

● مقالات تحقیقی (۳)

مقایسه سطوح سرمی هورمونهای تیرویدی و تیروتروپین در افراد طبیعی و بیماران دیالیزی قبل و بعد از پیوند کلیه و ارتباط آنها با عملکرد کلیه پیوندی

چکیده

نارسایی مزمن کلیه، یکی از علل یوتیرویدیسم است که همراه با اختلالاتی در متابولیسم هورمونهای تیرویدی می‌باشد. اگر چه دیالیز در طبیعی شدن این اختلالات تاثیر مهمی ندارد، اما پیوند کلیه منجر به بهبود آنها می‌گردد. در این مطالعه، ابتدا سطوح سرمی هورمونهای تیرویدی آزاد و تام، تیروتروپین و درصد برداشت تری‌یدوتیرونین (T_3 Up)^(۱) در ۳۰ بیمار دیالیزی داوطلب عمل پیوند کلیه اندازه‌گیری شد و نتایج با گروه شاهد (۳۰ فرد سالم) مقایسه گردید. بعد از پیوند کلیه، بیماران به دو گروه تقسیم شدند: ۲۱ بیمار با عملکرد مناسب اولیه کلیه پیوندی (گروه I) و ۹ بیمار با عملکرد تاخیری کلیه پیوندی (گروه II) که همگی تحت درمان نگهدارنده شامل پردنیزولون، آزاتیوپرین و سیکلوسپورین قرار داشتند و در آنها نیز شاخص‌های تیرویدی اندازه‌گیری شدند.

در بیماران دیالیزی، شاخص‌های تیرویدی در سطح طبیعی قرار داشتند ولی در مقایسه با گروه شاهد، سطوح هورمونهای تیرویدی کاهش و T_3 Up افزایش داشت، اما تفاوتی در سطوح تیروتروپین مشاهده نشد.

ده روز بعد از پیوند، کاهش سطوح سرمی هورمونهای تیرویدی، تیروتروپین و افزایش T_3 Up در هر دو گروه دیده شد که کاهش هورمونها در گروه II بیشتر از گروه I بود. در روز سی‌ام بعد از پیوند تغییرات در گروه I به سطح طبیعی رسید و

دکتر احترام السادات حسینی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی -
درمانی تهران، بیمارستان سینا، آزمایشگاه
تشخیص طبی

دکتر مهران قاسم زاده

سازمان انتقال خون، معاونت فنی و کنترل کیفی،
بخش کنترل کیفی

۱- T_3 Up: Triiodothyronine up take

در مقایسه با قبل از پیوند، بهبودی مشخصی داشت، ولی در مقایسه با گروه شاهد، هنوز سطوح تری‌یدوتیرونین آزاد و تام و تیروکسین تام پایین بود. در گروه II نسبت به قبل از پیوند سطوح هورمونهای تیرویدی آزاد و تام کاهش داشت و در مقایسه با گروه شاهد سطوح کاهش یافته هورمونهای تیرویدی همراه با افزایش T_3 و T_4 مشاهده شد و در مقایسه با گروه I نیز سطوح هورمونهای تیرویدی بطور مشخصی پایین‌تر بود.

در نهایت چنین استنباط گردید که بین سطوح سرمی هورمونهای تیرویدی و عملکرد کلیه پیوندی ارتباط وجود دارد که این ارتباط در مورد تیروکسین و تری‌یدوتیرونین تام مشخص‌تر بود.

واژه‌های کلیدی: پیوند کلیه، هورمونهای تیرویدی، تیروتروپین، همودیالیز

مقدمه

در مبتلایان به نارسایی مزمن کلیوی اختلالات متعددی در دستگاه هورمونی وجود دارد که به دلیل تغییرات در مکانیسم‌های زدایش (کلیرانس) هورمونی یا سازگاری متابولیک برای رسیدن به یک تعادل جدید زیست‌شناختی رخ می‌دهد. از جمله این اختلالات می‌توان از بروز تغییرات در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید نام برد [۱]. اکثر بیماران اورمیک از لحاظ بالینی یوتیروئید هستند [۲]. بطور کلی ESRD^(۱) یکی از انواع نسبتاً شایع NTI^(۲) است که جزء موارد متوسط تا شدید آن محسوب می‌گردد و در این بیماری نیز همانند سایر موارد NTI اختلالاتی در متابولیسم هورمونهای تیرویدی به وجود می‌آید. البته باید توجه داشت که علاوه بر اختلالات متابولیک و هورمونی که بواسطه ESRD ایجاد می‌شود، این بیماران اغلب مبتلا به اختلالات غیر تیرویدی غیر کلیوی از جمله دیابت، عفونتها و سوء تغذیه نیز می‌باشند که به نوبه خود می‌توانند متابولیسم هورمونهای تیرویدی را دستخوش تغییراتی نمایند. اعتقاد بر این است که دیالیز، به عنوان یک درمان نگهدارنده در بیماران ESRD،

گروه I بیماران با عملکرد مناسب اولیه کلیه پیوندی (شامل ۲۱ نفر) و گروه II بیماران دارای عملکرد تأخیری کلیه پیوندی (شامل ۹ نفر).

تمامی بیماران پس از پیوند تحت برنامه درمانی نگهدارنده شامل پردنیزولون (متیل پردنیزولون تزریقی با دوز ۵۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم سه روز اول عمل و از روز چهارم دوز خوارکی دارو به میزان ۱ mg/kg که به تدریج تا زمان ترخیص به ۳۰-۲۰ میلی گرم می‌رسید)، آزا-تیوپرین ۲/۵ mg/kg و سیکلوسپورین A (از هنگام شروع دیورز به میزان ۷-۱۰ mg/kg که به تدریج پایین می‌آمد) قرار داشتند و علاوه بر این بیماران گروه II در صورت لزوم، تحت درمان حمایتی دیالیز یا دوزهای اضافی داروهای نگهدارنده قرار می‌گرفتند.

در سه مرحله از بیماران در حالت ناشتا نمونه‌گیری خون وریدی به عمل آمد. نمونه اول پیش از انجام آخرین دیالیز قبل از عمل پیوند کلیه و نمونه‌های دوم و سوم به ترتیب ده روز و سی روز بعد از پیوند کلیه اخذ گردیدند. روی سرم هر نمونه اخذ شده، آزمایشات T_3 و T_4 تام (TT₃، TT₄)^(۳)، T_3 و T_4 آزاد

تأثیر مهمی روی طبیعی نمودن متابولیسم هورمونهای تیرویدی آنان ندارد، در حالی که پیوند کلیه که درمان انتخابی این بیماران است می‌تواند متابولیسم هورمونهای مذکور را در دراز مدت به سمت طبیعی شدن سوق دهد [۱-۷] که این مسأله نیز خود ارتباط مستقیمی با عملکرد مناسب کلیه پیوندی دارد [۲۸]. از این روی ما سعی نمودیم ضمن ارزیابی اجمالی متابولیسم هورمونهای تیرویدی در بیماران دیالیزی داوطلب عمل پیوند کلیه به بررسی سطوح شاخص‌های یاد شده در این بیماران بعد از عمل پیوند و ارتباط آنها با عملکرد کلیه پیوندی بپردازیم.

روش کار

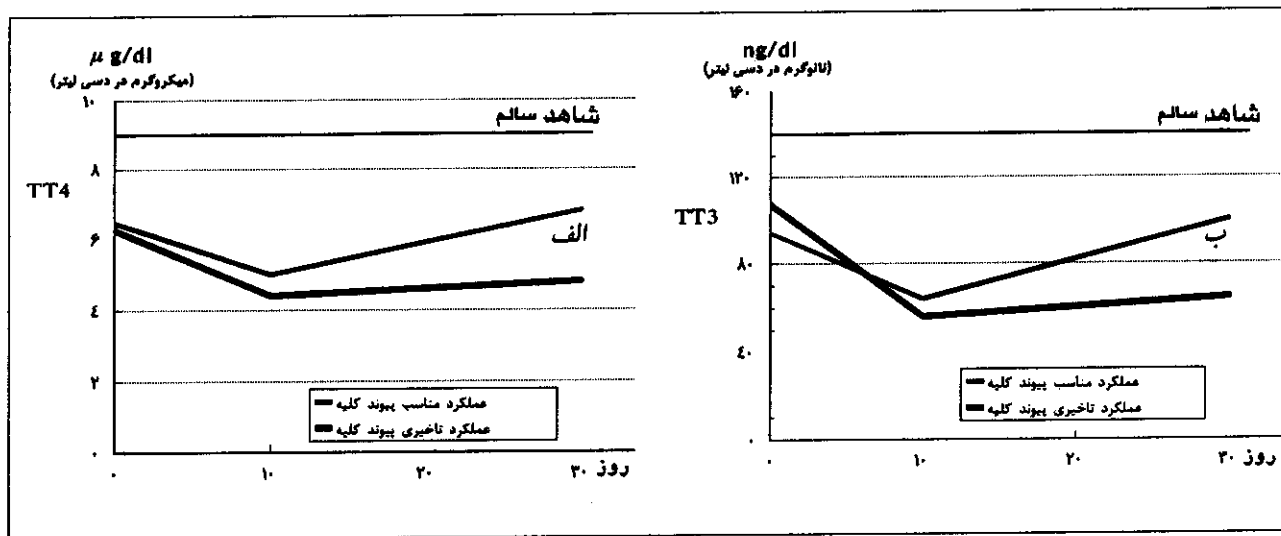
این تحقیق روی ۳۰ بیمار دیالیزی داوطلب عمل پیوند کلیه انجام شد. میانگین سنی بیماران $38/4 \pm 13/7$ سال بود که شامل ۱۱ نفر زن و ۱۹ نفر مرد بودند و هیچکدام عارضه تیرویدی مشخصی نداشتند. برای گروه شاهد نیز ۴۰ نفر فرد سالم با میانگین سنی $39/4 \pm 14/3$ سال شامل ۱۶ نفر زن و ۲۴ نفر مرد انتخاب گردید. بیماران بعد از پیوند کلیه بر اساس شواهد و علائم بالینی به دو گروه تقسیم شدند:

۱- ESRD: End Stage Renal Disease

۲- NTI: Nonthyroidal Illness

۳- TT₃: Total Triiodothyronine و TT₄: Total Thyroxine





نمودار شماره (۱): تغییرات سطوح هورمونهای تیروئیدی تام قبل و روزهای دهم و سیام بعد از پیوند کلیه در دو گروه بیماران دارای عملکرد مناسب اولیه کلیه پیوندی و بیماران با عملکرد تأخیری کلیه پیوندی. مقایسه دو گروه در روز سیام بعد از پیوند کلیه: الف) تیروکسین تام (TT۴) (ب) تری یدوتیرونین تام هر کدام با $P < 0/001$

خطوط زخمیتر: بیماران با عملکرد تأخیری کلیه پیوندی، خطوط نازکتر: بیماران با عملکرد مناسب اولیه کلیه پیوند

اینها TT۴ نیز به پایین تر از محدوده طبیعی رسید. در مقابل در هر دو گروه نسبت به قبل از پیوند T۳Up افزایش داشت.

در روز سیام بعد از پیوند در بیماران گروه I شاهد افزایش معنی داری در سطوح تمامی هورمونهای تیروئیدی نسبت به قبل از پیوند بودیم (FT۴، FT۳، TT۴، TT۳، $p < 0/001$ هر کدام با $p < 0/05$) و مقادیر تمام شاخص ها به سطح طبیعی رسیدند. با این وجود در مقایسه با گروه شاهد هنوز سطوح TT۴، TT۳ و FT۳ در حد پایین تری قرار داشت. البته سطوح TSH، T۳Up و FT۴ با افراد شاهد تفاوتی نداشتند. در بررسی بیماران گروه II در روز سیام نسبت به قبل از پیوند بر خلاف گروه I

معنی داری را نشان دادند ولی با این وجود مقادیرشان در محدوده طبیعی قرار داشت در مورد TT۳ و FT۳ نیز مقادیر نسبت به گروه شاهد پایین تر بود (با $p < 0/001$) و در ضمن در کمترین حد طبیعی قرار داشت. در مقابل در این بیماران T۳Up افزایش داشت (با $p < 0/05$) در حالی که سطوح TSH آنان با گروه شاهد اختلاف معنی داری نداشت.

بعد از پیوند بیماران به دو گروه با عملکرد مناسب اولیه کلیه پیوندی (گروه I) و دارای عملکرد تأخیری کلیه پیوندی (گروه II) تقسیم شدند که در مقایسه قبل از پیوند، بین دو گروه از نظر شاخص های تیروئیدی تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

در هر دو گروه در روز دهم بعد از پیوند، سطوح هورمونهای تیروئیدی و TSH نسبت به قبل از پیوند کاهش داشت که میزان این کاهش ها در گروه II بیشتر بود به صورتی که در گروه I، TT۳، FT۳ و در گروه II علاوه بر

FT۴ و FT۳^(۱) به روش رادیوایمنواسی و TSH^(۲) با روش ایمنورادیومتریکی اسی انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

ارزیابی داده ها از نظر آماری با استفاده از نرم افزار SPSS^(۳) و از طریق آزمون t برای نمونه های مستقل و t جفت و مربع کای (χ^2)^(۴) انجام شد که در کلیه آزمونهای یاد شده اندازه گیری اختلاف معنی دار در حد خطای کمتر از ۰/۰۵ ($P < 0/05$) مورد پذیرش قرار گرفت.

نتایج

در مقایسه بیماران دیالیزی داوطلب پیوند کلیه با گروه شاهد، سطوح TT۴ (با $p < 0/001$) و FT۴ ($p < 0/05$) کاهش

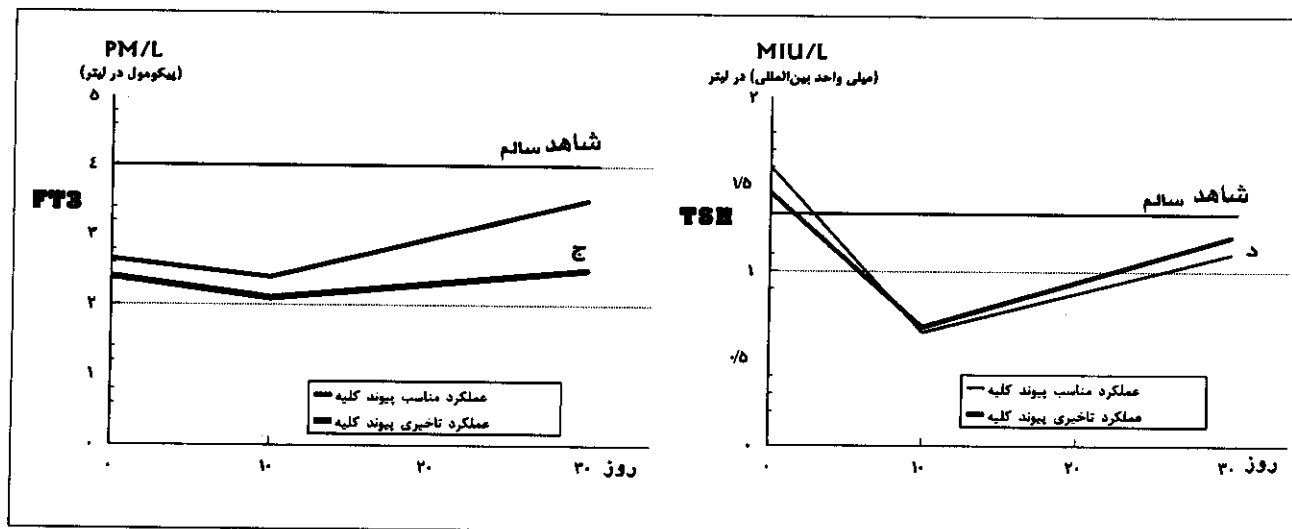
۱- FT۴: Free Triiodothyronine و FT۳: Free Thyroxine

۲- TSH: Thyroid Stimulating Hormone

۳- SPSS: Statistical Package for Social Science

۴- χ^2 : Chi square





نمودار شماره (۲): تغییرات سطوح تیروتروپین (TSH) و تری‌یدوتیرونین آزاد (FT₃) قبل و روزهای دهم و سی‌ام بعد از پیوند کلیه در دو گروه بیماران دارای عملکرد مناسب اولیه کلیه پیوندی و بیماران با عملکرد تأخیری کلیه پیوندی. مقایسه دو گروه در روز سی‌ام بعد از پیوند: ج) تری‌یدوتیرونین آزاد (FT₃) با $P < 0.001$ ، د) تیروتروپین (TSH) با $P < 0.05$ ، خطوط زخمیتر: بیماران با عملکرد تأخیری پیوند کلیه، خطوط نازکتر: بیماران با عملکرد مناسب اولیه کلیه پیوند

T₃ پایین بواسطه استرس جراحی یا تجویز دوزهای بالای کورتیکوستروئید باشد که اثرات خود را از طریق کاهش مضاعف ۵' دیدیناسیون، مهار ترشح TSH یا افزایش بیشتر مهار کننده‌های اتصال T₃ اعمال می‌کنند مشابه این یافته‌ها در تحقیقات لی^(۳) رین‌هاردت و جزپ^(۴) نیز بدست آمده است [۲۸،۱۵].

در روز سی‌ام بعد از پیوند در بیماران گروه I با بهبود کارکرد کلیوی و کاهش دوز کورتیکوستروئید مصرفی، به تدریج حالت سندرم T₃ پایین بر طرف شده و ما شاهد افزایش در سطوح هورمونهای تیروئیدی و بهبود متابولیسم آنها حتی نسبت به قبل از پیوند کلیه بودیم. ولی در گروه II که عملکرد کلیه پیوندی در آنها دچار اختلال بود، باقی ماندن حالت نشانگان T₃ پایین و از طرفی

نیز همانند مطالعات کپتین^(۱) و رین‌هاردت^(۳) این مسئله مورد تأیید قرار گرفته است [۸]. اعتقاد بر این است که کاهش سطوح TT₃ و FT₃ در این بیماران همانند سایر اشکال NTI با مهار فرآیند ۵' دیدیناسیون تیروکسین و کم شدن تبدیل محیطی آن به T₃ است [۹،۱۰] و سطوح پایین TT₃ توأم با افزایش T₃Up نیز به مقادیر افزایش یافته مهار کننده‌های اتصال T₃ به حاملین پروتئینی آن نسبت داده می‌شود. البته باید در نظر داشت که در مورد FT₃ با توجه به تولید طبیعی هورمون در غده تیروئید و نقایص فناوری موجود در روشهای اندازه‌گیری رادیوایمنواسی هرگونه کاهش با احتیاط تفسیر شود [۱۳،۱۴-۳۱۰].

در تمام بیماران ده روز پس از پیوند کلیه، شاهد کاهش شدیدی در مقادیر هورمونهای تیروئیدی و TSH و در مقابل افزایش T₃Up بودیم که می‌تواند در نتیجه تشدید نشانگان

در سطوح تمام هورمونهای تیروئیدی کاهش معنی‌داری مشاهده شد (TT₃, TT₄, هر کدام با $p < 0.001$ ، FT₃, FT₄, $p < 0.05$) و مقدار TT₃ به کمتر از سطح طبیعی رسید. مقایسه بین دو گروه در روز سی‌ام بعد از پیوند نشان داد که در بیماران گروه II نسبت به بیماران گروه I سطوح هورمونهای تیروئیدی تام و آزاد به‌طور مشخصی پایین‌تر است (تمامی هورمونها با $p < 0.001$).

بحث

امروزه مشخص گردیده است که در مبتلایان به ESRD بدون وجود هیچ‌گونه اختلالی در عملکرد غده تیروئید، سطوح هورمونهای تیروئیدی نسبت به افراد طبیعی کاهش دارد [۲] و شکل کلاسیکی از نشانگان T₃ پایین مشاهده می‌گردد که در این مطالعه

۱- Keptin ۲- Reinhardt
۳- Lee ۴- Joseph

بالا بردن دوز کورتیکواستروئیدها به جهت جلوگیری از رد پیوند، منجر به تشدید شرایط یوتیروئیدیسم گردید و متابولیسم هورمونهای تیروئیدی نه تنها نسبت به قبل از پیوند بهبود نیافت بلکه سطوح این هورمونها پایین تر هم آمد که این مشاهدات را نیز لی و رین هارت گزارش نموده اند [۲۸]. مطالعه بیشتر نشان داد که بین مقادیر هورمونهای آزاد و تام تیروئیدی و کارکرد کلیه پیوندی ارتباط مشخصی وجود دارد که این یافته نیز با مطالعات سایر محققان از جمله

«لی و رین هارت» مطابقت داشته است، که البته این محققین بیشترین ارتباط را مربوط به TT₃ دانسته اند. بنابراین بنظر می رسد که سطوح هورمونهای تیروئیدی می تواند منعکس کننده کارکرد کلیه پیوندی باشد. ■

مراجع

1. Paniagua R, Arreola F, Perez. A, et al. Serum thyroid hormones in successful renal graft recipients. *Dial Transplant* 1986; 15(5): 225.
2. Lee PC, Tang CM, Song. EJ, et al. Thyroid hormone responses in the early kidney transplants. *Transplant Proc* 1994; 26(4): 2184.
3. Kaptein EM. Thyroid hormones metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocrine Rev* 1996; 17(1): 45.
4. Castellano M, Turconi A, Chaler E, et al. Thyroid function and serum thyroid binding proteins in prepubertal and pubertal children with chronic renal insufficiency receiving conservative treatment, undergoing hemodialysis or receiving care after renal transplantation. *J Pediatr* 1996; 128(9): 784.
5. Joseph LJ, Mehta. HJ, Acharya. VN, et al: Thyroid hormone before and after renal transplantation. *Dial Transplant* 1992; 21(8): 506.
6. Koutsikos D, Sarandakou A, Agroyannis B. The effect of successful renal transplantation on hormonal status of female recipients. *Ren Fail* 1990; 12: 125.
7. Vaziri ND, Gwinup G, Martin D, et al. Thyroid function in chronic renal failure after successful renal transplantation. *Chin Nephrol* 1981; 15: 131.
8. Reinhardt W, Misch C, Jockenhovel L. Fetal: Triiodo thyronine (T₃) reflects renal graft function after renal transplantation. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 563-569.
9. Wartofsky L, Burman KD. Alteration in thyroid function in patient with systemic illness: The euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982; 3: 164.
10. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism in illness. In: Hennemann G, (ed). *Thyroid Hormone Metabolism, Basic and Clinical Endocrinol Series*. 1986; New York: Marcel - Dekker 8:297-333.
11. Lim CF, Bernard BF. A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the Putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 318.
12. Docter R, Krenning EP, Dejong M, et al: The sick euthyroid Syndrome: Changes in thyroid hormone Serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 499.
13. Pereira. BJG, Shapiro L, King AJ, et al: Plasma levels of IL - 1b, TNF - a and their Specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patient. *Kidney Int* 1994; 45: 890.
14. Kaptein EM, Quion - Verde H, Massry SG, et al. The thyroid in end stage renal disease. *Medicine* 1998; 187.
15. Joseph J, Desai KB, Metha HJ. Serial concentration of thyroid hormones in blood after successful kidney transplantation. *Dial Transplant* 1998; 27(5): 289. ■

