

KANSERLİ HASTALARDA TİROİD HORMONLARI VE BUNLARIN ANEMİ İLE İLİŞKİSİ*

Dr. Fulya Tanyeri** Dr. Emin Kansu***

Key words : Thyroid hormones, Anemia
Anahtar terimler : Tiroid hormonları, Anemi

Tiroid dışı akut veya kronik hastalığı olan ötiroid kişilerde serum tiroid hormonları düzeyinde değişiklikler olabilir.¹ Dissemine kanseri olan ötiroid hastalarda da tiroid fonksiyonlarında değişiklikler bulunmuş, T₃ ün azaldığı, T₄ ün az miktarda azaldığı veya normal kaldığı, TSH nın değişmediği bazı araştırmacılar tarafından saptanmıştır.¹⁻⁴

Tiroid hormonlarının eritropoezle ilgisi ise uzun zamandır bilinmektedir.⁵ Hipotiroidili hastalarda, demir ve B₁₂ eksikliğinin dışında normokrom normositer hipoproliferatif bir anemi gelişmekte ve kemik iliğinin eritropoietine cevabı azalmaktadır.⁶ Tiroid hormonlarının özellikle eritroid hücre öncülerinde eritropoietinin uyarıcı etkisini artırdığı gösterilmiştir.^{7,8}

Kanserli hastalarda anemi sık olarak görülür. Bunun nedenleri arasında kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi, kanser kemoterapisine sekunder arejeneratif anemi, lökoeritroblastik anemi, saf kırmızı küre aplazisi, otoimmün hemolitik anemi, mikroanjiopatik hemolitik anemi, hipersplenizm, megaloblastik anemi, diseritropoetik sendromlar ve kronik hastalık anemisi sayılmaktadır.⁹ Kronik hastalık anemisi, kronik enfeksiyon hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, Hodgkin hastalığı ve metastatik kanser hastalıklarında görülen bir anemidir.^{10,11} Nedeni henüz aydınlatılmamış olan

* Bu Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti.

*** Hacettepe Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü.

bu aneminin tanısı kanserli hastada anemi yapan diğer nedenlerin olmadığı gösterilerek konulur. Karakteristik olarak hemoglobin düzeyi 7-11g/dl, retikülositopeni, düşük serum demiri, düşük serum demiri bağlama kapasitesi vardır, periferik yaymada eritrositler normokrom normositlerdir, nadir hipokromi gözlenir. Kemik iliğinde demir deposu artmış olmasına karşın sideroblastlarda azalma saptanır.¹⁰ Bu hastalarda kemik iliğinin eritropoietine cevabı ölçülmüş ve kan eritropoietin düzeyi normal olmasına rağmen kemik iliğinin buna yeterli cevap vermediği gösterilmiştir.^{12,13}

Araştırmamızda kronik hastalık anemisi olan ve anemisi bulunmayan endokrin dışı solid kanserli hastalarda T₃, T₄ düzeylerini saptadık ve bunun hemoglobin düzeyi ile ilişkisini araştırarak kontrol grubu ile mukayese ettik.

Materyal ve Metod

Araştırmaya 20 solid kanseri olan hasta, 8 sağlıklı aynı yaşlarda kontrol grubu alındı. 20 kanserli hastanın 10 unda anemi yoktu, 10 unda kronik hastalık anemisi vardı.

Kronik hastalık anemisi tanısı için hastanın hemoglobininin 6-11 gm/dl arasında olması, serum demiri düşük, demir bağlama kapasitesinin normal veya düşük olması, periferik yaymada hemoliz bulgusu olmaması direkt ve indirekt Coombs testi negatif, retikülosit sayısının normal veya düşük olup, hastada anemi yapabilecek diğer nedenlerin bulunmaması esas alındı. Hastaların hepsinde serum vitamin B₁₂, folik asit ve kan protein düzeylerine de bakıldı ve normal sınırlarda bulundu. Bütün hastalarda kemik iliği aspirasyonu yapılarak kemik iliğinde demir boyası yapıp demir depoları dolu olmayan araştırma dışı bırakıldı. Hemoglobin tayini fotokolorometrik (siyanmethemoglobin) metod ile, hematokrit mikrohematokrit metodu ile yapıldı. Beyaz küre sayımı Türk solüsyonu kullanılarak Thoma cihazında yapıldı. Retikülosit sayımı için yaymalar retikülosit boyası ile boyandıktan sonra 1000 hücre sayılarak yapıldı.¹⁴ Serum demir ve demir bağlama kapasitesi mikro coleman metodu ile tayin edildi.

Son 6 ay içinde kemoterapi ve radyoterapi uygulanmış olan hastalar araştırma kapsamına alınmadı.

T₃ ve T₄ için kanlar alınıp hemen santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Tüplerin ağızları plastik ile kapatılarak -20°C da çalışma gününe kadar saklandı. Bütün serumlar çalışma günü çıkarılarak Amerlex-M T₃ RIA kit ile total T₃, Amerlex-M T₄ RIA kit ile total T₄ çalışıldı. Bu yöntemle total T₃ ün

normal sınırları 0.8-1.75 ng/ml, total T_4 ün normal sınırları 4.5-12.5 $\mu\text{g/dl}$ olarak bildirilmektedir.

İstatistikler students-T Test korelasyon ve regresyon hesapları yapılarak değerlendirildi.

Bulgular

Araştırmaya alınan anemik kanserli hastaların yaş, cins, patolojik tanı, hemogloblin düzeyleri ile T_3 , T_4 düzeyleri Tablo I'de, anemik olmayan kanserli hastaların parametreleri Tablo II'de kontrol gurubunun parametreleri de Tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo I'de görüldüğü gibi kanserli anemik hastaların 5'i kadın, 5'i erkektir. Yaş ortalamaları 48.9 olarak saptanmıştır. Hastalardan 5'inde T_3 düzeyi normalin altında hipotiroidik düzeyde bulunmuştur. T_4 düzeyleri ise normal sınırlar dahilinde bulunmuştur.

Tablo II'de anemik olmayan kanserli hastaların bulguları verilmiştir. 10 hastadan 7'si erkek, 3'ü kadındır. Yaş ortalaması 50.2 bulunmuştur. Hastaların hepsinde T_3 ve T_4 düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır.

Tablo III'de kontrol gurubunu oluşturan sağlıklı 8 kişinin bulguları verilmiştir. Yaş ortalaması 41.6 bulunmuştur.

Tablo IV'de çalışmamızın bütün bulguları özetlenmiştir. Anemisi olan kanserli hastalarda ortalama hemogloblin düzeyi 9.15 ± 0.68 gm/dl, Total T_3 0.95 ± 0.14 ng/ml, Total T_4 8.53 ± 0.65 $\mu\text{g/dl}$ dir. T_3 düzeyi anemik olmayan kanserli hastaların T_3 düzeyinden (1.185 ± 0.03 ng/ml) ve kontrol grubundan (1.14 ± 0.05 ng/ml) düşük bulunmasına rağmen her ikisinden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Anemililerde T_4 düzeylerinde de anemik olmayan kanserli hastalar (7.90 ± 0.61 $\mu\text{g/dl}$) ve kontrol gurubundan (8.66 ± 0.26 $\mu\text{g/dl}$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Kanserli hastaların hepsinin total T_3 (1.067 ± 0.08 ng/ml) ve total T_4 (8.21 ± 0.44 $\mu\text{g/dl}$) düzeyleri kontrol gurubu ile karşılaştırılmış ve farklar önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).

T_3 düzeyleri ve Hemogloblin düzeyleri arasında korelasyon aranmış ve ilişkinin istatistiksel önem taşımadığı saptanmıştır. ($r = -0.10$, $t = 0.53$, $p > 0.05$).

T_4 düzeyleri ve hemogloblin değerleri arasında da korelasyon bulunamamıştır ($r = -0.01$, $t = 0.05$, $p > 0.05$).

Kontrol grubundakilerde T_3 ve T_4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak çok anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. ($r=0.82$, $t=3.57$, $p<0.01$).

Anemik olan ve olmayan kanserlilerde T_3 ve T_4 düzeyleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($r=0.45$, $t=1.99$, $p>0.05$).

Tartışma

Tiroid dışı hastalığı olan ötiroid kişilerde serum tiroid hormonları düzeyinde değişiklikler olabileceğine çeşitli yazarlarca değinilmiştir.¹⁻⁴ Bu değişiklikler hipotalamus, hipofiz veya tiroid bezi ile ilgili bir primer hastalıkla ilgili olmayıp tamamen geri dönüşümlüdür ve T_4 ün regülasyonunda hipotalamik hipofizer tiroid negatif feed-back aksında ve/veya periferik dokularda bir fonksiyonel bozukluğa bağlanmaktadır.³ T_4 hormonu, tiroid dışı hastalığı olanlarda düşük, normal ve yüksek bulunabilir.⁴ Bu değişiklik hastalığa özgün değildir ve daha çok hastalığın katabolik durumunun şiddeti ile ilgilidir. Miyokard enfarktüsü, karaciğer sirozu, ağır böbrek yetmezliği ve diyabetik ketoasidoz komasında T_4 düzeyleri en düşük seviyede bulunmuş, hafif hastalarda ise arttığı gözlenmiştir.³ T_4 düzeyindeki bu değişikliklerden taşıyıcı proteinlerin miktarında değişme, T_4 ün proteinelere affinitesinde değişme, hormon yapım ve yıkım hızındaki değişiklikler ve hedef organ cevabında değişmeler sorumlu tutulmuştur.¹

Total ve serbest T_3 ile T_3 yapım hızının tiroid dışı hastalıklarda artmış katabolik durumlarda azaldığı bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.^{1-4,15,16} Carter ve arkadaşları¹⁵ 15 dissemine kanseri olan hastada T_3 düzeyinin kontrol grubundan çok önemli, T_4 düzeyini de kontrol grubunda önemli derecede düşük bulmuşlardır. Cavalieri ve arkadaşları⁴ dissemine kanseri olan hastaların önemli bir kısmında dolaşımdaki total ve serbest T_3 miktarının azaldığını T_4 ün normal düzeylerde olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim hastalarımızdan anemik olan kanserlilerde, özellikle klinik durumu ağır olan olgularda T_3 düzeyinde belirgin azalma bulunmuş ancak T_4 düzeyleri normal olarak saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubunda T_3 ve T_4 hormonları arasında güçlü bir korelasyon bulunmuş, kanserli hastalarda ise bu korelasyonun kaybolduğu gözlenmiştir.

Anemik olan kanserli hastalarda T_3 düzeyinin diğer gruplardan daha düşük olduğu gözlenmiş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca hemoglobin düzeyleri ile T_3 ve T_4 düzeyleri arasında da korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak kanserli hastaların tiroid fonksiyonlarında belirgin değişimler olduğu saptanmıştır. Hastalığın şiddeti ile orantılı olarak T₃ düzeyleri düşerken, T₄ normal sınırlar içerisinde bulunmuş, ancak kontrol grubunda T₃, T₄ arasında bulunan güçlü korelasyonun kanserlilerde kaybolduğu gözlenmiştir. Kanserli hastalarda gelişebilen kronik hastalık anemisinin tiroid hormonları ile ilişkisi gösterilememiştir.

TABLO I

Anemik Kanserli Hastaların Yaş, Cins, Klinik Tanı, Hemoglobin ve Total T₃, T₄ Düzeyleri

No.	Yaş-Cins	Tanı	Hb gm/dl	T ₃ ng/ml	T ₄ µg/dl
1	35-K	Pankreas başı kanseri	6.1	0.7	7.5
2	59-E	Böbrek kanseri	10.6	0.7	11.5
3	48-K	Opere meme kanseri	8.0	1.6	9.0
4	63-K	Mezotelioma	10.9	0.4	8.0
5	35-K	Glioblastoma	6.1	1.4	10.0
6	34-E	Kolon kanseri	10.0	0.8	7.0
7	76-E	Malign Melanom	6.8	0.5	4.0
8	68-E	Hodgkin Lenfoma	11.2	1.2	9.5
9	50-E	Mide Adeno Kanser	10.9	0.7	9.0
10	21-K	Hodgkin Lenfoma	10.9	1.5	9.8

TABLO III
Kontrol Grubunun Yaş, Cins, Hemoglobin, Total T₃, T₄ Düzeyleri

No.	Yaş-Cins	Hb gm/dl	T ₃ ng/ml	T ₄ µg/dl
1	49-K	12.0	1.35	8.9
2	40-K	15.0	1.07	7.8
3	50-K	14.6	1.35	9.8
4	34-K	12.0	1.06	8.0
5	41-K	13.4	1.11	8.9
6	43-K	15.1	0.95	8.0
7	31-E	13.8	1.26	9.6
8	45-E	14.3	1.0	8.3

TABLO II
**Anemik Olmayan Kanserli Hastaların Yaş, Cins, Klinik Tanı,
Hemoglobin ve Total T₃, T₄ Düzeyleri**

No.	Yaş-Cins	Tanı	Hb gm/dl	T ₃ ng/ml	T ₄ µg/dl
1	49-K	Over kanseri	12.0	1.1	10.5
2	58-K	Epidermoid kanser	13.4	1.0	5.5
3	56-E	Akciğer kanseri	14.6	1.0	6.5
4	50-E	Metastatik kanser (GİS)	13.1	1.65	9.0
5	34-E	Metastatik kanser (GİS)	13.4	9.0	8.5
6	45-E	Malign melanom	13.6	1.5	9.5
7	60-E	Epidermoid kanser	14.3	1.4	9.5
8	27-E	Teratoid tümör	13.5	0.85	7.0
9	64 E	Larenks kanseri	13.5	0.95	4.5
10	59-K	Meme kanseri	13.6	1.5	8.5

TABLO IV

Total T₃, T₄, Hb Düzeyi Ortalama Değerlerinin Kontrol Gurubu, Anemik Olan ve Olmayan Kanserli Hastalar ve Bütün Kanserli Hastalarda Dağılımı

Guruplar	Sayı N.	Hb gm/dl	T ₃ ng/ml	T ₄ µg/dl
Anemisi olan Kanserli hastalar	10	9.15±0.68	0.95±0.14*	8.53±0.65*
Anemik olmayan Kanserli hastalar	10	13.5±0.22	1.185±0.09*	7.9±0.61*
Bütün kanserli Hastalar	20	11.32±0.61**	1.067±0.08**	8.21±0.44***
Kontrol gurubu	8	13.78±0.44	1.14±0.05*	8.66±0.26

* Kontrol gurubu ile karşılaştırmada

p>0.05 önemsiz

** Hb ve T₃ arasında korelasyon

r=-0.15 t=0.66 p>0.05

*** Hb ve T₄ arasında korelasyon

r=-0.07 t=0.29 p>0.05

Özet

Onunda kronik hastalık anemisi bulunan 20 tiroid dışı solid kanserli hastada ve kontrol gurubunda total T₃ ve total T₄ düzeyleri araştırılmıştır. Anemik olan kanserlilerde total T₃ ün hastalığın şiddeti ile orantılı olarak azaldığı, T₄ normal sınırlarda bulunduğu T₃ ve T₄ arasındaki korelasyonun bütün kanserli hastalarda kaybolduğu gösterilmiştir. Total T₃ ve T₄ düzeylerinin hemoglobin düzeyleri ile ilişkisi ise bulunamamıştır.

SUMMARY

Thyroid Hormones in Cancer Patients and Their Relation to Anemia

Total T₃ and T₄ levels were measured in control group and 20 patients with cancer, 10 of which had anemia of chronic disease. It was found that total T₃ levels were lowered in cancer patients with anemia in relation with the severity of disease, while total T₄ levels did not change. The correlation between total T₃ and total T₄ levels disappeared in all patients with cancer. Total T₃ and T₄ levels did not correlate with the haemoglobin levels.

KAYNAKLAR

- 1 — Schimmel M, Utiger R D : Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones : Review of recent findings and their clinical implications. **ANN INTERN MED.** 87: 760-1977.
- 2 — Chopra I J, Solomon D H, Hopher G W et al : Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses; **ANN INTERN MED**, 90(6), 905-1979.
- 3 — Kaptein E M, Thyroxine kinetics in nonthyroidal illnesses, **J ENDOCRINOL INVEST**, 9(suppl.4), 37-1986.
- 4 — Cavalieri R R, Rapaport B : Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine, **ANN REV MED**, 28, 57-1977.
- 5 — Adamson J W, Dale D C, Klebanoff S J : Text book of endocrinology WILLIAMS 6 th Edition, sounders Company, 1981, p. 1100.
- 6 — Mazzaferri E L, Adult hyperthyroidism, **POSTGRAD MED**, 79(7), 64-1986.
- 7 — Malgor L A, Blanc C C, Klainer E et al. : Direct effects of thyroid hormones on bone marrow erythroid cells of rats, **BLOOD**, 45(5), 671-1975.
- 8 — Golde D W, Bersch N, Chopra I J et al. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro, **Br J Haematol**, 37, 173-77, 1977.
- 9 — Tanyeri F, Kansu E. Serum ferritin düzeyinin kanser anemisindeki tanısal değeri, **İç Hastalıkları Dergisi MİD**, 1(1), 19-1986.

- 10 — Finch, C : Anemia of Chronic disease, **POSTGRAD MED**, 64, 107-1978.
- 11 — Kansu E : Eritropoietin ve kanser anemisindeki yeni görüşler, **Kanser**, 8,1-1978.
- 12 — Kansu E, Tanyeri F, Fırat D : Kanser anemisindeki eritropoietin yapımı. **TUBİTAK TIP ARAŞTIRMA GURUBU**, 20. Yıl Kitabı. Ank. 1983, s : 4000.
- 13 — Zucker S, Friedman L, Lysık, R M : Bone marrow erythropelesis in the anemia of infection, inflammation and malignency, **J CLIN INVEST**, 53, 1132 1974.
- 14 — Sonnenwirth A C, Jarett L : **GRADWOHL'S CLİNICAL LABORATORY METHODS AND DIAGNOSIS**. 8 th ED, cv mosby Comp. 806-1980.
- 15 — Carter J N, Eastman C J, Corcoran J M et al. Effect of severe, chronic illness on thyroid function, **LANCET**, 27,971-1974.
- 16 — Lim V S, Renal failüre and thyroid function, **INT J ARTIF ORGANS**, 9 (6): 385-1986.