

KARACİĞER SİROZUNDA SERUM TİROİD HORMON DÜZEYLERİ

SERUM THYROID HORMONE LEVELS IN LIVER CIRRHOSIS

Ali Rıza SANUL
Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ
Kamil GÜRİSOY

SUMMARY

Levels of thyroid hormones, serum thyroxine (T_4) triiodothyronine (T_3) and thyrotropine (TSH) were measured in 36 patients with liver cirrhosis using radioimmunoassay techniques. Results were compared with 30 controls.

The mean serum concentration of T_3 and T_3 / T_4 ratio was significantly decreased in cirrhotics ($p < 0.01$), while no significant change was noted in serum T_4 and TSH levels.

Serum T_3 levels and T_3 / T_4 ratio showed a positive correlation with serum albumin and prothrombin time and may be useful in assessing the course and prognosis in cirrhotic patients

(Key Words: Thyroid hormone levels, liver cirrhosis)

ÖZET

Bu çalışmada 36 karaciğer sirozlu hastada serum triiodotironin (T_3), serum thyroxine (T_4) ve tirotropin (TSH) düzeyleri radioimmünoassay metoduyla ölçülerek araştırılmış ve sonuçlar 30 kişilik bir kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Sirotik hastalarda ortalama T_3 düzeyleri, T_3 / T_4 oranı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde ($p < 0.01$) düşük bulunmuştur.

Bu sonuçlar hastalardaki protrombin zamanı uzaması ve albumin düzeyinin düşüklüğü ile anlamlı bir ilişki göstermekte ve olasılıkla altta yatan karaciğer hastalığının prognozunun ciddi olduğunu göstermektedir.

(Anahtar Sözcükler: Tiroid hormon düzeyi, karaciğer sirozu)

Gastroenteroloji Kliniği (Uz. Dr. A. R. Sanul)
3. Dahiliye Kliniği (Dr. K. Gürsoy, Şef Muavini)
S.S.K. Tepecik Hastanesi 35120 İZMİR
Ege Tıp Fak. Gastroenteroloji Kliniği (Dr. A. Ö. Özütemiz)

Yazışma : Dr. A R Sanul

Karaciğer, tiroid hormon metabolizmasında önemli bir rol oynar. Tiroid hormonlarının konjugasyonu, ekskresyonu ve periferik deiodinasyonu büyük oranda karaciğerde meydana gelir, ayrıca thyroxine bağlayan globülin de bu organda sentez edilir (1). Karaciğer thyroxine (T₄)'in triiodothyronine (T₃)'e çevrildiği en önemli periferik organdır (2).

Çeşitli akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum tiroid hormon düzeyleri değişiklik göstermektedir (3, 4). Ayrıca kronik karaciğer hastalığı olan hastaların büyük bir kısmı klinik olarak ötiroid olmasına rağmen standart tiroid fonksiyon testleri bunlarda yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir (4).

Bu çalışmada çeşitli etyolojilere bağlı olarak gelişen KC sirozu vakalarında serum tiroid hormon düzeylerinin gösterdiği değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 1991-Ocak 1992 tarihleri arasında SSK Tepecik Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine peşpeşe başvurarak tetkik edilen 36 karaciğer sirozlu hasta (25 erkek, 11 kadın; yaş ortalaması 54.3 ± 12.2) katılmıştır. KC sirozu tanısı 23 hastada karaciğer biyopsisi yapılarak kesinleşmiştir. Kalan 13 hastada ise tanı, klinik özellikler, biyokimyasal bulgular ve ultrasonografi yardımıyla konulmuştur (bu hastalara çeşitli kontrendikasyonlar nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılamamıştır).

Assit olan tüm hastalara batın ponksiyonu yapılarak ascit sıvısı biyokimyasal ve sitolojik olarak incelenmiştir. Tüm hastalara endoskopi yapılarak özofagus varislerinin olup olmadığı kaydedilmiştir. Alkol kullanma öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmış, gerekirse ailenin diğer fertlerinden öykü genişletilerek kaydedilmiştir. Karaciğer biyopsisi sonucu malign gelenler, ultrasonografik olarak karaciğer malignitesi kuşku-lanılanlar, kalp yetmezliği bulguları gösterenler ve herhangi bir organında malignite kuşkusu bulunanlar çalışmaya alınma-

mışlardır. Ayrıca her hastanın son bir ay içinde kullandığı ilaçlar kaydedilmiş, tiroid hormonu içeren preparat, antitiroid ilaç, betabloker, kortikosteroid kullananlar ile iodlu kontrast madde ile herhangi bir görüntüleme işlemi uygulananlar ve palpasyon ile tiroid bezi büyümesi saptananlar, daha önce tiroid operasyonu geçiren hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri Tablo-1 ve Tablo-2'de gösterilmiştir. Kontrol grubu olarak, aynı hastanenin gastroenteroloji polikliniğine başvuran, klinik, biyokimyasal, ultraso-nografik ve gastroskopik olarak tetkik edilerek herhangi bir patoloji saptanmayan 30 kişi çalışmaya alınmıştır (18 erkek, 12 kadın; yaş ortalaması 50.1 ± 9.7).

Tablo 1: Çalışmaya Katılan Hastaların Etyolojik Tanıları

Hasta Sayısı	36
Erkek/Kadın	25/11
Yaş Ortalaması (± SD, Yıl)	54.3 ± 12.2
Viral/Kriptojenik/Alkol/PBS*	23/7/5/1

*PBS: Primer Biliyer Siroz

Tablo 2: Karaciğer Sirozlu Hastalardaki Klinik Özellikler

	N	Yüzde
Splenomegali	35	97
Endoskopik özofagus varisleri	34	94
Assit	30	80
Spider Nevi	20	55
Ödem	11	30

Tüm kan örnekleri 12 saat açlıktan sonra sabahleyin antekubital ven yoluyla alınmış ve serum ayrıldıktan sonra tiroid hormon düzeyleri tayin edilmek üzere 20 C°'de saklanmıştır. Bu serum örneklerinde bir hafta

içersinde T_3 , T_4 , TSH düzeyleri radioimmunoassay (RIA) metoduyla ölçülmüştür. Total T_3 ve total T_4 ölçümlerinde DPC (Diagnostic Products Corporation) firmasının coat-a-count kiti, TSH ölçümünde ise aynı firmanın IRMA-Count kiti ile çalışılmıştır.

İstatistiki analiz: Elde edilen sonuçlar E.Ü. Bilgi İşlem Merkezi'nde MINITAB paket programı kullanılarak korelasyon analizi yapılarak değerlendirilmiş, p değerinin 0.05'den daha az olması istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR VE BULGULAR

Hastaların karaciğer fonksiyon testleri Tablo-3'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi, normal değerlere göre en önemli farklılıklar bilirubin düzeyi artması, protrombin zamanı uzaması ve serum albümin düzeyindeki azalmadır.

Tablo 3: Karaciğer Sirozlu Hastalarda Karaciğer Fonksiyon Testleri

Test	Birim	Ortalama ± SEM	Normal Değerler
Total Bilirubin	mg/dl	2.51±0.33	0.30 ± 1.2
Direkt Bilirubin	mg/dl	1.01±0.18	0 ± 0.2
Total Protein	G/dl	6.59±0.15	6.5 ± 8.0
Albumin	G/dl	2.96±0.09	3.5 ± 4.8
SGOT	I.U	48.72±3.62	5 ± 40
SGPT	I.U	31.75±2.97	5 ± 35
Protrombin Zamanı	Saniye	17.38 ± 1.58	13 - 15
Alkalen Fosfataz	IU/ml	128.36 ± 14. 21	45 - 15

Tablo-4'de hasta ve kontrol gruplarındaki ortalama tiroid hormon düzeyleri gösterilmiştir. Buna göre karaciğer sirozlu grupta T_3 düzeyi ve T_4 / T_3 oranı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük kalmaktadır. T_3 / T_4 ve T_3 düzeylerindeki bu anlamlı düşüklük, hastaların cinslerine göre

dağılımından ve ascit olup olmasından etkilenmemiştir. Serum T_4 düzeyi de karaciğer sirozlu hastalarda düşük bulunmasına rağmen bu istatistiki olarak anlamlı taşımamaktadır. TSH düzeyleri ise her iki grupta da benzer şekilde bulunmuştur. Ayrıca serum T_3 düzeyi ile, albümin düzeyleri ve potrombin zamanının uzaması arasında, korelasyon analizi ile pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Gruplarında TSH ve Tiroid Hormon Düzeyleri

Test	Hasta Grubu (36)	Kontrol Grubu (30)
T_4 (µg/dl)	6.74 ± 0.77	8.12 ± 0.27
T_3 (ng/dl)	*65.32 ± 7.25	135.05 ± 4.37
T_3 / T_4	*10.64 ± 0.95	16.85 ± 0.84
TSH (µU/ml)	1.67 ± 0.27	1.46 ± 0.15

Sonuçlar ortalama ± SEM olarak gösterilmiştir.
* $p < 0.01$

TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılan birçok araştırmada, serum tiroid hormon düzeylerinin anlamlı değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir (5, 6). Troid bezinden salgılanan total tiroid hormonlarının %85'i T_4 ve % 15 T_3 şeklindedir. Halen kabul edilen görüşe göre T_3 , T_4 'den çok daha güçlü etkiye sahiptir ve T_4 'ün metabolik olarak T_3 'e dönüşerek esas etkisini meydana getirebildiği kabul edilmektedir (7). Bu dönüşüm için gerekli olan 5' monodeiodinase enzimi başta karaciğer olmak üzere tüm hücrelerde mevcuttur ve kronik karaciğer hastalığında enzim düzeyi azalmaktadır (6, 7, 8). T_4 'ün enterohepatik sirkülasyonu da var olup, sadece % 3 kadarı tekrar reabsorbe edilebilmektedir (1).

Ayrıca tiroid hormonlarını plazmada bağlayarak taşıyan 3 önemli protein olan, thyroxine bağlayan globülin (TBG), thyroxine bağlayan prealbümin ve albümin de karaciğer tarafından sentez edilmektedir (6).

Kronik karaciğer hastalıklarında klinik olarak hastalarda hipotiroidizm bulguları olmaksızın, düşük serum total T_3 düzeyleri ile birlikte normal total T_4 ve TSH düzeyleri bildirilmiştir (5, 9, 10). Bizim sonuçlarımız da bu çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Koçar ve arkadaşları (11) akut hepatit-B olgularında da benzer sonuçlar bulmuşlardır.

T_4 'ün T_3 'e periferik dönüşümünün bir göstergesi olan T_3 / T_4 oranı, çalışmamızda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuç Borzio (9) ve Yamanaka'nın (10) çalışmaları ile uyumluluk göstermiştir.

Hasta sayımız az olduğu için, serum tiroid hormonlarının siroz etyolojilerine bağlı olarak gösterdiği değişiklikleri yorumlamamız mümkün değildir. Literatürde bu konuda en çok alkolik siroz, primer biliyer siroz ve kronik aktif hepatit sirozu ile ilgili yayınlar vardır (12,13,14). Olgu sayısını artırarak, özellikle metabolik nedenlerle gelişen siroz olgularında tiroid fonksiyonlarının incelenmesi ilginç sonuçlar ortaya çıkarabilir.

Bazı çalışmalarda, tiroid hormon düzeyleri ile, kronik karaciğer hastalığının ciddiyeti ve prognozu arasında ilişkinin olabileceği gösterilmiştir (6,15). Bizim vakalarımızın uzun süreli takipleri henüz bitmemiş olmakla birlikte, hastalarda, bulduğumuz düşük serum T_3 düzeyinin, uzamış protrombin zamanı ve düşük albümin düzeyi ile ilişkili olması, belki yukarıda adı geçen çalışmalarla dolaylı bir benzerlik gösteriyor olabilir.

Bazı ilaçlar T_4 'ün T_3 'e hepatik enzimatik monodeiodinasyonunu inhibe edebilir. Klinisyen için bunlardan en önemlileri, glukokortikoidler, propranolol ve iyodlu kontrast maddeler olup, yüksek T_4 düzeyi ile

birlikte düşük T_3 düzeylerinin çıkmasına neden olabilirler (7). Bu durum testleri değerlendirirken mutlaka göz önüne alınmalıdır. Ayrıca altta yatan bir primer KC hastalığı olmaksızın, (burada ayrıntılarına girilmeyecek çeşitli mekanizmalar ile) hipertiroidi olgularının % 15-76'sında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olabileceği, hipotiroidizm olgularında ise % 50'ye kadar varan oranlarda SGOT yükselmesi olabileceği klinisyenin aklında olmalıdır (7, 16).

Sonuç olarak, bu çalışmada, çeşitli etyolojilere bağlı karaciğer sirozu olgularında, tiroid hormon düzeyleri araştırılmış ve total T_3 ve T_3 / T_4 oranının anlamlı olarak düşüklük gösterdiği saptanmıştır. Düşük serum total T_3 düzeyi uzamış protrombin zamanı ve düşük albümin düzeyi ile ilişkili bulunmuş olup, olasılıkla altta yatan karaciğer hastalığının prognozunun ciddiyetini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary System: Eighth Ed.* Oxford, Blackwell Scientific Pub, 1986: 495-6.
2. Klachko DM, Johnson ER. The liver and circulating thyroid hormones. *J Clin Gastroenterol.* 1983; 5:465-9.
3. Gardner DF, Carithers RL Jr, Utiger RD. Thyroid function tests in patients with acute and resolved hepatitis B virus infection. *Ann IntMed.* 1982; 96: 450-4.
4. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, Young RT, Chuateco GN. Alterations in circulating thyroid hormones in hepatic cirrhosis; evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 39: 501-8.
5. Green JRB, Snitcher EJ, Mowat NAG et al. Thyroid function and thyroid regulation in euthyroid men with chronic liver disease; evidence of multiple abnormalities. *Clin Endocrinol.* 1977; 7: 453-60.
6. Hepner GW, Chopra IJ. Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease. *Arch Intern Med.* 1979; 139: 1117-20.

7. Van Thiel DH, Stone BG, Schade RR. Thyroid hormone homeostasis and the liver. In: **Disease of the Liver**. (Eds) Schiff L, Schiff ER. Philadelphia, JBLippincott Company. 1987: 140-2.

8. Chōpra IJ. A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T_4) to 3,3,5 triiodothyronine (T_3) in euthyroidism. **Endocrinology**. 1977; 101: 453-9.

9. Borzio M, Caldara R, Borzio F, et al. Thyroid function tests in chronic liver disease; evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. **Gut**. 1983; 24: 631-6.

10. Yamanaka T, Ido K, Kimura K, Saito T. Serum levels of thyroid hormones in liver diseases. **Clin Chim Acta**. 1980; 101: 45-8.

11. Koçar IH, Gündoğdu MA, Üniübol ME. Akut hepatit-B'li olgularda tiroid fonksiyonlarının incelenmesi. **Gülhane Askeri Tıp Akademisi Bülteni**. 1989; 31: 373-82.

12. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ. Increased incidence of thyroidism in primary biliary cirrhosis. **Dig Dis Sci**. 1982; 28: 971-5.

13. Schussler GC, Schaffner F, Henley J. Thyroid function in primary biliary cirrhosis. **Clin Res**. 1979; 27: 259.

14. Schussler GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. **N Engl J Med**. 1978; 299: 510-3.

15. Walfish PG, Orrego H, Israel Y, Blake J, Kalant H. Serum triiodothyronine and other clinical and laboratory indices of alcoholic liver disease. **Ann Int Med**. 1979; 91: 13-5.

16. Martino E, Safran M, Aghini SP. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. **Ann Int Med**. 1984; 101: 28-30.

Dergimize
ABONE
OLDUNUZ MU ?

Not: Abone formu
derginin sonundadır.