

DİYALİZ TİPİNİN TİROİD HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

(The Effect of Dialysis Type on Thyroid Hormones)

Hatice Akay*, Mustafa Altay*, Fatma Meriç Yılmaz**, Nurçin Tekeli*, Hülya Parpucu*, Havva Öztürk*, Nazan Çelik***, Murat Duranay****

Özet

Çalışmanın amacı klinik olarak ötiroid olan, düzenli hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyaliz tedavisi gören hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikör seropozitifliğini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

Kliniğimizde takip edilen 78 kronik periton diyalizi, 38 hemodiyaliz hastası ve 41 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastaların serumlarında TSH, TT4, TT3, sT3, sT4, anti-M ab ve Anti-TG düzeyleri ölçüldü.

TSH, TT3, sT3 ve Anti TG Antikör düzeyleri açısından iki grup ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı; sT4 periton diyalizi grubu (PD) hastalarında, hemodiyaliz (HD) ve kontrol grubuna (KG) oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu; TT4 düzeyleri PD grubunda HD grubundan anlamlı şekilde yüksek; Anti M Ab düzeyleri HD ve PD grubunda KG'na göre anlamlı şekilde düşüktü.

KBY'li hastalarda diyaliz tipinin tiroid fonksiyon testleri üzerine belirgin bir etkisi saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Tiroid fonksiyonları, Periton diyalizi, Hemodiyaliz

Summary

The aim of the study is to compare the thyroid function tests and prevalence of antithyroid antibody.

With clinically euthyroid patients undergoing regular haemodialysis (HD) or chronic peritoneal dialysis (CAPD) by healthy controls.

78 chronic peritoneal dialysis, 38 haemodialysis patients and healthy controls were selected by among patients followed in our clinic and were included in the study. Serum TSH, TT4, TT3, sT3, sT4, anti-M ab ve Anti-TG levels were measured.

No significant differences were found between two groups and healthy controls in terms of TSH, tT3, sT3 ve Anti TG antibody. ST4 level was significantly high in PD patients than HD patients and control groups. TT4 level was high in PD groups than HD groups; Anti M antibody level was significantly low in PD and HD patients than control groups.

Our data have revealed that there were no significant effects of treatment modality on thyroid status with chronic renal failure (CRF) patients being treated both with haemodialysis or peritoneal dialysis.

Key words: Thyroid functions, Peritoneal dialysis, Haemodialysis

* Dr., Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

** Dr., Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya laboratuvarı

*** Hemş. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

**** Doç. Dr., Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında periferik hormon metabolizmasında değişim, tiroid hormon bağlayan proteinlerde bozukluklar, tiroid bezi dokusundaki tiroid hormonu ve iyot muhtevasının azalması gibi pek çok düzensizlik ortaya çıkmaktadır (1-3). Son dönem böbrek yetmezliğinde, hem plazma sT₃(serbest triiodotironin) hem de TT₃(total triiodotironin) sık olarak düşüktür ve bu bozukluk ekstra tiroidal TT₄(total tiroksin),ün TT₃'e dönüşümünde ortaya çıkan bozukluğa bağlanmıştır. Oysa serum TT₄ ve kısmen de serum sT₄'ün indirekt göstergesi olan serbest T₄ indeksi (FTI) daha az sıklıkta da olsa düşük bulunabilir (2-4).

Çalışmamızda kliniğimizde düzenli olarak takip edilmekte olan periton diyalizi (PD) ve hemodiyaliz (HD) hastalarında TSH (tiroid stimulan hormon), TT₄, TT₃, sT₃, sT₄(serbest tiroksin), Anti-M ab (Anti mikrozomal antikor) ve Anti-tiroglobulin antikor (Anti-TG ab) düzeylerini ölçmeyi, bulduğumuz sonuçları birbirleriyle ve normal kişilerdeki hormon değerleriyle kıyaslamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde takip edilmekte olan 78 (PD) (41 erkek, 37 kadın), 38 hemodiyaliz (HD) (25 erkek, 13 kadın) ve 41 sağlıklı kontrol (11 erkek, 30 kadın) dahil edildi. HD grubunda KBY etiyojisi 3 hastada pyelonefrit, 9 hastada glomerulonefrit, 19 hastada hipertansif nefropati, 2 hastada amiloidoz ve 5 hastada diyabetik nefropati; PD grubunda ise 7 hastada pyelonefrit, 22 hastada glomerulonefrit, 32 hastada hipertansif nefropati, 5 hastada diyabetik nefropati, 1 hastada amiloidoz, 4 hastada nefrolitiazis, 1 hastada SLE, 2 hastada FMF, 3 hastada IgA nefropati ve 1 hastada nefrotik sendrom idi. Hemodiyaliz işlemi tüm hastalarda düzenli olarak, haftada 3 kez yüksek geçirgenlikli polisülfan membranlarla gerçekleştirilmekte idi (1.4-2.0 m²). PD hastaları ise günde 4 kez 2000ml'lik solüsyonlar ile diyaliz yapıyorlardı. Çalışma için

yerel etik kurul onayı alındı ve çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Biyokimyasal Ölçümler

Kan örnekleri, 12 saatlik açlığı takiben (HD hastaları için diyaliz öncesi dönemde) jelli vacutainer tüplere alındı ve pıhtılaşması beklendikten sonra 1500 g'de 5 dakika santrifüj edildi, analizler aynı gün içinde gerçekleştirildi. Hormon düzeylerinin tümü Roche E 170 cihazında elektrokemilüminesan yöntemle orijinal kitler kullanılarak ölçüldü.

İstatistik

Gruplararası çoklu karşılaştırma, Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. *p* değeri 0.05'den küçük olan analitler için Mann Whitney testi yapılarak hangi grupların farklılık gösterdiği araştırıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler "SPSS for Windows version 11.0" programı (Real State Corporation, UK) kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Hastalarda yapılan biyokimyasal ölçüm sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir.

TT₄ düzeyleri PD hastalarında HD hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (*p*=0.011). sT₄ düzeyleri PD'nda hem HD hem KG'ndan anlamlı şekilde yüksekti. (sırasıyla; *p*<0.001, *p*<0.001). Anti M Ab düzeyleri PG ve HG'nda KG'na oranla anlamlı şekilde düşüktü (sırasıyla; *p*=0.011, *p*=0.003).

Çalışmamızda PD hastalarının 4'ünde (%5.13) hipotiroidi, 5'inde (%6.4) hipertiroidi, HD hastalarında ise 2'sinde (%5.3) hipotiroidi saptandı.

TARTIŞMA

Özellikle 80'li yıllarda kronik böbrek hastalarında tiroid bezi ve fonksiyonları oldukça fazla çalışmaya konu olmuştur. Gerçekten de kronik böbrek hastalarında, periferik hormon metabolizmasında değişim, tiroid hormon bağlayan proteinlerde bozukluklar, tiroid bezi dokusundaki tiroid hormonu ve iyot muhtevasının azalması gibi pek çok dü-

Tablo 1. Gruplarda elde edilen analitik parametreler

	HD (ortalama±SD)	PD (ortalama±SD)	KG (ortalama±SD)	p değeri
Yaş	44,3±14,9	45,1±14,9	48,4±16,0	
Cinsiyet(E/K)	25/13	41/37	11/30	
Diyaliz süresi	35,1±25,1	33,6±32,6		
TSH µIU/mL	2,23±2,12	2,09±1,74	2,18±1,49	>0.05
TT ₃ ng/mL	1,15±0,38	1,12±0,42	1,01±0,20	>0.05
TT ₄ µg/dL	8,01±3,82	8,44±1,89	7,94±1,58	>0.05
sT ₃ pg/mL	2,91±1,06	2,48±0,63	2,65±0,44	>0.05
sT ₄ ng/dL	0,81±0,19	1,17±0,96	0,82±0,16	<0.05
Anti-M Ab IU/mL	11,5±4,66	11,8±6,27	14,4±6,59	<0.05
Anti-TG Ab IU/L	21,9±11,5	20,7±3,54	24,6±12,6	>0.05

zensizlik ortaya çıkmaktadır. Bu hastalardaki tiroid fonksiyonları çok yönlü olarak araştırılmış ve tiroid fonksiyonlarında azalma tespit edilmiştir. Yine bazı yazarlar guatr sıklığında artma olduğunu rapor etmişlerdir (5-7). Bu hastalarda TRH'ya TSH cevabının gecikmiş olması nedeniyle hipotalamo-hipofizer bir disfonksiyondan bahsedilebilir. Ancak unutulmamalıdır ki bütün bu anormalliklere karşılık, hastaların çoğu gerek klinik ve gerekse metabolik açıdan ötiroiddir (8,9).

Son dönem böbrek yetmezliğinde, hem plazma sT₃ hem de TT₃ sık olarak düşüktür ve bu bozukluk ekstratiroidal TT₄'ün TT₃'e dönüşümünde ortaya çıkan bozukluğa bağlanmıştır. Oysa serum tT₄ ve kısmen de serum sT₄'ün indirekt göstergesi olan sT₄ indeks (FTI) daha az sıklıkta da olsa düşük bulunabilir (9-12). Çalışmamızda yer alan hasta grubunda ise, sağlıklı kontrollere kıyasla serum TSH, sT₃, TT₃, Anti TG Ab düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. İlgi çekici olarak PD hasta grubunda hemodiyaliz hastalarına kıyasla TT₄ ve sT₄ düzeylerin de anlamlı artış var idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak birim değerleri normal sınırlar içindeydi. TT₄ yüksek çıktığı vakalarda periferde TT₄'ün TT₃'e enzimatik dönüşümünün azalması ve hormon tayinindeki metabolik farklılıklardan söz edilmektedir (13,14).

Literatürde bazı durumlarda KBY'de TT₄ düzeyi düşük olmasına rağmen sT₄ düzeylerinin normal hatta hafif yüksek olduğu bildirilmiştir (11,15,16).

Gerçekte, *invivo* olarak üremik serum bileşenlerinin albümine TT₄ bileşenlerin bağlanmasını azaltmasından dolayı sT₄ fraksiyonunun artması beklenir. sT₄ düzeylerinin böbrek yetmezliğinde düşük ya da yüksek olabileceği belirtilmektedir (6). Bununla birlikte diyaliz işlemi sonucunda üremik toksinlerden, hippurik asit, indoksil sülfat ve indol asetik asit ortamdan uzaklaştırılmaktadır (17). Bu nedenle hemodiyaliz sonrasında sT₄ düzeyleri yükselmiş olabilir. HD sonrasında sT₄ konsantrasyonunun yükselmesinden sorumlu diğer bir olay da hemodilüzyon-hemokonsantrasyon değişiklikleri olabilir. Ancak diyaliz hastalarında heparinin ve albumin düzeylerinin sT₄ ölçümlerini etkileyebileceği belirtilmektedir (18,19).

Daha önce Şahin ve ark.(20) yaptıkları çalışmada TT₃ ve sT₃ düzeyleri düşük, TSH, TT₄, sT₄ düzeylerini normal bulmuşlardır.

Şen ve ark.(21) ise Hemodiyaliz ve PD hastalarında TSH, sT₃, TT₃, TT₄, seviyelerini normal, sT₄ değerlerini normalden daha düşük saptamışlardır.

Böbrek yetmezliği konusunda yapılan bir çok çalışmada TSH düzeyleri normal bulunmuştur (11,22,23). Bizim incelememizde de gerek diyaliz hastalarında gerekse normal grup ile kıyaslamada fark tespit edilmedi.

Kaptein ve ark.(6) 287 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada, %90'ında TSH düzeylerini normal, %10'luk hasta grubunda ise TSH düzeyle-

rini 10 IU/ml'nin altında bulmuşlardır. Ancak literatürdeki çalışmalar primer hipotiroidili ve KBY'li hastalarda da ise TSH seviyeleri 20 µIU/ml'nin üzerindedir (24). Çalışmamızda hiçbir hastada TSH düzeyi 10µIU/mL'nin üzerinde bulunmamıştır.

Çalışmamızda diyaliz hastalarının %5,17'sinde hipotiroidi, %4,31'inde ise hipertiroidi saptandı. Hipotiroidizm olan olgular santral hipotiroidi olarak değerlendirildi. Kaptein ve ark.(24) KBY'li hastalarda hipotroidi sıklığını %9,5, hipertiroidizm sıklığının ise normal popülasyondan farklı olmadığı bildirmişlerdir (6,24).

Çalışmamızda Anti M Ab düzeyleri PD ve HD'nda KG'na oranla anlamlı şekilde düşüktü (sırasıyla; p=0.011, p=0.003) ancak antikor seviyeleri normal sınırlar içindeydi.

Kaptein ve ark.(6) ise Anti-TPO antikor oranını sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Sakurai ve ark. da (25) KBY'li hastalarda anti-TG antikor titresini sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır. KBY'li hastalarda anti Tiroid antikorlarının yüksek bulunması antikor klirensinin azalmasına bağlanmıştır (6).

Hegedus ve ark.da (26) diyaliz hastaları ile normal kontrollerin anti-M ve anti TG değerlerini normal sınırlar içinde saptamışlardır.

Şen ve ark.(21) Hemodiyaliz ve PD hastalarında yaptığı çalışmada ise anti-M ab ve anti TG ab değerlerini normal sınırlar içinde bulmuşlardır.

PD'nin tiroid hormon düzeylerini normale getirmek açısından HD'e üstün olduğu bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (27-29). Bizim PD hastalarımızın hormon düzeyleri (anti-M ab düzeyleri) sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık göstermiştir. Bu da diyaliz tedavilerinin tiroid hormon düzeylerini azaltıcı bir etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Bundan da HD ve gerekse PD'de diyalizata tiroid hormonlarının önemsiz bir miktarda geçişine bağlı olabilir (4).

Sonuç olarak diyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezlikli hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında sT₄, anti-M ab düzeyi hafif yüksek seyretmesine rağmen antikor seviyeleri normal sınırlar içindeydi ve tüm hastalarımız klinik olarak ötiroid-

di. Bu da bize gösteriyor ki KBY'li hastalarda diyaliz tipinin tiroid fonksiyon testleri üzerine belirgin bir etkisi saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Mooradian AD, Morley JE. Endocrine dysfunction in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1984 feb; 144(2): 351-3.
2. Lazarus JM, Denker BM, Owen JrWF. Hemodialysis. The kidney. Brenner BM (ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 2424-2506.
3. Schaefer F, Ritz E, Kokot F, Massry SG. Metabolic and endocrine dysfunctions in uremia. Disease of the kidney. Schrier RW, Gottschalk CW (eds). Boston: Little, Brown and Company, 1993: 2845-2876.
4. Lim VS. Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4): 80-84.
5. Lim VS. Thyroid hormone metabolism. In: Massry SG, Glasscock RJ. Massry's and Glasscock's textbook of Nephrology. Lippincott Williams & Wilkins, 4 th edition, New york, 2001: 1361-7.
6. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid disease in chronic renal failure. *Endocrin Rev* 1996; 17(1): 45-63.
7. Okabayashi T, Takeda K, Kawada M, et al. Free thyroxine concentrations in serum measured by equilibrium dialysis in chronic renal failure. *Clin Chem* 1996; oct; 42(10): 1616-20.
8. Lim VS, Fand VS, Katz AI, Refetoff S. . Thyroid dysfunction in chronic renal failure: A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977; 60: 522-534.
9. Dandona P, Newton D, Platts MM. Long term haemodialysis and thyroid function. *Br Med J Jan* 1977: 134-136.
10. Kaptein EM. Thyroid function in renal failure. *Contr Nephrol* 1986; 50: 64-72.
11. Tikanoja S, Jouti A, Liewendahl K. Association between increased concentration of free thyroxine and unsaturated free fatty acids in nonthyroidal illnesses: role of albumin. *Clinica Chem Acta* 1989; 179: 33-34.
12. Lim VS, Flanigan J, Zavala D, Freman RM. Protective adaptation of low serum triiodothyronine in patients with CRF. *Kidney Int* 1985; 28: 541-9.
13. Pagliacci MC, Pelicci G, Grignani F, Giaammartino C, Fedeli L, Carobi C, Bruoncrisiani U, Nicoletti I. Thyroid function tests in patients undergoing maintenance dialysis. *Nephron* 1987; 46: 225-230.
14. Wassner SJ, Buckingham BA, Kersnar AJ, Malekzadeh MH, Penisi AJ, Fine RN. Thyroid function in children with chronic renal failure. *Nephron* 1977; 19: 236-241.
15. Demirbaş B, Çakır B, Yalçın B, Yönm A, Karaahmetoglu S. Kronik böbrek yetmezliği ve tiroid fonksiyonları. *Türkiye Tıp Derg* 1999; 6(2): 86-91.

16. Eren Z, Gezer S, Erenoğlu E. Kronik renal yetmezlikte tiroid fonksiyonları. *Anadolu Tıp Derg* 1986; 8: 211-7.
17. Litaka M, Kawasaki S, Sakurai S, Hara Y, Kuriyama R, Yamanaka K, Kitahama S, Miura S, Kawakami Y, Katayama S. Serum substances that interferes with thyroid hormone assays in patients with chronic renal failure. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 739-46.
18. Liewendahl K, Tikanoja S, Mahonen H, Helenius T, Valimaki M, Tallgren L.G. Concentration of iodothyronines in serum of patients with chronic renal failure and other nonthyroidal illnesses: role of free fatty acids. *Clin Chem* 1987; 33: 1382-6.
19. Munro SL, Lim CF, Hall JG, Barlow JW, Craik DJ, Topliss DJ, Stockigt JR. Drugcompetition for thyroxine binding to transthyretin (prealbumin): comparison with effects on thyroxine-binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1141-1147.
20. Şahin İ, Eminov L, Üstün Y, Mercan R, Koca D. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinik Derg* 2003; 23(6): 437-441.
21. Şen S, Altun DG, Çiftçi Ş, Üstün F, Berkarda Ş. Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında izlenen tiroid fonksiyon testi ve tiroid morfolojisi değişiklikleri. *T Nef Diyaliz ve Transp Derg* 2000; 3: 180-183.
22. Wheatley T, Clark MSP, Clark JDA, et al. Abnormalities of thyrothropin (TSH) evening rise and pulsatile release in hemodialysis patients: Evidence for hypothalamic-pituitary changes in chronic renal failure. *Clin Endoc* 1989; 31: 39-50.
23. Weisel M, Stummvoll HK, Kolbe H, Höfer R. Basal and TRH stimulated Thyroid and pituitary hormones in various degrees of renal insufficiency. *Acta Endocrin* 1979; 90: 20-32.
24. Kaptein EM. Abnormalities of thyroid function in chronic renal patients. In: Nissenson AR, Fine RN(eds). *Dialysis Therapy*. Hanley, Belfus Inc, 3rd edition, Philadelphia: 2002; 361-8.
25. Sakurai S, Hara Y, Miura S et al. Thyroid Functions before and after maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Endocrinol Jpn* 1988; 35(6): 865-76.
26. Hegedus L, Andersen JR, Poulsen LR, et al. Thyroid gland volume and serum concentration of thyroid hormones in chronic renal failure. *Nephron* 1985; 40(2): 171-4.
27. Semple CG, Beatal GH, Henderson IS, Thomson JA, Kennedy AC. Thyroid function and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1982; 32: 249-252.
28. Spector Da, Davis PJ, Helderman H, Bell B, Utiger RD. Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1976; 85: 724-730.
29. Verger M, Cergier C, Hatt-Magnien D, Perrone F. Relationship between thyroid hormones and nutrition in chronic renal failure. *Nephron* 1987; 45: 211-21.