

## اثر نارسایی مزمن کلیه و همودیالیز بر سطح سرمی هورمونهای تیروئید

دکتر سعدا... شمس‌الدینی، دکتر حسینعلی ابراهیمی، دکتر صدیف درویش مقدم، دکتر فرهاد اسدی، دکتر مجتبی پورلشگری

چکیده: نارسایی مزمن کلیه سبب تغییراتی در سطح سرمی هورمونهای مختلف بدن انسان می‌گردد به طوری که میزان سرمی هورمونهای مانند تستوسترون کاهش و پاراتورمون افزایش می‌یابد. در این مطالعه برای تعیین میزان فعالیت غده تیروئید در بیماران با کلیه نارسا در مقایسه با افراد معمولی و تغییرات آن (قبل و بعد از دیالیز) در ۵۷ بیماری که به طور ممتد همودیالیز می‌شدند، سطح سرمی هورمونهای تیروئید اندازه‌گیری شد. نتایج نشان می‌دهد که سطح هورمونی بیماران دیالیزی نسبت به افراد سالم پایین‌تر و بعد از انجام هر همودیالیز نیز بیشتر از زمانی است که بیمار همودیالیز نشده است. این یافته‌ها می‌تواند نشان دهنده کاهش فعالیت غده تیروئید متعاقب تجمع مواد زائد در بدن بیماران دیالیزی باشد که بعد از هر جلسه همودیالیز، غده تیروئید در غیاب این مواد زائد می‌تواند بیشتر فعالیت نماید.

### کلیدواژگان: همودیالیز، هورمونهای تیروئید، نارسایی مزمن کلیه

#### مقدمه

بیماران اورمیک مزمنی که به طور ممتد دیالیز می‌شوند، دچار اختلالهایی در فعالیت بعضی از غدد درون‌ریز می‌شوند که ناشی از نارسایی مزمن کلیه آنهاست. اگرچه تغییر غلظت تعدادی از آنها مانند پاراتورمون و تستوسترون در بیماران دیالیزی شناخته شده است،<sup>۱</sup> تغییرات هورمونهای تیروئید (T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub>) در خون - که به شکل چسبیده به پروتئین در حرکت هستند - بررسی نشده است.<sup>۲</sup> در این مطالعه تغییرات سطح هورمون تیروئید و فعالیت ترشحی این

غده قبل و بعد از همودیالیز مورد ارزیابی قرار گرفته است.<sup>۳</sup> دستگاههای همودیالیز مستقر در مرکز بیمارستانی شفا از پرده‌های نیمه تراوایی تشکیل شده است که از پدیده انتشار در آنها کمک گرفته می‌شود و با وارد کردن ترکیباتی به این مجموعه دستگاه را قادر ساخته تا بتواند مواد زایدی را که به طور ناخواسته در بدن تجمع یافته‌اند از درون بدن به داخل سیستم گیرنده انتقال دهد.<sup>۳،۱</sup> ترشح و تراوش هورمونهای تیروئید و سوخت و ساز (متابولیسم) آن در انسان در دو قسمت کنترل می‌گردد. یکی محور فیدبک منفی هیپوتالاموس - هیپوفیز- تیروئید<sup>۱</sup> که

بیمارستان شفا کرمان  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

ترشح هورمونهای تیروئید را کنترل می‌نماید و دیگری تولید هورمون تری‌یدوتیرونین ( $T_3$ ) است که ترشح آن توسط بافت‌های خارج تیروئیدی تنظیم و کنترل می‌گردد.<sup>۴-۶</sup> سلولهای سازنده هورمون‌ها در غده تیروئید سبب تولید هورمون اصلی یعنی تیروکسین ( $T_4$ ) می‌گردند، ولی ۲۰٪ سوخت و ساز بدن ناشی از هورمون فعال دیگر تیروئید یعنی  $T_3$  می‌باشد که بین ۵ تا ۸٪ از هورمون غیرفعال کالریزای تیروئید برگشتی<sup>۱</sup> از بافت‌هایی مانند کبد، کلیه و ماهیچه‌ها سرچشمه می‌گیرند.<sup>۸،۷</sup>

کارلسون و همکاران در مطالعه‌ای شرح داده‌اند که بیماران اورمیک دچار اختلال‌های هورمونی متعدد می‌شوند که به طور واضح شامل افزایش غلظت پاراتورمون و کاهش غلظت تستوسترون بوده است، ولی هورمون‌های رشد و پرولاکتین هم افزایش می‌یابند. البته گزارش‌های ضد و نقیضی وجود دارد که سطح تیروکسین آزاد در این بیماران گاهی کم، زیاد یا حتی بدون تغییر بوده است.<sup>۹،۸،۶،۵</sup> این مطالعه برای اثبات تغییرات سطح هورمون‌های تیروئید ( $T_3$  و  $T_4$ ) در بیماران کلیوی مزمن می‌باشد که در آن قبل و بعد از انجام همودیالیز سطح این هورمون مورد سنجش قرار گرفته است.

### مواد و روشها

بیماران دیالیزی مورد مطالعه افرادی بوده‌اند که بیش از شش ماه به طور متوالی هر هفته ۱ تا ۳ بار مرتب و به طور رایگان همودیالیز می‌شده‌اند و میانگین مدت اقامت هر نفر در زیر دستگاه همودیالیز ۳/۵ تا ۴ ساعت در هر وعده می‌باشد. مواد مورد آزمایش، دو نمونه خون از هر بیمار دیالیزی مزمن بود که برای تعیین سطح سرمی هورمون‌های تیروئید

( $T_3$  و  $T_4$ ) یکی قبل و یکی بعد از دیالیز گرفته، به آزمایشگاه ارسال شد. بیمارانی که کمتر از ۶ ماه تحت همودیالیز بودند و کسانی که یکی دو بار به طور موقت همودیالیز شده بودند از جمع بیماران مورد مطالعه و آمار حذف گردیدند. دستگاه‌های همودیالیز ماشین‌هایی از نوع ترمو<sup>ii</sup> هستند و در مرکز همودیالیز عمومی بیمارستان شفا در کرمان قرار دارند. همه این دستگاه‌ها از نوع ماشین دیالیزکننده با لوله‌های متراکم هالوفایبر<sup>iii</sup> می‌باشند که سطح تماسی معادل ۱ متر مربع دارند و نوع غشای آنها کوپروفان<sup>iv</sup> است. قدرت کلیرانس اوره در آنها ۱۲۵ میلی‌گرم و کلیرانس کراتینین ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد.

### نتایج

سطح سرمی  $T_3$  و  $T_4$  بیماران به روش RIA با کیت استاندارد مربوط تعیین گردید. میانگین سطح سرمی  $T_3$  قبل از دیالیز ۷۸ نانوگرم در دسی‌لیتر و بعد از همودیالیز ۱۰۲/۴۵ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. در حالی که سطح سرمی  $T_4$  از ۶/۲۳ میکروگرم در دسی‌لیتر به ۸/۲۵ میکروگرم افزایش یافت. با توجه به حداقل و حداکثر سطح سرمی طبیعی  $T_3$ ، قبل از دیالیز ۲۹ بیمار دچار کاهش سطح سرمی هورمون شدند و ۲۵ نفر در سطح طبیعی این هورمون بودند، در حالی که بعد از همودیالیز، ۱۵ نفر از ۲۹ بیمارانی که کاهش سطح سرمی  $T_3$  داشتند، به سطح طبیعی هورمون برگشتند. یعنی کم‌کاری تیروئید آنها بهبود یافت. در مورد  $T_4$ ، ۱۱ بیمار قبل از همودیالیز کاهش سطح سرمی این هورمون را نشان می‌دادند و ۴۴ نفر

ii - Terumo

iii- HFAK

iv- Cuprophane

i - Reverse  $T_3$

## بحث

هدف اصلی این مطالعه مقایسه اثر کلیه نارسا و انجام همودیالیز بر سطح سرمی هورمون تیروئید می‌باشد که به قصد کاهش سطح سرمی مواد زاید بدن آنها انجام شده است. مهمترین این ترکیبات اوره و کراتینین می‌باشند. تجمع مواد زاید در بدن انسان می‌تواند سبب تغییراتی در کار دیگر غده‌ها از جمله غدد پاراتیروئید گردد، که پدیده شناخته شده‌ای است و سطح پاراتورمون در این بیماران به چندین برابر میزان طبیعی می‌رسد.<sup>۱</sup> در مورد تغییرات سطوح دیگر هورمون‌ها بخصوص هورمون تیروئید گزارشهای ضد و نقیضی واصل شده است که ضرورت انجام این مطالعه را بیش از پیش می‌نماید.

ابتدا برای اطمینان از کار دستگاههای همودیالیز اوره و کراتینین بیماران هم قبل و بعد از دیالیز برای کنترل کیفیت کار دستگاهها اندازه‌گیری شد و میانگین سطح سرمی اوره قبل و بعد از همودیالیز بترتیب ۱۰۲/۸۳ و ۳۱/۴ میلی‌گرم درصد بدست آمد که نشان می‌دهد کار و عملکرد ماشینهای دیالیز مطلوب می‌باشد. تعیین اینکه تجمع کدام ماده در خون بیماران دیالیزی سبب کاهش ترشح هورمون تیروئید می‌شود، مشکل می‌باشد. شواهدی در دست است که اوره و کراتینین در این روال بی‌تأثیر نیستند. به عنوان مثال، در دو مطالعه جداگانه که توسط کوپل و همکاران و الرشید و همکاران انجام شده، مشخص گردیده است که تزریق اوره و کراتینین به داخل ورید حیوان آزمایشگاهی سبب افت درجه حرارت و در نتیجه کاهش سوخت و ساز پایه در حیوان می‌گردد. کاهش فعالیت غده تیروئید نیز همین نشانه‌ها را به بار می‌آورد.<sup>۱۱-۱۲</sup> یافته‌های بدست آمده از این مطالعه نیز نشان می‌دهد که تجمع مواد زاید در بدن افراد دیالیزی همراه با کاهش سطح سرمی غده تیروئید

از سطح طبیعی این هورمون برخوردار بودند. فقط ۱ بیمار افزایش سطح سرمی این هورمون را نشان می‌داد، در حالی که بعد از همودیالیز فقط ۳ بیمار کاهش سطح سرمی T<sub>4</sub> را نشان دادند، ۵۱ بیمار به سطح طبیعی هورمون برگشتند و در ۳ بیمار حتی پرکاری و افزایش سطح این هورمون وجود داشت (جدول ۱ و ۲).

جدول ۱- تغییرات اوره و کراتینین و T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> در بیماران کلیوی مزمن قبل و بعد از دیالیز

بیماران نوع متغیر	قبل از دیالیز	بعد از دیالیز	نتیجه تحلیل آماري
اوره BUN	۱۰۲/۸۳	۳۱/۴۰	P<0.001
کراتینین	۱۱/۳	۴/۷۲	P<0.001
سطح T <sub>3</sub>	۷۸/۰۰	۱۰۲/۴۵	P<0.001
سطح T <sub>4</sub>	۶/۲۳	۸/۳۵	P<0.001

جدول ۲- تغییرات سطح هورمون T<sub>4</sub> در مقایسه با داده‌های استاندارد در بیماران مزمن کلیوی قبل و بعد از دیالیز

سطح هورمون T <sub>4</sub>	کمتراز طبیعی	در حد طبیعی	بیشتر از طبیعی	جمع آماري	زمان خونگیری
قبل از دیالیز	۱۱	۴۴	۱	۵۶	قبل از دیالیز
بعد از دیالیز	۳	۵۱	۳	۵۷	بعد از دیالیز
جمع آزمایشها	۱۴	۹۵	۴	۱۱۳	جمع آزمایشها

تعداد بیمارانی که کاهش سطح تیروکسین داشته‌اند در قبل از دیالیز در مقایسه با بعد از دیالیز به طور معنی‌داری بیشتر بوده است و تست فیشر در این جدول معنی‌دار می‌باشد

$$P=0/047 \leftarrow x^2=6/08$$

هورمونهای T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> در بیماران با کلیه نارسا تجمع مواد زاید در بدن می‌باشد، خواه از طریق تجمع اوره و کراتینین باشد یا از طریق کاهش سطح سرمی اریتروپوئیتین خون یا هر دو (جدول ۱، ۲، ۳). اثبات میزان تأثیر هر کدام از عوامل فوق انجام مطالعه دیگری را می‌طلبد.

جدول ۳- تغییرات سطح هورمون T<sub>3</sub> در مقایسه با داده‌های استاندارد در بیماران مزمن کلیوی قبل و بعد از دیالیز

سطح هورمون تیروئید T <sub>3</sub>	کمتر از طبیعی	در حد طبیعی	بیشتر از طبیعی	جمع آماری
قبل از دیالیز	۲۹	۲۵	۰	۵۴
بعد از دیالیز	۱۵	۴۱	۰	۵۶
جمع آزمایشها	۴۴	۶۵	۰	۱۱۰

تعداد بیمارانی که کاهش سطح تیروکسین داشته‌اند در قبل از دیالیز در مقایسه با بعد از دیالیز به طور معنی‌داری بیشتر بوده است و تست فیشر در این جدول معنی‌دار می‌باشد.  $x^2=8/22$  و  $p=0/004$

می‌باشد و می‌توان گفت حداقل یکی از علل کاهش سوخت و ساز پایه حیوانات از این طریق اثر کرده باشد، یعنی کاهش سطح سرمی T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> در بیماران دیالیزی واکنشی باشد بر بالا رفتن مواد زاید بدن بیماران اورمیک که اوره و کراتینین هم جزو آنها می‌باشند. عامل دیگری که می‌تواند در این امر دخیل باشد، سطح اریتروپوئیتین خون است که متعاقب نارسایی کلیه در بدن کاهش می‌یابد و سبب کم‌خونی و ضعف این بیماران گردد. در مطالعه‌ای که توسط کوفت و کارلسون بصورت مورد - شاهدهی انجام شد معلوم گردید که درمان طولانی مدت با اریتروپوئیتین سبب افزایش معنی‌دار سطح هورمون T<sub>4</sub> می‌گردد در حالی که بر روی سطح هورمون T<sub>3</sub> اثری ندارد.<sup>۴۱</sup> در این مطالعه نیز کاهش میزان سطح سرمی اوره و کراتینین بیماران بعد از عمل دیالیز همراه افزایش معنی‌دار سطح هر دو هورمون T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> بود ولی افزایش نسبی در میزان سطح T<sub>4</sub> سرم متعاقب همودیالیز بیشتر بوده است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که یکی از علل مهم کاهش سطح سرمی

## Reference

۱. شمس‌الدینی سعادت، ابراهیمی میمند حسینعلی. اثر اشعه فوق بنفش در خارش بیماران دیالیزی و رابطه خارش با سرم پاراتومورن خون. مجله اورولوژی، سال سوم، شماره نهم و دهم ۱۳۷۵. صص ۵۱-۴۷
۲. Carlson HE, Graber ML, Gelato MC, Hershman JM. Endocrine effects of erythropoietin. *Int J Artif Organs*. 1995; 18: 309-14
۳. Chopra IJ, Taing P, Mikus L. Direct determination of free triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in undiluted serum by equilibrium dialysis radioimmunoassay (RIA). *Thyroid* 1996;6: 255-9.
۴. Edwin L Kaplan, Thyroid, principals of surgery, 6th edition, Schwartz shires, Spence chapter 36; 1994; p 1232.
۵. el-Reshaid K, seshadri MS, Hourani H, Qurtom M, Kemel H TI. Endocrine abnormalities in hemodialysis patients with iron overload: reversal with iron depletion. *Nutrition* 1995; 11: 521-6.
۶. Epi-info version 6.02 word processing data base and statistics program for public health. Center for Disease Control (CDC) and prevention USA World Health Organisation, Geneva Switzerland, 1994.

7. Hakim RM, Lazarus JM. Medical aspects of hemodialysis, in the kidney, 3<sup>rd</sup> edition, Bernner F, Rector (eds). Philadelphia, Saunders. 1986; p 1791.
8. Ingbar SH, Borges M. Peripheral metabolism of the thyroid hormones in free thyroid hormones. Ekins R, et al (eds). Amsterdam Excerpta Medica, 1979; p17.
9. Kokot F, Wiecek A, Schmidt-Gayk-H, Marcinkowskin W, Gilge U, Heidland A, et al. Function of endocrine organs in hemodialyzed patients of longterm erythropoietin therapy. *Artif Organs*. 1995;19: 428-35.
10. Kopple JD, Massry SG. Uremic toxins: what are they? How are they identified? *Semin Nephrol* 1983; 3: 263.
11. Martin-Hernandez T, Torres-Cuadro A, Gijon-Trigueros A. Lorenzo hyperthyroidism and hemodialysis. Carrero J AD, Servicio de Endocrinologic, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. *An Med Interna*. 1995 Aug; 12(8): 391-2. ISSN: 0212-7199.
12. Nishikawa M, Ogawa Y, Yoshikawa N, Toyoda N, Shouzu A, Inada M. Plasma free thyroxine concentration during hemodialysis in patients with chronic renal failure: effects of plasma non-saturated fatty acids on FT4 measurement. *Endocr J*. 1996; 43: 487-3.