

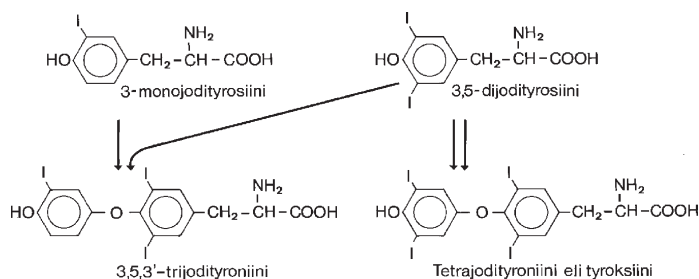
## Kilpirauhashormonit ja tyreostaatit

### Kilpirauhashormonien synteesi

Kilpirauhasen hormonituotannossa on useita vaiheita: 1) veressä olevan jodidi-ionin ( $I^-$ ) konsentroituminen kilpirauhaseen, 2) jodin hapettuminen jodiksi ( $I_2$ ), 3) mono- ja dijodityrosiinien muodostuminen, 4) mono- ja dijodityrosiinien kytkeytyminen toisiinsa sekä 5) hormonien vapautumiseen johtava hydrolyysi. Lisäksi kilpirauhasen ulkopuolella voi muodostua trijodityroniinia muissa kudoksissa.

Kilpirauhanen voi kerätä itseensä jodidia jopa 200-kertaisesti plasmapitoisuuteen verrattuna. Aktiivinen kuljetus vaatii energiaa ja on estettävissä tiosyanaateilla ja perklooraateilla. Kilpirauhasessa jodidi hapettuu entsymaattisesti jodiksi ja sitoutuu follikkelisoluissa tyreoglobuliinin tyrosiinitähteisiin muodostaen mono- ja dijodityrosiinia (kuva 41-1). Biologisesti inaktiiviset mono- ja dijodityrosiini kytkeytyvät toisiinsa trijodityroniiniksi ( $T_3$ ) ja tetrajodityroniiniksi ( $T_4$  eli tyroksiini) peroksidaasin vaikutuksesta. Molemmat reaktiot voidaan estää kilpirauhasen hormonisynteesiä estävillä tyreostaateilla, kuten karbimatsolilla. Kilpirauhasen follikkeleissa tri- ja tetrajodityroniini ovat sitoutuneina tyreoglobuliiniin. Varastoitumismuodosta kilpirauhashormoneja vapauttavat proteolyttiset entsyymit. Hormonit kulkeutuvat verenkiertoon ja sitoutuvat siellä globuliiniin, mutta eivät esiinny tyreoglobuliinina. Lisäksi perifeerisissä kudoksissa, erityisesti maksassa, tyroksiinista muodostuu trijodityroniinia 5'-dejodinaasientsyymien vaikutuksesta. Noin 80 % systeemisestä  $T_3$ :sta syntyy tällä tavalla.

- *jodinotto*
- *hapetus*
- *tyroniinien muodostus*
- *varastointi, vapautuminen*



Kuva 41-1. Kilpirauhasen hormonisynteesi.

## Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

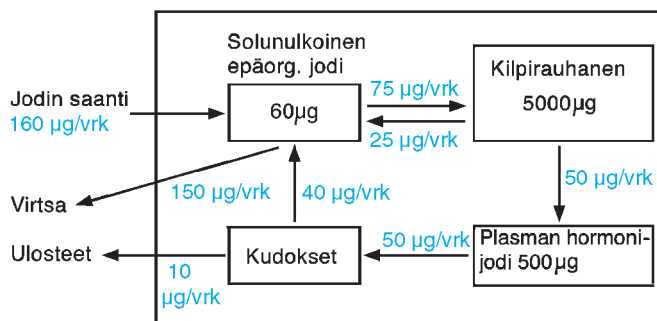
Kilpirauhashormonien synteesiin tarvitaan jodia noin 75 µg/vrk, josta 50 µg kuluu tyroksiinisynteesiin ja n. 25 µg palautuu mono- ja diiodityrosiineista dehalogenoitumisen jälkeen jodidiksi. Verenkiertoon joutuneesta tyroksiinista erittyy ulosteiden mukana n. 10 g/vrk orgaanisina jodiyhdisteinä, ja loppu n. 40 µg joutuu yhteiseen jodiditilaan hormonien metabolian jälkeen. Täältä osa tyroksiinista joutuu uudelleen kilpirauhashormonien synteesiin ja osa erittyy virtsan mukana, kuten ravinnosta saatu liiallinen jodikin. Kilpirauhanen on elimistön suurin jodivarasto ja sisältää yhteensä n. 5 mg jodia. Normaalisti tämä varasto vaihtuu hitaasti, ehkä 1–2 % vuorokaudessa. Tästä varastosta ei terveellä irtaudu muita jodipitoisia yhdisteitä kuin tri- ja tetrajodityroniinia (kuva 41-2).

### Kilpirauhashormonin jakautuminen ja metabolia

Radioaktiivisen tyroksiinin avulla määritettynä normaalin täysikasvuisen ihmisen tyroksiinin jakaantumistila on 10 litraa ja jodipitoisuus 50 µg/l. Tyroksiinin kokonaismäärä kilpirauhasen ulkopuolella on siis n. 500 µg. Tyroksiinin puoliintumisaika nuorissa ja keski-ikäisissä henkilöissä on 6–7 vrk eli tyroksiinin perifeerisestä jakautumistilasta puhdistuu hormonista vuorokaudessa noin litra, mikä vastaa 50 µg:aa tyroksiinijodia. Tyroksiinin hidas eliminoituminen johtuu sen voimakkaasta sitoutumisesta veren proteiineihin. Trijodityroniini sitoutuu valkuaiseen heikommin, ja sen näennäinen jakaantumistilavuus on n. 40 litraa ja puhdistuma 20 l/vrk eli 20 kertaa suurempi kuin tyroksiinin. Kummastakin hormonista erittyy 10–15 % ulosteisiin ja loppu metaboloituu dejodaation kautta kudoksissa.

### Kilpirauhashormonien erityksen säätely

Tärkein kilpirauhashormonierityksen säätelijä on hypotalamus-aivolisäke-kilpirauhasakseli (ks. luku 40). Aivolisäke erittää tyro-



Kuva 41-2. Jodiaineenvaihto normaali-tilanteessa. Jodin saanti 160 µg/vrk.

## 41. Kilpirauhashormonit ja tyreostaatit

tropiinia eli kilpirauhasen toimintaa stimuloivaa hormonia (TSH) aktivoiden siten jodimetabolian hormonien synteesille ja eritytiselle tärkeitä vaiheita (jodin konsentroituminen, jodin orgaaninen sitoutuminen, jodityrosiinien kytkeytyminen toisiinsa ja tyreoglobuliinin proteolyysi). Tyrotropiinin eritystä taas kiihdyttää hypotalamuksesta vapautuva tyreotropiinia vapauttava hormoni (TRH).

### Kilpirauhashormonien vaikutus elimistössä

Kilpirauhashormonien vaikutus kohdistuu lämmönmuodostukseen ja -säätelyyn, rasvojen, valkuaisaineiden ja hiilihydraattien aineenvaihduntaan, kasvuun ja kehittymiseen, verenkiertoelimistöön, vesi- ja elektrolyyttitasapainoon sekä hermostoon. Suurin osa kilpirauhashormonien vaikutuksista välittyy tumareseptorien kautta.

Kilpirauhashormonin puute johtaa aineenvaihdunnan sekä kasvun ja kehityksen hidastumiseen, veden kertymiseen elimistöön, elektrolyttihäiriöihin, keskushermoston toiminnan heikkenemiseen, verenkierron hidastumiseen ja kolesterolipitoisuuden lisääntymiseen. Vaikeaa vajaatoimintaa kutsutaan myksedeemaksi. Jos vajaatoimintaa on esiintynyt kehitysvaiheen aikana, on seurauksena usein kasvuhäiriöitä. Silloin puhutaan kretinismistä.

Kilpirauhashormonin runsaus aiheuttaa tyreotoksikoosioireina aineenvaihdunnan kiihtymistä, laihtumista, hermostuneisuutta ja henkistä tasapainottomuutta, sydämentykytystä ja hikoilua. Perusaineenvaihdunta on vilkastunut sekä plasman vapaa ja proteiiniin sitoutunut hormoniäärä on lisääntynyt. Tyreotoksikoosi lisää herkkyyttä katekoliamiineille. Tämä on osoitettavissa sekä katekoliamiinivaroja tyhjentävien aineiden että adrenergistä salpausta aiheuttavien aineiden avulla. Siten mm.  $\beta$ -salpaajat palauttavat sydämen lyöntitiheyden normaaliksi tyreotoksikoosissa ja poistavat vapinan.

- puute

- lääkeritys

### Kilpirauhashormonien kliininen käyttö

Kilpirauhashormonien käyttöaiheita ovat ennen kaikkea kilpirauhasen vajaatoiminta sekä tilat, joissa kilpirauhasta stimuloivan tyreotropiinin eritystä pyritään vähentämään. Jälkimmäisiin liittyvät ei-toksinen struuma ja kilpirauhasen krooninen tulehdus, joissa veren TSH-pitoisuus saattaa olla hyvinkin suuri. Synteettisen L-tyroksiinin annos on 0,05–0,15 mg/vrk. Myös synteettistä L-trijodityroniinia voidaan käyttää (liotyroniini). Se on tyroksiinia biologisesti aktiivisempaa, ja sen annos on 0,01–0,04 mg/vrk.

#### Valmisteita

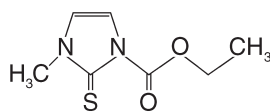
*Levothyroxinum natricum*,  
levotyrokseeninatrium (Thyroxin®)

## Tyreostaatit

Tyreostaattiset aineet voidaan jakaa neljään ryhmään: hormonisynteesiä estävät, proteolyysiä estävät, kilpirauhasta tuhoavat ja jodin kertymistä estävät aineet. On tärkeää muistaa, että  $\beta$ -salpaajilla on hyvä teho moniin hypertyreoosin oireisiin.

### Hormonisynteesin estäjät

- vaikutusmekanismi



Karbimatsoli

Hormonisynteesin estäjät salpaavat kilpirauhasen peroksidaasin toiminnan, jolloin estyvät sekä jodia hapettava reaktio että mono- ja dijodityrosiinien kytkeytyminen tri- ja tetrajodityroniineiksi. Sen sijaan jodin kulkeutumista kilpirauhaseen tämän ryhmän aineet estävät vasta 100–500 kertaa suurempina annoksina.

Kun hormonisynteesi estyy, aikaisemmin muodostunut tyroksiini vapautuu vähitellen kilpirauhasesta, ja tämä johtaa sinne varastoituneiden orgaanisten jodiyhdisteiden määrän vähenemiseen. Tämä lisää TSH:n eritystä ja saa aikaan hyperplastisen, runsassuonisen kilpirauhasen, joka sitoo jodia erittäin tehokkaasti. Kilpirauhanen muistuttaa siten mikroskooppiselta kultaan aktiivista kilpirauhasta, vaikka elimistön toiminnassa ilmenee hormonin puute ja potilaalle saattaa kehittyä suuria annoksia käytettäessä jopa myksedeema.

- karbimatsoli

Suomessa on tämän ryhmän lääkeaineista käytössä tiokarbamiideihin kuuluva karbimatsoli. Sen annos on 5–10 mg 3–4 kertaa vuorokaudessa hoidon alussa, ylläpito- ja ylläpitohoidossa useimmiten 5–10 mg/vrk. Tyreostaatteja käytettäessä on muistettava agranulosytoosin vaara, ja siksi verenkuvaa on seurattava. Potilaita tulee myös neuvoa ottamaan yhteyttä heti lääkäriin, mikäli ilmaantuu kuumetta, kurkkukipua tai muuta sairautentunnetta. Agranulosytoosin esiintymistodennäköisyys on jopa 1/500. Jos hoito lopetetaan heti, tila yleensä korjaantuu.

- kinetiikka

Karbimatsoli on rasvaliukoinen ja pääsee huomattavassa määrin äidinmaitoon ja istukan läpi. Karbimatsoli imeytyy hyvin ja kertyy erityisesti kilpirauhaseen. Sen metabolia-aste on yli 90 %.

- kliininen käyttö

Tyreostaatteja käytetään etenkin tyreotoksikoosin alkuvaiheen hoidossa. Kliiniset oireet alkavat helpottua muutamassa päivässä, ja eutyreoosi saavutetaan yleensä 1–2 viikossa. Näiden aineiden pitkäaikainen käyttö (useasta kuukaudesta vuosiin) saattaa olla aiheellista silloin, kun tyreotoksikoosin operatiivinen tai muu hoito, esim. radiojodin anto, ei ole mahdollista. Pitkäaikaisenkin käytön jälkeen tyreotoksikoosi saattaa kuitenkin alkaa uudestaan, ja viiden vuoden kuluttua tyreostaattihoidon lopettamisen jälkeen on vain n. 40 % potilaista edelleen eutyreoottisia.

#### Valmisteita

Carbimazolium, karbimatsoli (Tyrazol)

### Proteolyysiä estävät tyreostaatit

Jodi (joka tässä tarkoittaa yleensä kaliumjodidia) on kilpirauhasen kannalta paradoksaalinen aine. Toisaalta rauhanen tarvitsee vähintään 100–150 µg jodia vuorokaudessa toimiakseen normaalisti, mutta toisaalta n. 40 kertaa suuremmat jodiannokset (6 mg) alkavat lamata liikaa toimivaa kilpirauhasta.

Pienet jodiannokset estävät nopeasti jodityroniinien hydrolyysiä tyroglobuliinista eli aktiivista kilpirauhashormonien vapautumista. Teho tyreotoksikoosissa tulee näkyviin vuorokaudessa. Proteolyytisten entsyymien estovaikutus on kuitenkin ohimenevä, ja pelkässä jodihoidossa olevan potilaan hypertyreoosi pahenee 2–3 viikon kuluessa. Jodihoidon äkillinen lopettaminen voi laukaista vaarallisen tyreotoksikoottisen kriisin. Jos jodiannos on n. 40 mg, estyy jodin kertyminen. Tätäkin suuremmat jodiannokset (100–200 mg) alkavat estää jodin organifikaatiota eli kilpirauhashormonien synteesiä.

Normaaliin kilpirauhaseen jodiylimäärällä ei yleensä ole haitallisia vaikutuksia, sillä liikajodi erittyy nopeasti virtsaan eikä kilpirauhanen kerää itseensä jodia liikaa. Eräitä odottamattomia vaikutuksia voi kuitenkin tulla. Joskus runsas jodinkäyttö esim. yskänlääkkeissä voi aiheuttaa struuman – tosin vaikuttamassa on lähes aina muita tekijöitä. Yllättävää kyllä, liikajodin on kuvattu aiheuttaneen myös kilpirauhasen liikatoimintaa.

Jodihoidon aikana kilpirauhasen histologinen kuva on aivan toisenlainen kuin tiokarbamidihoidon aikana. Verekkyyks vähenee, rauhanen pienenee ja kovettuu. Solut pienenevät ja kolloidin osuus kasvaa. Orgaanisesti sitoutuneen jodin osuus lisääntyy, jolloin myös rauhasen kokonaisjodimäärä suurenee. TSH:n erityks ei lisäännny merkittävästi.

Jodin käyttö hypertyreosin hoidossa rajoittuu kahteen tilanteeseen, joissa sitä annetaan yhdessä tiokarbamidien kanssa. Jodia käytetään nopean alkuvaikutuksensa takia tyreotoksikoottisessa kriisissä (päiväannos jopa grammoja) tai muuten vaikeassa hypertyreosissa muutaman viikon ajan. Toinen käyttöaihe on kilpirauhasen valmistaminen leikkaukseen, jolloin jodin anto aloitetaan 10–14 päivää ennen leikkausta.

Suuret jodiannokset estävät radioaktiivisen jodin pääsyn kilpirauhaseen.

Siksi säteilyonnettomuuksiin voidaan varautua joditableteilla; niiden käytössä tulee perehtyä Säteilyturvakeskuksen ohjeisiin. Jodihoido ei tietenkään mitenkään suojaa muita radioaktiivisia aineita kuin jodia vastaan.

Jodin sivuvaikutukset ovat yliherkkyyksireaktioita, jotka ilmenevät nuhana, konjunktiviittina ja joskus bronkiittinakin. Kroonisen liikaannon aiheuttamaa oireistoa kutsutaan jodismiksi. Iho-oireista tyyppillisin on jodiakne, mutta myös muita ihottumia esiintyy. Reaktiot ovat lähes aina lieviä, eikä hoitoa useinkaan edes tarvitse keskeyttää, kunhan annetaan antihistamiineja. Jodiparotiitti tunnetaan myös.

- *jodin vaikutus*

- *tyretoksikoosi*

- *normaali*

- *histologia*

- *käyttö*

- *tyrotoksikoottinen kriisi*

- *ennen leikkausta*

- *säteilyltä suojautuminen*

- *haittavaikutukset*

## Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Jodivalmisteina käytetään yleensä 5-prosenttista kaliumjodidiliuosta, jota annostellaan 20–45 tippaa päivässä. Myös natriumjodidia voidaan käyttää. Perinteinen jodimuoto on Lugolin liuos, jossa jodi on vapaana ( $I_2$ ), mutta pelkistyy heti suolistossa jodidiksi. Sen maku on useimmista vastenmielinen.

- *litium*

Litiumsuolojen tyypillinen sivuvaikutus on struuma. Jodin ohella litium lienee ainoa aine, joka estää kilpirauhashormonien vapautumista.

### Kilpirauhasta tuhoavat aineet

- *vaikutus*

Radioaktiivinen jodi ( $^{125}I$ ,  $^{131}I$ ) kertyy kilpirauhaseen kuten muukin jodi. Sen emittoima  $\beta$ -säteily aiheuttaa kilpirauhasessa kudostuhoion, joka saattaa johtaa aluksi kilpirauhasessa olevan valmiin hormonin vapautumiseen verenkiertoon ja tyreotoksikoosioireiden lisääntymiseen. Noin parin viikon kuluessa säteilyn aiheuttama reaktio tavallisesti rauhoittuu ja sidekudos korvaa vaurioituneen kilpirauhaskudoksen, jolloin hormonisynteesi vähenee pysyvästi ja tyreotoksikoosioireet alkavat rauhoittua.

- *käyttö hoitona*

Radioaktiivisen jodin käyttö tulee kysymykseen mm. tyreotoksoosin hoidossa. Myöhäistulokset voidaan arvioida vasta muutaman vuoden kuluttua hoidosta. Liian suuret annokset ovat johtaneet usein pysyvään vajaatoimintaan, koska kilpirauhasesta on tuhoutunut liian suuri osa. Tuloksia on voitu parantaa merkittävästi pienentämällä hoitoannosta, ja nykyisin se on harvoin suurempi kuin 10–15 mCi. Kilpirauhaskarsinooman metastaaseja voidaan hoitaa radiojodilla, jos karsinoomatyypin ottaa vastaan jodia. Annos on tällöin tavallisesti 200–300 mCi. Tämän taas on todettu lisäävän leukemiariskiä kymmenen vuoden tarkkailuajan kuluessa. Koska alkuperäisen sairauden ennuste on huono, tällainen hoito on kuitenkin puolustettavissa.

- *käyttö diagnostiikassa*

Radioaktiivisen jodin  $\gamma$ -säteilyä voidaan käyttää hyväksi kilpirauhasen toimintakokeissa mittaamalla radiojodin kulkeutumista kilpirauhaseen. Tavallisesti annos on n. 30  $\mu$ Ci.

- *haitat*

Radiojodihoidon varjopuolia ovat ennen muuta hypotyreoosi, joka usein pahenee ajan kuluessa, sekä hoidon alussa usein esiintyvä tyreotoksikoosioireiden ohimenevä paheneminen, joka tavallisesti on kyllä hallittavissa  $\beta$ -salpaajilla. Harvinainen ongelma on säteilyvaurion aiheuttama lisäkilpirauhasen vajaatoiminta. Raskauden aikana on radiojodihoito vasta-aiheinen, ja lienee myös syytä varoa sen antamista hedelmällisessä iässä oleville naisille säteilyvaurioiden välttämiseksi.

### Kilpirauhasen jodinottoa estävät aineet

Tiosyanaatit, perkloraatit ja nitraatit salpaavat kilpirauhasen toimintaa estämällä sen kykyä kerätä jodia. Mekanismina on näiden anionien kilpailu jodidin kuljetuksessa. Kilpirauhasen liikatoiminnan hoidossa näillä aineilla ei enää ole kliinistä merkitystä sivuvaikutuksiensa vuoksi (esim. agranulosytoosi). Sen sijaan niitä käytetään tutkittaessa kilpirauhasen toimintaa ja jodimetaboliaa. Jodin ottoa kilpirauhaseen saattavat estää myös useat lääkeaineet kuten salisyylihappo, sulfonyyliureat (esim. tolbutamidi ja karbutamidi), fenyylibutatsoni ja fluori. Estäessään jodin ottoa kilpirauhaseen nämä aineet voivat aktivoida TSH:n eritystä ja johtaa pitkäaikaisessa käytössä kilpirauhasen suurenemiseen eli struuman syntyyn.

*Atso Raasmaja ja Pekka T. Männistö*

