P- ISSN 1991-8941 , E-ISSN 2706-6703 (*JUAPS*) **مجلة جامعة الانبار للعلوم الصرفة** Open Access
2017,11 (3) :01-20

دراسة لوظائف الغدة الدرقية وعلاقتها بأمراض الكلى المختلفة

سعيد زيدان خلف ***عزالدين عطية البيار**

جامعة الانبار – كلية التربية للعلوم الصرفة
*جامعة الانبار – كلية العلوم

معلومات البحث:
تاريخ التسليم: 2017/06/08
تاريخ القبول: 2017/12/19
تاريخ النشر: 22/ 6 / 2018
DOI: 10.37652/juaps.2017.145236

الكلمات المفتاحية:
أمراض الكلى,
T3 ,
T4 و TSH.

الخلاصة:

أجريت الدراسة في مستشفى الرمادي التعليمي في محافظة الأنبار للفترة من 1/4/ 2016 ولغاية 1/10/ 2016, شملت الدراسة المرضى المُصابين بأمراض الفشل الكلوي المُزمن والتهاب الكلى الحاد والتحصي الكلوي, جمعت 135 عينة دم, وزعت على النحو الآتي: (40) عينة دم لمرضى الفشل الكلوي المُزمن و (15) عينة دم لمرضى التهاب الكلية الحاد, و(40) عينة دم لمرضى التحصي الكلوي, بالإضافة إلى مجموعة السيطرة المتكونة من (40) عينة دم. تراوحت أعمار أفراد العينات الأربعة المدروسة بين (30 – 60) سنة جميعهم من الذكور, أظهرت النتائج وجود فروق معنوية ($P<0.05$) في متوسطات هرمونات الغُدة الدَّرقية, إذ لوحظ وجود إنخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرموني T3 و T4 لدى المرضى المصابين بأمراض الفشل الكلوي المُزمن والتهاب الكلية الحاد والتحصي الكلوي مُقارنةً مع مجموعة السيطرة, في حين لم تظهر نتائج التحليل الإحصائي أية فروق معنوية في قيم متوسطات الهرمون المُحرض للدَّرقية TSH للمرضى المصابين بأمراض الكلى المختلفة.

المقدمة:

إن المُترقب للعمل اليومي في المستشفيات يجد نسبة عالية من المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي Renal Failure, إذ يعد هذا المرض من الأمراض الشائعة في العصر الحديث, ولا سيما في السنوات الأخيرة, وهذا ما أشارت إليه مُنظمة الصحة العالمية (الدجيلي, 2011), وتُعد الديلزة الدموية من أفضل الطرق المتبعة في الوقت الحاضر لعلاج الفشل الكلوي المُزمن, فهي ضرورية لإستمرار حياة المريض وتحسين أدائه الوظيفي, إلاَّ أنها تترك آثاراً سلبية على حياة المريض, مما جعلها من أهم الميادين الخصبة للدراسات الحديثة (Checherita, *et al.*, 2010).

يعتبر هذا المرض السبب الرئيس التاسع للوفاة في الولايات المتحدة الأمريكية, وكذلك في مُعظم الدول الصناعية في جميع أنحاء العالم (Meyer and Hostetter 2007), يُعرَّف مرض الفشل الكلوي المُزمن Chronic Renal Failure (CRF) بإنهُ نقص دائم ومستمر في وظائف الكلية (النفرونات) يؤدي الى فقدان فعاليتها الإفراغية Excretion, الأيضية Metabolic والهرمونية Hormonal, إذ تصبح الكليتان غير قادرتين على حفظ توازن الأيض, السوائل والشوارد, مما يزيد من تراكم الفضلات الأيضية خاصةَ اليوريا في الدم, فتسبب خللاً في الكلى يؤثر على أداء وظائفها, مما يؤدي الى خلل في البيئة الداخلية للجسم فتختل بذلك وظائف بقية أعضاء الجسم (المهداوي, 2012).

تُعد الغدة الدَّرقية ضرورية من أجل الحياة, وذلك لأن القصور في إفرازها يُسبب بُطئاً ذهنياً ووظيفياً وضعف في مقاومة البرودة, في حين يؤدي فرط الغُدة الدَّرقية الى إنقاص الوزن, العصبية nervousness, الزيادة في سرعة ضربات القلب, الرعشة Tremor وزيادة توليد الحرارة (Ganong,2005). تفرز الغُدة الدَّرقية هرمون

* Corresponding author at: college education university of Al-anbar
E-mail address:

الـT4 L- thyroxine و(T3) 3,5,3- tri-iodo-L-thytronine من الوحدة الوظيفية للغُدة الدَرقية (جُريبات الدَرقية) الى مجرى الدم, إن أكثر من 99% من هرموني (T4,T3) يرتبطان مع بروتينات بلازما الدم, الثايروكسين المُرتبط بالگلوبيولين (TBG) Globulin Thyroxine – Binding أقل من الثايروكسين المُرتبط بالألبومين Thyroxine Binging Pre-albumin and albumin, حيثُ تبقى كميات قليلة فقط من T3,T4 حرة 0.003% من T4 و 0.3% من T3 (Zilva and Philip,2002).

الهدف من الدراسة الحالية هو التعرف على الخلل الحاصل في وظائف الغدة الدرقية وعلاقتها بالتغيرات البايوكيميائية الحاصلة للأشخاص المُصابين بأمراض الكلى المختلفة, ولغرض تسليط الضوء على ذلك تم قياس فعالية هرمونات الغدة الدرقية واليوريا والكرياتنين وشملت المرضى المُصابين بالفشل الكلوي المُزمن. والمرضى المُصابين بإلتهاب الكلى الحاد. والمرضى المُصابين بالتحصي الكلوي. ومجموعة السيطرة (اشخاص اصحاء).

المواد وطرائق العمل:

تم سحب (5ml) من الدم الوريدي للمجاميع المدروسة (الفشل الكلوي المزمن، التهاب الكلى الحاد، التحصي الكلوي ومجموعة السيطرة) وبواقع 40، 15، 40 و 40 عينة دم على التوالي بمحقنة طبية ذات أستخدام لمرة واحدة (Disposable syringe) بعد تعقيم منطقة الذراع المراد سحب الدم منها بالكحول, وضع الدم في أنابيب بلاستيكية نظيفة وجافة وخالية من أية مادة مانعة للتخثر, سجلت عليها المعلومات الخاصة بكل عينة وتركت هذه الأنابيب لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة المختبر لغرض تخثر الدم, وضعت هذه الأنابيب في جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 15 دقيقة لضمان الحصول على قدر كاف من المصل الخالي من آثار كريات الدم الحمراء, بعد ذلك سحب مصل الدم(الراشح) بأستخدام ماصة دقيقة (Micropipette), وضعت عينات المصل في أنابيب أبندروف (Appendroff) وحفظت في حالة التجميد عند درجة حرارة (-20c°) لحين أجراء الفحوصات الكيموحيوية والهرمونية.

تحديد مستوى اليوريا في مصل الدم:

تم تحديد مستوى اليوريا في مصل الدم عن طريق استعمال Colorimetric Method وذلك بإستخدام العدة التشخيصية المُجهزة من قبل شركة Randox البريطانية.

- مبدأ العمل Principle

يقوم إنزيم urease بالتحلل المائي لليوريا وإنتاج الأمونيا, وفي الوسط القاعدي تتفاعل أيونات الأمونيوم الناتجة من التفاعل مع Salicylate وHypochlorite لتُعطي اللون الأخضر للأندوفينول (2-2dicarboxyl-indophenol) وهذا التفاعل يُحفز بإضافة Sodium Nitroprusside وتتناسب شدة اللون تناسباً طردياً مع تركيز اليوريا في مصل الدم (Fawcett and Scott,1960; pattion and Crouch,1977).

- **طريقة العمل Procedures**

يتم تحضير محلول التفاعل Working Solution عن طريق إضافة Reagent R1a الى Reagent R1b ويرج جيداً، وتكون ثبوتية المحلول لمدة شهر في درجة حرارة (2-8) م° .

تم تقدير اليوريا بحسب الجدول أدناه :

يوضح الجدول (2) طريقة العمل المستعملة لتحديد تركيز اليوريا

	Reagent blank	Standard	Sample
Standard	---	**10 µl**	---
Sample	---	---	**10 µl**
Work solution	**1 ml**	**1 ml**	**1 ml**
Mix and Incubate for 3 minute at 37c°			
Reagent 2	**200 µl**	**200 µl**	**200 µl**
Mix and Incubate for 3 minute at 37c° and Perform photometry			

يتم قراءة الأمتصاصية لمحلولي النموذج (A sample) والقياسي (A standard) عند طول موجي (600) نانوميتر مقابل المحلول الكفء (Blank).

- **الحسابات Calculation :**

تم حساب تركيز اليوريا في العينة بوحدة (mg/dl) وفق القانون الآتي:

$$\text{تركيز اليوريا} = \frac{\text{امتصاصية محلول الاختبار}\,(\boldsymbol{Sample})}{\text{امتصاصية المحلول القياسي}\,(\boldsymbol{Standard})} \times \text{تركيز المحلول القياسي}$$

تحديد تركيز الكرياتنين في مصل الدم

تم تحديد تركيز الكرياتنين في مصل الدم عن طريق إستخدام الطريقة اللونية Colorimetric Method وذلك بإستخدام العدة التشخيصية المُجهزة من قبل شركة RANDOX البريطانية.

- **مبدأ العمل Principle** : يتفاعل الكرياتنين في الوسط القاعدي مع Picrate (picric acid) ليعُطي معقدا لونياً (Henry,1974).
- **الكواشف المستعملة Reagents**: تحتوي عدة التركيز على الكواشف الآتية:

يوضح الجدول (3) الكواشف المستعملة لتحديد تركيز الكرياتنين

Reagent	Contents	Initial concentration of solutions
CAL	Standard	173 µmol/L (1.98 mg/dL)
R1a	Picric acid	35 mmol/L
R1b	Sodium hydroxide	0.32 mol/L

تم تحضير خليط التفاعل (Working Reagent) بحسب الإرشادات المدونة في ورقة التعليمات الخاصة بالعدة التشخيصية, عن طريق مزج كمية من المحلول R1a مع كمية متساوية من المحلول R1bويُرج جيدا , و تستمر ثبوتية المحلول Stability لمُدة 3 أيام عند درجة حرارة (15-25) م°.

- **طريقة العمل Procedures**

تم تقدير الكرياتنين حسب الجدول أدناه :

يوضح الجدول (4) طريقة العمل المستعملة لتحديد تركيز الكرياتنين

Reagent	Standard	Sample
Working Reagent (WR)	1.0 ml	1.0 ml
Standard Solution	0.1 ml	--
Sample	--	0.1 ml

تمزج الأنابيب جيدا وتوضع بجهاز المطياف وبعد 30 ثانية يتم قراءة الامتصاصية الأولى(A1) لمحلول النموذج (A sample) والمحلول القياسي (A standard). وبعد مرور دقيقتين , يتم أخذ القراءة الثانية (A2) عند طول موجي (492) نانوميتر.

- **الحسابات Calculation**

تم حساب تركيز الكرياتنين بوحدة (mg/dl) حسب المعادلة الآتية:

$$\text{تركيز الكرياتنين} = \frac{(\boldsymbol{Sample})\ \text{لمحلول الاختبار}\ (\mathbf{A1}-\mathbf{A2})}{(\boldsymbol{Standard})\ \text{للمحلول القياسي}\ (\mathbf{A1}-\mathbf{A2})} \times \text{تركيز المحلول القياسي}$$

الفحوصات الهرمونية:

تم تحديد تركيز هرمونات الغدة الدرقية المتكونة من (T3 و T4 و TSH) في مصل الدم بإستخدام جهاز Minividas المُجهز من قبل شركة BioMerieux الفرنسية .

تحديد مُستوى هرمون الـ T4 في مصل الدم

تم تحديد تركيز هرمون الـ T4 في مصل الدم, وذلك بإتباع خطوات التعليمات المُرافقة لعدة الفحص الخاصة بهرمون الـ T4, المُجهزة من قبل شركة BioMerieux الفرنسية, عن طريق سحب (200) مايكروليتر ووضعها في الحفرة الخاصة بها على أشرطة T4 (الحفرة رقم 1) وكذلك بالنسبة للسيطرة و المحلول القياسي.

تحديد تركيز هرمون T3 في مصل الدم

تم تحديد تركيز هرمون T3 في مصل الدم، من خلال إتباع خطوات التعليمات المرفقة لعدة الفحص الخاصة بقياس هرمون T3 والمجهزة من قبل شركة BioMerieux الفرنسية ، وقد تم إتباع الخطوات ذاتها المستعملة في قياس تركيز هرمون T4 على ان يتم سحب (100) مايكروليتر من عينة مصل الدم بدلا من (200) مايكروليتر ووضعها في الحفرة الخاصة بها على أشرطة T3 (الحفرة رقم 1) وكذلك بالنسبة للسيطرة و المحلول القياسي .

تحديد تركيز هرمون TSH في مصل الدم

تم تحديد تركيز هرمون TSH في مصل الدم، من خلال إتباع خطوات التعليمات المرفقة لعدة الفحص الخاصة بقياس هرمون TSH والمُجهزة من قبل شركة BioMerieux الفرنسية ، وقد تم إتباع الخطوات ذاتها المستعملة لقياس تركيز هرمون T4، عن طريق سحب (200) مايكروليتر ووضعها في الحفرة الخاصة بها على أشرطة TSH (الحفرة رقم 1) وكذلك بالنسبة للسيطرة والمحلول القياسي .

التحليل الإحصائي Statistical analysis

تم تحليل البيانات بطريقة التصميم العشوائي الكامل (CRD) Complete Random Design وحسب نظام مكررات كل حالة مرضية وذلك بإستخدام البرنامج الإحصائي الجاهز (SPSS) Statistical Package for Social Science , وقد أُجريت مقارنة المتوسطات بإستخدام Least significant differences (LSD), وحُسب معامل الإرتباط بين الفحوصات المختلفة بإستخدام معامل الإرتباط بيرسون العزومي للارتباط Person's moment correlation

النتائج والمناقشة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إنخفاضاً معنويا في مستوى هرمون T3 في مصل الدم لدى مجموعتي الفشل الكلوي والتهاب الكلية الحاد مقارنةً بمجموعة السيطرة. وهذا يتفق مع ما توصل اليه (Jusufovic, *et al*.,2011), وهذا الإنخفاض يكون مرتبط بالإلتهابات

وأمراض القلب والأوعية الدموية, وربما يكون هذا الإنخفاض كعلامة مبكرة بحدوث المرض (Zoccali, *et al*., 2011 ؛ Tatar, *et al*., 2006)، وقد أشار الباحثان(Palmer and Henrich, 2000) الى أن السبب في إنخفاض مستويات هرمون T3 في مرضى الفشل الكلوي والتهاب الكلية الحاد بعود الى إن 80% من T3 مشتق من إزالة اليود من T4, حيثُ يُحفز هذا التفاعل بوساطة إنزيم monodeiodinase– 5 في الأعضاء مثل الكبد والكليتين, وينخفض تركيز هذا الإنزيم في المرضى المصابين بسوء التغذية وبعض الأمراض المُزمنة غير أمراض الدَرقية, وهُنالك العديد من الآليات التي تُبين هذا الفعل الانزيمي, مثل تأثير العامل المُنخر للورم Tumor Necrosis Factor (TNF), Interleukines حيثُ يزداد تركيزها عند الإصابة, إن إنخفاض مستوى هرمون T3 في مصل دم المرضى لا يعود الى تحطم أو ضعف إفراز هذا الهرمون من الغُدة الدَرقية, ولكن سببهُ يعود الى قلة تحول T4 الى T3 (Biff and Palmer,2002).

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود إنخفاض معنوي في مستوى هرمون T4 عند مجموعتي مرضى الفشل الكلوي والتهاب الكلية الحاد, وهذا يتفق مع ما توصل اليه كل من Irini *et al*., (2008), Alsaran,*et al*. (2011) ويعود السبب في هذا الإنخفاض الى أن الهرمونات المُرتبطة بالـ TBG لا يُمكن ترشيحها عن طريق الكليتين, لذا فإن مستويات TBG تبقى طبيعية في معظم الأمراض, وإن الإنخفاض الحاصل في (T4, T3) في الدوران وعدم الإرتفاع لا يعود الى فشل محور النخامية hypothalamic – pituitary axis وانما بسبب التأثيرات المركزية للمُذيبات اليوريمية السمّية المُتمثلة باليوريا, الكرياتنين, الأندولات والفينولات والتي تُثبط من إرتباط هرمون T4 بالبروتينات الناقلة. وقد يعود السبب في إنخفاض الـ T4 الى زيادة إفرازه مع البول في المرضى.

في الدراسة الحالية لم تظهر نتائج التحليل الإحصائي أية فروقات معنوية في قيم متوسطات الهرمون المُحرض للدَرقية TSH, وهذا يتفق مع ما توصل اليه الباحثان Zoccali and (2012) Mallamaci, , ويتفق أيضاً مع ما توصل اليه المهداوي, (2012) و(2006)Malyszko *et al*., وهذا لا يعود الى فشل محور النخامية hypothalamic – pituitary axis, وإنما بسبب كون إستجابة هرمون الـTSH للهُرمون المُحرر للثيروتروبين (TRH) غالباً ما تكون قليلة ومُتأخرة في مرضى الفشل الكلوي, وإنَ إنخفاض معدل الترشيح الكبيبي رُبما يُسهم في هذا التأخير, وقلة الأستجابة لكون الـ TSH و TRH تُرشح أو تُصفى بشكل طبيعي عن طريق الكلى(Biff and Palmer,2002).

جدول (5) فعالية تركيز اليوريا والكرياتنين لدى الأشخاص المصابين بأمراض الكلى المختلفة ومجموعة السيطرة.

نوع المرض	المتغيرات (المعدل + الانحراف المعياري)	
	Bl.urea 20-45 mg/dl	**S.Creatinine 0.7-1.4mg/ dl**
الفشل الكلوي	141.02 ± 26.70 a	8.52 ± 1.56 a
التهاب الكلية الحاد	75.79 ± 10.10 b	2.84 ± 0.55 b
التحصي الكلوي	29.82 ± 5.76 c	0.65 ± 0.12 c
مجموعة السيطرة	28.28 ± 1.84 c	0.70 ± 0.13 c

الحروف المختلفة تعني وجود فروق معنوية بمستوى ($P \leq 0.05$).

جدول (6) يبين فعالية بعض الهرمونات لدى الأشخاص المصابين بأمراض الكلى المختلفة ومجموعة السيطرة.

نوع المرض	المتغيرات (المعدل + الانحراف القياسي)		
	T3 0.91-2.2 nmol/L	**T4 65-156 nmol/L**	**TSH 0.5-5 µlU/L**
الفشل الكلوي	0.85 ± 0.50 c	59.32 ± 0.61 d	2.31 ± 0.70 a
التهاب الكلية الحاد	0.88 ± 0.29 b	60.42 ± 0.98 c	2.12 ± 0.62 a
التحصي الكلوي	1.45 ± 0.93 a	72.51 ± 0.85 a	2.47 ± 0.34 a

مجموعة السيطرة	1.36 ± 0.59 a	86.16 ± 0.76 b	1.68 ± 0.49 b
الحروف المختلفة تعني وجود فروق معنوية بمستوى ($p<0.05$).			

المصادر :

[1] الدجيلي, علي عبد الزهرة مهدي.(2011): دراسة بعض التغيرات الفسلجية والكيموحيوية المرافقة لمرضى الفشل الكلوي المزمن تحت الديلزة الدموية في محافظة النجف الأشرف, رسالة ماجستير, كلية العلوم, جامعة الكوفة, قسم علوم الحياة.

[2] المهداوي, فاطمة كاظم إبراهيم (2012), دراسة العلاقة بين مؤشرات الدم ووظائف الغُدة الدّرقية لدى مرضى الفشل الكلوي, رسالة ماجستير, كلية التربية للعلوم الصرفة, جامعة ديالى.

[3] Alsaran Khalid, Sabry Alaa, Alshahhat Hosamuddin, Babgy Enas, Alzahrani Fatemah. (2011) Free Thyroxine, Free Triiodothyronine and Thyroid-Stimulating Hormone before and after Hemodialysis in SaudiPatient with End Stage Renal Disease, Saudi J Kidney Dis Transpl; 22 (5) : 917-921.

[4] Biff, F.; Palmer .(2002). Metabolic Disturbances in chronic Renal Failure , Saudi J Kidney Dis Transplant ., 13: 273-280.

[5] Checherita, I . A .; Flavia Turcu , R . F.; and Dragomirescu , A . C . (2010) .Chronic complications in hemodialysis: correlations with primary renal disease Romanian . J . Morphol Embryol ., 51 : 21 – 26 .

[6] Fawcett J. K., Scott J.E – (1960). A rapid and precise method for the determination of urea – J. Clin . Path. 13, Pp. 156-159.

[7] Ganong , W . F . (2005) . Thyroid physiology. Ganong's review of medical physiology– 2nd edition editor : William F. anong, publisher : Mc graw hill-Singapore.

[8] Henry , R . J, (1974). Clinical Chemistry , Principles and Technic's , 2nd ,Ed, Harper and Row, Pp . 525.

[9] Irini Katsarou, Alexandra Patrinou , Drakolongona Ourania . Nodular Goiter, (2008) Low T3 syndrome and uremia ; BANTAO J,; 6(1) : 19-21.

[10] Jusufovic Selma, Hodzic Emir, (2011) Functional Thyroid Disorders Are More Common in Patients on Chronic Hemodialysis Compared with the General Population. Mat Soc Med,; 23(4):206-209.

[11] Malyszko , Jolanta .; Malyszko, Jacek.; Wolczynski ,Slawomir.; and Michal, Mysliwiec.(2006). Adiponectin, leptin and thyroid hormone in patients with chronic renal failure and on renal replacement therapy. Nephrol Dia Transplant ., 21:145-152.

[12] Meyer, TW. and Hostetter, TH. (2007). Uremia .N Engl J Med.,357:1316-1325.

[13] Palmer, B.; Henrich, W.(2000). Thyroid function in chronic renal failure.

[14] Pattion C.J., Crouch S.R. – (1977). Spectrophotometric and kinetics investigation of Berthelot reaction for the determination of ammonia Anal . Chem. Pp. 464 – 469.

[15] Tatar,E.; Kircelli,F.; Asci,G.; Carrere, J.J. (2011). Associations of Triiodothyronine Levels with Carotid Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Hemodialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol., 6: 2240–2246.

[16] Zilva , P . M .; and Philip , D . M . (2002) . Clinical chemistry in diagnosis and treatment . 6 : 159 – 160 .

[17] Zoccali , C and Mallamaci , F.(2012).Thyroid Function and Clinical Outcomes in Kidney Failure . Clin J. Am Soc Nephrol. 7: 12–14.

[18] Zoccali, C.; Mallamaci, F.; Tripepi, G.; Cutrupi S.;Pizzini, P.(2006).Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. Kidney Int ., 70: 523-528.