

Tiroid Fonksiyon Bozukluğunun Serum Sistatin C ve Kreatinin Düzeylerine Etkileri

The Effects of Thyroid Dysfunction on Serum Cystatin C and Creatinine Levels

Hasan Arıcı* Arzu Akağaç Etem** Ali Volkan Özdemir**

* Karaman Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya, Karaman, Türkiye

** Uşak Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya, Uşak, Türkiye

Başvuru Tarihi: 10 Eylül 2015

Kabul Tarihi: 26 Nisan 2016

ÖZET

Amaç: Serum Sistatin C konsantrasyonu, serum kreatinin konsantrasyonuna kıyasla GFR için daha güvenilir, özgül ve duyarlı bir göstergedir. Önemli bir toplum sağlığı problemi olan tiroid hastalıklarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kreatinin ve sistatin C testlerinin kullanılabilirliğini göstermek amacıyla bu çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma ile hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında tedavi öncesinde ve tedavi sonrası ötiroid durumda ölçülen sistatin C ve kreatinin düzeylerindeki değişimler karşılaştırıldı. Çalışmaya yeni tanı konmuş ve daha önce tedavi görmemiş 31 hipertiroidi ve 29 hipotiroidi hastası ile 29 kişilik sağlıklı kontrol grubu alındı.

Bulgular: Sistatin C ve kreatinin düzeylerinde ilk tanı anına göre değişim karşılaştırıldı. Hipertiroidi hasta grubunda yeni tanı anında serum sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ($p < 0,0001$). Aynı grupta serum kreatinin düzeyleri ise belirgin olarak kontrol grubundan daha düşüktü ($p < 0,0001$). Hipotiroidi hasta grubunda yeni tanı anında serum sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü ($p < 0,0001$). Aynı grupta serum kreatinin düzeyleri ise kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Tiroid fonksiyon bozukluklarının serum kreatinin ve sistatin C düzeylerini belirgin olarak etkilediği kanısına varıldı. Bu sonuçlara göre; böbrek fonksiyon belirteci olarak sistatin C ya da kreatinin kullanıldığında tiroid disfonksiyonunun bozucu etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid hastalığı; sistatin C; kreatinin

ABSTRACT

Objective: Serum concentration of cystatin C is more reliable, specific and sensitive indicator for GFR, in comparison with serum creatinine concentration. This study is planned for the purpose of pointing out the utility of creatinine and cystatin C in evaluating the kidney functions during thyroid diseases, which are important community health problems.

Materials and Methods: In this study, variations on levels of cystatin C and creatinine are compared, which were measured with hypothyroid and hyperthyroid patients before the treatment and euthyroid status after the treatment. In this study 31 hyperthyroid patients and 29 hypothyroid patients selected, who were already diagnosed but not treated yet, and 29 healthy people as control group.

Results: Cystatin C and creatinine levels were compared between at first diagnosed status and after treatment levels. In hyperthyroid patients, the serum cystatin C levels at first diagnosed were significantly higher than the after treatment levels ($p < 0,0001$). In the same group serum creatinine levels were clearly lower than the after treatment levels ($p < 0,0001$). In hypothyroid patients the serum cystatin C levels at first diagnosed were significantly lower than the after treatment levels ($p < 0,0001$). In the same group, even the serum creatinine levels were higher than the after treatment levels, statistically significant difference can not be determined ($p > 0,05$).

Conclusion: Thyroid dysfunction affects the serum creatinin and cystatin C levels significantly. According to these results; when cystatin C or creatinine is used as kidney function identifier, disruptive effects of thyroid dysfunction need to be taken into consideration.

Key Words: Thyroid dysfunction; cystatin C; creatinine

GİRİŞ

Tiroid bezi, insan vücudundaki endokrin organların en büyüğüdür. Başlıca fonksiyonu tiroid hormonlarının salgılanmasıdır. Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonlarının büyük kısmını L-tiroksin (T_4) oluşturur; ayrıca az miktarda da 3,5,3'-triiodo-L-tironin (T_3) salgılanır. Tiroid hormonları vücuttaki birçok metabolik süreci etkiler. Normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, enerji ve ısı üretimi başta olmak üzere çok çeşitli homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynar. Tiroid hormonlarının yanı sıra tiroid bezinden kalsitonin hormonu da salgılanır, kalsitonin vücuttaki kalsiyum dengesinin korunmasında görev yapar. Tiroid hastalıkları, tiroid boyutu ve şeklindeki değişiklikler ya da hormon salgılanmasındaki düzensizlikler sonucu ortaya çıkar. Tiroid bezinin büyümesine guatr adı verilir ve diffüz ya da nodüler şekilde oluşabilir. Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanmasına hipotiroidi, aşırı salgılanmasına hipertiroidi adı verilir (1).

Son yıllarda, glomerül filtrasyon hızı değerlendirilmesinde ve böbrek yetmezliği tanısında sistatin C kullanılmaya başlanmıştır. Glomerül filtrasyon oranı açısından serum sistatin C değerinin serum kreatinin değerine göre daha güvenilir bir belirteç olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sistatin C, kreatininin böbrek fonksiyonunu değerlendirmede yetersiz kaldığı durumlarda

bu ihtiyaca cevap verebilecek bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Tiroid fonksiyon bozukluğunun sistatin C ve kreatinin düzeylerini etkilediğine dair literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (2,3). Sistatin C üretimi, kreatinine göre inflamatuvar hastalıklar, kas kütlesi, cinsiyet ve yaş gibi böbrek dışı faktörlerden daha az etkilenmektedir (4,5). İnflamasyon ve malignitenin serum sistatin C düzeylerini etkilemediğini gösteren çalışmaların (6) yanı sıra; glukokortikoid tedavisi, kanser ve tiroid bozukluklarının sistatin C düzeylerini etkilediğini gösteren çalışmalar da vardır (2,7).

Sistatin C, katepsinlerin en güçlü inhibitörüdür, nanomolar düzeylerde bile etki gösterir (8). Matür sistatin C 120 aminoasit rezidüsünden oluşur ve 26 aminoasitlik signal peptid içeren preprotein olarak sentezlenir. Hidrofobik bir lider dizinin varlığı presistatin C'nin normal olarak sentezlendiğini gösterir. Sistatin C geni tüm doku tiplerinde ve hücrelerde eksprese edilir, bazı vücut sıvılarında göreceli olarak daha fazladır (9,10). Ekstrasellüler sistatin C düzeylerinde önemli farklılıklar vardır. BOS'ta ve semende mikromolar düzeylerde iken, serum, tükürük ve gözyaşında çok daha düşük düzeydedir (9). Bazı vücut kompartmanlarında, örneğin BOS'ta sistatin C, toplam sistatin proteaz inhibitörleri konsantrasyonunun %90'ını temsil ederken, plazmadaki sistatin proteaz

inhibitörlerinin sadece küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Sistatin C, hedef enzimleri hem intra hem de ekstrasellüler olarak inaktive edebilir. İntrasellüler olaylar sırasında sistatin C dimer formu oluşturur. Dimerizasyon sistatin C'nin biyolojik aktivitesinin kaybolmasına yol açar (11).

Kreatin böbrekler, karaciğer ve pankreasta enzim aracılıklı iki reaksiyon ile sentezlenir. İlk reaksiyonda arjinin ve glisin transamidasyonu ile guanidoasetat oluşur. İkincide metil donörü olarak S-adenozil metiyoninden yararlanılarak guanidoasetatın metilasyonu gerçekleşir. Ardından kreatin kan ile yüksek enerjili bir bileşik olan fosfokreatine fosforileneceği kaslar ve beyin gibi organlara nakledilir. Fosfokreatin ve kreatinin birbirlerine dönüşümü, kas kasılması ile ilgili metabolik olayların belirli bir özelliğidir. Kastaki serbest kreatinin belli bir oranı (günde ~ %1-2'si) spontan ve geri dönüşümsüz olarak anhidrit formu olan kreatinine dönüşür. Böylece her gün oluşan kreatinin, kas kütesine (vücut ağırlığı) bağlı olup günden güne fazla bir değişiklik göstermez. Kanın kreatinin düzeyi oldukça sabittir ancak bireyin etle beslenmesine bağlı olarak diyet, kreatinin değerini %10 oranında etkileyebilir. Serbest kreatinin, kreatin metabolizmasının bir atık ürünü olup tüm vücut sıvılarında, sekresyonlarda bulunur ve serbest olarak glomeruler filtrasyona uğrar. Ufak ancak anlamlı miktarda kreatinin proksimal tübüler sekresyona uğramakta ve plazma kreatinin düzeylerindeki yükselmeler ile artmaktadır. Aynı zamanda kreatinin düzeyleri yükseldikçe kreatinin üretimi azalma gösterir (12).

Kreatinin endojen olduğundan ve vücut sıvılarına sabit bir hızla salındığından, plazma düzeyleri dar sınırlar içinde korunduğundan, renal klirensi glomerül filtrasyon hızının (GFR) bir göstergesi olarak ölçülmektedir. Kreatinin tübüler sekresyona uğradığından kreatinin klirensi, 80-90 mL/dakika'nın üzerindeki klirens değerlerinde inulin GFR değerini 1,1-1,2 gibi bir faktör ile aşar. GFR düştükçe, plazma kreatininini orantısız olarak yükselir ve kreatinin klirensi inulinden iki kat yüksek olan bir değere ulaşır. Kreatininin

tübüler sekresyonunu engelleyen Simetidin tedavisi, bu uyumsuzluğu düzelterek modifiye kreatinin klirensi protokolünün temelini teşkil eder (12).

Bu çalışmanın amacı; hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında tedavi öncesinde ve tedavi ile ötiroid duruma geldikten sonra ölçülen sistatin C ve kreatinin düzeylerindeki değişimleri karşılaştırmaktır. Böylece, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için sistatin C ve kreatinin belirteçlerinin kullanılabilirliği değerlendirilmiş olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine Kasım 2007 ile Haziran 2008 tarihleri arasında başvuran yeni tanı konmuş ve daha önce tedavi görmemiş 31 hipertiroidi ve 29 hipotiroidi hastası alındı. Kontrol grubu, bilinen hastalığı olmayan, tiroid ve böbrek fonksiyonları normal olan 29 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onay formu alındı.

Kan örnekleri 10-12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-10.00 saatleri arasında, oturur vaziyette kolda antekubital bölgeden, antikoagülan içermeyen jelli tüplere alındı. "Heraeus Sepatech" marka santrifüj cihazında 1100 x g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı; aynı gün içerisinde çalışıldı.

Çalışma grubundan dışlanma kriterleri; daha önce tanı konmuş ve ilaç kullanan tiroid hastaları, 18 yaş altı olanlar, kas hastalığı olanlar, romatolojik hastalığı olanlar, sistemik hastalığı olanlar, kanser hastaları ve glukokortikoid tedavisi alanlar idi.

Hipertiroidi hastaları metimazol ile hipotiroidi hastaları L-tiroksin ile tedavi edildi.

Yeni tanı anında ve tedavi sonrası ötiroid hale geldikleri zamanda olmak üzere hastalardan 2 kez venöz kan örneği alındı. Her 2 örnekten de FT₃, FT₄, TSH, sistatin C, kreatinin testleri çalışıldı. Sistatin C ve kreatinin düzeylerinin başlangıçtaki ve ötiroid durumdaki değerleri arasındaki değişim karşılaştırıldı.

FT₃, FT₄, TSH ölçümleri, DPC-Immulate 2000 hormon otoanalizöründe kemilüminesans yöntemle, sırasıyla Immulite 2000-Free T₃ kiti (katalog no: L2KF33M), Immulite 2000-Free T₄ kiti (katalog no: L2KF46) ve Immulite 2000-Third generation TSH kiti (katalog no: L2KTS3M) kullanılarak yapıldı.

Kreatinin ölçümü Abbot-Architect C8000 biyokimya otoanalizöründe kinetik Jaffe yöntemiyle, Abbott - Creatinine kit kullanılarak (katalog no: 7D64-20) yapıldı.

Sistatin C ölçümü Dade Behring BNII otoanalizöründe, Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay (PENIA) yöntemiyle, Dade Behring-N Latex Cystatin C kit kullanılarak (katalog no: OQNM13) yapıldı.

İstatistiksel Analizler

Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. Grup verileri, ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında Student's t-test kullanıldı, p değeri ≤ 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olguların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri
Table 1. Clinical characteristics of subjects

	Olgu sayısı (n)	Yaş (yıl)	Kadın/Erkek
Hipertiroidi	31	51,1 ± 15,3	19/12
Hipotiroidi	29	44,8 ± 10,3	24/5
Kontrol	29	34,0 ± 8,9	17/12

Tablo 2. Olguların ilk tanı anında FT₃, FT₄, TSH, sistatin C ve kreatinin düzeyleri (ort±SD).
Table 2. FT₃, FT₄, TSH, cystatin C and creatinine levels (mean ± SD) at the time of diagnosis.

	FT ₃ (pg/mL)	FT ₄ (ng/dL)	TSH (μIU/mL)	Sistatin C (mg/L)	Kreatinin (mg/dL)
Hipertiroidi	6,7 ± 3,8	3,50 ± 1,22	0,009 ± 0,008	0,95 ± 0,23*	0,65 ± 0,12**
Hipotiroidi	1,9 ± 0,6	0,48 ± 0,19	53,8 ± 21,9	0,66 ± 0,12 ^β	0,87 ± 0,20 ^β
Kontrol	3,9 ± 0,5	1,26 ± 0,15	1,83 ± 0,87	0,77 ± 0,09* ^β	0,81 ± 0,13** ^{ββ}

* p < 0,0001
** p < 0,0001

^β p < 0,0001
^{ββ} p > 0,05

Hipertiroidi hasta grubunda ilk tanı anında ölçülen ortalama serum sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti (p<0,0001) (Tablo 2). Aynı grupta ortalama serum kreatinin düzeyleri ise belirgin olarak kontrol grubundan daha düşüktü (p<0,0001) (Tablo 2).

Hipotiroidi hasta grubunda ilk tanı anında ölçülen ortalama serum sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü (p<0,0001). Aynı grupta ortalama serum kreatinin düzeyleri ise kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 2).

Hipertiroidi ve hipotiroidi grubunda; ilk tanı anında (tedavi öncesinde) ve tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra FT₃, FT₄, TSH, sistatin C ve kreatinin değerlerinin değişimi (ort±SD) Tablo 3'de özetlenmiştir.

Hipertiroidi grubunda; tedavi öncesi olan serum sistatin C ortalaması, tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra düşmüştür (p<0,0001), azalma oranı %23'tür. Bu değişim Şekil 1'de gösterilmiştir. Aynı grupta tedavi öncesi serum kreatinin ortalaması ise, tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra anlamlı olarak yükselmiştir (p<0,0001), artma oranı %24'tür. Bu değişim de Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hipertiroidi ve hipotiroidi grubunda; ilk tanı anında (tedavi öncesinde) ve tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra FT₃, FT₄, TSH, sistatin C ve kreatinin değerlerinin değişimi (ort±SD).

Table 3. Pre and post-treatment FT₃, FT₄, TSH, cystatin C and creatinine changes (mean ± SD) in hyper and hypothyroid groups.

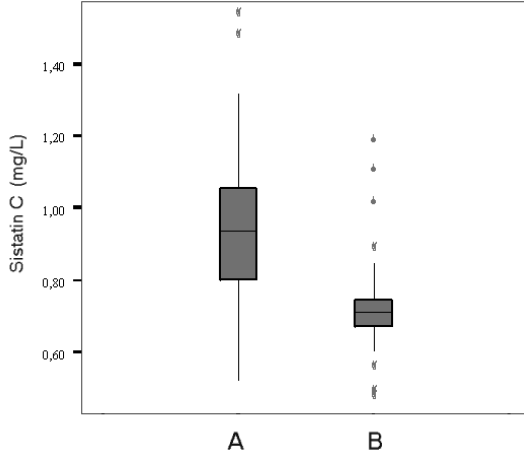
		FT ₃ (pg/mL)	FT ₄ (ng/dL)	TSH (μIU/mL)	Sistatin C (mg/L)	Kreatinin (mg/dL)
Hipertiroidi	Tedavi öncesi	6,7 ± 3,8	3,50 ± 1,22	0,009 ± 0,008	0,95 ± 0,23*	0,65 ± 0,12**
	Tedavi sonrası	3,5 ± 0,7	1,33 ± 0,21	1,9 ± 0,9	0,73 ± 0,15*	0,81 ± 0,16**
Hipotiroidi	Tedavi öncesi	1,9 ± 0,6	0,48 ± 0,19	53,8 ± 21,9	0,66 ± 0,12 ^{ββ}	0,87 ± 0,20 ^{ββ}
	Tedavi sonrası	3,3 ± 0,5	1,18 ± 0,17	1,9 ± 0,8	0,74 ± 0,16 ^β	0,77 ± 0,11 ^{ββ}

* p < 0,0001

^β p < 0,01

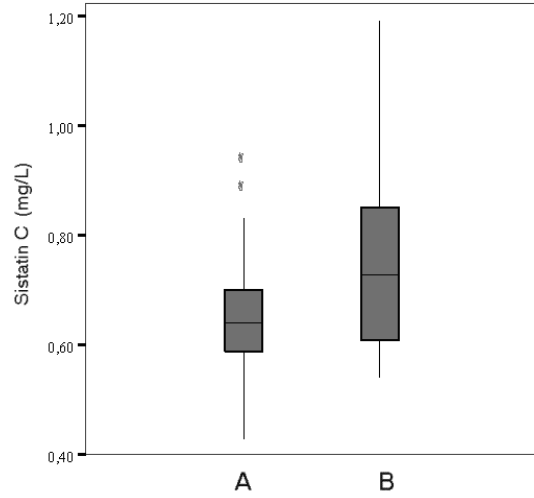
** p < 0,0001

^{ββ} p < 0,01



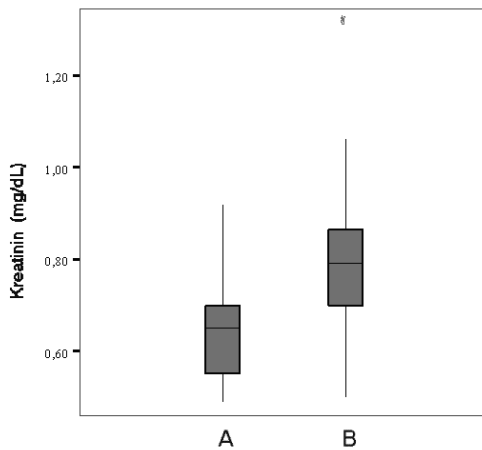
Şekil 1. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesinde (A) ve sonrasında (B) sistatin C düzeylerindeki değişim

Figure 1. Pre (A) and post-treatment (B) cystatin C changes in the hyperthyroid group.



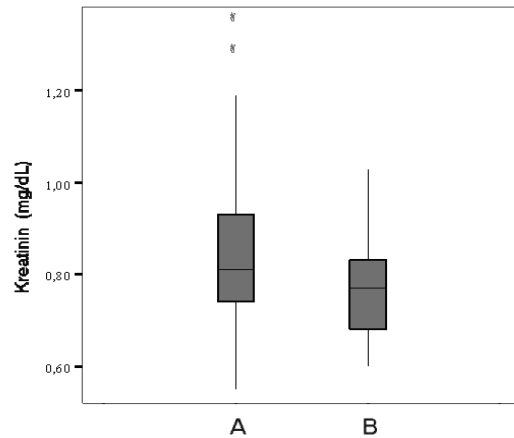
Şekil 3. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesinde (A) ve sonrasında (B) sistatin C düzeylerindeki değişim

Figure 3. Pre (A) and post-treatment (B) cystatin C changes in the hypothyroid group.



Şekil 2. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesinde (A) ve sonrasında (B) kreatinin düzeylerindeki değişim

Figure 2. Pre (A) and post-treatment (B) creatinine changes in the hyperthyroid group.



Şekil 4. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesinde (A) ve sonrasında (B) kreatinin düzeylerindeki değişim

Figure 4. Pre (A) and post-treatment (B) creatinine changes in the hypothyroid group.

Hipotiroidi grubunda ise hipertiroidi grubunda görülenlere zıt değişiklikler gözlenmiştir. Hipotiroidi grubunda; tedavi öncesi serum sistatin C ortalaması, tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra yükselmiştir ($p<0,01$), artma oranı %12'dir. Bu değişim Şekil 3'te gösterilmiştir. Aynı grupta tedavi öncesi serum kreatinin ortalaması tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra düşmüştür ($p<0,01$), azalma oranı %11'dir. Bu değişim de Şekil 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir toplum sağlığı problemidir. Tiroidin en sık görülen hastalığı olan guatrın ülkemizdeki prevalansı, Hatemi ve arkadaşları tarafından 73.757 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada; bütün dereceliler değerlendirildiğinde %30,5; palpasyonla hissedilebilecek büyüklükte olanlar değerlendirildiğinde ise %10 bulunmuştur (13). Son yıllarda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için, kreatininden daha üstün özellikler gösteren sistatin C'nin belirteç olarak kullanımı artmaya başlamıştır. Literatürde tiroid fonksiyon bozukluğunun kreatinin ve sistatin C düzeylerine etkisini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır (2,3). Önemli bir toplum sağlığı problemi olan tiroid hastalıklarında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kreatinin ve sistatin C testlerinin kullanılabilirliğini göstermek amacıyla bu çalışma planlandı.

Capasso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipotiroidili hastalarda GFR ve renal plazma akışının azaldığı ama bu durumun tiroksin tedavisi ile tersine döndürülebildiği gösterilmiştir. Diğer yandan hipertiroidili hastalarda ise bu her iki parametrede belirgin artış olduğu ortaya konmuştur (14).

Jayagopal ve arkadaşları 2003 yılında hipotiroidili ve hipertiroidili hastalardaki sistatin C ve kreatinin düzeylerindeki paradoksal deği-

şiklikleri gösteren literatürdeki ilk çalışmayı yapmışlardır. Yeni tanı almış hipotiroidili 17 hastadaki ve hipertiroidili 19 hastadaki tedavi öncesi ve sonrası kreatinin ve sistatin C değerlerini karşılaştırmışlardır. Tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarındaki kreatinin düzeyini tedavi edilmemiş hipertiroidi hastalarındakinden daha yüksek bulmuşlardır. Hipotiroidili hastalarda başarılı tedavi sonrasında kreatininin ortalama %13 azaldığını, hipertiroidili hastalarda ise başarılı tedavi sonrasında kreatininin ortalama %22 arttığını saptamışlardır. Paradoksal olarak tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarındaki sistatin C düzeyini tedavi edilmemiş hipertiroidi hastalarındakinden daha düşük bulmuşlardır. Hipotiroidili hastalarda başarılı tedavi sonrasında sistatin C düzeyinde ortalama %14 artış olduğunu, hipertiroidili hastalarda ise başarılı tedavi sonrasında sistatin C düzeyinde ortalama %21 azalma olduğunu saptamışlardır (2).

Hollander ve arkadaşları yeni tanı almış 37 hipotiroidi ve 14 hipertiroidi hastasında tedavi öncesinde ve sonra ötiroid duruma geldiklerinde ölçülen sistatin C ve Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanmış GFR düzeylerindeki değişimi incelemişlerdir. Hipotiroidili hastalarda tedavi sonrasında sistatin C düzeylerinin ve hesaplanmış GFR düzeylerinin, başlangıçtaki düzeylere göre arttığını saptamışlardır. Hipertiroidili hastalarda ise tedavi sonrasında sistatin C düzeylerinin ve hesaplanmış GFR düzeylerinin, başlangıçtaki düzeylere göre azaldığını göstermişlerdir (15).

Kreisman ve Hennessey, tiroid kanserini izlemek için yapılacak olan radyoaktif iyot taraması öncesi indüklenen iatrojenik hipotiroidizmli 24 hastada serum kreatinin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Hipotiroidili hastalardaki serum kreatinin düzeylerinde ısrarlı ve reversibl yükselme görüldüğünü hatta bazı vakalardaki kreatinin yükselmesinin anormal düzeyde olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir. Kreatinin düzeylerindeki bu artışın vakaların çoğunda GFR'deki azalmaya bağlı, az bir kısmında ise kreatinin sentezindeki artmaya bağlı olduğunu ileri

sürmüşlerdir. Kreatinin düzeylerindeki yükselmenin tiroksin tedavisi sonrasında geriye döndürülebilir olduğunu saptamışlardır (16).

Manetti ve arkadaşları, tiroid fonksiyonunun serum sistatin C ve kreatinine farklı şekilde etkilerini incelemek için 181 hasta üzerinde bir yıl süren bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında; tedavi edilmemiş non-toksik guatrli 26 kişi, hipertiroidili 58 kişi, non-toksik nodüler guatr için L-tiroksin baskılama tedavisi alan 31 kişi, tiroid kanseri için vücut taraması yapmak amacıyla geri çekilen L-tiroksinin ardından kısa dönem hipotiroidisi olan 35 kişi, kronik otoimmün tiroidit sebebiyle uzun dönem hipotiroidili 11 kişi ve ılımlı hipotiroidli 20 kişi olmak üzere toplamda 181 hasta kaydedilmiştir. 57 adet normal olgu kontrol olarak seçilmiştir. Ortalama serum kreatinin konsantrasyonlarının aşikâr hipotiroidi hastalarında artarken aşikâr hipertiroidili veya subklinik hipertiroidili hastalarda anlamlı miktarda düştüğünü fakat ılımlı hipotiroidi hastalarında artmadığını göstermişlerdir. Tersine, serum sistatin C düzeylerinin kontrol grubuna oranla aşikâr hipertiroid hastalarında önemli ölçüde arttığını ve kısa dönem, uzun dönem ve ılımlı hipotiroidi hastalarında önemli düzeyde azaldığını saptamışlardır. Hipertiroid hastalarında tedavi sonrası ötiroid duruma getirildiklerinde serum sistatin C düzeylerinde anlamlı bir düşme, serum kreatinin düzeylerinde de anlamlı bir yükselme gözlemişlerdir. Bunlara zıt olarak, kısa dönem hipotiroidili hastalarda tedavi sonrası ötiroid duruma geldiklerinde serum kreatinin seviyeleri düşerken serum sistatin C seviyelerinin yükseldiğini belirlemişlerdir (17).

Fricke ve arkadaşları yeni tanı konulmuş 8 hipotiroidi ve 13 hipertiroid hastasında tedavi öncesi ve sonrası sistatin C ve kreatinin düzeylerindeki değişimi izlemişlerdir. Hipotiroidi hastalarında sistatin C düzeylerinin tedavi öncesine göre arttığını, kreatinin düzeylerinin tedavi öncesine göre azaldığını; hipertiroid hastalarında ise sistatin C düzeylerinin tedavi öncesine göre azaldığını, kreatinin düzeylerinin tedavi öncesine göre arttığını göstermişlerdir (18).

Bizim çalışmamızda hipertiroidi tedavisinden sonra sistatin C düzeylerinde ortalama %23 azalma kreatinin düzeylerinde ortalama % 24 artma saptandı. Hipotiroidi tedavisinden sonra ise sistatin C düzeylerinde ortalama %12 artış, kreatinin düzeylerinde ortalama % 11 azalış saptandı. Bizim bulgularımız Jayagopal ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermekteydi. Tiroid fonksiyon bozuklukları serum kreatinin ve sistatin C düzeylerindeki değişimlerle yakından ilişkilidir. Bu çalışmada da literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Hipertiroidizm sistatin C değerlerinin yükselmesine, kreatinin değerlerinin düşmesine neden olmaktadır. Hipotiroidizm ise; sistatin C değerlerinin düşmesine, kreatinin değerlerinin yükselmesine neden olmaktadır. Tiroid fonksiyon bozukluğunun sistatin C ve kreatinin üzerine olan bozucu etkileri tedavi ile ötiroid durum sağlanırsa düzelmektedir. Hipotiroidizmde tübüler kreatinin sekresyonunda azalma ve kreatinin üretiminde artma olasıdır, böylece serum kreatinin düzeyi artmaktadır. Hipertiroidizmde ise bunun tersi bir durum görülür.

GFR belirteci olarak sistatin C kullanımı, tıbbi şartlardan aşikâr olarak etkilenmediği düşünüldüğü için son yıllarda öne çıkmıştır. Ancak bu çalışma ve literatürdeki benzer çalışmalarda tiroid disfonksiyonunun bozucu etki gösterdiği saptanmıştır.

Sistatinler; intrasellüler ve ekstrasellüler protein turnoverını düzenleyen endojen sistein proteaz inhibitörleridir. Sistatin C'nin tüm çekirdekli hücreler tarafından belli oranda üretildiği bilinmektedir. Tiroid fonksiyonu bütün metabolizmayı genel olarak etkilediğinden sistatin C üretimini de etkiler. Tiroid disfonksiyonunda hücre turnoverı ve/veya metabolik hızın değişimine bağlı olarak sistatin C'nin de üretim hızında değişim meydana geldiği düşünülebilir. Bu mekanizma daha çok, proteinlerin metabolik klirens hızındaki bir değişikliğe bağlı gibi görünmektedir. Böylece tiroid hormonları sistatin C üzerine direkt etki göstermektedir. Hipertiroidizm sistatin C üretiminde reversibl bir

artışa, hipotiroidizm ise tersi duruma neden olmaktadır.

Bu sonuçlara göre; böbrek fonksiyon belirteci olarak sistatin C ya da kreatinin kullanıldığında tiroid disfonksiyonunun bozucu etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Tiroid fonksiyon bozukluklarının sistatin C ve kreatinin üzerine olan etkilerinin klinisyen tarafından bilinmesi önemlidir. Bir hastada tiroid hormonlarının durumu bilinmeden kreatinin ya da sistatin C'yi kullanmak klinisyeni yanıltabilir. Bu etki bilinmediği takdirde gereksiz araştırma ve masrafa neden olacaktır.

KAYNAKLAR

1. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2. baskı Güneş Kitabevi 2003;2167-2172.
2. Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism. *Clinical Chemistry*. 2003;49:680-681.
3. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta*. 2003;338 (1-2): 87-90.
4. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48(5):699-707.
5. Lamb EJ, O'Riordan SE, Webb MC, Newman DJ. Serum cystatin C may be a better marker of renal impairment than creatinine. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1674
6. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*. 1998;44(12):2556-2557.
7. Bjarnadottir M, Grubb A and Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J. Clin Lab Invest*. 1995;55:617.
8. Turk V, Turk B, Guncar G, Turk D, Kos J. Lysosomal cathepsins: structure, role in antigen processing and presentation, and cancer. *Advan Enzyme Regul*. 2002;42:285.
9. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine protease inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem*. 1986;261,11282.
10. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*. 1990;268,287.
11. Ekiel I, Abrahamson M. Folding-related dimerization of human cystatin C. *J Biol Chem*. 1996;271(3),1314-1321.
12. Burtis Carl A, Ashwood Edward R. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*, 5. baskıdan çeviri 2005;419-422,191,89,90.
13. Hatemi HH, Urgancıoğlu İ, Gündoğdu AS, Yenici O, Uslu İ, Kaya H. Endemic goiter in Turkey. Abstracts of the 6th Balkan Congress of Endocrinology, Thessaloniki. 28-30 Sept. 1989;p.8.
14. Capasso G, De Tommaso G, Pica A, Anastasio P, Capasso J, Kinne R, De Santo NG. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Miner Electrolyte Metab*. 1999;25(1-2):56-64.
15. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem*. 2003;49(9):1558-9.
16. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 1999;159(1):79-82.
17. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, Lupi I, Pellegrini G, Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(4): 346-9.
18. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*. 2003;63(5):1944-7.

Yazışma adresi:

Arzu Akağaç Etem

Uşak Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya, Uşak

e-posta: arzuetem@yahoo.com
