

Maligniteli Olgularda Hasta Otiroid Sendromu

THE EUTHYROID SICK SYNDROME IN PATIENTS WITH MALIGNANCY

Prof.Dr. Orhan Seyfi ŞARDAŞ*, Kenan ATEŞ**, Erdem DİKER**

*Ank. Ün. Tıp Fak. Hematoloji-Onkoloji BD, **İç Hastalıkları ABD, ANKARA

ÖZET

Tiroid dışı sistemik hastalıklarda tiroid fizyolojisinde ve tiroid fonksiyon testlerinde değişiklikler olaya çıkar. Bu değişiklikler biyokimyasal olarak hipotiroidiyi veya hipertroidiyi düşündürülebilir, fakat hastalar klinik olarak genellikle ötiroid görünürler. Tiroid dışı hastalıklarda en sık rastlanılan değişiklik, serum T3 konsantrasyonundaki düşüklüktür. Bu çalışmada, maligniteli hastalarda hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak, serum tiroid hormon düzeylerini değerlendirdik. Biz tiroid hastalığı hikayesi bulunmayan maligniteli 37 hastada serum tiroid hormon düzeylerini ölçtük. Ölçümlerin yapıldığı sırada, hastalardan 17'si aktif dönemde, 20'si remisyonda bulunuyordu. Aktif dönemdeki olgularda serum ortalama total T3 ve serbest T3 düzeyleri, remisyondaki olgulardaki değerlerden anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Aktif dönemdeki olguların %64.7'sinde serum total T3 düzeyleri azalmıştı. Sonuç olarak, maligniteli olgularda, özellikle T3 olmak üzere, serum tiroid hormon düzeyleri hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Malignité, Hasta ötiroid sendromu

T Klin Araştırma 1991, 9:190-196

SUMMARY

Alteration in thyroid physiology and thyroid function tests occur in nonthyroidal systemic illnesses. Biochemically, these alterations may suggest either hypothyroidism or hyperthyroidism, but patients usually appear clinically euthyroid. Low concentrations of serum T3 are the most common alteration in nonthyroidal illnesses. In this study, we studied the levels of serum thyroid hormones as a marker of disease activity in patients with malignancy. We have measured serum thyroid hormones levels in 37 patients with malignancy but no history thyroid disease. In vivo measurement, malignancy was active in 17 patients and inactive (remission) in 20 patients. In patients with active disease, the mean levels of serum total T3 and free T3 were significantly lower than those of patients with inactive disease ($p<0.001$). Serum total T3 levels were decreased in 64.7% patients with active disease. We conclude that levels of serum thyroid hormones, especially T3 may be used as a marker of disease activity in patients with malignancy.

Key Words: Malignancy, Euthyroid sick syndrome

Turk. J Resc Med Sci 1991, 9:190-196

Sistemik hastalıklarda tiroid hastalığı kanıtları olmaksızın, tiroid fonksiyonlarında çeşitli bozukluklar olabilir. Serum total T³ (triiodotironin) düzeyi

sıklıkla azalır, serbest T³ düzeyi normal veya azalmış olabilir. Total T⁴ (tiroksin) düzeyi azalmış, normal veya artmış, serbest T⁴ düzeyi normal veya artmış bulunabilir. TSH (Tiroid Stimulan Hormon) düzeyi genellikle normaldir, ancak hafif derecede artabilir veya azalabilir. TRH'ya (Tirotropin Releasing Hormon) TSH yanıtı sıklıkla normaldir (1,2,3). Görüldüğü gibi, bu bozukluklar biyokimyasal olarak hem hipotiroidiyi, hem de hipertroidiyi taklit

Geliş Tarihi: 22.9.1990

Kabul Tarihi: 26.1.1991

Yazışma Adresi: Prof.Dr. Orhan Seyfi ŞARDAŞ
İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji-Onkoloji
Bilim Dalı, Samanpazan, ANKARA

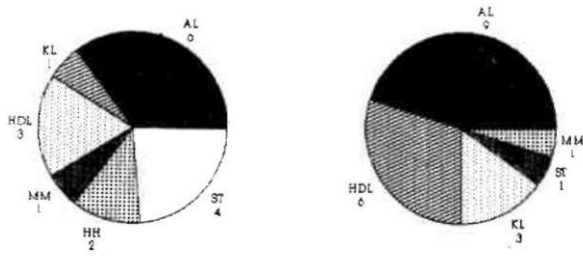
edebilir. Buna karşın, hastalar klinik olarak sıklıkla ötiroid görünürlürl.

Bu laboratuvar bulguları herhangi bir sistemik hastalığa özgü değildir. Karaciğer hastalıkları, çeşitli maligniteler, böbrek yetmezliği, çeşitli infeksiyon hastalıkları, akut myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, yanıklar, akut psikiyatrik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda tiroid fonksiyon testlerinde bozukluklar görülebilir. Ayrıca yetersiz kalori alımı, büyük cerrahi girişimler sonrası ve steroid, dopamin, heparin, penisilin G, fenitoin, propranolol, amiodaron gibi ilaçların kullanımı sonrasında da ortaya çıkabilir (1,2,4,5,6).

Bu çalışmada, aktif ve remisyonda bulunan maligniteli olgularda tiroid fonksiyon testleri ölçülerek, hasta ötiroid sendromu hakkında genel bilgilerle birlikte, aktivite göstergesi olarak tiroid fonksiyon testlerinin değeri tartışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 28'i erkek, 9'u kadın olmak üzere 37 maligniteli hasta alındı. Çalışma yapıldığı sırada 14'ü erkek, 3'ü kadın 17 hastada malignite aktif dönemde; 14'ü erkek, 6'sı kadın 20 hastada ise remisyonda bulunuyordu. Aktif ve remisyondaki olgulara göre malignitelerin dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. Hastaların hepsi klinik olarak ötiroid bulunmuştur. Biri aktif dönemde, üçü remisyonda olmak üzere toplam dört hastada tiroid bezinde (+) diffüz büyüme saptandı. Aktif dönemdeki olguların yaş ortalaması 37.65 (16-75), remisyondaki olguların yaş ortalaması ise 37.15 (22-60) idi. Arada anlamlı bir farklılık yoktur.



Şekil 1. Malignitelere dağılımı.

AL : Akut Lösemi HDL : Hodgkin Dışı Lenfoma
 KL : Kronik Lijsemi MM : Multiple Myeloma
 HH : Hodgkin Hastalığı ST : Solid Tümörler

Remisyon kriterleri olarak; akut lösemilerde periferik kanda blastların kaybolması, kemik iliğinde blast oranının %5'in altında olması, hemoglobin düzeyinin 10 gr/dl'nin, granülosit sayısının 2000/mm³'ün ve trombosit sayısının 100000/mm³'ün üstünde olması, organomegalilerin kaybolması ve hastanın normal performans durumuna dönmesi (tam remisyon) (10); Hodgkin lenfomalar (HL) ve Hodgkin dışı lenfomalarda (HDL) tedaviyi izleyerek vücutta klinik olarak saptanabilen tümör kitlesi olmaması ve hastanın normal performans durumuna dönmesi (tam remisyon) (11); solid tümörlerde tedaviyi izleyerek vücutta klinik olarak saptanabilen tümör kitlesi olmaması (tam remisyon) veya başka bir yerde yeni bir tümör oluşumu olmaksızın mevcut tümör kitlelerinin boyutlarında %50'den fazla küçülme olması (parsiyel remisyon; multiple myelomada (MM) hemoglobin düzeyinin 10 gr/dl'nin üzerine çıkması, serum kalsiyum düzeyinin 12 mg/dPn'in altına inmesi ve M-komponent ile tümör hücre kitlesinde %75 azalma olması (12) kabul edildi. Kronik myelositler lösemide (KML) ise kronik fazda bulunanlar remisyonda, asclere fazda veya blastik krizde bulunanlar aktif dönemde olgular olarak kabul edildi.

Dopamin, penisilin G, heparin, propranolol, amiodaron gibi tiroid hormon düzeylerini etkiledikleri bilinen ilaçları kullananlar ile daha önceden herhangi bir tiroid hastalığı tanısı almış ve tiroid operasyonu geçirmiş olanlar çalışmaya alınmadılar.

Serum tiroid hormon düzeyleri RIA (radioimmunoassay) ile ölçüldü. Ölçümlerin yapıldığı laboratuvarın bu hormonlar için normal sınırları total T³ (T-T³) 0.7-2.6 ng/ml, total T⁴ (T-T⁴) 4.5-13.0 mikrogr/dl, serbest T³ (S-T³) 2.5-7.5 pmol/L, serbest T⁴ (S-T⁴) 9.4-25.0 pmol/L, TSH 0.25-4.3 mikroU/ml'dir.

İstatistiksel analizler "Student's t" testi kullanılarak yapıldı.

SONUÇLAR

Aktif dönemde ve remisyonda bulunan maligniteli olgulardaki tiroid hormon değerleri sırasıyla Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Buna göre, aktif dönemdeki olguların %82.5'inde tiroid hormonlarından en az biri patolojik iken, remisyondaki olgularda bu oran %20 bulunmuştur. Aktif

Tablo 1. Aktif Dönemdeki Malignite Olgularında Serum Tiroid Hormon Düzeyleri

Hastalar	Yaş	Cins	Tanı	1-I3 (ng/ml)	T-T4 (ng/dl)	S-T3 (pmol/L)	S-T4 (pmol/L)	TSH (uU/ml)
1	47	K	AML	0.5	7.8	4.7	10.3	1.7
2	36	E	HL	0.5	8.6	5.2	23.2	0.7
3	22	E	ALL	0.3	6.0	4.9	17.5	0.7
4	22	E	HL	0.6	8.6	3.0	14.9	1.7
5	24	E	ALL	0.4	5.7	1.9	9.2	1.0
6	40	E	MM	0.3	5.6	3.3	9.0	0.9
7	75	E	HDL	0.7	7.8	2.4	10.0	1.5
8	24	E	AML	1.4	8.3	7.6	22.5	1.4
9	60	E	HDL	0.7	10.4	2.9	16.6	0.9
10	16	E	KML*	0.7	9.8	2.5	17.1	6.5
11	35	E	AML	0.4	6.0	2.2	9.2	0.1
12	25	K	AML	0.3	12.6	2.0	22.3	1.2
13	30	E	HDL	0.9	7.5	5.1	14.7	1.3
14	32	K	Over Ca	0.6	7.0	5.9	12.0	2.6
15	67	E	Test.FS**	0.4	8.4	3.4	24.5	1.1
16	62	E	PB.Ad.Ca***	0.2	6.6	2.5	25.0	0.7
17	23	E	RMS****	1.3	10.0	3.6	19.2	1.3

*KML Blastik Kriz, **Testis Fibrosarkomu, ***Primeri Bilinmeyen Metastatik Adeno Ca, ****Rabdomyosarkom

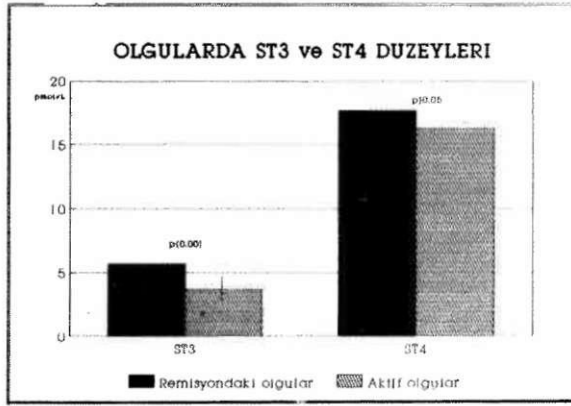
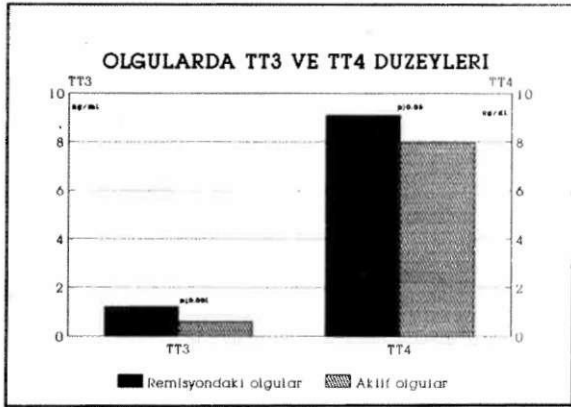
Tablo 2. Remisyondaki Malignite Olgularında Serum Tiroid Hormon Düzeyleri

Hastalar	Yaş	Cins	Tanı	T-T3 (ng/ml)	T-T4 (ug/dl)	S-T3 (pmol/L)	S-T4 (pmol/L)	TSH (uU/ml)
1	52	K	MM	12	10.3	3.9	11.7	1.7
2	31	E	HDL	15	7.3	7.0	18.6	0.7
3	31	E	KML*	11	8.8	5.3	19.6	1.3
4	33	K	AML	16	8.0	6.3	13.2	1.7
5	36	E	HDL	15	8.3	7.9	16.0	1.9
6	55	K	KML*	13	11.9	5.6	23.3	2.1
7	25	K	ALL	12	7.5	7.5	21.6	3.1
8	30	E	KML*	10	6.6	5.0	13.0	0.8
9	32	E	ALL	10	11.1	7.4	21.7	0.9
10	34	E	HDL	14	0.9	6.0	11.8	1.5
11	43	E	HDL	0.9	7.3	5.2	11.2	0.9
12	44	K	AML	0.7	13.7	3.1	22.3	0.4
13	53	E	AML	14	10.5	6.5	23.0	1.1
14	31	E	AML	10	6.0	4.3	20.1	1.3
15	22	E	AML	0.8	6.8	4.2	8.5	1.4
16	23	E	ALL	13	12.0	9.0	24.0	2.0
17	31	E	AML	1.1	10.0	6.7	17.0	1.9
18	28	E	HDL	0.8	7.2	2.7	19.6	0.3
19	60	E	HDL	12	10.8	7.3	21.6	0.7
20	49	K	Meme Ca	0.9	10.0	3.5	20.0	1.0

*KML Kronik Faz

dönemdeki olgularda en sık rastlanan anormallik T-T³ düşük, %17.65'inde (3/17) ise alt sınırdadır. Remisyondaki olguların hepsinde T-T³ düzeyi normal bulunmuştur.

Ortalama serum T-T³ düzeyi aktif dönemde bulunan maligniteli olgularda 0.61 ± 0.33 ng/ml, remisyondaki olgularda ise 1.21 ± 0.28 ng/ml bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Şekil 2. Olgularda ST³ ve ST⁴ düzeyleri.Şekil 3. Olgularda T³ ve T⁴ düzeyleri.

($p < 0.001$). Aktif dönemdeki olgularda ortalama serum S-T³ düzeyi 3.71 ± 1.60 pmol/L, remisyondaki olgularda ise 5.72 ± 1.73 pmol/L olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

T-T³, S-T³ ve TSH düzeyleri bakımından aktif dönemde ve remisyonda bulunan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanamamıştır. Ortalama serum T⁴ düzeyi aktif dönemdeki olgularda 8.04 ± 11.90 mikrogr/dl, remisyondaki olgularda 9.19 ± 2.12 mikrogr/dl ($p > 0.05$); ortalama serum S-T⁴ düzeyi aktif dönemdeki olgularda 16.31 ± 5.75 pmol/L, remisyondaki olgularda sırasıyla 1.49 ± 1.40 mikroU/ml ve 1.33 ± 0.68 mikroU/ml ($p > 0.05$) ölçülmüştür (Şekil 2 ve 3).

TARTIŞMA

Tiroid bezi esas olarak T⁴ (tiroksin) salgılar. T⁴'ün (triiodotironin) sadece %20'si tiroiddan kaynaklanır. Geri kalanı periferik dokularda monodeiodinasyon ile T³'den oluşur. Bunu S-

deiodinaz enzimi katalize eder. Tiroid hormonlarının biyolojik etkilerinin çoğu T³'e bağlıdır (13).

Tiroid dışı sistemik hastalıklarda tiroid fonksiyonlarında çeşitli anormallikler ortaya çıkmaktadır. Chopra ve arkadaşları bu anormallikleri dört grupta toplamışlardır: 1) Düşük T³ sendromu, 2) Düşük T³ ve T⁴ sendromu, 3) Yüksek T³ sendromu, 4) Çeşitli mikst formlar (2). Bunlar içinde en sık rastlanana düşük T³ sendromudur. Şiddetli bir sistemik hastalık nedeniyle hastanede yatan hastaların %70 gibi yüksek bir kısmında görülebileceği bildirilmiştir (2,14). Maligniteli olgularda yaptığımız çalışmada, aktif dönemde bulunan olguların %64.7'sinde T³ düşük, %17.65'inde ise alt sınırdan bulunmuştur. Aktif dönemdeki maligniteli olguları içeren diğer çalışmalarda; Oppenheimer ve arkadaşları 10'u maligniteli olan 45 tiroid dışı sistemik hastalıklı bireyin çoğunda, serum T³ düzeylerini anormal bireylere göre düşük bulmuşlardır (15). Ayrıca, Hoirmoto ve Nishikavva 15 son evre maligniteli hastada serum tiroid hormon düzeylerini normal bireylerden düşük saptamışlardır (16). Bu hastalarda serum T³ düzeyindeki azalmanın nedeni olarak, S'-deidoinaz enzim aktivitesinde azalma sonucu periferik dokularda T⁴'den T³ yapımının azalmış olması ileri sürülmüştür (17). Tiroid hormonlarının biyolojik etkilerinin çoğunun T³'e bağlı olması nedeniyle, serum T³ düzeyi düşük olan bu hastaların klinik olarak ötiroid görünmeleri ilginçtir.

Tiroid dışı hastalıklarda serum T³ düzeyinde de değişiklikler olabilir. T³ normal, azalmış veya artmış bulunabilir (5,18,19). İzole hipertiroksinemi bizim olgularımızdan sadece remisyonda bulunan akut myelositer lösemili (AML) bir hastada görülmüştür. T-T³ düzeyi üç hastada düşük bulunmuştur. Son evre maligniteli hastalarda yapılan diğer çalışmalarda; Tanaka olguların %66.67'sinde (20), Horimoto ve Nishikavva ise %46'sında serum T³ düzeylerini düşük saptamışlardır (16). Serum T³ düzeyindeki artışın, serum tiroid hormon bağlayan globülin düzeyindeki bir artışa (2) veya periferik dokularda T⁴'ün T³'e dönüşümündeki azalmaya (5) bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Serum tiroid hormonlarındaki değişikliklerin mekanizmasını açıklamak için yapılan çalışmalar sonucun-

da, T⁴ ve T⁴'ün emtabolik klirens hızlarının arttığı ve yanlanma sürelerinin azaldığı saptanmıştır (8,21).

Tiroid dışı hastalıklarda hemen daima T⁴ ve T⁴'ün serum proteinlerine bağlanmasında bir azalma vardır. Bu nedenle, serumda serbest formlardaki tiroid hormonlarının yüzdesinde nisbi bir artış olur. Başlangıçta bu değişiklikte tiroid dışı sistemik hastalıklarda protein sentezinde azalma sonucu, serum tiroksin bağlayan prealbümin konsantrasyonundan azalmanın rolü olduğu ileri sürülmüştür (18,22). Daha sonraları ise, tiroid hormonlarının tiroksin bağlayan globülin bağlama affinitelinin azalmış olduğu bildirilmiştir (23). Ancak Chopra ve arkadaşları, tiroid hormonlarının serum proteinlerine bağlanmasını engelleyen bir inhibitörün varlığını ileri sürmüşler ve bunu deneysel olarak kanıtlamışlardır (24). Yine aynı araştırmacılar, bu inhibitörün bir doku komponenti olabileceğini ve doku bütünlüğünün bozulması ile dolaşıma geçebileceğini bildirmişlerdir (25). Ayrıca bu inhibitörün tiroid hormonlarının hücresele "up-take"ini azalttığı (15) ve hormonların intravasküler alandan ekstrasvasküler alana geçişlerini engellediği (26) kanıtlanmıştır.

Tüm bu değişikliklere ilave olarak, TSH sekresyonunun zılması da düşük T⁴ ve T³ düzeylerine katkıda bulunabilir. Hastalık ve hastaneye yatma stresi sonucu sıklıkla adrenokortikal steroidlerin sekresyonunun artması, muhtemelen TRH'dan bağımsız olarak TSH sekresyonunda bir azalmaya yol açabilir (27). Wehmann ve arkadaşları hematolojik malignite nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda, transplantasyon sonrasında yaptıkları değerlendirmede, serum T⁴'ünde azalma olan hastaların çoğunda TSH düzeylerinde de azalma saptamışlardır (28). Ancak bizim olgularımızda da görüldüğü gibi, hastaların çoğunda TRH'ya TSH yanıtı normaldir. Tiroid homon düzeyleri düşük olan bu hastalarda TSH regülasyonunun normal olmasının nedeni olarak, TSH regülasyonu için düzenleme noktasının daha düşük bir T³ değerine kayması gösterilmiştir (29).

Sistemik hastalıklar sırasında serum tiroid hormonlarının azalması bir adaptasyon mekanizması olarak düşünülmüştür. Buna göre, serum T⁴'ünün azalması diğer dokuların metabolik aktivitelerinde azalmaya yol açmakta, böylece vücudun enerji

tüketimi azalacağından kas kitlesi ve yağ depoları korunabilmektedir. Bu hastalara dışardan T³ verilmekle birlikte, T³ düzeyi yükseltildiğinde, kas proteinlerinin parçalanmasının da arttığı gösterilmiştir (30). Bu nedenle, bu hastalara tiroid hormonu verilmesine karşı çıkmıştır. Sistemik hastalığın tedavisinden sonra, tiroid hormonlarındaki bozuklukların düzeldiği gözlenmiştir (1,2). Bizim olgularımızda da, aktif dönemde bulunanların %82.5'inde tiroid homon değerleri anormal iken, remisyonda bulunanların sadece %20'sinde anormal bulunmuştur. Remisyonda bulunan çeşitli maligniteli hastalarda yapılan çalışmalarda, serum tiroid hormon düzeyleri normal bulunmuştur (28,31,32). Sistemik hastalığın iyileşme periyodu sırasında TSH sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (33). Bu yanıt muhtemelen serum T³ ve T⁴'ünün normale daha çabuk dönmesini kolaylaştırır.

Sistemik bir hastalığı olan ve serum T⁴ ve T³ düzeyleri düşük olan hastalar klinik olarak ötiroid görünürler. Tiroid hormonlarına spesifik hücresele yanıtları ayalamada prostreseptör faktörlerin etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Bu şekilde spesifik hücresele yanıtlar, mevcut tiroid hormon düzeylerine daha duyarlı veya daha az duyarlı hale gelebilirler. Yani, herhangi bir spesifik biyolojik yanıt, prostreseptör faktörlerin etkisiyle artırılmış veya azaltılmış olabilir. Böylece sistemik hastalıklı kişilerde, bu faktörlerin etkisiyle biyolojik yanıtların artması, hastaların klinik olarak ötiroid görünmelerine neden olabilir (34).

Sistemik hastalıklarda tiroid fonksiyon bozulmasının derecesi ile hastalığın prognozu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4,7,8,9). Slag ve arkadaşları yoğun bakım ünitesinde yatan 86 hastada yaptıkları çalışmada, norlalite oranını serum T⁴ düzeyi 3 mikrogram/dl'den fazla olanlarda %15 bulmuşlardır (4). McLarty ve arkadaşları ise, şiddetli bir hastalık nedeniyle hastanede yatan ve daha sonra ölen hastalarda serum T⁴ düzeylerinin giderek azaldığını göstermişlerdir (7). Hematolojik malignite nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda Wehmann ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, transplantasyon sonrasında ölen veya graft versus host hastalığı gelişenlerde serum T⁴ ve T³ düzeylerinin transplantasyon öncesi değerlere göre azaldığını göstermişler,

herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edilen hastalarda ise tiroid hormon düzeylerini normal bulmuşlardır (28).

Aktif dönemde ve remisyonda bulunan maligniteli hastalarda yaptığımız bu çalışmada, aktif dönemde bulunan olgularda serum T-T³ ve S-T³ düzeylerini remisyondaki olgulara göre anlamlı olarak düşük bulduk. Yukarıda belirttiğimiz gibi, sistemik hastalıklardaki bu T3 düşüklüğü sistemik hastalığın tedavisinden sonra normale dönmektedir. Yani serum T3 düzeyi ile sistemik hastalığın aktivitesi arasında bir paralellik bulunmaktadır. Nitekim aktif dönemdeki maligniteli olguların %64.7'sinde serum T-T³'ü düşük, %17.65'inde alt sınırdaki olduğu halde, remisyonda bulunan olguların hepsinde serum T-T³'ü normal bulunmuştur. Yaptığımız taramalar sonucunda, literatürde aktif ve remiyon dönemlerindeki maligniteli hastalarda serum tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Ancak izole olarak aktif dönemdeki maligniteli olgularda serum tiroid hormon düzeylerinin düşük (15,16,20), remisyondaki olgularda normal (28,31,32) olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bizim hasta grubumuz heterojen görünmekle birlikte, olguların çoğunluğunu hematolojik maligniteler oluşturmaktadır. Sonuç olarak, özellikle hematolojik olmak üzere, malignitelerde hastalık aktivitesini izleme ve prognozu tahmin etmede, başta serum T düzeyleri olmak üzere, tiroid hormonlarının bir kriter olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Tibaldi JM, Surks MI: Effects of monthyroidal illness on thyroid function. *Med Clin North Am* 1985, 69:899-911.
2. Chopra IJ, Ilesman JM, Partridge WM, Nicoloff JT: Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 1983, 98:946-57.
3. Felicella JV: Effects of illness on thyroid function tests. *Postgrad Med* 1989, 85:213-5.
4. Slag MP, MorleyJE, elson MK, et al: Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981, 245:43-5.
5. Gaven LA, Rosenthal WA, Cavalicri RR: The diagnostic dilemma of isolated hyperthyroxinemia in acute illness. *JAMA* 1979,242:251-3.
6. Allen DB, Dietrich KA, Zimcrman JJ: Thyroid hormone metabolism and level of illness severity in pediatric cardiac surgery patients. *J Pediatr*1989, 114:59-62.
7. MaUrly DG, Ratcliffe WA, McColl K. et al: Thyroid hormone levels and pronosis in patients qwith serious nonthyroidal illness. *Lancet* 1975, 2:275-6.
8. Kaptein EM, Griebe DN, Spencer CA, el al: Thyroxine metabolism in the low thyroxine statcof critical nonthyroid illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 53:764-71.
9. Hepner GW, Chopra IJ: Serum thyroid hormones in patients with liver disease. *Arch Intern Med* 1979, 139:1117-20.
10. Wiernik PI: Acute leukemias in adults. In De Vita VT Jr, Iellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practices of oncology*, ed 2. Philadelphia: JB Lippincolt 1985,p,1711.
11. De Vila VT Jr, Jaffe ES, Iellman S: Iodgkin's disease and the non-Iodgkin's lymphomas. In de Vila VT Jr, Iellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practices of oncology*, ed 2. Philadelphia: JB Lippincolt, 1985, p.1623.
12. Lichlenstein A. Golde DW: Myeloma, heavy chain disease and macroglobulinernia. In Haskell CM. ed. *Cancer Treatment*, ed 3. WB Saundes Company, 1985. p.740.
13. Schimmel M, Uliger RD: Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones: Review of recent findings and their clinical implications. *Ann Intern Med* 1977. 87:760-8.
14. Bermudez F, Surks MI, Oppenheimer JII: High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975,41:27.
15. Oppenheimer JII, Schwartz HL, Mariash CN, et al: Evidence for a factor in the sera of patients with nonthyroidal disease which inhibits iodolhyronine binding by solid matrices, serum proteins, and hepacytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1982,54:757-66.
16. Ilorimolo M, Nishikawa M: Studies on the pituitary and thyroid function in patients with nonthyroid illnesses. *Nipon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1988, 64:119-27.
17. Chopra .II, Solomon DIL, Chopra U, et al: Pathways of metabolism thyroid hormones. *Recent Prog Horm Res.* 1978,34:521-567.
18. Oppenheimer JII, Squel R, Surks MI, et al: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and elecirophoretic techniques. Alteration in nonthyroidal disease. *J Clin Invest* 1963,42:1769.
19. Borst GC, Eil C, Burman IT): Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Inlern Med* 1983, 98:366-78.

20. Tanaka Y: Thyroid hormone metabolism in nonthyroidal illnesses. II. A new method for measuring serum thyroid hormone binding inhibitor and its clinical application. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1988,64:279-88.
21. Bellabarba D, Inada M, Varsano-Aharon RH, et al: Thyroxine transit and turnover in major nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1968, 28:1023-30.
22. Socolow EL, Woeber KA, Purdy RH, et al: Preparation of ¹¹³¹I labeled human serum prealbumin and its metabolism in normal and sick patients. *J Clin Invest*, 1965, 44:1600-09
23. Reilly CP, Wellby ML: Slow thyroxine-binding globulin in the pathogenesis of increased dialysable fraction of thyroxine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1983,57:15-18.
24. Chopra IJ, Chua Teco GN, Nguyen AH, et al: In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1979,49:63-9.
25. Chopra IJ, Solomon DH, Chau teco GN, et al: An inhibitor of the binding of thyroid hormones to serum proteins is present in extrathyroidal tissues. *Science* 1982,215:407-9.
26. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, et al: Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. *J Clin Invest* 1982, 69:526-35.
27. Wilber JF, Utiger RD: The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J Clin Invest* 1969,48:2096-103.
28. Wehmann RE, Gregerman RI, Burns W, et al: Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *N Engl J Med* 1985, 312:546-52.
29. Kumara-Siri MH, Lee KY, Surks MI: Regulation of thyrotropin release in tumor-bearing rats. *Endocrinology*, 1981,109:1760-68
30. Gardner DSF, Kaplan MM, Stanley CA, et al: Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med.*, 1979, 300:579-584
31. Melmed S, Geola FL, Reed AW, et al: A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 54:300-6.
32. Vilska S, Lahteenmaki P, Kaihola HL, Salmi TT: endocrine status and growth after malignancy treated in childhood or adolescence. *Int J Fertil* 1988, 33:283-90.
33. Bacci V, Schussler GC, Kaplan TB: The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982,54:1229-35.
34. Surks MI, Gajower MM, Tai M, et al: Decreased hepatic nuclear L-triiodothyronine receptors in rats and mice bearing transplantable neoplasms. *Endocrinology* 1978,103:2234-39.