

Tiroid Kanserli Hastalarda Kalsitonin ve Tiroid Hormonları Arasındaki İlişki

The Relationship Between Calcitonin and Thyroid Hormones in Patients with Thyroid Cancers

Nejla Barış

Ayşenur Atay

Mehmet Köseoğlu

Serap Çuhadar

Metin Demir

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Biyokimya ve Klinik Biyokimya, İzmir

ÖZET

Amaç: Tiroid bezi, foliküler hücreler ve parafoliküler hücreler olarak adlandırılan iki farklı endokrin hücre topluluğundan oluşmaktadır. Foliküler hücreler, metabolizmayı kontrol eden hormonlar olan triiyodotronin (T_3) ve tiroksinin (T_4) sekresyonunda sorumludur. Parafoliküler hücreler ise hipokalsemik ve hipofosfatemik hormon olan kalsitonin üretirler. Çalışmamızın amacı, farklı görevleri olan foliküler ve parafoliküler hücreler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında, tiroid kanseri tanısı almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tiroid kanserli hastalar kalsitonin düzeylerine göre 2 çalışma grubuna ayrıldı. Kalsitonin düzeyleri normal 30 hasta ve kalsitonin düzeyleri yüksek 30 hasta çalışmaya alındı. Tüm kanlarda kalsitonin, T_3 , T_4 , serbest T_3 (FT_3), serbest T_4 (FT_4), tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri kemiluminesans yöntemle ölçüldü.

Bulgular: Normal kalsitonin düzeyleri olan grupta ve yüksek kalsitonin düzeyleri olan grupta, kalsitonin düzeyleri, sırasıyla 2.57 ± 1.53 pg/mL ve 265.56 ± 122.49 pg/mL idi. FT_3 , FT_4 , T_3 ve T_4 düzeyleri, yüksek kalsitonin düzeyleri olan grupta, normal kalsitonin düzeyleri olan grup ile kıyaslandığında anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla $p=0.025$, $p=0.007$, $p=0.026$, $p=0.008$). TSH düzeyleri, yüksek kalsitonin düzeyleri olan grupta, normal kalsitonin düzeyleri olan gruba göre anlamlı düşüktü ($p<0.0001$). Ayrıca kalsitonin yüksek grupta, kalsitonin düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r_s = -0.51$, $p<0.0001$).

Sonuç: Kalsitonin düzeyleri yüksek hastalarda tiroid hormonlarının yüksek bulunması ve tiroid fonksiyon testlerinin hipertiroidi ile uyumlu olması, foliküler hücreler ile parafoliküler hücreler arasında fonksiyonel bir etkileşim olabileceğini ve bu iki hücre grubunun birbirinden tamamen bağımsız olmadığını gösterebilir.

Anahtar Sözcükler: Kalsitonin, tiroid kanseri, tiroid hormonları

ABSTRACT

Objective: The thyroid gland has two different endocrine cell populations, namely, follicular cells and parafollicular cells. Follicular cells responsible for secreting triiodothyronine (T_3) and thyroxine (T_4), hormones that control the metabolism. Parafollicular cells produce calcitonin, a hypocalcemic and

hypophosphatemic hormone. The aim of our study is to examine the relationship between the follicular and parafollicular cells.

Materials and Methods: In our study, between January 2009-January 2010, patients who are diagnosed with thyroid cancer were evaluated retrospectively. Patients with thyroid cancer were divided into two study groups, according to the calcitonin level. 30 patients with normal calcitonin levels and 30 patients with elevated calcitonin levels were enrolled in the study. Calcitonin, T₃, T₄, free T₃ (FT₃), free T₄ (FT₄), thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were measured in whole blood by chemiluminescence method.

Results: In the group with normal calcitonin levels and in the group elevated calcitonin levels, calcitonin levels, respectively, 2.57 ± 1.53 pg / mL and 265.56 ± 122.49 pg / mL. FT₃, FT₄, T₃ and T₄ levels in the group with elevated calcitonin levels were found to be significantly higher compared with the the group with normal calcitonin levels (respectively, $p=0.025$, $p=0.007$, $p=0.026$, $p=0.008$). In the group with elevated calcitonin levels, TSH levels was significantly lower than the group with normal calcitonin levels ($p<0.0001$). Also, a significant negative correlation was found to be existing between the calcitonin levels and TSH levels in group with elevated calcitonin levels ($r_s = -0.51$, $p<0.0001$).

Conclusion: The existence of high levels of thyroid hormones in patients with high serum calcitonin levels suggests a possible functional interaction between follicular and parafollicular cells and these two cell groups may not be completely independent from each other.

Key Words: Calcitonin, thyroid cancer, thyroid hormones

GİRİŞ

Tiroid bezi, foliküler hücreler ve parafoliküler hücreler olmak üzere iki farklı endokrin hücre topluluğundan oluşmaktadır. Foliküler hücreler metabolizmayı kontrol eden triiyodotronin (T₃) ve tiroksin (T₄) hormonlarını salgılamakta, parafoliküler hücreler hipokalsemik ve hipofosfatemik hormon olan kalsitonin üretirler (1,2). Parafoliküler hücrelerinin kalsiyum regülasyonundaki görevinden başka, foliküler hücrelerin intratiroidal düzenlenmesinde de rolü olduğu sanılmaktadır (1). Parafoliküler hücreler tarafından sentez ve sekrete edilen, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, somatostatin, kata-kalsin, gastrin serbestleştirici peptid ve helodermin gibi biyolojik olarak aktif maddeler, foliküler hücreleri direkt olarak etkileme kapasitesine sahiptir (3,4). Ancak parafoliküler hücrelerin foliküler hücreler ile ilişkisi açık değildir. Hipotiroidizmin indüklendiği bazı durumlarda parafoliküler hücre hiperplazisi gözlenirken, hipertiroidizmli hastalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (5-8).

Çalışmamızın amacı, tiroid bezinde farklı görevleri olan foliküler ve parafoliküler hücreler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında hastanemiz Genel Cerrahi Polikliniğine başvurmuş ve tiroid kanseri tanısı almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, hiperkalsemi, osteoporoz, tiroid dışı kanser, ilaç kullanımı, gebelik gibi kalsitonin ve tiroid hormon düzeylerini etkileyecek hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tiroid kanserli hastalar kalsitonin düzeylerine göre 2 çalışma grubuna ayrıldı. Kalsitonin düzeyleri normal 30 hasta ve kalsitonin düzeyleri yüksek 30 hasta çalışmaya alındı. Kalsitonin düzeyleri normal olan hastalar, kalsitonin değerleri referans aralığının içinde olanlar ve kalsitonin düzeyleri yüksek olan hastalar, kalsitonin değerleri referans aralığının dışında olanlar idi (Referans aralığı kadın: 0-11.5 pg/mL, erkek 0-18.2 pg/mL). Tüm kanlarda T₃, T₄, serbest T₃ (FT₃), serbest T₄ (FT₄), tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri Advia Centaur System cihazında Siemens ticari kitleri kullanılarak kemiluminesans yöntemle ölçüldü. Kalsitonin düzeyleri ise, Immulite 2000 cihazında Siemens ticari kitleri kullanılarak kemiluminesans yöntemle tespit edildi.

Tüm istatistiksel analizler SPSS/Version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler %95 güven aralığında ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Normal dağılımı değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar parametrik testler için independent student t testi ve non-parametrik testler için Mann-Whitney U testi kullanılarak saptandı. Değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan kalsitonin düzeyleri normal hasta grubunun yaş ortalaması 50.63 ± 13.40 , kalsitonin düzeyleri yüksek hasta grubunun yaş ortalaması 54.60 ± 13.53 idi. Kalsitonin düzeyleri normal ve kalsitonin düzeyleri yüksek grupta, kalsitonin düzeyleri sırasıyla 2.57 ± 1.53 pg/mL (%95 güven aralığı (2 - 3.14)) ve 265.56 ± 122.49 pg/mL (%95 güven aralığı (216.23 - 314.91)) olarak ölçüldü. FT₃, FT₄, T₃ ve T₄ düzeyleri kalsitonin yüksek grupta, kalsitonin normal gruba göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.025$, $p=0.007$, $p=0.026$, $p=0.008$). TSH düzeyleri ise kalsitonin yüksek grupta kalsitonin normal gruba göre anlamlı düşüktü ($p < 0.0001$) (Tablo 1). Ayrıca kalsitonin yüksek grupta, kalsitonin düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r_s = -0.51$, $p < 0.0001$).

TARTIŞMA

Tiroid kanseri en yaygın görülen endokrin malignitedir. Meduller tiroid karsinomu (MTC), kalsitonin üreten parafoliküler hücrelerden köken almakta ve tiroid kanserlerinin yaklaşık %5-7'sini oluşturmaktadır (9,10). Yüksek kalsitonin düzeyleri, MTC için sensitif bir markır olarak kabul edilmekle birlikte, spesifik değildir. Çünkü tiroid dışı patolojiler (hiperkalsemiler, hiperparatiroidizm, renal yetmezlik, nöroendokrin tümörler gibi) ve bazı ilaçların kullanımında (omeprazol, glukokortikoidler, beta-blokerler, glukagon gibi) da kalsitonin düzeyleri yükselebilmektedir (11). Tiroid hormonları da, tiroid kanseri dışında tiroid hastalıkları (multinodüler guatr, Graves hastalığı, tiroidit gibi), ilaç kullanımı (tiroid ilaçları, östrojen, progesteron, aspirin, heparin, steroid, oral kontraseptif gibi), kronik karaciğer hastalığı, hipofiz bezi hastalıkları, böbrek hastalıkları, gebelik gibi durumlarda değişebilmektedir (12,13). Çalışmamızda kalsitonin düzeyi ve tiroid hormon düzeylerinin etkileyebilecek çeşitli fizyolojik ve patolojik durumu mevcut hastalar çalışma dışı bırakılarak daha doğru değerlendirme sağlandı.

Çeşitli çalışmalarda tiroid bezinde parafoliküler hücrelerin yapısı ve fonksiyonu değerlendirilmiş, fizyolojik ve patolojik durumlarda foliküler hücreler ile ilişkisi araştırılmıştır (14). Çalışmamızda kalsitonin düzeyleri yüksek tiroid kanserli hastalarda FT₃, FT₄, T₃ ve

Tablo 1. Olgu ve kontrol grubundaki karşılaştırmalı bulgular.

Çalışılan parametre	I. Grup (normal kalsitonin) n=30	II. Grup (yüksek kalsitonin) n=30	%95 güven aralığı (I. Grup)	%95 güven aralığı (II. Grup)	P değeri
T3 (ng/mL)	1.52 \pm 0.87	1.87 \pm 0.93	(1 - 2.04)	(1.21 - 2.53)	0.026
T4 (μ g/dL)	11.80 \pm 2.23	13.72 \pm 3.51	(9.3 - 14.3)	(10.61 - 16.83)	0.008
FT3 (pg/mL)	2.61 \pm 0.8	3.02 \pm 0.55	(2.31 - 2.91)	(2.81 - 3.23)	0.025
FT4 (ng/dL)	1.05 \pm 0.36	1.28 \pm 0.27	(0.91 - 1.19)	(1.18 - 1.38)	0.007
TSH (μ IU/mL)	5.52 \pm 1.02	0.83 \pm 0.24	(4.96 - 6.08)	(0.73 - 0.93)	<0.0001

Değerler: ortalama \pm standart sapma, % 95 güven aralığı

T₄ düzeyleri yüksek, TSH düşük bulundu. Kalsitonin düzeyleri yüksek olan tiroid kanserli hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları hipertiroidi ile uyumluydu. Dadan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kronik tiroksin kullanımı ile deneysel olarak hipertiroidizm oluşturulmuş ratlarda, parafoliküler hücre aktivitesinin arttığı görülmüştür (14).

Tiroid hormon düzeyleri, hipotalamus, ön hipofiz ve tiroid bezinin katıldığı feed-back mekanizma ile düzenlenir. Hipotalamik TSH-releasing hormon (TRH), ön hipofizden TSH sentez ve salınımının major stimülatörüdür. Tiroid hormonları negatif feed-back mekanizma ile serum TSH düzeylerini etkilemektedir (15). Yaptığımız çalışmada kalsitonin düzeyleri yüksek tiroid kanserli hastalarda, TSH düzeyleri düşük bulundu. Kalsitonin düzeyleri yüksek hasta grubunda tiroid hormonları yüksek olduğundan, negatif feed-back mekanizma ile ön hipofizden TSH salınımı baskılanmıştır.

Çalışmamızda kalsitonin düzeyleri yüksek tiroid kanserli hasta grubunda, kalsitonin düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. TSH, tiroid bezi foliküler hücrelerinin regülasyonunda görevlidir (16). Parafoliküler hücreler tarafından kalsitonin üretimi arttığında foliküler hücrelerde de aktivite artışı ile tiroid hormonu sentezi fazlalaşmıştır. Bu artıştan dolayı TSH azalarak foliküler hücrelerin üretimini baskılamaya çalışacaktır.

Sonuç olarak, kalsitonin düzeyleri yüksek hastalarda tiroid hormonlarının yüksek bulunması ve tiroid fonksiyon testlerinin hipertiroidi ile uyumlu olması, foliküler hücreler ile parafoliküler hücreler arasında fonksiyonel bir etkileşim olduğunu, birbirlerini indükleyebildiğini ve bu iki hücre grubunun birbirinden tamamen bağımsız olmadığını gösterebilir.

KAYNAKLAR

1. IM Lacave, MJ Borrero, JC Utrilla, JMF Santos, M. Miguel, J. Morillo et al. C cells evolve at the same rhythm as follicular cells when thyroidal status changes in rats. *J Anat* 2009; 214: 301-9.
2. VS Usenko, EA Lepekhin, VV Lyzogubov, IN Kornilovska, EO Apostolov, RG Tytarenko, M Witt. The influence of maternal hypothyroidism and radioactive iodine on rat embryonal development Thyroid C-cells. *Anat Rec* 1999; 256(1): 7-13.
3. Usenko VS, Lepekhin EA, Lyzogubov VV, Kornilovska IN, Apostolov EO, Tytarenko RG, Witt M. The influence of maternal hypothyroidism and radioactive iodine on rat embryonal development thyroid C-cells. *Anat Rec* 1999; 256(1): 7-13.
4. Logan A, Smith C, Becks GP, Gonzalez AM, Phillips ID, Hill DJ. Enhanced expression of transforming growth factor-beta 1 during thyroid hyperplasia in rats. *J Endocrinol* 1994; 141: 45-57.
5. R Zbucki, MM Winnicka, B Sawicki, B Szyńska, A Andrzejewska, Z Puchalski. Alteration of parafollicular (C) cells activity in the experimental model of hypothyroidism in rats. *Folia Histochemica Et Cytobiologica* 2007; 45(2): 115-21.
6. Dadan J, Sawicki B, Chyczewski L, et al. Preliminary immunohistochemical investigations of human thyroid C cells in the simple and hyperactive nodular goitre. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39: 189-90.
7. Scheuba C, Kaserer K, Kotzmann H, Bieglmayer C, Niederle B, Vierhapper H. Prevalence of C-cell hyperplasia in patients with normal basal and pentagastrin-stimulated calcitonin. *Thyroid* 2000; 10: 413-6.
8. Dadan J, Zbucki R, Andrzejewska A, Winnicka MM, Puchalski Z. Activity of thyroid parafollicular (C) cells in rats with hyperthyroidism - preliminary ultrastructural investigations. *Rocz Akad Med Białymst* 2004; 49: 132-4.
9. NJ Sarlis, L Gourgiotis. Unresolved issues, dilemmas and points of interest in thyroid cancer: A current perspective. *Hormones* 2004; 3(3): 149-70.
10. M Sand, M Gelos, D Sand, FG Bechara, G Bonhag, E Welsing, B Mann. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2006; 4: 97-101.
11. Toledo SP, Lourenço DM, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(7): 699-706.
12. K Boelaert, JA Franklyn. Thyroid hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology* 2005; 187: 1-15.

13. Duncan JT, Creswell JE. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *MJA* 2004; 180: 186-93.
14. Dadan J, Zbucki R, Sawicki B, Bialuk I, Zawadzka A, Winnicka MM, Puchalski Z. Preliminary immunohistochemical investigations of thyroid C cells in an experimental model of hyperthyroidism. *Folia Morphol (Warsz)* 2003; 62(4): 319-21.
15. MI Chiamolera, FE Wondisford. Minireview: Thyrotropin-Releasing Hormone and the Thyroid Hormone Feedback Mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 1091-6.
16. Smith P, Wynford-Thomas D, Stringer BMJ, Williams ED. Growth factor control of rat thyroid follicular cell proliferation. *Endocrinology* 1986; 119: 1439-45.

Yazışma adresi:

Dr. Nejla Barış
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
II. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı,
Karabağlar, İzmir
Tel : 0 232 244 44 44 / 2389
E-posta: nejlabaris@yahoo.com
