

20275

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DIABETE BAĞLI KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN  
HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif GÜRBÜZ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ADANA - 1991

## İ Ç İ N D E K İ L E R

### Sayfa No.

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL ve METOD.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ.....	45
ÖZET.....	46
KAYNAKLAR.....	47

## G i R i Ő

Nontiroidal hastalıklarda sıklıkla tiroid disfonksiyonu görölmektedir(15). Bu disfonksiyon ya hormon üretiminde, ya da hormonun transfer dağılım ve dönüşümünde olmaktadır. Nontiroidal hastalıklardaki tiroid hormon düzeylerinin bu değişimleri guatrla birlikte olabilir veya olmayabilir (27).

Ciddi nontiroidal hastalıklarda tiroidotironin( $T_3$ ), çok ciddi nontiroidal hastalıklarda da, tiroksin-tetraiodotironin ( $T_4$ ) düşüklüğü yaygındır ve bu durum "euthyroid sick syndrome" olarak bilinmektedir (3,56).

Kronik böbrek yetmezliğindeki hastalarda, tiroid fonksiyon değişiklikleri, diğer nontiroidal hastalığı olan hastalardan daha fazladır (17). Bu hastalarda serum serbest ve total  $T_4$  düzeyi ile serbest ve total  $T_3$  düzeyindeki değişikliklere sık rastlanmasına rağmen, tirotropin (TSH) düzeyi genellikle değişmemektedir (15,17,26).

Birçok grubun, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yaptığı çalışmalarda; serum  $T_3$  düzeyi düşük,  $T_4$  düzeyi düşük, normal veya artmış, TSH düzeyi de normal veya hafifçe artmış olarak bulunmuştur (3,22,24,27,28,49). Bu hastaların

beslenme durumu, diyaliz tedavisi alıp almaması, ya da difenilhidantoin,  $\beta$ -bloker, glukokortikoid gibi ilaçlar kullanması da tiroid hormon düzeyinde değişiklikler yapmaktadır (21,27).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki düşük serum albumin ve transferin düzeyi, <sup>4</sup>nütrisyonel durum hakkında bilgi verir ve bu düşüklük diğer nonrenal, nontiroidal hastalıklardan daha fazladır(2,4,28). Albumin ve transferrin düzeyi ile serum  $T_3$  düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon vardır (4,8). Bu korelasyon, malnütrisyon ve katabolizmanın artması sırasında  $T_3$  ün azalması biçimindedir (34,37,51,53).

Benzer ilişkinin nefrotik sendromlu hastalarda plazma albumin konsantrasyonu ile plazma  $T_3$  ve  $T_4$  konsantrasyonu arasında <sup>da</sup> olduğu çok iyi bilinmektedir (19,20). Nefrotik sendromun nedenlerinden biri de diabetes mellitustur. Diabet, böbrekte çeşitli değişiklikler yapmaktadır. Bunlardan nodüler interkapiller glomeruloskleroz, klinik olarak hipertansiyon, ödem, hipalbuminemi tablosu ile seyreder ve ilerleyerek son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır(1).

Bu çalışmada böbrek yetmezliğinin etyolojisi için diabetten başka neden saptanamayan hastalarda, tiroid fonksiyonları incelendi. Hastalarda serum TSH, serbest ve total  $T_4$ , total  $T_3$  ve  $T_3$  uptake düzeyleri ölçüldü.

Bu çalışmanın amacı diabetik kronik böbrek yetmezliğindeki hastaların tiroid fonksiyonlarını, diğer nedenlere bağlı kronik böbrek yetmezliğine girmiş hastaların tiroid fonksiyonları ile karşılaştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### TİROİD HORMONLARI

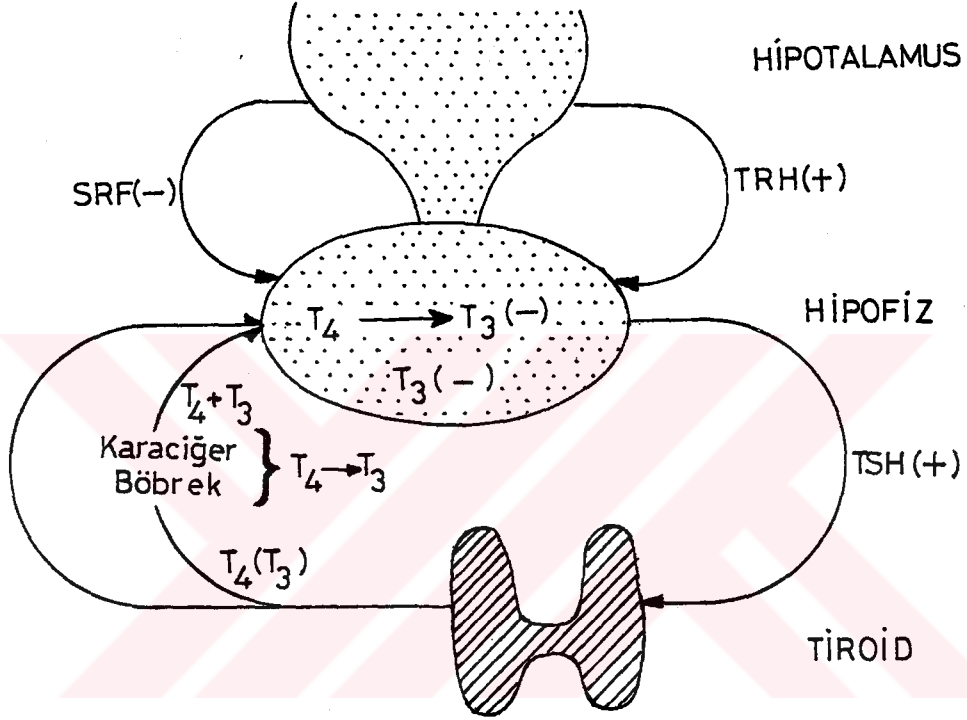
in vivo biyolojik aktivitesi olan iki tiroid hormonu vardır. Bunlardan tiroksin (3,5,3',5' tetraiodotironin-T<sub>4</sub>) sadece tiroid bezi tarafından üretilir. Diğer triiodotironindir (T<sub>3</sub>) ve tiroid bezinde çok az üretilip, daha çok T<sub>4</sub>'ün extratiroidal deiodinizasyonu ile meydana gelir.

#### Tiroid Hormon Metabolizması

Tiroid bezinin fizyolojik işlevi; hipotalamustan salgılanan thyroid stimulating hormon (TRH) ve tirotropin (TSH) tarafından düzenlenir. İyot bu hormonların kontrolünde tiroid bezine girer ve hormon yapımında kullanılır. İnsanların günlük iyot alımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. Adultlerde optimal doz 150-300 µgr/gün dür (9,28).

İyot, gastrointestinal sistemden alınır ve 30' da absorbe olur. Absorbe olan iyodun ihtiyaca göre bir kısmı tiroid bezi tarafından tutulur. Bir kısmı da üriner yolla

atılır. Erişkinin plazma iyot düzeyi 0.1 µgr/dl ile 1 µgr/dl arasındadır. Tiroid bezindeki iyot konsantrasyonu plazmanın 20-40 katıdır. iyot tiroid bezinde hemen proteinlerle birleştiğinden, tiroid içinde çok az serbest iyot vardır.



Şekil 1: Hipotalamus-hipofiz-tiroid arasındaki ilişki

iyodun tiroid bezi içinde oksidasyon ve tirozine inkorporasyonu organifikasyon olarak bilinir(25,32). İyodun substratı 660.000 molekül ağırlığındaki bir glikoprotein olan tiroglobulindir. İyodinazson tirozinin sadece % 25 inde gelir ve monoiodotirozin ile diiodotirozin oluşur. Tiroksin

(T<sub>4</sub>) iki diiodotirozinin, triiodotironin (T<sub>4</sub>) de, bir diiodotirozin ile bir monoiodotirozinin peroksidaz aenzimi aracılığıyla birleşmesinden olur. Bu olaya "Coupling" denir (52).

Hücrenin apikal sınırında iodine edilmiş tiroglobulin, hücreden kolloid içine girer. T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub>'ün dolaşıma sekresyonu bu havuzdan meydana gelir. Apikal hücre membranının tiroglobulini fagosite etmesi ile tiroidin sekretuar görevi başlar. Tiroglobulinin fagosite edilmesi ve lizozimle birleşmesi ile tiroid hücrelerinde proteoliz meydana gelir ve bazal hücrelerden T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> salınır.

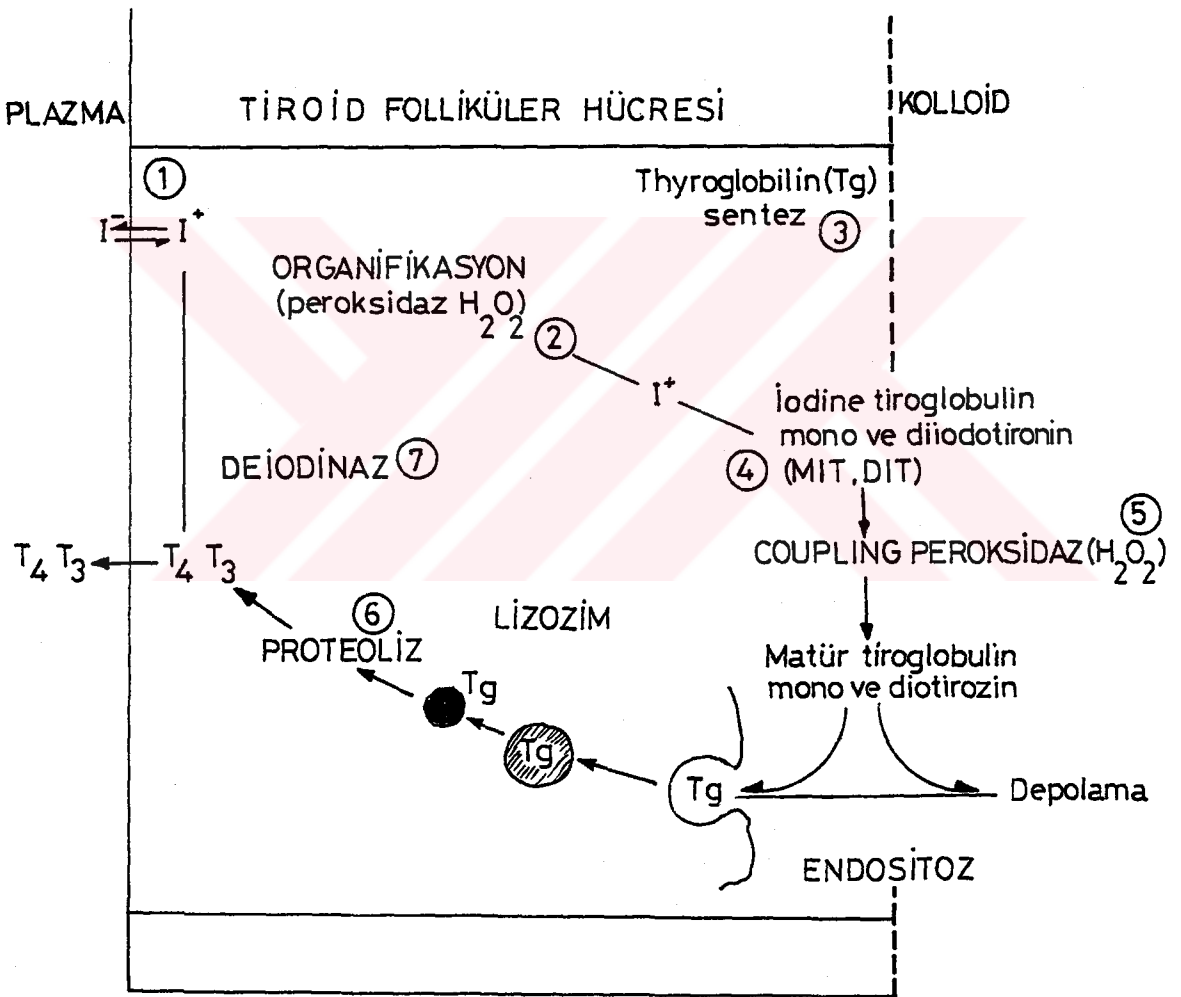
iyodun tiroid içinde tekrar kullanılması için olay tersine döner. Tersine olayı deiodinaz enzimi katalize eder. Deiodinaz enzimi ile monoiodotirozin ve diiodotirozinden iyot alınır ve yeni bir siklus için tekrar kullanılır.

Tiroid hormonu plazmada serbest ve bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Total T<sub>4</sub> ün % 0.02, % 0.04 ü ve total T<sub>3</sub> ün % 0.2 - % 0.04 ü plazmada serbest formdadırlar (29).

Plazmadaki serbest tiroid hormon konsantrasyonu "feed back" mekanizması ile değişmez bir şekilde sürdürülür ve bu düzen hücrelerin sellüler uptake oranı ile paralel gider (23,35,36). Bu nedenle serum tiroid hormon konsantrasyonu gözönüne alınmaksızın, plazmadaki serbest hormon konsantrasyonuna bakarak tiroid fonksiyonu hakkında karar verilebilir.

Diğer taraftan ötiroid bir kişide; tiroksin bağlayan globulin (TGB), tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve al-

bunun gibi tiroid hormonuna bağı proteinlerin affinitesi ile de tiroid hakkında bilgi sahibi olunabilir. TBG bunların içinde en önemlisidir. Serum serbest  $T_4$  ve  $T_3$  ünün % 75 i bununla taşınır (19,28,32,52). Hem  $T_4$  ün, hem de  $T_3$  ün bu proteinlere affinitesi fazla olmasına rağmen,  $T_4$ 'ün TBG ye affinitesi,  $T_3$  den 10-15 kat daha fazladır.



Şekil 2: Tiroid hormonunun sentezi



TBG konsantrasyonunu azaltan birçok nedenler vardır. Phenition ve aspirin gibi ilaçlar TBG le bağlanmak için  $T_3$  ve  $T_4$  ile yarışır. Bu ilaçlar alındığında serum  $T_4$  ve  $T_3$  ünde düşüş gözlenir. Günde 300 mgr phenition ve 2.4 gr aspirin almakla serum total  $T_4$  ve  $T_3$  ün de % 20-30 düşüş gözlenir(10).

#### $T_3$ ve $T_4$ Kinetiği

Tiroid hormonlarının metabolik değişiminde deiodinasyon olayı çok önemlidir. Deiodinasyon Tiroksin 5' deiodinaz enzim tarafından katalize edilir. Bu enzim en çok karaciğer ve böbreklerde bulunur (7,10,18,51,52). Hipofiz ve diğer organlarda da bulunur. Hipofizdeki deiodinaz enzimi diğerlerinden farklıdır. Hipofizdeki deiodinaz enzim aktivitesi hipotiroidizme artar, açlıkta ise çok az miktarda azalır (33). Hipofizdeki deiodinaz enzimi Tip I, diğerleri Tip II olarak adlandırılır(21).

Tiroidden sekrete edilen  $T_4$ 'ün özellikle karaciğer ve böbrek deiodinasyonu ile  $T_3$  meydana gelir. Hergün üretilen 80  $\mu$ gr  $T_4$  ün % 30-40 deiodinasyona uğrayarak  $T_3$  ü meydana getirmek üzere metabolize olur. Bu değer günlük üretilen  $T_3$ 'ün % 80 dir. Yani  $T_3$ 'ün % 80 i  $T_4$ ün deiodinasyonu ile elde edilir (7,8,52).  $T_3$  ün metabolik aktivitesi ana hormon  $T_4$  e göre 3-4 kat fazladır.

Ayrıca  $T_4$ 'ün proksimal ucundan bir iyot kaybetmesi ile metabolik aktivitesi olmayan reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) oluşur.  $T_4$ 'ün yaklaşık olarak % 40 da bu yolla metabolize olur .

$rT_3$  metabolik olarak inaktiftir.  $T_4$  den  $rT_3$  oluşmasını 5-deiodinaz aenzimi katalize eder. Çeşitli nedenlerle  $T_4$  ün  $T_3$  e dönüşümünü sağlayan 5'-deiodinaz enzimi inhibe olursa  $T_3$  konsantrasyonunda bir azalma,  $rT_3$  konsantrasyonunda da bir artma meydana gelir.

Geriye kalan  $T_4$  glukronidile birleşerek safra ve feçesle atılır.

$T_4$  ve  $T_3$  ün yarı ömrü, intracellüler fraksiyonu ve volüm dağılımları arasındaki farklılık bu iki hormonun plazma protein bağlanma affinitelerinin farklı olması ile yorumlanır.  $T_3$ 'ün intrasellüler konsantrasyonu yüksektir ve  $T_4$ -e göre metabolik gücü daha fazladır.

Tablo I: insanlarda  $T_4$  ve  $T_3$  ün Karşılaştırılması

Serum Konsantrasyonu	$T_3$	$T_4$
Total	0.14	8
Serbest	0.4	1.6
Total serum fraksiyonunun serbest formu	0.3	0.02
Volüm Dağılımı (litre)	35	10
intrasellüler afraksiyon(%)	64	10-20
Yarı ömür (gün)	1	7
üretim oranı ( $\mu$ gr/gün)	33	80
Tiroidden direkt fraksiyon	20	100
Relatif metabolik gücü	1	0.3

## T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e Değişiminin Regülasyonu

T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e değişimi 5' iodo-tironinde iodo-dinaz enzimi katalize eder. Bu enzim hakkında insanlarda çok az şey bilinmektedir. Fakat sıçanlarda yapılan çalışmalarda, enzim aktivitesinin en fazla olduğu yerin karaciğer ve böbrek olduğu gösterilmiştir (46). Enzim ayrıca hipofiz, beyin, lökositler ve diğer dokularda da bulunmaktadır. Bu enzim ko-faktör olarak bir sülfidril grubu gerektirir. Sülfidril içeren bileşikler (glutation veya dithiothreitol) enzim aktivitesini artırır (47). Propiltiourasil, iopanoik asit ve diğer kolesistografik ajanlar, propranolol ve salisilatlar, glikokortikoid gibi ilaçların verilmesi halinde, sıcan karaciğerinde bu enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (5,6,9). Aynı zamanda açlık, üremi, diabetes mellitus ve hipotiroidi gibi durumlarda da enzim aktivitesi azalır (5,9). Bu azalma enzimatik aktivite düşmesi, ko-faktörün azalması veya her ikisine bağlı olabilir (5,10).

Karaciğerde T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e değişimini belirleyen diğer bir faktör; karaciğer sitozol proteininin kapasitesinin bir göstergesi olan karaciğerin T<sub>4</sub> uptake'dir. Açlıktan ölen sıçanların karaciğerine T<sub>4</sub> perfüze edildiği zaman perfüzyon ortamından alınan T<sub>4</sub> azaldığı için, T<sub>3</sub>'ün üretimi de azalmıştır (47). Ancak T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e konversiyonunda değişiklik yoktur. Buna karşın propiltiourasil ile tedavi edilen sıçanlarda karaciğer, ortamdan T<sub>4</sub>'ü alır, fakat az miktarda T<sub>3</sub> üretir. Aynı durum böbrekler için de geçerlidir (29,31). Yukarıda da bahsedildiği gibi hipofizdeki T<sub>4</sub>-

iodotironindeiodinaz enzim aktivitesi farklıdır. Hipofizdeki enzimin aktivitesi hipotiroidi de artar, ağılıkta hafifçe azalır(21).

Sonuç olarak  $T_4$ 'ün  $T_3$  değişimi, tiroidin  $T_4$  yapımına ve uptake'ine ne bağlı olarak değişebilir. Diğer taraftan  $T_4$ -iodotiroinindeiodinaz aktivitesindeki değişiklikler ve ko faktör ile ilgili değişiklikler de  $T_4$ 'ün  $T_3$ ' e değişimini etkiler.  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e değişimindeki başka bir değişiklik de enzim aktivitesi açısından dokular arasında farklılık oluşmasıdır.

#### TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid hastalıklarının tanısında kullanılan çok sayıda test vardır. Kullanılan test doğru tanıya götürmeli ve tedaviyi belirlemede yardımcı olmalıdır.

Tiroid durumu ile hormonların serbest konsantrasyonu paralellik gösterdiğinden, direkt olarak serum serbest hormon konsantrasyonlarının ölçümü en idealdir.

Serum serbest  $T_4$  ve  $T_3$ 'ünün ölçümü radyoimmünassay (RIA) ile veya da, total aserum konsantrasyonundan  $T_4$  ve  $T_3$  ün diyalizable fraksiyonu tahmin edilerek hesaplanır.

#### Total $T_4$

RIA ile ölçülen total  $T_4$  miktarı adullarda laboratuvarların çoğunda 5-10.5  $\mu\text{gr/dl}$  arasındadır. Bu miktar TBG konsantrasyonundaki değişikliklerle değişir. Örneğin salisilat veya phitoin gibi ilaçlar ortamdaki TBG ye

bağlanırsa total  $T_4$  azalır.

$T_4$  konsantrasyonu premenapozal perioddaki kadınlarda aynı yaştaki erkeklerden % 5 daha yüksektir. Bu klinik pratikte önemsizdir. Fakat gebeliğin ikinci trimestrinden itibaren artan östrogen düzeyi , total  $T_4$  düzeyini 5-8  $\mu\text{g}$ r kadar yükseltir(26). Östrogen preparatların TBG'yi artıran Total  $T_4$ 'ün yükselmesine yol açar.

### Total $T_3$

Total  $T_3$  relatif olarak RIA ile kolaylıkla ölçülebilir. Ancak klinik pratikte  $T_4$  den daha az kullanılır. Adütlerde  $T_3$  ün normal konsantrasyonun 80-180  $\mu\text{g}/\text{dl}$  dir.  $T_3$  konsantrasyonuna ekstratiroidal faktörlerin etkisi  $T_4$  den daha fazladır. Yüksek total  $T_3$  konsantrasyonu tiroid aktivitesinin artmasını gösteren iyi bir gösterge olmasına rağmen, düşük  $T_3$  konsantrasyonu ile hipotiroidizm arasında zayıf bir kolerasyon vardır. Tiroid aktivitesinin yüksek veya düşük olması durumlarında  $T_3$  ün  $T_4$  e relatif oranı anlamlıdır. Tiroid stimulan immünoglobulinlerin stimüle ettiği Graves hastalığında, tiroid bezinde  $T_4$  den daha çok  $T_3$  üretilir. Erken tirotoksikoza  $T_4$  değerleri normalken  $T_3$  değerleri normalin üstündedir. Tersine erken tiroid yetmezliğinde, total  $T_3$  konsantrasyonunu normal sınırlarda sürdürmek için  $T_4$  ün  $T_3$  e değişimi artırılarak kompanse edilir ve  $T_4$  miktarı azalır.

Sonuçta TSH stimulusu ile  $T_4$  gibi  $T_3$  konsantrasyonunda da azalma başlar ve  $T_3$  ün  $T_4$  e oranı artar.

### Serbest T<sub>4</sub> ve Serbest T<sub>3</sub>

Serum serbest T<sub>4</sub> ve serbest T<sub>3</sub> konsantrasyonu ile metabolik aktivite arasında iyi bir korelasyon vardır. RIA ile ölçülen serum total T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> değerleri ile tiroid hormon bağlama oranından ölçülen değerlerden serbest T<sub>4</sub> indeksi (FT<sub>4</sub>I) ve serbest T<sub>3</sub> indeksi (FT<sub>3</sub>I) hesaplanabilir.

$$FT_4I = \frac{T_3 \text{ uptake } \%}{\text{Standardize edilmiş deger}} TT_4$$

Aynı işlem FT<sub>3</sub>I için de yapılabilir

Serbest T<sub>4</sub> indeksi, serbest T<sub>4</sub> hakkında en mükemmel bilgiyi verir.

Serbest T<sub>4</sub> hakkında ticari kit kullanılarak da bilgi sahibi olunabilir. Bunlardan bir tanesi, serbest T<sub>4</sub> analogları kullanılarak antikoru bağlamak için endogen serbest T<sub>4</sub> ile yarışmaya girdirmektir. Serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonu yüksek iken, tersine analog bağlanması düşüktür.

Bu testin bazı avantajları olmasına rağmen, serbest T<sub>4</sub> konsantrasyonu direkt olarak ölçülemez, fakat serbest T<sub>4</sub> indeksinden, T<sub>4</sub> konsantrasyonu hakkında fikir edinilebilir.

Burada dikkat edilmesi gereken bir durum, "herediter euthyroid dysalbuminemic hyperthyroxinemia" sendromunda her iki metodla da serbest T<sub>4</sub> değerlerinin yalancı pozitif olarak yüksek tahmin edilmesidir. Bu sendromda T<sub>3</sub> bağlamayan, fakat T<sub>4</sub> bağlama kapasitesi çok yüksek olan albumin sentez edilir (9). Total T<sub>4</sub> değerleri yükselmiştir, fakat diyalizabl T<sub>4</sub> değeri azalmıştır. Bundan dolayı da en-

dogen serbest  $T_4$  değerleri normaldir.  $T_3$  çok yükselmiş anormal alabumine bağlanmadığından, ayrıca anormal albumin  $T_4$  analogları için olan antikorlarla yarişmaya girdiğinden ne seris uptake ne de analog metodmlar bu sendrom için  $T_4$  fraksiyonunu göstermez. Yüksek olarak tahmin edilen  $T_4$  konsantrasyonu da yanlış olarak hipotiroidizm tanısı konulmasına neden olur.

#### Diyalizable $T_4$ ve $T_3$

$T_4$ 'n serbest formu hakkında equilibrium dialysis ile fikir sahibi olunabilir. Bu standart metod klinisyenin zor diagnostik problemlere cevap vermek zorunda kaldığı durumlarda ona yardımcıdır.

Ölçülecek rnekler bir diyaliz membranında sabit bir sıcaklıkta enkübe edilir. Enkbe edilen örneklere standart bir tampona denk oluncaya kadar  $T_4$  tracer eklenir. Diyalizanta, diyalizatın sayımının oranı serbest  $T_4$ 'n yüzdesini veya diyalizabl fraksiyonunu verir.  $T_4$  için normal serum diyalizable oranı, %0.02 ile % 0.04,  $T_3$  için % 0.2 ile % 0.4'dr.

Tam diyalizable  $T_4$  ve  $T_3$  bu orandan üretilir ve total  $T_4$  ve  $T_3$  RIA ile yapılan örneklerden bulunabilir.

Normal tiroid bağlayıcı proteini olan adultlerde serumun serbest  $T_4$  sınırları 1-3.5  $\mu\text{gr/dl}$  ve ortalama konsantrasyon 2.2  $\mu\text{gr/dl}$  dir. Kıyaslanabilen  $T_3$  sınırları 0.25-0.65  $\text{ngr/dl}$  ve ortalaması 0.04  $\text{ngr/dl}$  dir. Bu metodla serbest  $T_4$  için bulunan sonuçlar, TBG de herediter veya

kazanılmış anormalliklere bakılmaksızın, hastaların metabolik durumları ile iyi bir korelasyon gösterir.

Aşırı  $T_3$  tedavisi veya  $T_3$  tirotoksikozunda, tiroidden,  $T_4$  sekresyonu çok azalır ve serbest  $T_4$  fraksiyonu çok düşüktür.

Düşük  $T_4$  konsantrasyonu olan normal veya hipermetabolik hastalar tedavi edilmelidir.

Nadiren 'eu thyroid sick syndrome' lu hastalarda plazmadaki anormal bir faktörün,  $T_4$ 'e bağlanması veya TBG yerine geçmesi ile  $T_4$  değerleri yalancı olarak yüksek veya normal olabilir.

$FT_3$  düzeyi değişikliklerden daha fazla etkilenmesine rağmen euthyroid sick hastalarda ve diğer nontiroidal hastalıklardaki metabolik durum ile serum  $FT_3$  değerleri korelasyon göstermez. Tiroid hormonuna rezistansı olan bir grup hasta tanımlanmıştır. Bu hastaların serum  $T_4$  ve  $T_3$  konsantrasyonları yüksektir. Bu durum da gözönünde bulundurulacaktır.

#### TIROTIROPİN (TSH)

Tirotiropin plazma tiroid hormon konsantrasyonuna bağlı olarak hipofizden salgılanır. Serum TSH'nın RIA ile normal sınırları 1.5-3.5  $\mu$ /ml dir. Çeşitli tekniklerle üst sınır 5-10  $\mu$ /ml olarak değişir. Primer hipotiroidizmli tüm hastalarda 20  $\mu$ /ml nin üzerindedir. Bazan guatrli hastalarda 10-20  $\mu$ /ml ye kadar çıkabilir. TSH da bir yükselme periferik tiroid hormonlarının yetersiz olduğunu gösterir



### Ultrasensitif TSH

Primer hipotiroidizm tanısında son zamanlarda konvansiyonel RIA yöntemi yetersiz bulunmuştur. Bu amaçla ultrasensitif veya yüksek sensitif TSH yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde antijeniden çok antikor olarak belirlenen ve ayrılmış TSH molekül üzerinde spesifitesi farklı reaksiyon veren 2 büyük antikor molekülü arasına TSH molekülü sıkıştırılır. Bu metodlar, immünoradyometrik metod, immünoenzimometrik metod, immünoflorometrik metod ve inmmunokemilanometrik metod olarak isimlendirilir. Bu metodlarda yüksek spesifik bağlayıcı antikor kullanılır. konvansiyonel RI ile TSH tayinine göre, bu yöntemler hızlı, hazırlanması kolay ve 10 kat sensitiftir.

Tiroid USG: Tiroiddeki nodüllerin solid ya da kistik olup olmadıklarını anlamak için kullanılır.

### TİROİD DIŐI HASTALIKLARDA TİROİD HORMONLARININ DURUMU

Bazı nontiroidal hastalıklarda, tiroid fizyolojisi ve tiroid fonksiyon testlerinde deęişiklikler olabileceęi daha önce belirtilmiŐti. Büyük çoęunlukla, nontiroidal hastalıklarda serum  $T_3$  konsantrasyonunda dűŐüklük gözlenir ve bundan büyük oranda  $T_4$  ün  $T_3$  e ekstratiroidal deęişiminin azalması sorumludur(7,13,47).  $RT_3$  ün metabolik klerensi azalmıŐtır ve serum düzeyi yüksektir(12). Serum  $T_4$  konsantrasyonu dűŐük, normal veya yüksek olabilir.  $T_4$  kon-

santrasyonu düşük olan nontiroidal hastalıklarda prognoz kötüdür (11,12,49,51,53,57).

Nontiroidal hastalıklarda  $T_3$  veya  $T_4$ , veya her ikisi birden düşükse hipotiroidi tanısı kesin olarak konulamaz. Vakaların çoğunda serum TSH konsantrasyonu normaldir.

Nontiroidal hastalıklarda tiroid afonksiyon testleri şu anormallikleri gösterir:

#### 1- DÜŞÜK $T_3$ SENDROMU

Açık bir şekilde serum  $T_3$  konsantrasyonu normalin altındadır.  $T_4$  konsantrasyonu ise normaldir. Klinik olarak ötiroiddirler. Bu hastaların laboratuvar bulguları hiç bir hastalık için spesifik değildir (9,47). Düşük  $T_3$  sendromu gösteren hastalıklar şunlardır: Akut veya kronik karaciğer hastalığı, neoplastik hastalıklar, böbrek yetmezliği, konjöstif kalp yetmezliği, çeşitli ateşli hastalıklar ve yanık. Bu hastalıklar orta derecede ciddidir. Hastaların % 70'i hastaneye yatmak zorundadır (11).

Düşük  $T_3$  sendromu sadece sistemik hastalıklarda değil, aynı zamanda kaloriden yoksunluk durumlarında, büyük ameliyatlardan sonra, bazı ilaç alımlarından sonra da görülebilir (11,15,23,49,51). Bu ilaçlar deksametazon, kolesistografik ajanlar, amiodoron, yüksek doz propranolol ve propiltiourasildir (11,20,27,47). Düşük  $T_3$  düzeyi aynı zamanda, normal olarak yeni doğmuş bebekte doğumdan sonraki ilk birkaç saat içinde ve fetüste görülür (11).

Laboratuvar bulgularında, diyalizable  $T_4$  ve  $T_3$  konsantrasyonu artmıştır. Serbest  $T_4$  konsantrasyonu normal veya

yüksektir. Serbest  $T_3$  konsantrasyonu normal veya düşüktür.  $rT_3$  konsantrasyonu yüksektir (3,10,12). Serum TSH konsantrasyonu hastaların çoğunda normal olmasına rağmen birkaç vakada orta derecede yükselebilir (11). Thyrotropin relasing hormona, TSH cevabı normaldir.

#### DÜŞÜK $T_3$ ve DÜŞÜK $T_4$ SENDROMU

Bu hastalarda, total  $T_3$  ve total  $T_4$  düzeyi düşüktür. Buna rağmen hipotiroidik görünmezler. Laboratuvar verileri ciddi ölümcül hastalıkları olduğunu destekler(14,49,53).

Tiroid fonksiyon testlerinin klinik yorumlaması bu hastalarda zor olabilir TRH a TSH cevabı normaldir. Serum tiroid hormon bağlanması azalmıştır ve tiroid hormon bağlama inhibitörleri, nontiroidal hastalığı bulunan hastaların çoğunda gösterilmiştir (11,12,15,43,52).

$T_4$  düşüklüğünün en önemli klinik yorumu hastalıkların çok ciddi olduğudur (11,53). Slag ve arkadaşları; serum  $T_4$  konsantrasyonunun 3  $\mu\text{g}/\text{dl}$  nin altında olan, nontiroidal hastalıklı hastaların % 84 ünün öldüğünü göstermişlerdir (53). Normal serum  $T_4$  konsantrasyonu olan nontiroidal hastalıklarda ise mortalite % 22'dir(10).

#### YÜKSEK $T_4$ SENDROMU

Radyokontrast olarak iyotlu madde kullanılan durumlarda serum  $T_4$  konsantrasyonu yükselir(6). Serum  $T_4$  konsantrasyonu ayrıca akut intermittant purpura ve ciddi karaciğer hastalıklarında(Akut viral hepatit, kronik aktif hepatit,

primer bilier siroz) da yüksektir (51).

Tiroksin bağlayan globulin konsantrasyonundaki artış, yüksek  $T_4$  için major etyolojik faktördür. Bu artış ya total  $T_4$ , ya total  $T_3$  veya her ikisindeki artışla birlikte.  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün diyalizabl konsantrasyonları ise normalin altındadır. Serbest  $T_4$  ün serum konsantrasyonu genellikle normaldir (15). Yüksek serum  $T_4$  konsantrasyonu olan karaciğer hastalarında, serum total  $T_3$  konsantrasyonu normal veya yüksektir.

Bununla birlikte, sistemik nontiroidal hastalıklarda  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e ekstratiroidal dönüşümü azaldığından, serum serbest  $T_3$  konsantrasyonu azalmıştır.

Serum serbest ve total  $rT_3$  konsantrasyonu hakkındaki bilgiler yüksek T durumlarında yetersizdir. Diğer nontiroidal hastalıklarda olduğu gibi  $rT_3$  konsantrasyonunun normal veya yüksek olması beklenir. ilave hipotiroidizm de varsa serum  $rT_3$  konsantrasyonları düşük olabilir. Yüksek  $T_4$  sendromunda TSH'ın TRH ya cevabı artmıştır.

#### NONTİROİDAL HASTALIKLARDA SERBEST TİROKSİN

Tiroksin serumda 3 proteine bağlanır. Bunlar bir spesifik bağlayıcı protein olan globulin (tiroid hormon bağlayıcı globulin), prealbumin ve albumindir. Serbest  $T_4$  bağlanmamıştır ve equilibrium dialysis yöntemi ile ölçülen değeri total serum  $T_4$ 'ünün % 0.03'ü dür. Ötiroid kişilerde serbest  $T_4$  hızla dokulara girip metabolik etkisini gösterirken proteine bağlı  $T_4$  dolaşımında rezerv olarak 10 gün

süreyle kalır. Serbest  $T_4$  konsantrasyonu hipotalamo-hipofizer sistem tarafından ayarlanır, ancak total  $T_4$  bu sistemle ayarlanmaz.

Albumine bağlı  $T_4$  hepatik kapiller yatağı geçer ve karaciğer dokusunun  $T_4$  uptake, serbest  $T_4$  düzeyinden çok daha fazladır. Serbest  $T_4$  hipertiroidizmde artıp, hipotiroidizm de azaldığından, serbest  $T_4$  konsantrasyonunu ölçmek klinik olarak çok kullanışlıdır.

Nontiroidal hastalıkların çeşitli tiplerinde  $T_3$  konsantrasyonu düşük veya düşmeye eğilimlidir.  $T_4$  konsantrasyonunda düşüklük varsa hastalık çok ciddidir.

Düşük  $T_4$ 'lü nontiroidal hastalıklarda,  $T_4$ 'ün bağlanması hem vasküler hem de ekstravasküler alanda bozulduğu gösterilmiştir (28).

TBG'nin kongenital eksikliğinde, bağlanma defekti primer olarak vasküler yataktadır ve ekstravasküler doku alanı, relatif olarak normaldir. Düşük  $T_4$ 'lü hastalarda total  $T_4$  havuzunun büyüklüğü normalin 1/4'üne kadar azalır, fakat kongenital tiroksin bağlayan globulin eksikliğinde normalin sadece yarısı azalmıştır (15,28).

Nontiroidal hastalarda serbest  $T_4$ 'ü belirlemek için birçok yöntem denenmiştir. Diyaliz yöntemi ile ölçülen serbest  $T_4$  indeksi ile hastaların metabolik durumu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Birçok hastalıklarda serum  $T_4$  ünün düşmesi, genellikle bağlayıcı proteinlerin düşüklüğüne bağlanır. Serbest  $T_4$  sıklıkla normaldir. Serbest  $T_4$ 'ün normal olması bu hastaların ötiroid olduğunu gösterir

ve tiroid hormon aksiyonu bu hastalarda çoğunlukla normaldir. Tiroid hormonin laboratuvar değerleri hipotiroidizmle iç içe geçmesine rağmen TSH değerleri normaldir ve tiroid hormon tedavisi gerektirmezler(15).

#### -Hastalığa bir Adaptasyon Olarak Hipotiroidizm:

Bazı nontiroidal hastalıklarda total ve serbest tiroid hormon konsantrasyonları normalden düşüktür. Bu durum sistemik hastalığa selektif bir adaptasyon olarak reversible bir hipotiroidizmi gösterebilir (15).  $T_4$ 'ün 5' monodehidrojenasyonu bozulması, periferik dokularda daha etkili olan  $T_3$ 'ün üretiminin azalması demektir. Bu bozulma ortamda glutathion'un bulunması ile azalabilir. Çünkü glutathion 5' monodehidrojenaz için kofaktördür (15). Karbonhidrat alımı azalırsa glutathion da azalır ve glutathion yararlılığı da azalmış olur (29,47).

Hastalıklara cevap olarak kortizol sekresyonunun artması da, nontiroidal hastalıklardaki  $T_3$  azalmasına katkıda bulunabilir. Glikokortikoidler de  $T_4$ 'ün  $T_3$  konversiyonunu inhibe eder (3,11,22).

Aç sıçanlarda  $T_3$ 'ün karaciğerdeki nükleer reseptörleri azalmıştır (50). insanlarda ise mononükleer lökositlerdeki nükleer  $T_3$  bağlanması azalmamasına rağmen, tiroid hormonlarının diğer organlarda etkisi gösterilemez (7).

$T_3$ 'ün postreseptör etkilerinden biri de karaciğerdeki malik asit enzim indüksiyonudur(39). Bu olay karbonhidratların yararlılığına bağlıdır. Bu nedenle karbonhidratlar

hastalıklarda azalırsa  $T_3$ 'ün bazı etkileri de azalabilir (39,47).

Ciddi nontiroidal hastalıklarda da dolaşımdaki  $T_4$  konsantrasyonu orta derecede düşüktür. Bu olay ya TSH'nin azalmış hareketi veya da tiroid bezinde TSH ile ilgili reseptör sayısında bir azlama ile ilgilidir (15). Yüksek konsantrasyondaki kortikosteroidler de TSH'nin tiroid üzerindeki etkisini antagonize ederler (11) ve tiroid hormonu daha az salgılanır.

Nontiroidal hastalıklarda, dolaşımdaki  $T_3$  ve  $T_4$  değerleri düşükken, TSH düzeyinin normal olması bir uyumsuzluktur. Bu durumda hipofizden TSH salgısı azalmış olabilir (11).

TSH salgısını azaltan çok sayıda faktör vardır ve bu faktörler gözönünde bulundurulmalıdır. Hastalık halinde strese cevap olarak; kortizol, dopamin growth hormon, opiate peptitler salgılanır ve bunların hepsi de TSH in hipofizden salgılanmasını inhibe ederler (34,41). Kolesistokininin ve diğer beyin peptidleride TSH salınmasını inhibe ederler (10). Nontiroidal hastalıkların hipotalamustaki etkisi de tirotropin releasing hormon salgısını bozabilirler.

izole hipotalamusta somastotin direkt olarak TRH salgısını inhibe eder (23).

Yukarıda bahsedilen tüm nedenler TSH'nin düşük  $T_4$  ve  $T_3$  e rağmen neden yükselmediğini izah eder.

Tiroid hormonlarının tiroid bezinde büyük bir deposu olduğundan, deponun azalması için birkaç ay gerekir. Bundan

dolayı da, tiroid hormon stoku ciddi akut hastalıklarda hemen tükenmez.

Tiroid hormon bağlama inhibitörleri ve fagositoz:

Tiroid hormon bağlayan globulinin serum konsantrasyonları normal veya minimal azalmış olsa bile, nontiroidal hastalığı olan hastalarda  $T_4$ 'ün ddiyalizabl fraksiyonunun belirgin olarak yükselebileceğini çalışmalar göstermektedir (11,43). Bu bulgu serum proteinine karşı, bir tiroid hormon bağlayıcı inhibitörünün olduğunu gösterir. Tiroid hormon bağlama inhibitörleri, ekstratiroidal dokunun normal bir komponentidir ve ciddi hastalıklarda doku düzenliliği bozulduğu zaman dolaşıma sızar (11). Sığan karaciğerinde, doku tiroid hormon bağlama inhibitörleri ile ilgili detaylı çalışmalar, mitokondri ve mikrozoim gibi hücre içi komponentlerde inhibitörün çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Aynı durum insan karaciğer ve böbreğinde gösterilmiştir (13).

Doku tiroid hormon bağlama inhibitörleri esas olarak serum proteinlerine bağlı  $T_4$ 'ü azaltarak etki ederler. Bağlanma yerlerinin sayısı değişmez (15).

Çalışmalar dokularda fagositozu inhibe eden maddelerle, tiroid hormon bağlayıcı inhibitörlerinin aynı olduğunu göstermiştir (12). Bu fagositoz inhibitörleri en çok karaciğer böbrek ve barsak düzenliliğinin bozulması sırasında ortaya çıkarlar ve  $T_4$ 'ün serum proteinlerine bağlanmasını azaltırlar.  $T_4$  düşüklüğü ile, tiroid hormon



bağlayıcı inhibitörler arasında iyi bir korelasyon vardır (11).

Böbrek, karaciğer ve barsak dokularındaki, hücrelerin bozulması, inhibitörlerin açığa çıkması ve  $T_4$  düşüklüğü olması ile,  $T_4$  düşüklüğü olan hastalarda neden mortalitenin yüksek olduğu bu şekilde izah edilmektedir (11,15).

#### KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA TİROİD FONKSİYONLARI

Kronik böbrek yetmezliğindeki hastalar, diğer non-tiroidal hastalıklarda olduğu gibi tiroid disfonksiyonu gösterirler. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda titreme, oftalmopati, kilo kaybı gibi tiroid disfonksiyon bulguları büyük hasta grubunu içeren bir çalışmada gösterilmiştir (3).

Başka bir grup araştırması da quatr insidensinde normal popülasyona göre belirgin artma bulmuştur(22).

Bu hastalarda tiroid hormon üretiminde bozukluk, tiroid hormon bağlayan proteinlerde azalma ve dolaşımda hormonun bağlanmasını inhibe eden inhibitörler vardır (11,15,43).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalardan hastaneye yatması gerekenlerde, tiroid hormon değişiklikleri yatması gerekmeyenelerden daha fazladır(22). Bu durum nutrisyonel durum ve altta yatan hastalığın ciddiyeti ile tiroid fonksiyonlarının korelasyonunu gösterir (4).

Serum albumin ve transferrin konsantrasyonu renal hastalıklarda da düşmesi (23,38) üremik popülasyonda mal-nutrisyonun önemli olduğunu gösterir. Bu hastalarda

hipotiroidizm insidensi diğer nontiroidal hastalıklardan fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22,37). Hipotiroidizm için riskli grup, 60 yaşın üzerindeki hastalarla, diabetes mellitusu olan hastardır (37).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda diğer nontiroidal hastalıklardan farklı olarak total T<sub>4</sub> değerinde 4 kat fazla azalma görülmesi, altta yatan hastalığın ciddiyeinin diğer nontiroidal hastalıklardan fazla olduğunu gösterir (22).

## M A T E R Y A L     v e     M E T O D

Bu alışma Ekim 1988 - Eylöl 1990 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Faköltesi iç Hastalıkları Kliniğinde yapıldı.

Çalışmaya 41 hasta ve 19 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Hem hasta, hem de kontrol grubu hastanede yatan hastalardı.

### HASTALAR

Hastalar kronik böbrek yetmezliğinde ve diabetes mellitusu olan hastalardı. Öykülerinde böbrek yetmezliğine götürecekt diabetesden başka nedeni saptanamayan hastalar çalışmaya alındı. Diabetesden önce veya diabetesin aşıkare hale geldiği erken dönemde, ilave bir sistemik hastalık öyküsü veren hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların hastaneye yatırılma nedeni, üremik ensefalopati, üremik perikardit, konjestif kalp yetmezliği, anüri, hiperpotasemi, ileri derecede ödem, genel durum bozukluğu, metabolik asidoz ve diabetik ketoasidozdu.

Hastaların 25'i erkek, 16'sı kadındı. Yaşları 21 ile 75 arasında olup, yaş ortalaması  $51.4 \pm 15$  dir. Bilinen diabet süreleri 8 ile 25 yıl arasında olup ortalama diabet süreleri  $14.6 \pm 9$  yıldır. Hastaların 6 tanesi insüline bağımlı diabetes mellitus, 35 tanesi insüline bağımlı olmayan diabetes mellitustu. Hastaların 8 tanesi hemodializ tedavisinde idi. Diğer 33 tanesine de en az bir kez periton diyalizi uygulanmak zorunda kalınan hastalardı.

Hastaların hastaneye yattıktan sonra detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Hematokrit, kan üre azotu, kreatinin, total lipid, kolesterol, idrar çıkarabilenlerin tam idrar tetkikine bakıldı. idrar tetkikinde dipstic testi ile proteinürisi olanların 24 saatlik proteinüri miktarı belirlendi. idrar çıkarabilenlerin kreatinin klirensleri çalışıldı. Kreatinin klirensleri  $18 \text{ ml/dk}$  nın altındaki hastalar çalışmaya alındı. 4 hastanın idrarları olmadığı için proteinüri miktarı ve kreatinin klirensleri çalışılamadı.

#### KONTROL GRUBU

Kontrol grubu olarak 9 u erkek, 10 u kadın toplam 19 hasta alındı. Kontrol grubundaki hastalar insüline bağımlı olmayan diabetes mellitustu. Yaşları 38 ile 65 arasında ve yaş ortalaması  $54.4 \pm 8$  idi.

Kontrol grubundaki hastaların hastaneye yatış nedeni diabetik ketoasidoz veya glisemi regülasyonu idi. Dipstic testi ile yapılan tam idrar tetkiklerinde proteinleri yoktu veya eser idi. Kreatinin klirensleri  $48 \text{ ml/dk}$  ve üzerinde

olanlar çalışmaya alındı.

Fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri aynı şekilde yapıldı.

Hem kontrol grubu hem de hasta grubu tiroid hormon düzeylerini değiştirecek kortikosteroid, aspirin, phintion, β-bloker, dopamin gibi ilaçlar almıyorlardı ve tiroid hormon düzeyleri için kan örneği alınmadan önce iyotlu kontrast ajan kullanmamışlardı.

Hastaların ve kontrol grubunun hastaneye yatma nedenleri düzeltilip, klinik durumları stabilize olduktan sonra tiroid hormonlarını çalışmak üzere disposable enjektörle 5 cc kan alındı. Kan örnekleri uygun koşullarda bekletilip, santrifüjle ayrıldı ve topluca çalışılmak üzere...°C'de bekletildi.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm hastalara General Electric RT 3600 MHz lik lineer prob ile tiroid ultrasonografisi yapıldı.

Serum örnekleri total  $T_4$  , serbest  $T_4$  ,  $T_3$  uptake TSH bulundu.  $T_3$  uptake oranı hesaplanıp;

$T_3$  Uptake oranı x  $TT_3$   
----- den serbest  $T_3$  indeksi hesaplandı.  
100

Bu hormon değerleri için ticari kit kullanıldı. Bu kitler Amerlex marka olup, sensitif Radyoimmunoassay kitlerdir. Çalışmalar kit prospektüsüne uygun olarak yapıldı. TSH değerler için de sensitif RIA kit kullanıldı.

İstatistiksel analizi için t-student  $k^2$  testi kullanıldı.

## B U L G U L A R

Bu çalışmaya hasta grubunda 41, kontrol grubunda 19 olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Bulgular topluca Tablo II' de gösterilmiştir.

Tablo 3'de gösterildiği gibi hasta grubundakilerin yaş ortalaması ile, kontrol grubundakilerin yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu.

Her iki grup arasında diabet süreleri açısından da anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastaların ortalama sistolik arteriel tansiyonu  $150.6 \pm 25.7$  mmHg kontrol grubundakilerin  $132.2 \pm 20$  mmHg olup, hasta grubundakilerin sistolik TA leri daha yüksek olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı.

Ortalama diastolik arteriel tansiyon hasta grubunda  $85.5 \pm 13.1$  mmHg, kontrol grubunda ortalama  $78.5 \pm 3.8$  mmHg olup, istatistiki olarak aralarındaki fark anlamsızdı.

Hasta grubunun ortalama hematokrit değeri %  $26.9 \pm 6.2$ , kontrol grubunki %  $38.2 \pm 3.8$  idi ve aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu.

TABLO II

Sıra	Hasta	Cins	Yaş	D.	Süresi	Tip	TA	Htc	BUN	Lipid	Total Koles-	Esbach	Cr	CrCl	Guatr	ngr/ml	FT <sub>4</sub>	FT <sub>3</sub> I	TSH	TT <sub>4</sub>	TT <sub>3</sub>
1	B.Y	E	41	12	I	170/80	19	129	1300	340	3	9	4	+	9.1	0.3	8.3	0.07	38		
2	İ.Ö	E	64	10	II	180/100	21	99	1300	290	4.1	7.7	12	-	4	0.1	2.2	0.029	50		
3	İ.S	E	60	10	II	150/80	18	113	1200	310	3.2	9.2	3.5	-	4.6	0.7	6.8	0.23	0.3		
4	İ.T	E	62	25	II	170/90	26	114	700	160	6.9	11	11	-	13.4	1.6	9.2	0.37	2		
5	A.Ö	K	65	20	II	175/75	26	73	1080	290	3.8	6.9	12	+	5.5	0.5	6.2	0.11	0.4		
6	M.K	K	60	10	II	230/110	28	100	640	162	1.7	10.2	3.5	+	13.4	1.6	16.1	0.57	1.8		
7	Y.D	E	54	15	II	180/100	25	61	600	148	3.6	5.8	14.6	-	8.9	0.9	8.0	0.26	3.8		
8	H.Ç	E	58	12	II	160/100	31	152	820	146	15.4	2	5	-	8.2	0.7	6.9	0.19	3.8		
9	A.S	E	27	12	I	180/90	29	54	780	186	15	1.8	6	+	4.5	0.4	6.9	0.12	1.6		
10	ÖEÇ	E	63	17	II	150/80	34	56	900	234	0.6	5.8	17	+	11.3	0.6	12.7	0.16	0.8		
11	Ş.Ş	E	40	18	I	140/90	23	80	880	230	3	7	7	-	6.5	0.4	8.5	0.12	3.8		
12	A.F	E	21	13	I	140/90	31	43	1200	360	3	7.4	7	+	4.6	0.9	6.8	0.26	0.9		
13	ÖLA	E	40	8	II	140/90	20	50	815	290	3.5	4.9	18	+	13.1	0.6	10.6	0.16	3.6		
14	S.T	K	58	23	II	150/90	20	89	1200	340	3.1	10.2	10	+	6	0.3	8.8	0.09	0.7		
15	F.İ	K	25	11	I	130/80	24	80	580	150	-	10	-	-	4.1	4.1	6.3	0.06	0.3		

D.		Total Koles-										TT <sub>4</sub>	TT <sub>3</sub>						
Sıra	Hasta	Cins	Yaş	Süresi	Tip	TA	Htc	BUN	Lipid	terol	Esbach	Cr	CrCl	Guatr	ngr/ml	FT <sub>4</sub>	FT <sub>3</sub> I	TSH	
16	D.A	K	47	21	I	150/70	21	44	1250	435	4.8	5.2	18	-	13.2	0.7	6.9	0.16	0.9
17	B.A	E	47	10	II	140/80	28	113	720	128	2	12	10	-	4.4	0.4	10.3	0.09	0.1
18	H.N	K	55	11	II	140/70	15	42	580	90	3	5.1	12	+	2.9	0.3	6.6	0.1	1.8
19	E.E	K	75	15	II	130/70	20	48	620	126	2	4	15	-	7.7	0.5	1.3	0.15	0.4
20	E56	E	60	11	II	150/80	33	40	890	258	3.2	4	28	+	9.3	1.2	12.4	0.35	0.3
21	N.T	E	63	25	II	160/115	30	42	790	193	4.2	4	12	-	0.3	0.3	11	0.9	3.7
22	Z.S	K	54	17	II	140/70	19	59	560	76	3.8	6.1	12	-	4.7	0.1	6.3	0.03	8.0
23	I.K	K	63	8	II	200/105	27	86	940	245	2.3	4.8	7	-	6.7	0.1	10.2	0.03	4.5
24	M.A	E	60	10	II	130/70	31	77	525	74	-	7.6	-	-	12.3	0.2	12.4	0.07	0.8
25	S.D	K	65	20	II	160/80	26	70	1300	370	3.8	11	6.8	+	9.9	0.5	8.2	0.17	3.7
26	S.E	E	57	10	II	160/110	33	104	1120	315	3	10	12	-	14.1	0.1	14.0	0.02	1.6
27	S.K	K	68	18	II	150/80	24	118	800	380	3.2	11.2	8	+	5.1	0.1	6.4	0.03	0.4
28	K.A	E	57	8	II	100/60	21	154	760	280	1	7.8	8	-	2.3	0.2	6.3	0.06	3.8
29	A.7	E	38	15	I	140/80	23	113	790	190	3.5	10	4.9	-	4.5	0.3	6.2	0.09	1.1
30	A.B	K	50	11	I	130/90	29	32	1110	180	3	3.2	12.5	+	4.6	0.5	6.3	0.15	5.0



Sıra	Hasta	Cins	Yaş	Süresi	Tip	TA	Total Koles-				Cr	CrCl	Guatr	negr/ml	FT <sub>4</sub>	FT <sub>3</sub> I	TSH		
							Htc	BUN	Lipid	terol								Esbach	II <sub>4</sub>
31	M.D	E	62	12	II	140/90	34	57	1210	296	3.2	4.6	18	-	7.7	0.8	11.8	0.22	0.8
32	A.K	E	64	18	II	180/90	21	130	1240	240	3	16	3.4	-	4.6	1.3	6.7	0.31	1.1
33	A.K	E	55	15	II	160/90	23	66	900	225	0.5	5.6	17	+	7.9	1.1	8.9	0.15	0.4
34	M.Ç	E	58	20	II	150/90	34	62	870	251	3	6.5	9	-	14.1	0.4	12.8	0.10	1.8
35	N.6	K	70	22	II	130/80	26	55	1300	310	3.8	6.3	18	-	10.6	0.6	12.9	0.21	0.7
36	I.T	E	46	15	II	160/100	30	80	900	230	1.5	10.8	8.2	+	7.7	0.8	11.7	0.25	2.2
37	Ş.T	E	22	8	I	120/80	30	40	580	140	5	10.2	1.5	-	5.4	0.7	7.1	0.24	0.9
38	F.ö	K	55	15	II	120/70	30	52	610	140	-	8.5	-	+	8.4	0.6	9.2	0.15	4
39	F.K	K	56	15	II	100/60	22	62	900	228	-	6	-	-	16	1.4	16	0.37	1.8
40	Y.K	E	34	14	I	120/90	22	71	740	170	4	6.8	7	-	7.8	0.7	8.8	0.19	3
41	S.K	E	50	18	II	180/100	31	60	880	232	1.5	5.8	10	-	10.8	0.8	11	0.18	1.7

**K O N T R O L**

1	M.E	E	57	15	II	120/80	40	20	530	250	menfi	1.1	62	-	13.5	1.4	11.9	0.6	9.7
2	E.M	K	64	20	II	120/70	41	21	680	145	menfi	1.3	55	-	8.7	0.7	9.2	0.16	0.4
3	H.Y	K	45	16	II	120/60	36	23	680	167	-	1.3	58	-	9.9	0.7	11.7	0.18	2.0
4	K.D	K	65	6	II	130/70	38	20	1100	262	-	1.3	80	-	7.7	0.6	12.8	0.32	0.8

D.		Total Koles-										TT <sub>4</sub>	TT <sub>3</sub>						
Sura	Hasta	Dins	Yaş	Süresi	Tip	TA	Htc	BUN	lipid	terol	Esbach	Cr	CrCl	Guatr	ngr/ml	FT <sub>4</sub>	FT <sub>3I</sub>	TSH	
5	P.G	K	54	10	II	120/80	37	19	960	255	-	1.8	61	+	10.3	0.7	19.0	0.20	0.9
6	A.A	K	63	5	II	160/90	41	23	1250	308	-	1.1	80	-	12.3	1.4	10.1	0.22	0.8
7	H.A	E	39	6	II	130/75	40	19	850	214	-	1.3	90	-	14.9	1	10.1	0.22	2
8	B.K	K	48	15	II	160/100	39	15	850	270	-	1.1	70	-	13.5	1.3	14.7		0.8
9	M.K	E	55	8	II	125/80	40	28	550	250	-	1	68	-	22	1.4	10.2		0.8
10	D.B	K	38	3	II	140/95	39	15	640	223	-	1.5	80	+	8.2	2.8	10.2		0.8
11	MAT	E	50	10	II	120/80	41	22	620	151	-	1.3	70	-	0.9	0.7	10.2		0.8
12	N.Y	K	53	5	II	130/80	38	18	910	148	-	1.9	58	-	11.7	0.9	11		0.9
13	F.D	K	58	6	II	120/80	34	8	1450	165	-	1.3	50	-	9.5	0.4	10.5		2
14	HK	E	58	5	II	140/80	40	10	950	274	-	1.4	55	-	9.8	1.2	10.6		3.6
15	K.T	E	60	20	II	140/80	40	17	780	163	-	1.8	58	-	8.8	0.8	10.8		1.8
16	F.A	K	55	16	II	140/90	40	20	820	164	-	1.8	61	-	13.6	1	10.1		1.1
17	A.H	E	45	10	II	110/60	41	20	700	245	-	1.1	60	-	11.4	1	10.8		1.1
18	E.ö	K	55	10	II	130/80	38	26	820	220	-	0.9	60	-	8.9	0.5	12.8		0.6
19	E.T	E	60	4	II	100/60	32	21	690	210	-	1.6	50	+	11.5	0.8	10.1		0.4

TA: mmHg    BUN: mgr/dl    Kolesterol    CrCl: ml/dk    TT<sub>4</sub>: µgr/dl    FT<sub>4</sub>: pm/lt  
Hct: %    T lipid    Esbach: gr/gün    TT<sub>3</sub>: µgr/dl    FT<sub>3I</sub>:    TSH: µIU/ml(1.0-5.5)

Ortalama kan üre azotu hasta grubunda  $76.8 \pm 35.5$  mgr/dl, kontrol grubunda,  $19.2 \pm 4.7$  mgr/dl idi ve aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi.

Ortalama kan kreatinin düzeyi hasta grubunda  $6.8 \pm 3.4$ , kontrol grubunda  $1.3 \pm 0.2$  idi ve fark istatistiki olarak anlamlı idi.

Ortalama kreatinin klirensi değerleri hasta grubunda  $10.9 \pm 6.8$  kontrol grubunda  $63.7 \pm 11.4$  olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Proteinüri 41 hastadan 37 sinde bakılabildi ve hepsinde proteinüri vardı. Kontrol grubunda proteinüri yok veya eser olduğundan karşılaştırma yapılamadı.

Ortalama total lipid hasta grubunda  $899 \pm 246$  mgr/dl, kontrol grubunda  $810 \pm 244$  mgr/dl bulunup, aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı. Kolesterol değerleri hasta grubunda  $230 \pm 88$  mgr/dl, kontrol grubunda  $213 \pm 3.04$  mgr/dl olup istatistiki olarak anlamsızdı.

Total  $T_4$  değerleri (kit için normal range 4-12), 3 hastada normalden düşük, 6 hastada normalden yüksek bulundu. Hasta grubundaki total  $T_4$  ortalaması  $8.9 \pm 3.25$  idi.

Kontrol grubunda hiçbir hastanın Total  $T_4$ 'ü normalin altında değildi ve 6 kişi de total  $T_4$  değerleri normalden yüksek bulundu. Kontrol grubunun ortalama total  $T_4$ 'ü  $10.9 \pm 3.04$  idi.

iki grup arasında total  $T_4$  açısından aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı.

Tablo III: Hasta ve kontrol grubunda bakılan parametrelerin ortalama değerleri ve istatistiki sonuçları

PARAMETRELER	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	P DEğERİ	
YAŞ (yıl)	51.5±15.0	54.4± 8.0	p>0.05	Anlamsız
DiABET SÜRESİ(yıl)	14.6± 4.9	9.8± 5.6	p>0.05	Anlamsız
SİSTOLİK TA(mmHg)	150.6±25.7	132.2±20.0	p<0.02	Anlamsız
DiASTOLİK TA(mmHg)	85.5±13.1	78.5±10.5	p<0.05	Anlamsız
HEMATOKRİT (%)	26.9± 6.2	38.2± 3.8	p<0.001	Anlamlı
KAN ÜRE AZOTU(gr/dl)	76.8±35.5	19.2± 4.7	p<0.001	Anlamlı
KREATİNİN (gr/dl)	6.8± 3.4	1.3± 0.2	p<0.001	Anlamlı
KREATİNİN KLİRENSİ(ml/dk)	10.9± 6.8	63.7±11.4	p<0.001	Anlamlı
ESBACH(gr/gün)	2.9± 2.3	Menfi	-	
TOTAL LİPİD	890 ± 246	810 ± 244	p>0.05	Anlamsız
KOLESTEROL	230.2±88.0	213.0±49.9	p>0.05	Anlamsız
TOTAL T <sub>4</sub> (µgr/dl)	8.9± 3.2	10.9± 3.0	p<0.001	Anlamlı
TOTAL T <sub>3</sub> (µgr/dl)	0.585±0.442	0.995±0.524	p<0.005	Anlamlı
SERBEST T <sub>4</sub> (p mol/lt)	8.9± 3.2	10.9± 3.0	p<0.02	Anlamlı
T <sub>3</sub> İNDEKSİ	0.168±0.11	0.247±0.962	p<0.01	Anlamlı
TSH(µIU/ml)	2.12±1.76	1.66±0.235	p>0.05	Anlamsız
GUATR	% 39	% 15.7	p<0.0005	Anlamlı

Kontrol grubunda bir hastanın total  $T_4$ 'ü normal sınırlardan yüksekti.

Serbest  $T_4$  değerleri 12 hastada normal sınırlar içerisindeydi, diğerlerinin serbest  $T_4$  değerleri normalden düşüktü ve serbest  $T_4$  hasta grubunda ortalama  $8.9 \pm 3.2$  pmol/litre idi.

Hasta grubunda serbest  $T_4$  değeri normal sınırlar içerisindeydi ve ortalama değeri  $10.9 \pm 3.04$  pmol/lt idi.

iki grup arasında serbest  $T_4$  değerleri için olan fark istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Hasta grubunda total  $T_3$  değerleri 24 hastada normalden düşük bulundu. Hasta grubunda ortalama total  $T_3$  miktarı  $0.585 \pm 0.442$  idi.

Kontrol grubunda total  $T_3$  miktarı 3 hastada normalin altında bulundu ve ortalama değerleri  $0.995 \pm 0.524$  mgr/dl olup her iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu.

$FT_3$  indeksi tüm hastalarda düşüktü.

Serum TSH değeri hasta grubunda 2 hastada normal sınırların üzerinde idi. Ortalama değer  $2.12 \pm 1.76$  idi. Kontrol grubunda hiçbir hastada yüksek değildi.

Guatr 41 hastanın 16 sında, kontrol grubundaki 16 hastanın 3'ünde bulundu.

Hasta grubundaki guatr yüzdesi % 39, kontrol grubunda ise % 15.7 idi ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu.

## T A R T I Ş M A

Bu çalışmada diabetik kronik böbrek yetmezliği olan hastalarla, diabetik olup kronik böbrek yetmezliği olmayan hastaların, serum tiroid hormon düzeyleri ve guatr insidensleri karşılaştırıldı.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, hastalığın bir özelliği olarak kan üre azotu (BUN), kreatinin düzeyleri yüksek, hematokrit ve kreatinin klirensi düşüktü.

### GUATR SIKLIĞI

Guatr insidensi diabetik kronik böbrek yetmezliği olmayan hastalarda % 17.5, diabetik kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda % 39 olarak bulundu. Aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0005$ ).

Üremik hastalarda guatr değişen sıklıkta bildirilmiştir. Üremik hastalardaki guatrın nedeni; tiroid fonksiyonlarının üremiden etkilenmesi, plazma iyot düzeyi yüksekliği, otoimmün tiroiditis, serum TSH düzeyinin hafifçe yükselmesi, serum parathormon (PTH) değerinin yükselmesi olabilir(27).

Ayrıca cins, yaş, çevresel faktörler de üremiye ilave olarak katkıda bulunabilir(27).

Üremik hastalarda serum iyot düzeyi yükselmeleri hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalarda agösterilmiştir (54).

Üremik sıçanlarda, serum iyot düzeyi ile guatr meydana gelmesi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkiye göre serum iyot düzeyinin artması, guatr meydana gelme sıklığını artırmaktadır (48).

Ayrıca fazla iyot alımının, guatr meydana gelmesinde rolü olduğu zaten bilinmektedir.

Üremik hastalarda serum PTH düzeyinin artması guatrogenik olarak rol oynayabilir (40). Primer hiperparatiroidizm nedeniyle opere edilen hastalarda tiroide % 27 ile % 33 arasında nodül veya nodüller guatr bulunmuştur (33,45). Primer hiperparatiroidili hastaların otopsilerinde de % 61 oranında guatr bulunmuştur (33).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda değişik coğrafi bölgelerden yapılan çalışmalarda, farklı sıklıkta guatr bulunmuştur. Bu çalışmalardan bir kısmı Tablo 4'de gösterilmiştir(27).

Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda guatr yüzdesi (% 39), Kaliforniya'dan bildirilen 306 kişilik üremik hasta grubunda bulunan %43 değere ve illinois'ten bildirilen % 37 değere yakındır.

Tablo IV: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda  
guatr sıklığı

Bölge	Hasta Sayısı	Guatr sıklığı(%)	Kontrol grubu
Utah	53	58	8
illinois	24	37	
Güney Afrika	85	32	
Israil	46	24	
isveç	50	20	
Belçika	17	12	
Maryland	38	8	
Alberta	54	2	
Danimarka	11	0	
Londra	25	0	
Viyana	107	0	
Kaliforniya	306	43	8.5
Danimarka	40	0	0

Kontrol grubumuzda guatr sıklığının diğer çalışmalardan fazla olması dikkat çekmektedir.

Kontrol grubundaki hastaların endemik bölgeden gelmesi bir neden olabilir. Diğer bir neden ise adiyabetik hastalarda, antimikrozomal antikor titresinin yükselmesinin, guatr meydana gelmesinde rol oynayabileceğidir(24). Muh-



temelen bu nedenlerle kontrol grubundaki diabetik hastalarda sıklığı diğer çalışmalardaki üremik hastaların kontrol grubundaki hastalardan daha fazla bulunmuştur.

#### SERUM TSH DEGERLERİ

Serum TSH düzeyi hasta grubunda ortalama  $2.12 \pm 1.70$   $\mu\text{U/ml}$ , kontrol grubunda  $1.66 \pm 0.235$  olarak bulunmuş olup, hasta grubunda TSH değerleri hafifçe artmıştır. Ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamsızdır.

Bir hastada TSH değeri 50  $\mu\text{U/ml}$  olup, bu hastanın periferik tiroid hormon değerleri de düşüktür. Bu hasta primer hipotiroidi olarak kabul edilmiştir.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ve diğer non-tiroidal hastalıklarda, periferik tiroid hormon düzeyi düşük olmasına rağmen, serum TSH düzeyi ya normaldir veya hafifçe artmıştır (3,17,25,27,31,56).

Eğer hastanın ilave primer hipotiroidisi yoksa hiçbir zaman 20  $\mu\text{U/ml}$  nin üstüne çıkmaz (13,27,56).

Kaptein EM, 287 ötiroid kronik böbrek yetmezlikli hastada TSH düzeyini (1.2-4.3)  $\mu\text{U/ml}$  olarak bulmuştur (27).

A.Spektör D. 38 kişilik hasta grubunda sadece 8 hastanın TSH düzeyini hafifçe yükselmiş olarak bulmuştur (3).

Tablo V: Hastaların serum T<sub>3</sub> ve TSH değerleri

Hasta	Cins	TT <sub>3</sub>	FT <sub>3</sub> I	TSH	TSH < 5.5 µü/ml
BY	E	0.3	0.07	3.8	TT <sub>3</sub> 0.7.2 µgr/ml
AÖ	K	0.5	0.11	0.4	FT <sub>3</sub> I 0.7 - 2
AS	E	0.4	0.12	1.6	
ÖÇ	E	0.6	0.16	0.8	
ŞŞ	E	0.4	0.12	3.8	
ÖLA	E	0.6	0.16	3.6	
ŞT	E	0.3	0.09	0.7	
FI	K	0.2	0.06	0.3	
BA	E	0.4	0.09	0.1	
HN	K	0.3	0.10	1.8	
EE	K	0.5	0.15	0.4	
NT	E	0.3	0.09	3.7	
ZS	K	0.1	0.03	8.0	
IK	K	0.1	0.03	4.5	
MA	E	0.2	0.07	0.8	
SD	E	0.5	0.17	3.7	
ŞE	E	0.1	0.02	1.6	
ŞK	K	0.1	0.03	0.4	
KA	K	0.2	0.06	3.8	
AZ	E	0.3	0.09	1.1	
AB	K	0.5	0.15	5.0	
MÇ	K	0.4	0.10	1.8	
N	K	0.6	0.21	0.7	
FÖ	K	0.6	0.15	4.0	

Lim ve Grantham ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda TSH düzeylerini normal veya hafifçe yükselmiş olarak bulmuşlardır(22,37). Silverberg ve arkadaşları ise kronik böbrek yetmezlikli hastalarda TSH düzeyini normal tanımlamışlardır (54).

Bizim hasta grubunda da TSH değeri, kontrol grubuna göre hafifçe artmış olmasına rağmen, aradaki fark istatistik olarak anlamsızdır ve yukardaki çalışmalarda rapor edilen sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

#### SERUM T<sub>3</sub> DÜZEYİ

41 kişilik hasta grubunun 24 tanesinde serum T<sub>3</sub> değerleri (0.7-2) µü/ml) düşük bulunmuştur. Diğerleri bu değerlerin üstündedir. Kontrol grubunda, tüm hastaların TSH değerleri normal sınırlardadır ve 3 hastanın TT3 değeri sub-normaldir. Hasta grubunda ortalama TT3 değeri 0.585±0.442 ngr/dl, kontrol grubunda 0.995±0.524 ngr/dl dir. Hasta grubundaki T<sub>3</sub> değerleri kontrol grubundan belirgin düşük olup,aradaki fark istatistik olarak anlamlıdır (p < 0.005).

Kaptein'in 287 ötiroidli üremik hastadaki T<sub>3</sub> düşüklüğü % 37.9 (27), A Spektör D çalışmasında ise T<sub>3</sub> düşüklüğü % 43 olarak rapor edilmiştir(3). Bu çalışmada ise T<sub>3</sub> düşüklüğü % 59.8 dir ve diğer çalışmalardan fazla olmasının nedeni hastaların daha ciddi ve diabetik olmasından olabilir (4).

Bu hastalarda literatürle uyumlu olarak TSH değerleri primer hipotiroidik sınırlarda değildir.

## SERUM T<sub>4</sub> DÜZEYİ

41 hastanın 24'ünde serum serbest T<sub>4</sub> (FT<sub>4</sub>) düzeyi normalin (4-12 µgr/dl) altında bulunmuştur. Kontrol grubunda hiçbir hastada serbest T<sub>4</sub> değeri normalin altında bulunmamıştır.

Hasta grubundaki ortalama FT<sub>4</sub> değeri, 8.9±3.2 pmol/lt olup, kontrol grubundaki (10.9±3.04) belirgin şekilde düşüktür ve aradaki fark istatistikî olarak anlamlıdır (p < 0.02).

Düşük serbest T<sub>4</sub> ü olan 24 hastanın (% 59.8) hepsinde TSH değerleri normal sınırlar içerisindedir. Yani bu hastalar ötiroiddirler.

Kaptein 287 üremik ötiroid hastada T<sub>4</sub> düşüklüğü % 12.9 olarak bulmuştur (27). A Spektör D ise 38 kişilik hasta grubunda T<sub>4</sub> düşüklüğünü % 8 olarak bildirmiştir(3).

Chopra nontiroidal hastalığı nedeniyle hastanede yatan 47 hastanın 18'inde (%35) serbest T<sub>4</sub> indeksini düşük abulmuştur (18).

Kapteinin 195 kişilik bir hasta grubunda yaptığı çalışmada ise T<sub>4</sub> düşüklüğü % 43 olarak bildirilmiştir (2).

Bizim hasta grubunda T<sub>4</sub>, düşüklüğü insidensi diğer çalışmalarla bildirilen T<sub>4</sub> düşüklüğü insidensinden daha fazladır.

Kaptein yaptığı çalışmalarda ciddi kronik böbrek yetmezliği ve çok ciddi nontiroidal hastalıklardaki T<sub>4</sub> düşüklüğünü, diğer nontiroidal hastalıklardaki T<sub>4</sub> düşüklüğünden 4 kat daha fazla olduğunu bildirmektedir (22,32).

Tablo VI

Hasta	Cins	TT <sub>4</sub>	FT <sub>4</sub>	TSH	TSH (<5.5µi/ml) TT <sub>4</sub> (4-2) µgr/ml FT <sub>4</sub> (9.4-25) pm/ml
BY	E	9.1	8.5	3.8	
iS	E	4.6	6.8	0.3	
iT	E	13.4	0.2	2.0	
AÖ	K	5.5	6.2	0.4	
YD	E	8.9	8.0	3.8	
HÇ	E	8.2	6.9	3.8	
AS	E	4.5	6.9	1.6	
ŞŞ	E	6.3	8.5	3.8	
AF	E	4.6	6.8	0.9	
ST	K	6.0	8.8	0.7	
FI	K	4.1	6.3	0.3	
DA	K	13.2	6.9	0.9	
HN	K	2.9	6.6	1.8	
EE	K	7.7	1.3	0.4	
ZS	K	4.7	6.3	8.0	
SD	K	9.9	8.2	3.7	
ŞK	K	5.1	6.4	0.4	
KA	E	2.3	6.3	3.8	
AZ	E	4.5	6.2	1.1	
AB	K	4.6	6.3	5.0	
AK	E	4.6	8.7	1.1	
AK	E	7.9	7.9	0.4	
ŞT	E	5.4	7.1	0.9	
YK	E	8.4	9.2	4.0	

Chopra yaptığı bir çalışmada çok ciddi nontiroidal hastalıklarda T<sub>4</sub> düşüklüğüne dikkati çekmiş ve bu hastalarda doku yıkımının fazla olduğunu, tiroid hormon bağlama inhibitörlerinin bu yıkımdan açığa çıkan maddeler olduğunu belirtmiştir (15). Chopra gene aynı çalışmasında bu inhibitörlerin fagositozu inhibe eden faktörle aynı olduğuna değişmiş ve T<sub>4</sub> düşüklüğü olan hastalarda bu nedenle ölüm oranının yüksek olduğuna işaret etmiştir (15).

Bu çalışmadaki T<sub>4</sub> düşüklüğü diabetik kronik böbrek yetmezliğindeki hastaların diğer böbrek yetmezliklerinden daha agresif seyretmeleri ve daha komplike olmaları nedeniyle olabilir (1).

24 hastanın 11 tanesi periton diyalizi veya hemodiyaliz tedavisinde iken, son dönem böbrek yetmezliği tanısı aldıktan sonraki bir yıl içinde ex olmuşlardır (ölüm oranı % 45.9). Diğerlerinin 10 tanesi hemodiyaliz tedavisinde olup yatağa bağımlıdır. 3 tanesinin de akibeti bilinmemektedir. Ölüm oranı % 45.9'dur.

Slag T<sub>4</sub> değeri 3 µgr/dl den düşük olan hastaların ölüm oranının % 84 bildirmiştir (53). Bizim hastalarımızda FT<sub>4</sub> ü normalin altı sınırından düşük olan tüm hastaları aldığımız için bu değer Slag'ın çalışmasından daha düşük çıkmış olabilir.

## S O N U Ç

Diabetik kronik böbrek yetmezliğine, diğer nedenlere bağlı kronik böbrek yetmezliğinden daha sık rastlanmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde, diğer nontiroidal hastalıklarda olduğu gibi tiroid fonksiyon bozuklukları fazla görülmektedir.

Serum  $T_3$  düşüklüğü sık bildirilmesine rağmen  $T_4$  düşüklüğü kronik böbrek yetmezliklerinde daha az bildirilmiştir. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliğinin diabete bağlı olduğu düşünülen hastalarda tiroid fonksiyonları incelenmiş ve serum  $T_3$ ,  $T_4$  düzeyleri çok ciddi nontiroidal hastalıklarda görülen tiroid hormon değerleri ile uyumlu olarak düşük bulunmuştur. Bu durumda olan hastaların mortalitesinin yüksek olması da dikkat çekicidir.

## Ö Z E T

Bu çalışma 1988-1990 yılları arasında diabetik kronik böbrek yetmezlikli hastalarla kronik böbrek yetmezliği olmayan diabetik hastalarda yapıldı.

Hasta ve kontrol grubu serum tiroid hormon düzeyleri ve guatr yönünden incelendi. Hastalarda guatr % 39, T<sub>4</sub> düşüklüğü % 58.9, T<sub>3</sub> düşüklüğü % 58.9 olarak bulundu. TSH değerleri hafifçe yükselmişti. Bu değerler, literatürde bildirilen ciddi nontiroidal hastalıklarla uyumlu idi.



## K A Y N A K L A R

1. Alluru S, Raddi MD. PhO.Rafael A. Camerini-Davolos, MD. Msc Diabetic Nephropathy Arch. Intern Med Vol 150. January 1990.

2. Anderson CF, Vochos DM. The utility of serum albumin values in the nutritional assesment of hospitalized patient. Mayo Clinn Proc 57: 181-84, 1982.

3. A Spector MD, Paul J, Davis MD, Facp J, Harold Hel-dermon MD, Barbara MD and Utige RMD. Thyroid Function and Metabolic state in Chronic Renal Failure. Ann of Internal Medicine 85: 724-30,1976.

4. Blumen Krautz MJ. Kopple JD. Gutman RA, Chen YK, Berbour GL, Robert SC, Sheen FH, Gandhi VC, Tucker CT, Cur-tis FF, Cobur JW, Methods for assesing nutritional statfus of patients with renal failure. Am J Clin Nutr.33, 1567-85,1980.

5. Balsam A. Ingbar SH. The influence of fasting diabetes an several pharmacological agent in rat liver J Clin Invest, 1978, 62; 415.

6. Buergei H, Wipferimer C, Burger A, Zamber V, Rosler H, Lemarchand BT. Changes of circulating thyronine after radiographic contrast agent J Clin Endocrinol Metab 43: 1203, 1976.

7. Cavalieri RR, Rappoport B: Impaired peripheraal conversion of thyroxin to triiyodothyronine. Anna Rew Med 1977, 28:57.

8. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra UW,SY, Fisher DA. Nalarumuruy Pathways of metabolism of thyroid hormones. Rec Prog Horm Res 1978: 34; 521-67.

9. Chopra IJ.MD, Jerone M, Hershman MD, William M, Par-digre MD, John T, Nicoloff MD. Thyroid function test in non-thyroidal illnesses.

10. Chopra IJ, Solomon DH, Chnatecs GH, et all: Inhibi-tion of hepatic outherring monodeiodination of thyroxine and 3-3'-5' triiodothyronine by sodyum sulicylate. Endocrinology 1980; 106, 1728.

11. Chopra IJ, Teco GNC, Nguyen AH, Solomon OH. In earch of an inhibitor of thyroid binding serum protein non-thyroidal illnesses. J Clin Endocrinol metab 1979, 49; 63-9.

12. Chopra IJ, Solomon DH, Hepner GW, Margenstein AA. Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in 'nonthyroidiol illnesses. Ann Inter Med 1979, 90: 905-12.

13. Chopra IJ, Smith SR, Rezer M, Solomon DH: Resiprokal changes in serum concentration of 3.3'-5' triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in systemic illnesses. Ann Intern Med 1979 90: 905-12.

14. Chopra IJ, VanHerle AJ, ChuaTeco GN, N gugn AH. Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses. a comparison of measurements by radiomunoassay equilibrium dialysis and free thyrocine index. J Clin Endocrinol Metab 1980: 51, 135-43.

15. Chopra IJ, Herscman JM, Pardigre WM, Nicolof JT. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. Ann. Intern Med 98: 946,957, 1983. A review of many of the effects of systemic illnesses on thyroid function.

16. Croxan MS, Hall TD, Nicoloff ST. Combination drup therapy for treatment of hyperthyroid Graves disease. J Clin Endocrinol of Metab 1977, 45; 623-30.

17. Davis FB, Spector DA, Davis PJ, Hirsch BR, Walshe IJ, Yoshida K. Comparasion of pituitary thyroid function in patients with end stage renal disease in age and sex matched control Kidney int 21; 362-64, 1982.

18. Distenfino TJ, Fisher DA. Periphereal distribution and metabolism of thyroid hormones, a primarily quantitative assesment. In Hershman JM, Bucy GA eds. The thyroid physiology and treatment of disease Oxfort Pregnanon 1979, 47-82.

19. Docter R, Bos G, Krenning EP, Fekkes D. Inherited thyroxine excess. A serum abnormality due to an increased affinity for modified albumin. Clin Endocrinol 15; 363-371, 1981.

20. Feinstein EJ, Kaptein EM, Nicoloff JT, Messry SG. Thyroid dysfunction in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Am J Nephrol* 2; 70-76, 1982.

21. Gotzche Hansen, Lius Bjorn, Gotzche O, Flyubjerg A, Boye N. *Acta Endocrinologica* 1990; 123, 67-71. Early changes in thyroid hormone metabolism in the heart, liver and brown adipose tissue during the induction of low  $T_3$  syndrome in streptozotocin-diabetic rats.

22. Grantham JJ, Cohlman JB, Whitier FC, et al. Hypothyroidism in patients with Chronic Renal Disease. *Congress of Nephrology* 1975.

23. Hirooka Y, Hollander CS, Suzuhis F, Somostatin inhibits release of thyrotropin releasing factor cultures of rat hypothermic. *Proc Natl Acad Sci*.

24. Hegedus L, Anderson JR, Poulsen LR, Perild H, Holm B, Gundtoft E, Hansen JM. Thyroid hormone in chronic renal failure. *Nephron* 40; 171-74, 1985.

25. Ingbar SH, Wober KA. The thyroid gland in text book of Endocrinology 5th edition. Williams R. Philadelphia PA. Saunders Company 1974, pHS.

26. John E Bethune MD. Interpretation of thyroid function test. *Disease a Month* 35: 8, 543-96, 1989.

27. Kaptein EM, Hemino QU, Caroline J, Chodigian Winson WT, Paul EF, Hector JR, Shaul G, Massry. The thyroid and stage Renal Disease. *Med*. 67; 3: 187-97, 1988.

28. Kaptein EM, Jhon T, Nicolof, Shaul GM: Thyroxine transfer and distribution in critical Nonthyroidial illnesses, chronic Renal failure and Chronic Etanol Abuse J of Clin Endocrinol Metab. 1987,63: 606-16.

29. Kaplan MM, Utiger RD. Iodothyroxine metabolism in rat liver homogenats J Clin Invest 1978; 61: 459-530.

30. Kaplan MM, Larsen PR, Crautz FR, Dzna VJ, Rossing TH, Hudobw JE. Prevelence of abnormal thyroid function test result in patients with thyroid acut medical illnesses. Am J Med 1982, 72: 9-16.

31. Kaplan MM. Thyroxine 5'-monodeidination in cat anterior pituitary homogent. Endocrinology 1980; 106: 567.

32. Kaptein EM. Thyroid hormon metabolism in illness Henneman G ed. Thyroid hormon in men. New York Marcel Delclai pp 297-333, 1986.

33. Kaplan L, Ketz AD, Ben Issuc Ck. Massry SG. Malignant neoplasma and paratahyroid adenom Cancer 28: 401-7, 1971.

34. Kaptein EM, Spencer CA. Kmeil MP. Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and criticallyill subject J. Clin Endocrinol metab 1977; 45: 747-54.

35. Larsen PR: Feedback regulation of thyrotropin secretion by hormones. N Engl J Med 306-23. 1982.

36. Larsen PR, Silvia JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellüler thyroid hormones physiological and clinical implications. Endocrin Rev 2: 87; 1981.

37. Lim VS, Faug VS, Refetoff S, et all. T<sub>3</sub> hypothyroidism in uremia. Abstracts 7 th Mectin American Society of Nephrology 1974, p 52.

38. Lim VS, Faug VS, Katz AL, Refe Toff S. Thyroid dis- function in chronic renal failure a study of pirtuitary- thyroid axis and periphereal turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. J Clin Invest 60: 522-34, 1977.

39. Mariash CN Mc Swigance CR, Towle HC, Schwartz HL. Oppenheimer JH. Glucose and triiodothyronine both induce malic enzyme in the rat hepatocyte culture evidence that triiodothyronine multiplies a primary glucose-generated sig- nal. J Clin Invest 1981; 68, 1485-90.

40. Massry SG. Current status of the role of parathyroid hormone in uremic toxicity Contrib Nephrol 49: 4-11, 1985.

41. Morley JE: Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. Rev 1981; 2: 396-436.

42. Oppenheimer JH, Samuels HH (eds). Moleculer Hor- mones thyroid hormone Action New York Academic Press 1983. Athrough review of the evidence supporting the currently ac- cepted mechanism for thyroid action.

43. Oppenheimer SH, Schwart HL, Mariash CN. Kaiser FE. Evidence for a factor in the seru of patients with non- thyroidal disease wkmhich inhibits iodothyronine binding by solid metrices serum proteins and rat hepatocytes J Clin En- docrinol Metab 54: 757, 1982.

45. Prinz RA, Barbato AL, Braithwaite SS, Brooks MH, Emanuella MA, Gordon DL, Lawrence AM, Poloyen E. Simultaneous primary hyperparathyroidism and nodular thyroid disease. Surgery (St Louis) 92: 454-58, 1982.

46. Reichlin S, Bollinger J, Nejud Im, Sullivan P, Tissue thyroid hormone concentration of rat and determined by radioimmunoassay biologic significance. Int Sinai J Med 1973, 4: 502-10.

47. Robert D, Utiger MD, Decreased extrathyroidal triiodothyronine Production in nonthyroidal illnesses Benefit or Harm? The Am J of Medicine 69: 807-10.

48. Robertson BF, Prestwich S, Ramirez G, O'Neill W, Jubitz W. The role of iodine in the pathogenesis of thyroid enlargement in rats with chronic renal failure Endocrinology 101: 1272-75, 1975.

49. Robert E, Wehmann MD pND, Robert I, Ggregerman MD, William H, Burns MD, Rein Sarul MD and George W, Sentoz MD. Suppression of thyrotropin in the low thyroxine state of severe nonthyroidal illnesses. New Eng J Med. 1985;28: 546-52.

50. Schussler GC, Orlanda J. Fasting decreases triiodothyronine reseptor capacity Science 1978, 199, 686-8.

51. Schussler GC, Schuffner F, Korn I. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormon in chronic active liver disease New Eng J Med, 1978, 299;510-5.

52. Schimel M, Utiger RD: Thyroid and peripheral production of thyroid hormones, Ann Intern Med 1977, 87; 760.

53. Slag MF, Seifer RB: Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality Jama 1981, 245; 43-9.

54. Silverberg DS, Ulan RA, Fawcett DM, et all: Effect of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure. Com Med.Assoc J 109: 282-286, 1973.

55. Visser T. Tentative review of recent invitro observations of the enzymatic deiodination of iodothyronines and its possible physiological implications. Molec Cell Endocrinol 1978, 10: 241.

56. Wartofsky L, Burman KD, Alternations in thyroid function in patients with systemic illnesses the "euthyroid sick syndrome" Endocrine Rev 3: 164-217, 1982.

57. Wood DG, cyrus Jm, Samal SE, Low T<sub>4</sub> and Low FT<sub>4</sub>I in seriously ill patients concise communication J Nucle Med, 1980; 21: 432-5.