که این گره‌ها نیز نـوعی از گواتر گره‌ای هستند. گواتر گره‌ای درایران احتمالا بعلت زمینه کمبود ید نسبتاً شایع است. خطر سرطان در گره تیروئید سالخوردگان نسبت به جوانان کمتر است . با استفاده از روش نمونه‌برداری تیروئید با سوزن (۴۳) نیز میتوان گره‌های مشکوك را بخصوص درسالخوردگان مورد بررسی قرار داد .

انـواع بافتی وسیر بیولوژیکی سرطان‌های تیروئید با افزایش سن تغییر میکند (۴۴). سرطان پاپیلر با وفور بیشتری در دهه سوم وچهارم حیات دیده میشود و باروندی نسبتاً خوش‌خیم همراه است. ولی سرطان پـاپیلر که ابتدا در سالخوردگان بروز کند ممکن است سرکش باشد واحتمال میرود که سرطان پاپیلر بـا افزایش سن حالت تهاجمی بیشتری بخود بگیرد(۳۶). سرطان‌هائی که بیشتر از نسج فولیکولر بـوجودآمده ، بیشتر در دهه پنجم وششم و سرطان آناپلاستیك تیروئید نیز در دهه ششم به بالا دیده میشود . این سرطان باسیر سریع و متاستازهـای غدد لنفاوی و دور دست همراه است . اگرچه آمار دقیقی هنوز درمورد شیوع این سرطان‌ها درایران تهیه نشده ولی نویسنده چندین مورد سرطان اناپلاستیك را بین دهه چهارم و پنجم زندگی مشاهده کرده‌است.

REFERENCES :

1- Irvine, R.E.: Thyroid disease in old age. In: Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology, Edited by J.C. Brocklehurst, pp. 435 - 458. Churchill Livingstone, London., 1973.

2- Pittman, J. A., Jr: The thyroid and aging. J. Am. Geriatr. Soc., 10: 10, 1962.

3- Howel Evans, A. W., Woodrow, J. C., McDougall, C. D. M., Chew, A. R., and Evans, R. W.: Antibodies in the families of thyrotoxic patients. Lancet, 1: 636, 1967.

4- Wayne, E.J., Koutras, D.A., and Alexander, W.D.: Clinical Aspects of Iodine Metabolism. Blackwell, Oxford., 1964.

5- Oddie, T. H., Meade, J. H., Jr., Myhill, J., and Fisher, D. A.: Dependence of renal clearance of radioiodine on sex, age, and thyroidal status. J. Clin. Endocrinol. Metab. 26: 1293, 1966.

6- Gaffney, G. W., Gregerman, R. I., and Shock, N. W.: Relationship of age to the thyroidal accumulation, renal excretion and distribution of radioiodide in euthyroid man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 22: 784, 1962.

7- Hansen, J.M., Skovsted. L., and Siersbaek -Nielsen. K.: Age dependent changes in jodine metabolism and thyroid function. Acta Endocrinol. (Kbh.). 79: 60, 1975.

8- Oddie, T. H,, Myhill. J., Pirnique, F.G., and Fisher, D. A.: Effect of age and sex on the radioiodine uptake in euthyroid subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 28: 776, 1968.

9- Lederer, J., and Bataille, J. P.: Secnesence et fonction thyroidienne. Ann. Endocrinol. (Paris), 30: 598, 1969.

10- Scazigga, B., Lemarchand - Beraud, T., and Vanotti.: Problems de Geriatrie, PP. 15. Sandoz, Paris. 1968.

11- Einhorn, J.: Studies on the effect of thyrotropic hormone on thyroid function in man. Acta Radiol. (Suppl.) (Stockh.) 160: 1 - 107, 1958.

12- Baker, S. P., Gaffney, G. W., Shock, N. W., and Landowne, M.: Physiological responses of five middle - aged and elderly men to repeated administration of thyroid stimulating hormone. J. Gerontol. 14: 37, 1959.

13- Snyder. P. J., and Utiger, R. D.: Response of thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 380, 1972.

14- Shenkman, L., Mitsuma, T., Suphavia, A., and Hollander, C. S.: Triidothyronine and thyroid - stimulating hormone response to thyrotrophin - releasing hormone, Lancet, 1: 111, 1972.

15- Azizi, F., Vagenakis, A. G., Portnay, G. I., Rapoport, B., Ingbar, S. H., and Braverman, L. E.: Pituitary - thyroid responsiveness to intramuscular thyrotropin - releasing hormone based on analyses of serum thyroxine, Triiodothyronine and thyrotropin concentrations. New Engl. J. Med., 292: 273, 1975.

16- Wenzed, K.W. Meinhold, H. et al.: TRH Stimulationstest mit alers - und geschlechsabhangigem TSH-anstieg bei normalpersonen. Klin, Wochenschr, 52: 721, 1974.

17- Ohara, H., Kobayaski, T., Shiraishi, M., and Wada, T.: Thyroid function of the aged as viewed from the pituitary - Thyroid system. Endocrinol. Jpn., 21: 377, 1974.

18- Gaffney, G.W., Gergerman. R.I., Yiengst, M. J., and Shock, N. W.: Serum protein - bound iodine concentration in blood of euthyroid men aged 18 to 94 years. J, Gerontol., 15: 234, 1960

19- Herman, J., Rusche, H. J., Kroll, H. J., Hilger, P., and Kruskemper, H. L.: Free triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) serum levels in old age. Horm. Metab. Res. 6: 239, 1974.

20- Hesch, R. D., Gatz, J., Pope, J., Sehmidt, E., and von zur Huhlen, A.: Total and free triiodothyronine and thyroid - binding globulin concentration in elderly human persons. Eur. J. Clin. Invest., 6: 139, 1976.

21- Bermudez, F., Surks, M. I., and Oppenheimer, J. H.: High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41: 27, 1975.

22- Wenzel, K. W., and Horn, W. R.: Triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) Kinetics in aged men. Excerpta Medica, International Congress Series 361; 89, 1975,

23- Gregerman, R.I., Gaffney, G.W., and Shock, N. W.: Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age. J. Clin. Invest., 41: 2065., 1962.

24- Inada, M., Koshiyame, K., Torizuka, K. A., Kagi, H., and Miyake, T.: Clinical studies of the metabolism of I^{131} - Iabeled L - thyroxine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 24: 775, 1964.

25- Oddie, T. H., Meade, J. H., and Fisher, D. L.: An analysis of published data on thyroxine turnover in human subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab., 26: 425., 1966.

26- Braverman, L.E., Dawber, N.A., and Ingbar, S.H.: Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages. J. Clin. Invest. 45: 1273, 1966.

27- Ingbar, S.H.: Clinical and physiological implications of thyroxine turnover in man. Clin. Endocrinol. 1: 91, 1960.

28- Brunelle, P.H., and Bohuon, C. : Baisse de la triiodothyronine serique avec 1, age. Clin. Chim. Acta, 42: 201, 1972.

29- Rubenstein, H.A., Butler, V.P., Jr., and Werner, S.C.: Progressive decrease in serum triiodothyronine concentrations with human aging: Radioimmunoassay following extraction of serum. J. Clin. Endocrinol Metab. 37: 247, 1973.

30- Chopra, I. J., and Smith, S.R.: Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adult patients with protein-calorie malnutrition. J. Clin. Endocrinol. Metab., 40: 221, 1975.

31 Portnay, G.I., O'Brien, J.T., Rudolph, M., Vagenakis, A.G., Azizi, F., Arky, R.A., Ingbar, S H, and Braverman, L. E.: The effects of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum and on the response to TRH. J. Clin. Endocrinol. Metab., 39: 191, 1974.

32- Moshang. T., J.S., Baker, L., Vaidya, V., Utiger, R.D., Bongiovanni, A.M., and Snyder. P.J.: Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa. J. Clin: Endocrinol. Metab., 40: 470., 1975.

33- Chopra, I.J., Chopra, U., Smith, S.R., Reza, M., and Solomon, D.H.: Reciprocal changes in serum concentrations of 3, 3, 5'_triiodothyronine (reverse T3) and 3, 3'5-triiodothyronine (T3) in systemic illnesses. J. Clin. Endocrinol Metab., 41: 1043, 1975.

34- Nomura, S., Pittman, C.S., Chambers, J.B., Buck, M.W., and Shimizu, T.: Reduced peripheral concersion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. J. Clin. Invest., 59: 643, 1975.

35- Vagenakis, A.G., Burger, A., Portnay, G.I., Rudolph, M., O'Brien, J.T., Azizi, F., Arky, R., Nicod, P., Ingbar, S.H., and Braverman, L.E.,: Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41: 191, 1975.

36- Ingbar, S.H: The influence of aging on the human thyroid Hormone economy, In Geriatric Endocrinology, P. 13, Raven press 1978.

37- Littman, D.S., Jeffers, W.A., and Rose, E.: The infrequency of myocardial infarction in patients with thyrotoxicosis. Am. J. Med. Sci., 233: 10, 1957.

38- Thomas, F.B , Mazzaferri, L., and Skillman, T.G.: Apathetic thyrotoxicosis: A distinctive clinical and laboratory entity. Ann. Intern. Med. 72: 679, 1970.

39- Safa, A.M. and Skillern, P.G.: Treatment of Hyperthyroidism with a large initial dose of soduim Iodide I^{131}. Arch. Int. Med. 135: 673-675, 1975.

40- Jellineck, E.H., and Oxon, D.M.: Fits, faints, coma and dementia in myxeodema. Lancet, 2:1010, 1962

41- Sandrs, V.: Neurologic manifestations of myxedema. New. Engl. J. Med., 266: 547, 1962.

42- Schlesinger, M.J., Gargill, S.L., and Saxe, I.H : Studies in nodular goiter. Incidence of thyroid nodules in routine necropsies in a nongoitrous region. J.A.M.A. 110: 1638, 1938.

43- Wang, C., Vickery, A.L., and Maloof, F.: Needle, Biopsy of the Thyroid, Surg. Gynecol. Obstet. 143:365, 1976.

44- McDermott, W,V., Morgan, W.S , Hamlin, E., and Cope, O.: Cancer of the thyroid. J. Clin. Endocrinol. Metab. 14: 1336, 1954.