

TİROİD HASTALIKLARINDA SERUM VE İDRAR GONADOTROPİN VE TİROİD STİMULE EDİCİ HORMON DÜZEYLERİ VE BİRİBİRLERİ İLE KORELASYONU

Ece BÖBER, Atila BÜYÜKGEKİZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tip Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi

ÖZET

Pediatrik endokrinolojide çok miktarda kan örnekleri alınarak hormon tetikleri yapmak yerine idrar örnekleri kullanarak hormon ölçümü yapmak giderek önem kazanmış ve çalışmalar özellikle idrar gonadotropinleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Ayrıca hipotiroidide gonadotropin yüksekliği ve buna bağlı erken puberte gelişimi bildirilmiştir.

Bu çalışmada hastamız Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde değişik tiroid hastalıkları nedeniyle izlenmekte olan 53 olguda serum ve sabah idrarda gonadotropinler ve tiroid stímule edici hormon (TSH) ölçümü yapılarak serum ve idrar gonadotropin ve TSH düzeylerinin korelasyonu araştırılmıştır. Ayrıca olgular tiroid metabolizması ve puberte evrelerine göre gruplanarak TSH'nin gonadotropinler ile ilişkisi değişik tiroid hastalıklarında araştırılmıştır.

Sonuç olarak sabah idrarda TSH konsantrasyonlarının serum TSH düzeyi ile korelasyon gösterdiği ancak çeşitli tiroid hastalıklarının tam ve izleminde serum TSH ölçümü kadar sensitif olmadığı; hipotiroidik olguların serum ve idrar gonadotropin düzeylerinin yüksek olmayıp yaş ve puberte evresiyle uyumlu bulunduğu gösterilmiştir. Literatürle uyumlu olarak ve tiroid patolojilerinden etkilenmemeksiin idrar gonadotropin düzeyleri serum ile korele bulunmuş ve özellikle idrar Luteinize Edici Hormon (LH) düzeyi puberte başlamasının erken ve sensitif bir göstergesi olarak bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Serum ve idrarda gonadotropinler, serum ve idrarda TSH.

SUMMARY

To avoid repeated blood sampling for laboratory investigations, urine sampling is being used recently in pediatric endocrinology and studies has been focused particularly in gonadotropins in urine. Increased gonadotropin secretion and sexual precocity has been reported in hypothyroidism. In this study, serum and first morning voided urine gonadotropins and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured in 53 children which were followed in our pediatric endocrinology department with the diagnosis of various thyroid diseases and the correlation between serum and urine samples were investigated. The relation between serum and urine TSH and serum and urine gonadotropins were investigated in patient with different thyroid diseases at different pubertal status.

As a result, although urine TSH concentrations indicated good correlation with serum TSH, urine TSH did not have sensitivity as serum TSH in diagnosis and following of various thyroid disease. Serum and urinary gonadotropins were not elevated in hypothyroid patients and they showed compatibility with age and pubertal stage. Whatever the thyroid disease is, serum and urine gonadotropin levels showed good correlation with each other as showed in the literature and urinary luteinizing hormone (LH) levels is showed to be an early and sensitive parameter of the commencement of puberty.

Key words: Serum and urinary gonadotropins, serum and urinary TSH.

Pediatrik endokrinolojide tekrarlanan çok miktardaki kan örnekleri alımından kaçınmak amacıyla idrar örnekleri kullanarak hormon ölçümü yapmak 70'li yillardan beri gündemde olmuştur. Özellikle idrarda Büyüme Hormonu

(BH) ve gonadotropin ölçümleri lizerinde yoğunlaşan çalışmalarda idrarda BH ölçümü çok sensitif bulunmamış ancak gonadotropin ölçümleri özellikle immunoradiometrik assay (IRMA), enzime bağlı immunoassay (ELISA) ve

immunofluorometrik assay (IFMA) gibi daha hassas immunoassayların kullanıma girmesiyle önem kazanmıştır (1-3). Bourguignon ve arkadaşları (4) idrar gonadotropinlerini 24 saatlik idrarın zaman fraksiyonlarında, çalışmış, gonadotropin ekskresyonunun sabah yükseldiğini ve pubertenin başlangıcında sirkadien bir ritm olduğunu göstermişlerdir. 24 saatlik idrar toplama pratik bir işlem olmayıp küçük yaşılda güvenilir değildir. Bu nedenle sabahki ilk idrarda bakılan gonadotropinlerin 24 saatlik idrar ve serum düzeyleriyle iyi bir korelasyon göstermesi, serum yerine idrarda FSH ve LH ölçümünün pratik bir yöntem olarak kullanılmasına olanak tanır (5-7).

Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Luteinize Edici Hormon (LH) gibi hipofizer bir glikoprotein olan Tiroid Stimule Edici Hormon (TSH)'nın salınımı ve metabolizmasıyla ilgili çok sınırlı sayıda araştırma vardır. Bu çalışmalarla TSH'nın FSH ve LH gibi pulsatil salındığı ve puls amplitüdlerinin gece arttığı gösterilmiştir (8,9). Izoelektrik ya da kromatografik yöntemlerle saptanabilen farklı formları olan TSH'da bu formlar hormonun karbohidrat kompozisyonundaki değişikliklerle ilgilidir. Bu heterojen TSH formlarının in vivo ve in vitro farklı derecelerde biyolojik aktivite gösterdikleri, bu biyolojik aktivitenin tiroid hormonlarından etkilendiği saptanmıştır. Major TSH klirensi böbrekte olmaktadır ve spesifik serumdan kaybolma yarı ömrünün de yine tiroid hormonlarının etkisinde olduğu, hipotiroidik hastalarda bu metabolik klirensin daha yavaş olduğu gösterilmiştir (9,10).

Gonadotropin ve tiroid hastalıkları ile ilgili çalışmalarla hipotiroidide gonadotropin yüksekliği ve buna bağlı yalancı erken puberte, makroorşidizm ve over kistleri bildirilmiştir (11). Tomasi ve arkadaşları (12) hipotiroidide gonadotropinlerin basal seviyelerinde artış saptamışlardır.

Bu bilgilerin ışığında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ünitesinde değişik tiroid patolojisi tanıları olan hastalarda serum ve idrar örneklerinde FSH, LH ve TSH konsantrasyonlarını ölçerek, idrar TSH konsantrasyonlarının gonadotropinlerde olduğu gibi serum düzeyleriyle korele olup olmadığını, gonadotropinlerin idrar ve serum seviyelerini tiroid patolojilerinin ne derecede etkilediğini değişik tiroid hastalıklarında araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaşları 0-18 arasında değişen (8/12 ay-17¹⁰/12 yaş) ve çeşitli tiroid patolojileri nedeniyle bölümümüzde izlenen 6'sı erkek 47'si kız 53 olgu çalışmaya alındı. Hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo I'de verilmektedir. Hastaların tiroid patolojisi dışında ilave başka bir endokrinolojik ya da sistemik hastalıkları olmamış örneklerin alındığı periyodda Na-L-Tiroksin dışında endokrin sistemi ya da gonadotropinleri etkileyebilecek hiç bir ilaç kullanımı yoktu. Na-L-Tiroksin kullanan hastalar en az 2 aydır tedavi altında olup serum ve idrar örnekleri aldığı dönemde hastaların metabolik durumları serum T₃, T₄, serbest T₄ ve TSH değerleriyle belirlendi. Çalışmaya alınan olguların 38'i ötiroid ve hiç bir ilaç kullanmıyordu, 12 olgu ötiroid ve Na-L-Tiroksin tedavisinde olup, bunların

9'u supresyon, üçü replasman tedavisi almaktaydı. Üç olgu çalışma sırasında hipotiroidikti.

Tablo I. Olguların tanılarına göre dağılımı

TANI	HASTA SAYISI
Konjenital Hipotiroidi	4
Multinodüler Guatr	8
Hashimoto Tiroiditi	3
Basit Diffuz Guatr	38
Toplam	53

Puberte evrelerine göre gonadotropin sekresyonunu değerlendirebilmek için olgularda fizik inceleme bulgularına göre puberte evrelemesi Tanner sınıflamasına göre yapıldı (13,14). Buna göre olguların dağılımı Tablo II'de görülmektedir.

Tablo II. Olguların puberte evrelerine göre dağılımı

PUBERTE EVRESİ	HASTA SAYISI	YAŞLARI (yıl)
Evre 1 (Prepubertal)	10	7.99±2.58
Evre 2	5	12.94±1.23
Evre 3	14	13.13±1.06
Evre 4	17	15.08±0.94
Evre 5	7	17.33±1.43

Olguların tümü kılınlığımızda ayaktan izlenen hastalar olup çalışma ailenin ve hastaların onayı ile gönüllü olanlarda yapıldı. İdrar örnekleri için hastalara tüpler verildi ve bir gece önce yatarken mesanelerini boşaltıp sabah uyandıklarındaki ilk idrardan örnek alıp getirmeleri söylendi. Serum örnekleri ertesi sabah 8.30-10.00 arasında alındı. Serum ve idrar örnekleri koruyucu eklenmeden propilen tüplere alındı ve -20°C de dondurulduktan sonra iki yönlü immunoluminometrik assay (LIA) ile çalışıldı. Serum örneklerinde T3, T4, serbest T4, TSH, FSH ve LH; idrar örneklerinde de TSH, FSH, LH ölçümlü yapıldı. Çalışmada "Byk-Santec

Diagnostica GmbH&CaKG, Dietzenbach"-ALMANYA kitleri kullanıldı. Kitlerin intra assay ve interassay değişim aralıkları sırasıyla FSH için %2.4-4.7 ve %3.8-6.5; LH için %2.2-3.5 ve %5.7-6.4 ve TSH için %3.6-4.7 ve %8.3-9.7 idi.

Hormon konsantrasyonlarının idrar atılımindaki varyasyonları için idrar dansitesi veya kreatininle yapılan düzeltmelerin korelasyonu artırmada yararsız olduğu bildirildiğinden bu düzeltmeler uygulanmadı (5).

Istatistik: Serum ve idrar örneklerinin korelasyonu için Pearson korelasyon testi; ikili gruplar arası karşılaştırma için Mann-Whitney U testi ve puberte grupperinin total karşılaştırılması için Kruskal-Wallis one way Anova testi kullanıldı. $p<0.05$ anamli olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların idrar FSH, LH ve TSH konsantrasyonları, karşılık gelen serum seviyeleri ile iyi korelasyon gösterdi. Serum ve idrar TSH konsantrasyonu için $r:0.7538$ $p<0.0001$; FSH için $r: 0.5337$, $p<0.0001$ ve LH için $r: 0.7178$, $p<0.0001$ idi.

Çalışma sırasında ötiroid durumundaki olgularda Na-L-Tiroksin tedavisi alan ve almayanlar arasında serum ve idrar TSH düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo III). Olguların serum TSH düzeyleri arasında anamli bir farklılık varken ($r:0.7941$ $p:0.0011$) idrar TSH düzeyleri arasında bu farklılık saptanmadı ($r:0.1094$ $p:0.9456$). Ayrıca tedavi alan ve almayan grupta serum ve idrar TSH düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı ($r:0.0454$, $p: 0.888$ ve $r: 0.1650$, $p:0.252$). Hipotiroidili iki olgudan birinde otoimmun tiroidite bağlı ilimli

hipotiroidi mevcut olup serum TSH düzeyi ötiroid gruptan belirgin yüksek iken idrar TSH konsantrasyonu ötiroid gruptakillerle benzer şekilde düşük bulundu. Konjenital hipotiroidisi olan üçüncü olgunun idrar TSH düzeyi serumla uyumlu şekilde ve ötiroid gruptakinden belirgin yüksek bulundu. Hipotiroidik hastaların serum ve idrar gonadotropinleri puberte evreleri ile uyumlu olup yükseklik gözlenmedi (Tablo IV).

Olguların puberte evrelerine göre serum ve idrar gonadotropin düzeyleri Tablo V'de verilmiştir. Prepubesal evrede (Evre 1) serum ve idrar LH korelasyonu anlamlı olup ($r:0.8957$, $p<0.0001$) serum ve idrar FSH düzeyleri korelasyon göstermiyordu ($r:0.1125$ $p:0.757$). Evre 2'de serum

ve idrar FSH ve LH düzeyleri arasında korelasyon yoktu (FSH için $r:0.7306$ $p:0.161$ ve LH için $r:0.4645$ $p:0.431$). Evre 3'de serum ve idrar FSH ve LH düzeyleri korele idi (FSH için $r:0.8272$, $p<0.0001$ ve LH için $r:0.8107$, $p<0.0001$). Evre 4 ve 5'de serum ve idrar gonadotropinleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (Evre 4'te FSH için $r:0.4350$ $p:0.081$ LH için $r:0.1635$ $p:0.531$; Evre 5'de FSH için $r:0.4191$ $p:0.349$ LH için $r:0.3215$ $p:0.482$).

Puberte gruplarının (Evre 1-5) birbirinden ayırmada gruplar arası toplam karşılaştırmada idrar ve serum LH düzeyleri arasındaki farklılıklar anlamlı bulundu, serum ve idrar FSH değerleri anlamlı değildi. (Tablo V).

Tablo III. Na-L-tiroksin tedavisi alan ve almayan ötiroid hastaların serum ve idrar TSH düzeyleri.

	Na-L-Tiroksin alanlar n=12	Na-L-Tiroksin tedavisi almayan n=38	P değeri**
serum TSH (s-TSH) (mIU/L)	0.96±0.79	2.03±0.89	0.0011 (<0.05)
idrar TSH (i-TSH) (mIU/L)	2.10±2.06	1.72±1.72	0.9456 (>0.05)
P değeri*	0.888 (>0.05)	0.252 (>0.05)	

* Na-L tiroksin alan ve almayan olguların serum ve idrar TSH değerlerinin karşılaştırması

** Her iki gruptaki olguların serum TSH değerlerinin idrar TSH'si ile korelasyonunun araştırılması

Tablo IV. Hipotiroidik olguların serum ve idrar gonadotropin ve TSH düzeyleri.

OLGU	YAS	PUBERTE EVRESİ	STSH mIU/L	sFSH IU/L	SLH IU/L	iTSH mIU/L	iFSH IU/L	iLH IU/L
1. B.A	16 ^{2/12}	4	56	7.30	8.90	Değerlendirmeye alındı	1.51	2.87
2. T.C	8/12	1	72.5	1.30	0.80	82.5	0.53	0.48
3. SG.	14 ^{3/12}	2	14.5	3.6	9.9	1.57	7.14	9.19

Tablo V. Olguların serum ve idrar gonadotropin düzeylerinin birbirle ile ve puberte evrelerine göre karşılaştırması

	Evre 1 prepubertal n=10	Evre 2 n=5	Evre 3 n=14	Evre 4 n=17	Evre 5 n=7	P değeri**
s-FSH	2.20±1.93	3.88±1.11	4.20±2.85	5.62±7.32	2.86±1.53	0.05
i-FSH	3.73±3.26	11.42±10.73	10.83±2.67	5.30±4.65	9.10±9.02	0.19
P değeri*	0.757	0.161	<0.0001	0.081	0.349	
s-LH	1.72±2.55	6.89±4.08	7.21±2.83	3.91±2.57	4.63±5.30	0.04
i-LH	0.39±0.42	4.35±5.88	8.49±14.38	1.50±1.85	3.48±4.10	0.002
P değeri*	<0.0001	0.431	<0.0001	0.531	0.482	

* Olguların Puberte evrelerine göre serum ve idrar gonadotropinlerinin birbirleri ile korelasyonunun araştırılması

** Puberte gruplarının (Evre 1-5) birbirinden ayrimında serum ve idrar gonadotropin düzeylerinin farklılığının araştırılması

TARTIŞMA

Hipoftaz glikoprotein hormonlar olan FSH, LH ve TSH pulsalar halinde salınımaktadır. TSH pulsalarının ağırlıklı olarak gece artığı ve hipotiroidide TSH pulsalarının amplitüdünün artarken diüurnal ritminin bozulduğu gösterilmiştir (8-10,15). Erişkinlerde gonadotropin pulsları gündüz ve gece arasında farklılık göstermezken pubertenin fizik bulgularının ortaya çıkmasından önce gonadotropin pulsalarının (özellikle LH'nin) amplitüdünde gece belirgin artış olduğu bilinmektedir ve bu durum puberte ortasına kadar böyle devam eder (16,17). Bu nedenle mesanede gece boyunca biriktirilen idrardaki gonadotropin ve TSH ölçümünün sekresyonun bütünlüğünü gösterdiği, yani plazmadaki pikleri düzleştirdiği ve belirli avantajlar sağlayabilecegi teorik olarak düşünülmüştür.

Literatürde idrarda TSH ölçümü üzerine yapılmış bir çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızda olguların serum ve sabah idrarındaki TSH konsantrasyonlarının korelasyon gösterdiğini saptadık. Ancak idrarda TSH ölçümünün çeşitli

tiroid patolojilerinin ayırıcı tanı ve izleminde serum TSH ölçümü kadar sensitif olmadığını gözledik. İlmi hipotiroidisi olan bir olguda idrar TSH düzeyi normal sınırlarda kaldı, şiddetli hipotiroidide ise anlamlı yükselme gösterdi. Na-L-Tiroksin supresyon tedavisi alan hastalarda serum TSH düzeyi tedavi almayan hastalara oranla belirgin düşük bulunurken idrar TSH düzeylerinde bu düşüklük saptanmadı. Bu durum TSH'nin gece ve gündüz sekrete edilen izoformlarının farklı biyoaktivite göstermesi ile ilgili olabilir. Bu farklı biyoaktivite TSH izoformlarının siyalizasyonuyla ilgilidir ve siyalizasyon da metabolik klirens hızını etkilemektedir (9,13).

Çalışmamızda sabah idrarındaki gonadotropin konsantrasyonlarının serum ile korelasyon göstermesinin yanı sıra pubertenin başlangıcında idrar LH konsantrasyonundaki artışın serumdan çok daha çarpıcı olduğunu ve puberte evrelerinin ayrimında idrar LH ölçümünün seruma göre daha sensitif olduğu gözlendi. Gerçekten de idrar gonadotropinleri üzerinde yapılmış çalışmalarla, idrar gonadotropin

ekskresyonunun gonadotropik fonksiyonlarının değerli bir parametresi olduğu, pubertede meydana gelen gonadotropin sekresyonundaki değişiklikleri iyi yansıttığı ve sabah idrarındaki LH düzeylerinin pubertenin başlangıcından hemen önce yükselmeye başladığı gösterilmiştir (7,18,19). Değişik çalışmalarında tiroid fonksiyonları ve gonadotropin ilişkileri bildirilmişse de, hipotiroididili olan üç olguda serum ve idrat gonadotropin düzeyleri pubertal evreler ile uyumlu bulunup ötiroidlerden farklılık göstermiyordu.

Sonuç olarak sabah idrarındaki TSH konsantrasyonlarının serum TSH düzeyi ile korelasyon gösterdiği ancak çeşitli tiroid hastalıklarının tanı ve takibinde serum TSH düzeyi kadar sensitif olmadığı bulunmuştur. Sabah idrarındaki gonadotropin düzeyleri ise literatürle uyumlu olarak ve tiroid patolojilerinden etkilenmeksiz serum ile korele bulunmuş ve özellikle idrar LH düzeyi puberte başlamasının çok erken ve sensitif bir göstergesi olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- Moreira-Andres NM, Canizo FJ, Hawkins F. Is there a place for urinary growth hormone measurement? *Acta Endocrinol* 1993; 128:197-201.
- Girard J, Erb T, Pampalone A, Eberle A, Baumann J. Growth Hormone in urine. Development of an ultrasensitive assay applicable to plasma and urine. *Horm Res* 1987; 28: 71-80.
- Kulin H, Santner S. Timed urinary gonadotropin measurements in normal infants, children and adults, and in patients with disorders of sexual maturation. *J Pediatr* 1977; 90:760-765.
- Bourguignon J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Reuter M, Vrindts-Gevaert Y, Gerard A, Franchimont P. Radioimmunoassays of unextracted gonadotrophins in timed fractions of 24-hour urine: morning increase of gonadotropin excretion a circadian pattern in relation to puberty. *Horm Res* 1980; 13:367-384.
- Demir A, Alışhan H, Stenman U-H, Voutilainen R. A clinically useful method for detecting gonadotropins in children: assessment of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone from urine as an alternative to serum by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *Pediatr Res* 1994; 36: 221-226.
- Urban MD, Lee PA, Kowarski AA, Plotnick LP, Migeon CJ. Comparison of estimates of gonadotropin levels by isolated blood samples, integrated blood concentrations and timed urinary fractions. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 732-735.
- Demir A, Voutilainen R, Juul A, et al. Increase in first morning voided urinary luteinizing hormone levels precedes the physical onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2963-2735.
- Samuels MH, Veldhuis JD, Henry P, Ridgway EC. Pathophysiology of Pulsatile and Copulsatile Release of Thyroid Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and α -Subunit. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 425-432.
- Wondisford FE, Magner JA, Weintraub BD. Thyrotropin, In: Braverman LE, Utiger RD eds. *The Thyroid*, seventh edition. Philadelphia:

- Lippincot-Raven Publishers, 1996; 190-207.
10. Constant RB, Weintraub BD. Differences in the metabolic clearance of pituitary and serum thyrotropin (TSH) derived from euthyroid and hypothyroid rats: effect of chemical deglycosylation of pituitary TSH. *Endocrinology* 1986; 119: 2720-2727.
 11. Castro-Magana M, Ungulo M, Canas A, Sharp A, Fuentes B. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in boys with primary hypothyroidism and macroorchidism. *J Pediatr* 1988; 112: 397-402.
 12. Tomasi PA, Fanciulli G, Zini M, Demontis MA, Dettori A, Delitala G. Pulsatile gonadotropin secretion in hypothyroid women of reproductive age. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 406-409.
 13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
 14. Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
 15. Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angell A, Peck-Peccoz P. Circadian Variations of Thyrotropin Bioactivity in normal subjects and Patients with Primary Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2722-2728.
 16. Lee P.A, Disorders of Puberty, In: Lifshitz, ed. *Pediatric Endocrinology*, third edition. New York: Marcel Dekker Inc, 1996; 175-195.
 17. Bourguignon JP. The Neuroendocrinology of Puberty. *Growth, Genetics & Hormones* 1995; 11; 1-6.
 18. Demir A, Dunkel L, Steinman UH, Voutilainen R. Age-Related Course of Urinary Gonadotropins in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1457-1460.
 19. Kulji H, Demers L, Chinchilli V, Martel J, Stevens L. Usefulness of Sequential Urinary Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone Measurements in the Diagnosis of Adolescent Hypogonadotropism in Males. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1208-1211.