

● مقالات تحقیقی (۳)

مقایسه سطوح سرمی هورمونهای تیروپیدی 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 یوتیروپیدیسم است که همراه با اختلالاتی در متابولیسم هورمونهای تیروپیدی 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 تیروپیدی آزاد و تام، تیروتروپین و درصد برداشت تریپیدوتیروتونین (T_3 Up)^(۱) در ۳۰ بیمار دیالیزی داوطلب عمل پیوند کلیه اندازه‌گیری شد و نتایج با گروه شاهد (۴۰ 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، آراتیوپرین و سیکلوسپورین قرار داشتند و در آنها نیز شاخص‌های تیروپیدی اندازه‌گیری شدند.

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

ده روز بعد از پیوند، کاهش سطوح سرمی هورمونهای تیروپیدی، تیروتروپین و افزایش Up T_3 در هر دو گروه دیده شد که کاهش هورمونها در گروه II بیشتر از گروه I بود. در روز سی ام 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 ۳Up: Triiodothyronine up take



در مقایسه با قبل از پیوند، بهبودی مشخصی داشت، ولی در مقایسه با گروه شاهد، هنوز سطوح ترییودوتیرونین آزاد و تام و تیروکسین تام پایین بود. در گروه II نسبت به قبل از پیوند سطوح هورمونهای تیروپیدی آزاد و تام کاهش داشت و در مقایسه با گروه شاهد سطوح کاهش یافته هورمونهای تیروپیدی همراه با افزایش Up T₃ مشاهده شد و در مقایسه با گروه I نیز سطوح هورمونهای تیروپیدی بطور مشخصی پایین تر بود.

در نهایت چنین استنباط گردید که بین سطوح سرمی هورمونهای تیروپیدی و عملکرد کلیه پیوندی ارتباط وجود دارد که این ارتباط در مورد تیروکسین و ترییودوتیرونین تام مشخص قر بود.

واژه های کلیدی : پیوند کلیه، هورمونهای تیروپیدی، تیروتروپین، همودیالیز

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 ۱۰۰۰-۵۰۰۰ میلی گرم سه روز اول عمل و از روز چهارم دوز خوارکی دارو به میزان ۱mg/kg که به تدریج تا زمان ترخیص به ۳۰-۲۰ میلی گرم می رسید)، آراتیوپرین ۲/۵ mg/kg و سیکلوسپورین A (از هنگام شروع دیورز به میزان ۷-۱۰mg/kg که به تدریج پایین می آمد) قرار داشتند و علاوه بر این بیماران گروه II در صورت لزوم، تحت درمان حمایتی دیالیز یا دوزهای اضافی داروهای نگهدارنده قرار می گرفتند.

در سه مرحله از بیماران در حالت ناشتا نمونه گیری خون وریدی به عمل آمد. نمونه اول پیش از انجام آخرین دیالیز قبل از عمل پیوند کلیه و نمونه های دوم و سوم به ترتیب ده روز و سی روز بعد از پیوند کلیه اخذ گردیدند. روش سرم هر نمونه اخذ شده، آزمایشات T₃ و T₄ و TT₃-TT₄ آزاد

تأثیر مهمی روی طبیعی نمودن متابولیسم هورمونهای تیروپیدی آنان ندارد، در حالی که پیوند کلیه که درمان انتخابی این بیماران است می تواند متابولیسم هورمونهای مذکور را در دراز مدت به سمت طبیعی شدن سوق دهد [۱-۲] که این مسئله نیز خود ارتباط مستقیمی با عملکرد مناسب کلیه پیوندی دارد [۲۸]. از این روی ما مسعی نمودیم ضمن ارزیابی اجمالی متابولیسم هورمونهای تیروپیدی در بیماران دیالیزی داوطلب عمل پیوند کلیه به بررسی سطوح شاخص های 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 $۱۳/۷ \pm ۳/۸$ سال بود که شامل ۱۱ نفر زن و ۱۹ نفر مرد بودند و هیچ کدام عارضه تیروپیدی مشخصی نداشتند. برای گروه شاهد نیز ۴۰ نفر فرد سالم با میانگین سنی $۱۴/۳ \pm ۳/۹$ سال شامل ۱۶ نفر زن و ۲۴ نفر مرد انتخاب گردید. بیماران بعد از پیوند کلیه بر اساس شواهد و علایم بالینی به دو گروه تقسیم شدند:

مقدمه

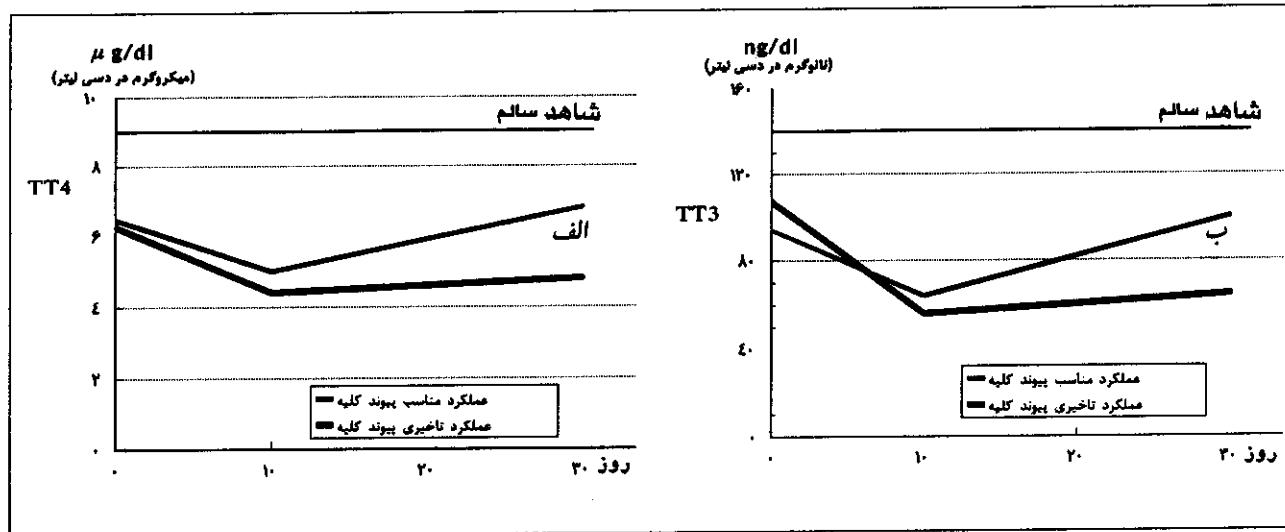
در مبتلایان به نارسایی مزمن کلیوی اختلالات متعددی در دستگاه هورمونی وجود دارد که به دلیل تغییرات در مکانیسم های زدایش (کلیرانس) هورمونی یا سازگاری متابولیک برای رسیدن به یک تعادل جدید زیست شناختی رخ می دهد. از جمله این اختلالات می توان از بروز تغییرات در محور هیپوتalamوس - هیپوفیز - تیروپید نام برد [۱]. اکثر بیماران اورمیک از لحاظ بالینی یوتیروپید هستند [۲]. بطور کلی ESRD^(۱) یکی از انواع نسبتاً شایع NTI^(۲) است که جزء موارد متوسط تا شدید آن محسوب می گردد و در این بیماری نیز همانند سایر موارد NTI اختلالاتی در متابولیسم هورمونهای تیروپیدی به وجود می آید. البته باید توجه داشت که علاوه بر اختلالات متابولیک و هورمونی که بواسطه ESRD ایجاد می شود، این بیماران اغلب مبتلا به اختلالات غیر تیروپیدی غیر کلیوی از جمله دیابت، عفونتها و سوء تغذیه نیز می باشند که به نوبه خود می توانند متابولیسم هورمونهای تیروپیدی را دستخوش تغییراتی نمایند. اعتقاد بر این است که دیالیز، به عنوان یک درمان نگهدارنده در بیماران ESRD،

۱- ESRD: End Stage Renal Disease

۲- NTI: Nonthyroidal Illness

۳- TT₃: Total Triiodothyronine و TT₄: Total Thyroxine





نمودار شماره (۱): تغییرات سطوح هورمونهای تیروپییدی تام قبل و روزهای دهم و سی ام بعداز پیوند کلیه در دو گروه بیماران دارای عملکرد مناسب اولیه کلیه پیوندی و بیماران با عملکرد تأخیری کلیه پیوندی. مقایسه دو گروه در روز سی ام بعداز پیوند کلیه: (الف) تیروکسین تام (TT₄) (ب) تری یدوتیرونین تام هر کدام با $P < 0.001$

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

اینها TT₄ نیز به پایین تر از محدوده طبیعی رسید. در مقابل در هر دو گروه نسبت به قبل از پیوند T₃Up افزایش داشت.

I شاهد افزایش معنی داری در سطوح تمامی هورمونهای تیروپییدی نسبت به قبل از پیوند بودیم (FT₄, FT₃, p < 0.001) هر کدام با مقادیر تمام شاخصها به سطح طبیعی رسیدند. با این وجود در مقایسه با گروه شاهد هنوز سطوح TT₃, TT₄, p < 0.001 در حد پایین تری قرار داشت. البته سطوح نداشتند. در بررسی بیماران گروه II در روز سی ام 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 TT₃ و TT₄ 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 T₃Up 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 شاخصهای تیروپییدی تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

در هر دو گروه در روز دهم بعد از پیوند، سطوح هورمونهای تیروپییدی 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, TT₃, TT₄ و در گروه II علاوه بر

FT₄ و FT₃^(۱) به روش رادیوایمنواسی و TSH^(۲) با روش ایمنورادیومتریک 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 جفت و مرربع کای (K^(۴)) انجام شد که در کلیه آزمونهای یاد شده اندازه گیری اختلاف معنی دار در حد خطای کمتر از ۰.۵٪ ($p < 0.05$) مورد پذیرش قرار گرفت.

نتایج

در مقایسه بیماران دیالیزی داوطلب پیوند کلیه با گروه شاهد، سطوح TT₄ (با $p < 0.001$) و FT₄ (p < 0.05) کاهش

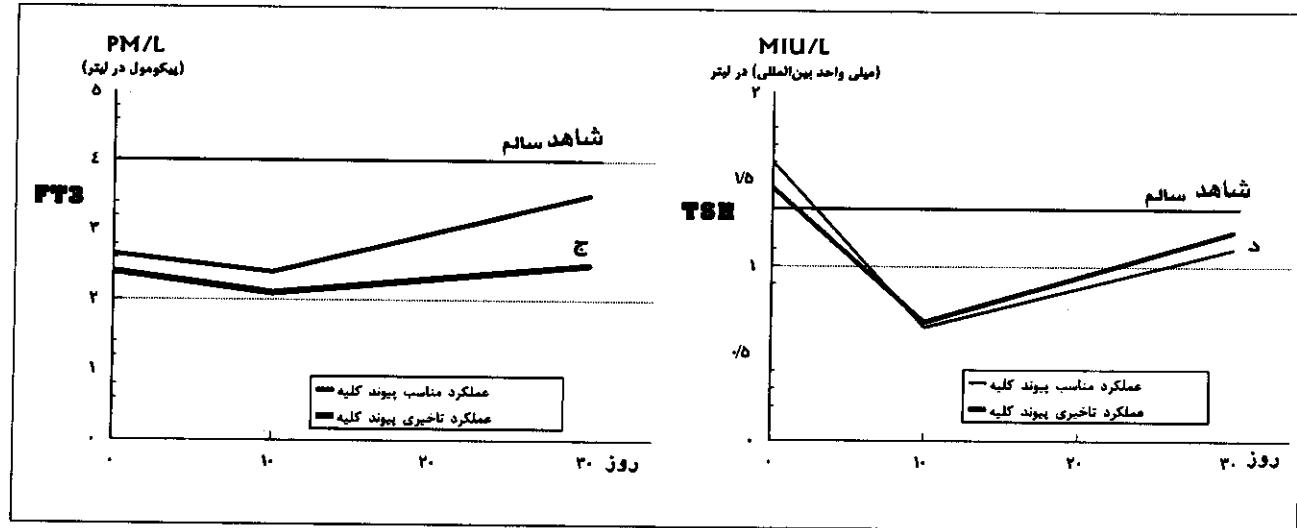
۱- FT₄: Free Triiodothyronine و FT₄: Free Thyroxine

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 تری‌یدوتیروئین آزاد (FT₃) قبل و روزهای دهم و سی ام بعد از پیوند کلیه در دو گروه بیماران دارای عملکرد مناسب اولیه پیوندی و بیماران با عملکرد تأخیری کلیه پیوندی. مقایسه دو گروه در روز سی ام بعد از پیوند: ج) تری‌یدوتیروئین آزاد (FT₃) با $100/00<^p <00/00$ د) تیروتروپین (TSH) با $50/00<^p <00/00$

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

T_3 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 سطوح TT_3 و FT_3 در این بیماران همانند سایر اشکال NTI با مهار فرآیند^۵ دیدیناسیون تیروکسین و کم شدن تبدیل محیطی آن به T_3 است [۹، ۱۰] و سطوح پایین TT_3 توان با افزایش T_3 Up T_3 Up نیز به است [۲، ۸، ۱۵].

در روز سی ام بعد از پیوند در بیماران گروه I با بهبود کارکرد کلیوی و کاهش دوز کورتیکوستروئید مصرفی، به تدریج حالت می‌شود. البته باید در نظر داشت که در مورد FT_3 با توجه به تولید طبیعی هورمون در غده تیروپید و نقایص فناوری موجود در روش‌های ارزیاقی افزایش FT_3 ممکن است باشد.

آندازه‌گیری رادیوایمنواسی هرگونه کاهشی با احتیاط تفسیر شود [۱۴، ۱۳، ۲۰]. در تمام بیماران ده روز پس از پیوند کلیه، شاهد کاهش شدیدی در مقادیر هورمونهای تیروپیدی و TSH و در مقابل افزایش T_3 Up T_3 Up بودیم که می‌تواند در نتیجه تشدید نشانگان

در سطوح تمام هورمونهای تیروپیدی کاهش معنی‌داری مشاهده شد ($p < 0.01$). هر کدام با $FT_3, TT_3, p < 0.05$ هر کدام با TT_3 و مقدار T_3 به کمتر از سطح طبیعی رسید. مقایسه بین دو گروه در روز سی ام بعد از پیوند نشان داد که در بیماران گروه II نسبت به بیماران گروه I سطوح هورمونهای تیروپیدی تام و آزاد به طور مشخصی پایین‌تر است (تمامی هورمونها با $p < 0.01$).

بحث

امروزه مشخص گردیده است که در مبتلایان به ESRD بدون وجود هیچ گونه اختلالی در عملکرد غده تیروپید، سطوح هورمونهای تیروپیدی نسبت به افراد طبیعی کاهش دارد [۲] و شکل کلاسیکی از نشانگان T_3 پایین مشاهده می‌گردد که در این مطالعه

۱- Keptin
۲- Lee

۳- Reinhardt
۴- Josef

«لی و رینهارت» مطابقت داشته است، که البته این محققین بیشترین ارتباط را مربوط به TT_3 دانسته‌اند. بنابراین بنظر می‌رسد که سطوح هورمونهای تیروپیدی می‌تواند منعکس کننده کارکرد کلیه پیوندی باشد.

مشاهدات را نیز لی و رینهارت گزارش نموده‌اند [۲۸].

مطالعه بیشتر نشان داد که بین مقادیر هورمونهای آزاد و تمام تیروپیدی و کارکرد کلیه پیوندی ارتباط مشخصی وجود دارد که این یافته‌نیز با مطالعات سایر محققان از جمله

بالا بردن دوز کورتیکوستروئیدها به جهت جلوگیری از رد پیوند، منجر به تشديد شرایط یو-تیروپیدیسم گردید و مستabolیسم هورمونهای تیروپیدی نه تنها نسبت به قبل از پیوند بهبود نیافت بلکه سطوح این هورمونها پایین‌تر هم آمد که این

مراجع

- Paniagua R, Arreola F, Perez A, et al. Serum thyroid hormones in successful renal graft recipients. *Dial Transplant* 1986; 15(5): 225.
- Lee PC, Tang CM, Song EJ, et al. Thyroid hormone responses in the early kidney transplants. *Transplant Proc* 1994; 26(4): 2184.
- Kaptein EM. Thyroid hormones metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocrine Rev* 1996; 17(1): 45.
- 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.
- Joseph LJ, Mehta HJ, Acharya VN, et al: Thyroid hormone before and after renal transplantation. *Dial Transplant* 1992; 21(8): 506.
- Koutsikos D, Sarandakou A, Agroyannis B. The effect of successful renal transplantation on hormonal status of female recipients. *Ren Fail* 1990; 12: 125.
- Vaziri ND, Gwinup G, Martin D, et al. Thyroid function in chronic renal failure after successful renal transplantation. *Chin Nephrol* 1981; 15: 131.
- Reinhardt W, Misch C, Jockenhovel L. Fetal Triiodo thyronine (T3) reflects renal graft function after renal transplantation. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 563-569.
- Wartofsky L, Burman KD. Alteration in thyroid function in patient with systemic illness: The euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982; 3: 164.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pereira BJJ, 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.
- Kaptein EM, Quion - Verde H, Massry SG, et al. The thyroid in end stage renal disease. *Medicine* 1998;187.
- Joseph J, Desai KB, Metha HJ. Serial concentration of thyroid hormones in blood after successful kidney transplantation. *Dial Transplant* 1998; 27(5): 289.

