

## KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VAKALARINDA TİROİD FONKSİYONLARI

Nuri Kamel\*

Oktay Karatan\*\*

Gül Gürsoy\*\*\*

Kronik böbrek yetmezliğinde tiroid fonksiyonları birçok yönleri ile araştırılmış, üremik hastalarda tiroid fonksiyonlarında azalma ile birlikte bazı yazarlara göre guatr sıklığında artma olduğu tesbit edilmiştir (1-4,14,17). Bu hastalarda T<sub>3</sub> seviyeleri daima düşük bulunurken, T<sub>4</sub> düzeyleri düşük, normal ve yüksek saptanmıştır. Söz konusu vakalarda, «Thyrotropin releasing hormone» (TRH)'a «Thyrotropin» (TSH) cevabının da gecikmiş veya küntleşmiş olması nedeniyle hipotalamo-hipofizer bir disfonksiyon olduğu belirtilmiştir (3,4,14,17). Değinilen bu anormalliklere karşın, hastaların çoğunun gerek klinik ve gerekse metabolik açıdan ötiroid olduğu tesbit edilmiştir (1-4,14,17). Düzenli hemodializ (HD) tedavisi uygulanan hastalarda yapılan tedavinin bu hormonal değişiklikleri normale getirmek açısından önemli bir faydası olmadığı saptanmıştır (4,14,17). Diğer taraftan daimi taşınan periton dializi-«continuous ambulatory peritoneal dialysis» (CAPD) de gittikçe artan bir şekilde HD'e alternatif olarak kullanılmaya başlanan bir yöntemdir. Bu tedavi ile HD'e nazaran daha iyi biyoşimik kontrol, daha uygun kan basıncı seviyeleri ve daha yüksek hemoglobin düzeylerinin elde edilebileceği ileri sürülmektedir (11,16,18,19,21-23). Ayrıca, CAPD renal yetmezliğin birçok belirtilerinden sorumlu olabilen kemik iliği baskılayıcıları ve katabolik toksinler gibi orta büyüklükteki moleküllerin temizlenmesinde de HD'e nazaran daha üstündür, çünkü bu büyüklükteki moleküllerin geçişi açısından peritoneal membranlar HD'de kullanılan «cuprophane» membranlardan daha permeabldırlar (11,19). Eğer, bu moleküller, yukarıda belirtilen etkilerine ilaveten hipotalamo-hipofizer-tiroid eksenine kötü bir etki göstermekteyse, CAPD'nin tiroid fonksi-

\* A. Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Profesörü.

\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Nefroloji Profesörü.

\*\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi Dahiliye Bölümü Uzmanı.

yonlarını düzeltilebileceği düşünülebilir. Diğer taraftan, yine orta büyüklükteki moleküllerden olan tiroksin ( $T_4$ ) ve triiodotironin ( $T_3$ )'in peritoneal zardan kolaylıkla geçmesi sebebiyle bu yöntem ile tedavi edilen hastalarda CAPD'in hormon metabolizmasında da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (11,19). Nitekim, tirotoksik farelerde tiroid hormonlarının kandan temizlenmesinde ve tiroid krizindeki hastalarda, peritoneal dializin faydalı olduğu daha önce gösterilmiştir (11,19). Bununla birlikte bugüne kadar HD ve CAPD'i kıyaslayan incelemelerde bazı yazarlar CAPD tedavisi uygulanan hastalarda HD yapılan kişilere göre daha yüksek serum  $TT_4$  (11,23) ve serum  $TT_3$  (22,23) ve daha düşük serbest  $T_3$  ( $ST_3$ ) seviyeleri saptandığını belirtmişlerse de (19), diğer bazı yazarlar iki tedavi yöntemi arasında tiroid hormon metabolizması açısından önemli bir fark bulamamışlardır (16,18,21).

Biz de bu bilgilerin ışığı altında HD ve CAPD tedavisi alan hasta grubu ve bu iki tedavi yöntemi uygulanmayan hasta grupları ile normal kişilerdeki tiroid hormon metabolizmasını incelemeyi ve elde ettiğimiz bulguları arzetmeyi uygun bulduk.

## VAKALAR VE METODLAR

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında 1989 - 1990 yılları arasında ayaktan ve yatarak tetkik ve tedavi edilen 77 kronik böbrek yetmezliği olan hasta ve 28 normal kişi üzerinde yapılmıştır. HD uygulanan 27 hastanın (Grup I) 17'si erkek, 10'u kadın olup yaşları 28 - 57 arasında değişmekteydi. Yaşları 16 - 58 arasında olan 22 CAPD tedavisi alan hastanın (Grup II) 15'i erkek, 7'si kadın idi. Her iki dializ yöntemiyle tedavi edilmeyen 15'i erkek, 13'ü kadın olan 28 hastanın (Grup III) yaşları 24 - 61 arasında değişiyordu. Normal kişilerin yaşları da 17 - 56 arasında olup 8'i erkek, 20'si kadın (Grup IV) idi.

Klinik olarak ötiroid olan tüm hastalar, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek herhangi bir ilaç almıyorlardı.

Grup I'deki hastalarda HD uygulama süresi 4 - 18 ay arasında değişirken (ortalama 8.3 ay), CAPD uygulama süresi 3 - 15 ay arasında (ortalama 4.7 ay) idi. HD tedavisi haftada 2 kez, 6 saat süre ile yapıldı. HD membranı olarak Organon marka Allegro tipi 0,9 m<sup>2</sup>, 0,8 mikron kalınlığında «cuprophan» hollow fiber» filtreler kullanıldı. HD işlemleri B. Braun HD Secura cihazları ile gerçekleştirildi.

Grup II'deki CAPD işlemi % 2,5'lik glukoz içeren 2000 cc plastik, kollabe olabilen torbalar ile (B. Braun) 6 şar saat arayla günde 4 kez değişim yapılarak gerçekleştirildi.

Grup I'deki hastaların serum üre seviyeleri (N : 0-23 mg/dl) 72,1 + 24,3 mg/dl, kreatinin seviyeleri (N : 0,7-1,4 mg dl) 11,2 + 3,4 mg/dl, total protein düzeyleri (N : 6,0-8,0 gr/dl) 6,2 + 0,8 gr/dl, albumin düzeyleri (N : 3,5-5,0 gr/dl) 3,3 + 0,6 gr/dl, ürik asid düzeyleri (N : 2,5-8,5 mg/dl) 6,8 + 1,2 mg/dl idi.

Grup II'deki hastaların serum üre düzeyleri 74,3 + 35,2 mg/dl, kreatinin seviyeleri 9,5 + 4,2 mg/dl, total protein seviyeleri 5,3 + 0,8 gr/dl, albumin düzeyleri 2,7 + 0,6 gr/dl, ürik asid düzeyleri 8,0 + 1,9 mg/dl saptandı.

Grup III'deki vakaların serum üre düzeyleri 54,2 + 27,7 mg/dl, kreatinin düzeyleri 4,7 + 3,1 mg/dl, total protein seviyeleri 6,1 + 1,3 gr/dl, albumin seviyeleri 3,2 + 1,1 gr/dl, ürik asid düzeyleri 6,7 + 1,3 mg/dl idi.

Hasta ve normal kişilerin serbest T<sub>3</sub> (ST<sub>3</sub>), serbest T<sub>4</sub> (ST<sub>4</sub>), total T<sub>3</sub> (TT<sub>3</sub>), total T<sub>4</sub> (TT<sub>4</sub>) ve TSH tetkikleri AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları laboratuvarında Amersham ticari kitleri kullanılarak «radioimmunoassay» ile yapıldı. Hastaların biyokimyasal incelemeleri Fakültemiz Merkez laboratuvarında, istatistiksel değerlendirmeler Fakültemiz İstatistik kürsüsünün yardımları ile gerçekleştirildi ve «Student T» testi kullanıldı.

## SONUÇLAR

Normal kişiler ve üç hasta grubundaki ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, TT<sub>3</sub>, TT<sub>4</sub> ve TSH düzeyleri ile istatistiksel değerlendirmeler Tablo I'de verilmiştir. Tablodan görüldüğü gibi, normal bireylerle karşılaştırıldığı zaman hem Grup I, hem de Grup II'deki hastalarda ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, TT<sub>3</sub> ve TT<sub>4</sub> seviyeleri anlamlı olarak düşüktür. Grup III'deki hastaların Grup IV ile kıyaslamasında ST<sub>3</sub>, TT<sub>3</sub> düzeyleri istatistiksel olarak düşük bulunurken, ST<sub>4</sub> ve TT<sub>4</sub> seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenememiştir. Kronik böbrek yetmezlikli her üç grubun TSH düzeylerinin normallerle mukayesesinde ise anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır.

Grup I, II, III'deki vakaların tiroid hormon değerlerinin birbirleriyle kıyaslamasında ise ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, TT<sub>3</sub>, TT<sub>4</sub> seviyeleri üç grup arasında da anlamlı farklılık göstermemiştir. Grup I'deki hastaların TSH dü-

Tabol I : Grup I, II, III ve IV'deki bireylerin ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, TT<sub>3</sub>, TT<sub>4</sub> ve TSH değerleri ile bu değerlerin gruplar arası kıyaslaması

Grup	I	II	III	IV
ST <sub>3</sub> (pmol/lt)	2,7±1,3	2,5±1,1	3,4±2,0	4,9±0,2
P değerleri	>.05	>.05	>.05	<.001
			<.001	
			<.01	
ST <sub>4</sub> (pmol/lt)	12,9±4,2	12,1±7,0	15,5±7,2	17,1±1,6
P değerleri	>.05	>.05	>.05	>.05
			<.05	
			<.05	
TT <sub>3</sub> (ng/ml)	0,7±0,2	0,7±0,4	0,9±0,5	1,2±0,06
P değerleri	>.05	>.05	>.05	<.01
			<.001	
			<.001	
TT <sub>4</sub> (µ%)	6,8±2,3	6,9±2,3	7,6±3,4	8,4±0,3
P değerleri	>.05	>.05	>.05	>.05
			<.01	
			<.01	
TSH (µU/ml)	1,8±1,2	4,0±5,6	1,9±0,1	2,2±0,4
P değerleri	<.05	>.05	<.05	>.05
			>.05	
			>.05	

zeyleri ile Grup III'deki vakaların TSH düzeyleri arasında fark saptanamazken, Grup II'deki kişilerin TSH seviyeleri gerek Grup I ve gerekse Grup III'deki vakaların TSH seviyelerinden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tiroid fonksiyonları etkilenmekte ve bu vakalarda serum  $T_3$  düzeyleri hemen daima düşük bulunurken,  $T_4$  seviyeleri ise değişik değerlerde saptanabilmektedir (3, 4,14,17). Gerçekten bizim herhangi bir dializ tedavisi uygulanmayan Grup III'deki vakalarımızda da gerek  $TT_3$  ve gerekse  $ST_3$  düzeyleri normal bireylere göre anlamlı olarak düşük saptanırken,  $TT_4$  ve  $ST_4$  seviyelerinin fark göstermediği gözlenmiştir. Serum  $T_3$  düzeylerinin düşük olmasının sebepleri arasında hormon bağlayıcı proteinlerin düzeylerinde ve bunların  $T_3$  bağlama kapasitelerinde azalma,  $T_3$  katabolizmasında artma, tiroid bezinden  $T_3$  salgılanmasında azalma ve periferde  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e dönüşümünde bozulma sayılabilir (6,11,14,19,25,26). Literatürde konservatif tedavi alan hastalarda  $T_4$  düzeylerini normal bireylerdeki  $T_3$  seviyelerine göre normal, yüksek ve düşük bulan çalışmalar mevcuttur (8,9,12,16,24).  $T_4$ 'ün yüksek çıktığı vakalarda periferde  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e enzimatik dönüşümünün azalması ve hormon tayinindeki metodolojik farklılıklardan söz edilmektedir (16,24).  $T_4$ 'ün düşük çıktığı vakalarda ise hormon bağlayıcı protein düzeylerinde ve bunların  $T_4$  bağlama kapasitelerinde azalma ve tiroid bezinden  $T_4$  sekresyonunda azalmanın söz konusu olabileceği vurgulanmaktadır (8,9, 12).

CAPD'nin tiroid hormon düzeylerini normale getirmek açısından HD'e üstün olduğu bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür (11, 16,18,19,21-23). Bizim HD uygulanan Grup I ve CAPD uygulanan Grup II'deki vakalarımızda tiroid hormon düzeylerinin normal bireylerdeki hormon düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulunmasının yanısıra, bu hormonlar gerek Grup III'deki vaka grubunun hormon değerlerinden ve gerekse birbirlerinden anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak rakamsal değerler, konservatif tedavi altındaki hastalarda hormon seviyelerinin daha yüksek olduğu izlenimini vermektedir. Şu halde, dializ tedavilerinin hormon düzeylerini azaltıcı bir etkisinden bahsedilebilir. Bunda da gerek HD ve gerekse CAPD'de dializatlara tiroid hormonlarının önemsiz bir miktarda geçişi söz konusu olabilir. Sonuç olarak her iki yöntemle yapılan dializ tedavisi, tiroid fonksiyonlarını normaleştirmek açısından önemli bir fayda sağlayamamaktadır.

Böbrek yetmezliği konusunda yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda TSH seviyeleri normal bulunmuştur (3,5,7,9,10,14-17,19-25). Bizim incelememizde de gerek dializ tedavili ve gerekse konservatif tedavi alan grupların TSH açısından normal grup ile kıyaslamasında fark tesbit edilemedi. Ancak CAPD tedavisi altındaki Grup II'deki hastalarda serum TSH düzeyleri, Grup I'deki HD alan ve Grup III'deki dializ tedavisi almayan hastalardaki TSH düzeylerinden yüksek bulunmakla birlikte normal sınırlar içindedir. Azalmış tiroid hormonlarına rağmen TSH düzeylerinde buna paralel artışın bulunmayışı, hipofizer TSH'un stres inhibisyonundan olabilir.

Sonuç olarak, dializ tedavisi alan ve almayan kronik böbrek yetmezlikli hastaların kontrol grup ile kıyaslandığında tiroid hormonları düşük seyretmesine rağmen, tüm hastalarımız klinik olarak ötiroidi. TSH'un düzeylerinde primer hipotiroidi vakalarına benzer şekilde artışın olmayışı da bunu destekliyordu. Bu hastaların primer hipotiroidizmden ayırt edilmesinde serum TSH düzeylerinin dikkate alınması büyük önem taşımaktadır. Primer hipotiroidi vakalarında serum TSH seviyeleri yüksek iken, bütün tiroid dışı sistemik hastalıklardakine benzer şekilde, üremili vakalarda da serum TSH düzeyi normal veya düşük bulunmaktadır (12,13,15).

## ÖZET

Kronik renal yetmezlikli hastalarda anormal tiroid fonksiyonlarına rastlanılır. Hemodializ tedavisi bu fonksiyonların normale getirilmesinde belirgin bir fayda sağlamamaktadır. Hemodialize alternatif bir tedavi şekli olarak devamlı taşınabilir periton dializi son yıllarda artan bir sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tedavinin hemodialize oranla tiroid fonksiyonlarını normalleştirmede daha üstün olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle, biz hemodializ, periton dializi alan ve konservatif tedavi altındaki kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki tiroid fonksiyonlarını incelemeyi ve bulduğumuz sonuçları birbirleriyle ve normal kişilerdeki hormon değerleriyle kıyaslamayı uygun bulduk. Sonuçlarımız her iki dializ yönteminin kronik böbrek hastalığında gözlenen tiroid fonksiyonlarını düzeltmediğini ortaya çıkarmıştır.

Anahtar kelimeler : Tiroid fonksiyonları, kronik renal yetmezlik, hemodializ, periton dializi, renal yetmezlikte konservatif tedavi.

## SUMMARY

### Thyroid Functions In Patients With Chronic Renal Failure

Anormal thyroid functions are seen in patients with chronic renal failure. In patients undergoing maintenance haemodialysis, it is reported that, this sort of therapy does not have a beneficial affect on thyroid functions. Continuous ambulatory peritoneal dialysis is being increasingly employed as an alternative to haemodialysis. There are reports claiming that peritoneal dialysis is more efficient in improving thyroid status than haemodialysis. For this reason, we designed to define the thyroid functions in patients receiving haemodialysis, peritoneal dialysis, and patients with chronic renal failure who are not undergoing dialysis and to compare the results in patient and control groups. Our results revealed that, both methods of dialysis cannot improve the thyroid status in patients with chronic renal failure.

Key words : Thyroid functions, chronic renal failure, haemodialysis, peritoneal dialysis, conservative therapy of chronic renal failure.

## KAYNAKLAR

1. Chopra I Chua Teco GN Nguyen AH Solomon DH : In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroid illness. *JCEM* 49 : 63-69, 1979.
2. Cutler RE : Thyroid function in renal disease. *Dial Transp* 16 : 566-573, 1987.
3. Czernichow P Dauzet MC Broyer M Rappaport R : Abnormal TSH, PRL, and GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure. *JCEM* 43 : 630-637, 1976.
4. Dandona P Newton D Platts MM : Long-term haemodialysis and thyroid function. *Br Med J Jan* : 134-136, 1977.
5. Felicetta JV Green WL Haas LB Kenny MA Sherard DJ Brunzell JD : Thyroid function and lipids in patients with chronic renal disease treated by haemodialysis : With comments on the free thyroxine index. *Metab* 28 : 756-763, 1979.
6. Forest J Dube J Talbot J : Thyroid hormones in patients with chronic renal failure undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Path* 77 : 580-586, 1982.
7. Gomez F CueyaR Wauters J Lemarchand-Beraud T : Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med* 68 : 522-530, 1980.
8. Hardy MJ Radbeer SS Nascimento L : Pituitary-thyroid function in chronic renal failure assessed by a highly sensitive thyrotropin assay. *JCEM* 66 : 233-236, 1988.
9. Hershman JM Kruger LG Kopple JD Reed AW Azukinawa M Shinaberger JH : Thyroid function in patients widergoing maintenance hemodialysis : Unexplained low serum thyroxine concentration. *Metab* 27 : 755-760, 1978.



10. Hershman JM Partridge WM Nicoloff JT : Thyroid function in nonthyroidal illness. *Ann Intern Med* 98 : 946-957, 1983.
11. Inaba M Nishizawa J Nishitani H Miki T Onishi Y Mizutani Y Yamakawa M Morii H : Concentrations of thyroxine binding globulin in sera and peritoneal dialysates in patients on chronic peritoneal ambulatory dialysis. *Nephron* 42 : 58-61, 1986.
12. Inasar SH : The thyroid gland. *Williams Textbook of Endocrinology*. Wilson J Foster DW (Eds) W B Saunders Comp. Philadelphia. 1985, pp 706-709.
13. Kaptein EM Massry SG : Thyroid functions. *Textbook of Nephrology*. Massry SG (Ed) W B Saunders Comp Philadelphia. 1989, pp : 1248-1253.
14. Lim VS Fang VS Katz A Refetoff S : Thyroid dysfunction in chronic renal failure. *J Clin Invest* 60 : 522-532, 1977.
15. Nicoloff JT : Thyroid function in nonthyroidal disease. *Endocrinology DeGroot LJ (Ed)*. W B Saunders Comp Philadelphia. 1989, pp 640.
16. Pagliacci MC Pelicci G Grignani F Giammartino C Fedeli L Carobi C Bruoncrisiani U Nicoletti I : Thyroid function tests in patients undergoing maintenance dialysis : Characterization of Low-T<sub>4</sub> syndrome in subjects on regular hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 46 : 225-230, 1987.
17. Ramirez GO'neill W Jubiz W Bloomer HA : Thyroid dysfunction in uremia : Evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. *Ann Intern Med* 84 : 672-676, 1976.
18. Rubin J Nolph KD Arfania D Prowant B Fruto L Brown P Moore H : Protein losses in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 28 : 218-221, 1981.
19. Semple CG Beatal GH Henderson IS Thomson JA Kennedy AC : Thyroid function and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 32 : 249-252, 1982.
20. Sennesael JJ Verbeelen DL Jonckheer MH : Thyroid dysfunction in patients on regular hemodialysis : Evaluation of the stable intrathyroidal iodine pool, incidence of goiter and free thyroid hormone concentration. *Nephron* 41 : 141-145, 1985.
21. Spector DA Davis PJ Helderman H Bell B Utiger RD : Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann Intern Med* 85 : 724-730, 1976.
22. Thyssen B Gatz M Freeman R Alpert BE Charytan C : Serum thyroid hormone levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and regular hemodialysis. *Nephron* 33 : 49-52, 1983.
23. Verger M Cergier C Hatt-Magnien D Perrone F : Relationship between thyroid hormones and nutrition in chronic renal failure. *Nephron*. 45 : 211-215, 1987.
24. Wassner SJ Buckingham BA Kersnar AJ Malekzadeh MH Pennisi AJ Fine RN : Thyroid function in children with chronic renal failure. *Nephron* 19 : 236-241, 1977.
25. Wehmann RE Gregerman RI Burns WH Saral R Santaos GW : Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *New Eng J Med* 28 : 546-552, 1985.
26. Weissel M Stummvoll HK Wolf A Fritzsche H : Thyroid hormones in chronic renal failure. *Ann Intern Med* 86 : 664-665, 1977.