

اضطراب الهرمونات الدرقية عند مرضى القصور الكلوي المزمن

* الدكتور حسين سعيد

** الدكتور علي درويش

*** فراس محمد إسماعيل

(قبل للنشر في 2005/8/17)

□ الملخص □

تم قياس المستويات المصلية الكلية للتيروكسين (TT4) وتري أيودوتيرونين (TT3) و T3 الحر (FT3) و T4 الحر (FT4) والتيروتروبين (TSH) عند (97) مريضاً بدرجات مختلفة من القصور الكلوي المزمن، و(21) شخص سليم، قسّم المرضى أسوياء الدرق سريرياً (70 مريضاً) والمرضى الأصحاء إلى ثلاث مجموعات: مجموعة I: تحتوي على 40 مريضاً على العلاج المحافظ. مجموعة II: تحتوي على 30 مريضاً على التحال الدموي. مجموعة III: وتضم 21 شخصاً سليماً.

أظهر مرضى المجموعة I والمجموعة II نقصاً هاماً في مستويات FT3, TT4, TT3، بالمقارنة مع الأصحاء بينما لم تتبدل قيم TSH, FT4 بشكل هام، وتناقصت مستويات FT3, TT4, TT3 مع ازدياد الأذية الكلوية. أظهر مرضى المجموعة II نقصاً هاماً في مستويات FT4, TT4, FT3, TT3 بالمقارنة مع مرضى المجموعة I.

اختبارات عديدة لوظيفة الدرق كانت غير طبيعية عند مرضى القصور الكلوي المزمن، ولكن قيم TSH, FT4 كانت طبيعية عند جميع المرضى أسوياء الدرق، على كل حال إن وجود مستويات سوية لـ FT4, TSH يشير لحالة سواء درقي وظيفي. إضافة لذلك وجد قصور الدرق عند (8) أشخاص من أصل (97) مريضاً تم استقصاؤهم، بينما لم نجد قصور درق عند أي شخص من المجموعة III.

* أستاذ في الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

** أستاذ في الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

*** طالب دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

Thyroid Hormones Disturbance in Chronic Renal Failure Patients

Dr. Hussein Saied*
Dr. Ali Darwish**
Feras Esmail***

(Accepted 17/8/2005)

□ ABSTRACT □

The levels of serum total thyroxin (TT4), triiodothyronin (TT3), free T3 (FT3), free T4 (FT4) and thyrotropin (TSH) were measured in 97 patients with varying grades of chronic renal failure; and 21 healthy individuals. The clinically euthyroid patients (70 patients) and healthy individuals were grouped as: Group I containing 40 patients on conservative management; GroupII containing 30 patients on hemodialysis therapy; and GroupIII (normals).

Group I patients and groupII patients showed significant decrease in TT3, TT4, and FT3 levels as compared to normals, whereas FT4 and TSH values were not significantly altered. TT3, TT4 and FT3 levels reduced as the severity of renal damage increased.

GroupII patients showed significant decrease in TT3, FT3, FT4, and TT4 levels as compared to group I.

Several thyroid function tests are abnormal in chronic renal failure patients, but FT4 and TSH values were normal in all euthyroid patients, however, finding of normal FT4 and TSH levels would indicate functional euthyroid status.

Moreover, there were 8 patients of the 97 patients we had screened who had hypothyroidism, whereas non of group III patients had hypothyroidism.

*Professor, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Professor, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Post Graduate, Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

تلعب الكلية دوراً هاماً في استقلاب وتقويض وطرح العديد من الهرمونات الدرقية، لذلك ليس من الغرابة أن يؤدي اضطراب الوظيفة الكلوية إلى اضطراب في فيزيولوجيا الغدة الدرقية، على شكل تبدلات في إنتاج الهرمونات وانتشارها وطرحها، الأمر الذي يمكن أن يؤدي لاضطرابات تتطلب تفسيراً حذراً في اختبارات وظائف الدرق، لذلك يجب تقييم الحالة الدرقية بشكل دقيق بالفحص الفيزيائي بالإضافة لهذه الاختبارات.

تساهم الكلية بشكل طبيعي في تصفية اليود عن طريق الرشح الكبي، مما ينقص من طرحه في القصور الكلوي المتقدم، وبالتالي ارتفاع تركيزه اللاعضوي وزيادة قبضه من قبل الغدة الدرقية، إن الزيادة الملحوظة في اليود داخل الدرق تنقص من قبض اليود المشع من قبل الدرق عند المرضى اليوريميائيين (13) كما أن الزيادة في كمية اليود اللاعضوي داخل الجسم يمكن أن تحصر تركيب الهرمونات الدرقية بشكل فعال وهذا ما يسمى: Wolff chiakoff effect مما يشرح الزيادة الخفيفة بحدوث الدراق وقصور الدرق عند مرضى القصور الكلوي المتقدم (7).

إن انخفاضاً هاماً في قيم T3 و T4 يحدث حالما ينخفض الرشح الكبي لأقل من 50%، ويكثر حدوث نقص T3 بالمقارنة مع T4 حيث إن معدل نقص T4 يكون موجوداً عند 29% من المرضى اليوريميائيين، بينما يكون نقص T3 موجوداً عند 55% من المرضى، وهذا يعود إلى ضعف التحول المحيطي من T4 إلى T3، إضافة لتأثير الحمض الاستقلابي ونقص البروتين الرابط (14،11)

إن ضعف التحول المحيطي من T4 إلى T3 لا يرافقه زيادة في تحول T4 إلى rT3، لذلك فإن مستويات rT3 تكون طبيعية عند مرضى القصور الكلوي الزمن، إن هذه الموجودة المخبرية تميز المرضى اليوريميائيين عن غيرهم ممن لديهم أمراض مزمنة أخرى (6،10،16).

ترتبط الهرمونات الدرقية الجائلة مع TBG وبشكل أقل مع الألبومين والـ PREALBUMIN، وبالرغم من أن مستويات TBG والألبومين تكون طبيعية عند مرضى القصور الكلوي المزمن بغياب المتلازمة النفروزية، فإن المواد المحتبسة كالبولية والكرباتين والأندول والفينول تثبط ارتباط الهرمونات الدرقية مع البروتينات الرابطة، وخاصة ارتباط T4 مع البروتين الذي يفسر انخفاض مستوى T4 عند بعض مرضى القصور الكلوي المزمن، وبالإضافة لذلك فهناك عامل آخر يشارك في إظهار نقص T4 هو أن العوامل السابقة تثبط ارتباط T4 مع الراتنجات والفحم الفعال المستخدمين في قياس مستويات T4 (5) وكذلك إن الحموض الدسمة والهيبارين تتدخل في عملية ارتباط T4 مع TBG مما يفسر الارتفاع العرضي في مستويات T4 الذي يحدث بشكل شائع خلال التحال الدموي (4)،

إن مستوى TSH البلازمي يكون طبيعياً عند مرضى القصور الكلوي المزمن (6،8،10) ومع ذلك فإن استجابة TSH للتحريض الخارجي المنشأ بـ TRH غالباً ما تكون ضعيفة ومتأخرة، كما أن الزمن اللازم للعودة إلى المستويات الأولية يكون متطاولاً (1،3) وربما كان ذلك بسبب نقص التصفية الكلوية لكل من TSH و TRH، وتجدر الإشارة هنا إلى أنه عند مرضى القصور الكلوي المزمن وعلى العكس من الأشخاص الأصحاء فإن الارتفاع في مستويات TSH المسائية يكون ضعيفاً (12)، والإفراز النبضي الطبيعي أقل شدة (17)، وعلى الرغم من كل هذه الاضطرابات فإن إفراز TSH يكون متناسباً مع تبدلات هرمونات الدرق الجائلة.

إضافة للتشابه المخبري (انخفاض T3، FT3) هناك تشابه سريري جوهري بين كل من القصور الكلوي المزمن والقصور الدرقي، فكثير من الأعراض يمكن أن تكون شائعة في كلا المرضين مثل عدم تحمل البرد - الوهن والتعب -

الإمساك - الإعياء - الجلد الجاف - المظهر المنتفخ... الخ، وبالرغم من كل ذلك فإن المرضى اليوريميائيين يعتبرون بحالة سواء درقي في حال كان TSH و FT4 ومعدل الاستقلاب وزمن استرخاء المنعكسات الوترية طبيعيين (10،8،6،2).

إن قصور الدرق يمكن أن يحدث في المرض الكلوي بشكل أكبر مما هو عليه الحال في الأشخاص الطبيعيين (9،6)، وعوامل الخطر التي تزيد حدوثه هي الجنس المؤنث - السكري المعتمد على الأنسولين - العمر أكبر من 50-60 سنة وزيادة الوارد من اليود - الداء الهيموسيدريني المنتشر (11)، وانطلاقاً من التشابه السريري الكبير بين القصور الكلوي والقصور الدرقي فإنه يجب إجراء مسح روتيني لتقصي وجود قصور درق عند المرضى اليوريميائيين، ويجب أن يشخص قصور الدرق فقط عند وجود انخفاض هام في FT4 مع وجود TBG طبيعي وارتفاع TSH لأكثر من 20 Mu/ml، حيث إن TSH الطبيعي يعتبر مؤشراً دقيقاً على حالة السواء الدرقي، كما أن تأخر زمن استرخاء المنعكسات الوترية قد تكون موجودة سريرية مؤكدة (11،6).

هدف البحث:

تقييم وظيفة الغدة الدرقية عند مرضى القصور الكلوي المزمن، ومحاولة إيجاد علاقة بين القصور الكلوي المزمن والاضطرابات الدرقية، إضافة لدراسة تأثير شدة القصور الكلوي المزمن اعتماداً على كرياتينين المصل على مستويات الهرمونات الدرقية والهرمون الحاث للدرق.

أهمية البحث:

نظراً لتشابه أعراض القصور الكلوي المزمن مع أعراض قصور الدرق، فإنه من الضروري كشف الاضطرابات الدرقية عند مرضى القصور الكلوي المزمن وخاصة تلك التي تتظاهر بأعراض وعلامات تنسب عادة للقصور الكلوي المزمن، وبالتالي معالجتها بالشكل المناسب.

عينة البحث:

هم مرضى القصور الكلوي المزمن سواء المعالجن بشكل محافظ أو بالتحال الدموي والذين راجعوا مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال فترة الدراسة.

طريقة البحث:

تم قياس المستويات المصلية للهرمونات الدرقية TT3،TT4،FT3،FT4 والهرمون الحاث للدرق TSH بطريقة Ria عند مجموعة مرضى القصور الكلوي المزمن الذين راجعوا مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال فترة الدراسة التي استمرت ثلاثة أشهر اعتباراً من تاريخ 2004/10/15 ولغاية 2005/1/15 وهي أطول مدة زمنية يمكن خلالها الاحتفاظ بمصول المرضى في الثلجة بدرجة حرارة (-20م°)، والبالغ عددهم 97 مريضاً بدرجات مختلفة من القصور الكلوي المزمن بالإضافة إلى 21 شخصاً سليماً تماماً. لقد تم فرز المرضى إلى زميرتين:

- الزمرة الأولى: وتضم المرضى الذين يبدون أسوأ الدرق بالاستجواب والفحص السريري.
- الزمرة الثانية: وتضم المرضى الذين يشكون من أعراض شديدة مثل الإمساك والتعب العام الشديدين وعدم تحمل البرد والجلد الجاف والمظهر المنتفخ وغيرها من الأعراض التي تشبه بشكل كبير الأعراض الناجمة عن قصور الدرق.
- قسم المرضى أسوأ الدرق والأصحاء إلى ثلاث مجموعات:
- مجموعة I: تضم مرضى العلاج المحافظ وعددهم 40 مريضاً.
- مجموعة II: تضم مرضى التحال الدموي وعددهم 30 مريضاً وجميعهم يخضعون لجلسة تحال مرة واحدة أو مرتين فقط في الأسبوع ومدة الجلسة من 3-6 ساعات وقد تم قياس المستويات المصلية للهرمونات الدرقية لديهم قبل بدء الجلسة مباشرة.
- مجموعة III: تضم الأشخاص الأصحاء وعددهم 21 شخصاً.
- بالنسبة لمرضى المجموعة I،II،I، فمعظمهم يتناول مركبات الحديد والفيتامينات وخافضات ضغط مثل الفيروسيمايد والأملوديين وقد قسموا بدورهم إلى ثلاثة مجموعات حسب شدة القصور الكلوي المزمن لديهم:
- مجموعة IA: وتضم (19) مريضاً لديهم قصور كلوي مزمن خفيف (كرياتينين المصل 1.5-2.9 مغ%).
- مجموعة IB: وتضم (8) مرضى لديهم قصور كلوي مزمن متوسط الشدة (كرياتينين المصل 3-4.9 مغ%).
- مجموعة IC: وتضم (13) مريضاً لديهم قصور كلوي مزمن شديد (كرياتينين المصل ≤ 5 ملغ%).

النتائج والمناقشة:

تظهر الجداول (1)،(3)،(5) ازدياد النسبة المئوية للمرضى أسوأ الدرق الذين لديهم نقص في المستويات المصلية لـ T3،T4،FT3 على الترتيب بازدياد شدة القصور الكلوي المزمن لديهم حيث كان الفرق هاماً في هذه النسب بين مجموعة مرضى القصور الكلوي المزمن الخفيف I A ومجموعة مرضى القصور الكلوي المزمن الشديد I C (ظهرت فروق جوهرية بتطبيق اختبار الفرق بين نسبتين بين المجموعتين I C،I A عند مستوى دلالة 5%). وإن هذه النسبة كانت أعلى عند مرضى التحال الدموي مقارنة مع مرضى العلاج المحافظ بالنسبة لـ T3، T4 (ظهرت فروق جوهرية بتطبيق اختبار الفرق بين نسبتين عند مستوى دلالة 5%). فيما كانت هذه النسبة متساوية عند كلا المجموعتين السابقتين.

كما تظهر الجداول (2)، (4)، (6) أن المستويات المصلية لـ T3، T4،FT3 على الترتيب كانت تحت الحد الأدنى الطبيعي عند مرضى العلاج المحافظ ومرضى التحال الدموي بالنسبة لـ T3،FT3 بينما كانت بالحدود الدنيا الطبيعية بالنسبة لـ T4 عند كلا المجموعتين، كما كان النقص في هذه المستويات أشد عند مرضى التحال الدموي GroupII مقارنة مع مرضى العلاج المحافظ GroupI ومجموعة الشاهد GroupIII (ظهرت فروق جوهرية بتطبيق اختبار الفرق بين المتوسطات الحسابية بين المجموعات السابقة عند مستوى دلالة 5%)، كما تظهر الجداول السابقة الذكر انخفاض المستويات المصلية لـ T3،T4،FT3 مع ازدياد شدة القصور الكلوي المزمن حيث كان الفرق هاماً في مستويات هذه الهرمونات بين مجموعة مرضى القصور الكلوي المزمن الخفيف I A ومجموعة مرضى القصور الكلوي المزمن الشديد I C (ظهرت فروق جوهرية بتطبيق اختبار الفرق بين المتوسطات الحسابية بين المجموعتين I A،I C عند مستوى دلالة 5%).

إن انخفاض T3، FT3 يعزى إلى ضعف التحول المحيطي من T4 إلى T3 والذي هو المصدر الرئيسي لإنتاج T3 على المستوى المحيطي إضافة إلى أن الحمض الاستقلابي ونقص البروتين الرابط قد يسهم في إظهار نقص T3. إن انخفاض T4 يعزى إلى نقص الغلوبولين الرابط للتيروكسين وتأثير السموم اليوريميائية المحتبسة التي تثبط ارتباط التيروكسين بالبروتين الرابط.

بالرغم من انخفاض مستوى T4 المصلي فإن المستويات المصلية لـ FT4، TSH كانت ضمن الحدود الطبيعية عند جميع المرضى أسوياء الدرق.

يظهر الجدول رقم (7) انخفاضاً خفيفاً جداً بالمستويات المصلية لـ FT4 بازدياد شدة القصور الكلوي المزمن (لم تظهر فروق جوهرية بتطبيق اختبار الفرق بين متوسطي المجموعتين I A، I C عند مستوى دلالة 5%)، بينما كانت المستويات المصلية لـ FT4 منخفضة بشكل عام عند مجموعة مرضى التحال الدموي Group II مقارنة مع مجموعة مرضى العلاج المحافظ Group I ومجموعة الشاهد Group III (ظهرت فروق جوهرية بتطبيق اختبار الفرق بين المتوسطات الحسابية للمجموعات الثلاث عند مستوى دلالة 5%).

يظهر الجدول رقم (8) عدم وجود علاقة بين المستويات المصلية لـ TSH وشدة القصور الكلوي المزمن فقد كانت أكثر ارتفاعاً عند مرضى القصور الكلوي المزمن المتوسط الشدة مقارنة مع مرضى القصور الكلوي المزمن الشديد والخفيف.

كما أن انخفاض هذه المستويات عند مرضى التحال الدموي مقارنة مع مرضى العلاج المحافظ ومرضى عينة الشاهد لم يكن هاماً (لم تظهر فروق جوهرية بتطبيق اختبار الفرق بين المتوسطات الحسابية لهذه المجموعات عند مستوى دلالة 5%).

إن بقاء FT4 طبيعياً وعدم ارتفاع TSH بالرغم من انخفاض T4، T3، FT3 يعزى إلى ضعف وظيفة المحور الدرقي النخامي الذي يتجلى إما باضطراب في وظيفة الغدة الدرقية نفسها أو بضعف إفراز TSH من النخامة، إن وظيفة المحور الدرقي النخامي تكون أكثر ضعفاً عند مرضى التحال بالمقارنة مع مرضى العلاج المحافظ.

من خلال الجدول رقم (9): نلاحظ وجود قصور الدرق عند 8 مرضى من أصل 97 مريضاً شملتهم الدراسة أي بنسبة 8.25%، ولكن جميع هؤلاء المرضى كانوا ممن يشكون من أعراض شديدة تشابه بشكل كبير الأعراض الناجمة عن قصور الدرق والبالغ عددهم 27 مريضاً أي بنسبة 29.63%، علماً أنه لم تشخص أية حالة قصور درق عند مرضى مجموعة الشاهد Group III، إن هذه النسبة المرتفعة جداً لقصور الدرق عند المرضى الذين لديهم أعراض شديدة تشابه أعراض القصور الدرقي توجب إجراء مسح مخبري للهرمونات الدرقية عند جميع مرضى القصور الكلوي المزمن.

المقترحات والتوصيات:

- توخي الحذر في تشخيص اضطرابات الغدة الدرقية عند مرضى القصور الكلوي المزمن.
- ضرورة استقصاء مرضى القصور الكلوي المزمن الذين يشكون من أعراض شديدة بحثاً عن وجود قصور درق مرافق وبالتالي إمكانية العلاج بشكل مناسب.
- يجب أن يشخص قصور الدرق عند مرضى القصور الكلوي المزمن فقط بانخفاض FT4 وارتفاع TSH إضافة للفحص السريري الدقيق حيث يعتبر تأخر زمن استرخاء المنعكسات الوترية موجودة سريرية مؤكدة .

الجدول:

الجدول رقم (1) يبين النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم نقص في المستويات المصلية لـ T3 إلى مادون القيم السوية.

Group	كرياتينين المصل مغ %	عدد المرضى الكلي	عدد المرضى الذين لديهم نقص في مستويات T3 المصلية إلى مادون القيم السوية	النسبة المئوية %
I A	1.5-2.9	19	8	42.11
I B	3-4.9	8	5	62.5
I C	≥ 5	13	11	84.62
Group I		40	24	60
Group II		30	25	83.33
Group III		21	0	0

الجدول رقم (2) يبين المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري لقيم T3 المصلية

Group	كرياتينين المصل مغ %	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري - n mol/l
I A	1.5-2.9	1.22 ± 0.65
I B	3-4.9	0.89 ± 0.4
I C	≥ 5	0.79 ± 0.33
Group I		0.97 ± 0.54
Group II		0.7 ± 0.38
Group III		1.99 ± 0.27

الجدول رقم (3) يبين النسبة المئوية للمرضى الذين لديهم نقص في المستويات المصلية لـ T4 إلى مادون القيم السوية.

Group	كرياتينين المصل مغ %	عدد المرضى الكلي	عدد المرضى الذين لديهم نقص في مستويات T3 المصلية إلى مادون القيم السوية	النسبة المئوية %
I A	1.5-2.9	19	2	10.53
I B	3-4.9	8	3	37.5
I C	≥ 5	13	6	46.15
Group I		40	11	27.5
Group II		30	17	56.67
Group III		21	0	0

الجدول رقم (4) يبين المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري لقيم T4 المصلية

Group	كرياتينين المصل مغ %	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري - n mol/l
I A	1.5-2.9	84.18 ± 25.76

I B	3-4.9	74.23 ± 22.78
I C	≥ 5	64.64 ± 20.95
Group I		75.84 ± 25.22
Group II		61.19 ± 23.13
Group III		104.62 ± 17.93

الجدول رقم (5) يبين النسبة المئوية لعدد المرضى الذين لديهم نقص في المستويات المصلية لـ FT3

Group	كرياتينين المصل مغ %	عدد المرضى الكلية	عدد المرضى الذين لديهم نقص في مستويات T3 المصلية إلى مادون القيم السوية	النسبة المئوية %
I A	1.5-2.9	19	9	47.37
I B	3-4.9	8	4	50
I C	≥ 5	13	11	84.62
Group I		40	24	60
Group II		30	18	60
Group III		21	0	0

الجدول رقم (6) يبين المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري لقيم FT3 المصلية

Group	كرياتينين المصل مغ %	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري - n mol/l
I A	1.5-2.9	2.87 ± 1.6
I B	3-4.9	2.6 ± 0.53
I C	≥ 5	1.85 ± 0.57
Group I		2.49 ± 1
Group II		1.87 ± 0.7
Group III		3.03 ± 0.27

الجدول رقم (7) يبين المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري لقيم FT4 المصلية

Group	كرياتينين المصل مغ %	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري - p mol/l
I A	1.5-2.9	16.01 ± 1.95
I B	3-4.9	15.26 ± 1.61
I C	≥ 5	15.17 ± 2.5
Group I		15.59 ± 2.13
Group II		12.96 ± 2.4
Group III		16.18 ± 2.08

الجدول رقم (8) يبين المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري لقيم TSH المصلية

Group	كرياتينين المصل مغ %	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري - MIU/ML
I A	1.5-2.9	1.3 ± 0.85
I B	3-4.9	1.93 ± 1.48
I C	≥ 5	1.05 ± 0.9
Group I		1.35 ± 1.07
Group II		1.25 ± 0.48
Group III		1.57 ± 0.65

الجدول رقم (9) يبين النسبة المئوية لعدد المرضى الذين لديهم قصور كلوي مزمن وقصور درق

Group	العدد الكلي	عدد المرضى الذين شخص لديهم قصور درق	النسبة المئوية %
مرضى القصور الكلوي المزمن الذي شملتهم الدراسة	97	8	8.25
Group III	21	0	0
المرضى الذين لديهم أعراض شديدة تشابه أعراض قصور الدرغ	27	8	29.63

المراجع:

1. Czernichow, P, Dauzet, MC, Broyer, M, et al. Abnormal TSH, PRL, and GH " response to TSH releasing factor in chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1976;34:630.
- 2- Davis, FB, Spector, DA, Davis, PJ, et al. Comparison of pituitary-thyroid function in patients with end stage renal disease and in age-and-sex-matched control. Kidney Int 1982; 21:362.
3. Duntas, L, Wolf, CF, et al. Thyrotropin-releasing hormone: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties in chronic renal failure. Clin Nephrol 1992;38:214.
4. Herschman, JM, Jones, CM, Bailey, AL. Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine produced by heparin. J Clin Endocrine! Metab 1972;34:574.
5. Hochstetler, L, Flanigan, M, lim, V. Abnormal endocrine testing in a hemodialysis patient. J Am Soc Nephrol 1994; 4:1754.
- 6 -Kaptein, EM, Quion-Verde, H, Chooljian, CJ, et al. The thyroid in end-stage renal

- disease*. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:187.
- 7- Kaptein, EM. *Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure*. *Endocr Rev* 1996; 17:45.
 8. Lim, VS, Flanigan, MJ, Zavala, DC. *Protective adaptation of low serum triiodothyronine in patients with chronic renal failure*. *Kidney Int* 1985; 28:541.
 - 9- Lin, CC, Chen, TW, Ng, YY, et al. *Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients*. *Perit Dial Int* 1998; 18:516.
 - 10-Medri, G, Carella, C, et al. *Pituitary glycoprotein hormones in chronic renal failure: Evidence for an uncontrolled alpha-subunit release*. *J Endocrinol Invest* 1993;16:169
 - 11- Oxford. *Text Book Of Clinical Nephrology* Edition:1998-VOL II page:1856-1857.
 - 12- Pasqualini, T, Zantleifer, D, Balzaretto, M, et al. *Evidence of hypothalamic-pituitary thyroid abnormalities in children with end-stage renal disease*. *J Pediatr* :1991; 118:73.
 - 13 -Ramirez, G, Jubiz, W, Gutch, CF, et al. *Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis*. *Ann Intern Med* 1973; 79:500.
 - 14- Santini F, Chiovato L, Bartalena L, et al. *Study of serum 3,5,3'-triiodothyronine sulfate concentration in patients with systemic non-thyroidal illness*. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:45.
 - 15- Spaulding, SW, Gregerman, RI. *Free thyroxine in serum by equilibrium dialysis: effects of dilution, specific ions and inhibitors of binding*. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:974
 - 16-Wartofsky, L, Burman, KD. *Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome"*. *Endocr Rev* 1982; 3:164.
 - 17- Wheatley, T, Clark, PM, Clark, JD, et al. *Abnormalities of thyrotropin (TSH) evening rise and pulsatile release in hemodialysis patients: Evidence of hypothalamic-pituitary changes in chronic renal failure*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:39.