

# İç Hastalıkları

## Tiroid ve Böbrek

*Ayla SAN\**  
*Mehmet KORUK\**

Tiroid hormonlarının böbrek üzerine direkt etkilerini oksijen tüketiminin stimülasyonu, büyüme ve maturasyona olan etkisi, mineral ve sıvı-elektrolit dağılımına etkileri olarak özetleyebiliriz. Uzun süreli hipotiroidizm böbrek hemodinamisinde ve vücutta su ve tuz tutulmasında önemli değişikliklere sebep olur. Capasso ve ark.'nm 1987'de hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada deneysel oluşturdukları hipotiroidi durumunda böbrek fonksiyonlarında şu değişiklikleri tespit ettiler:

- İdrar akımı ve su alımında artma.
- Effektif renal plazma akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma.
- İdrarın maksimal konsantrasyon ve dilüsyon mekanizmasının bozulması.
- İdrar asidifikasyonunda azalma.
- Proksimal tübülde sıvı ve fosfat reabsorbsiyonunda azalma (1).

Hipotiroidili insanlarda da deney hayvanlarında gözlenen bulgulara benzer birçok böbrek fonksiyon bozuklukları gözlenmiştir. Ayrıca insanlarda miksödemle birlikte glomerüler bazal mebranlarında aşık bir kalınlaşma olur. Tiroid hormonu verildikten sonra' bu anormalliklerin düzeldiği belirtilmiştir (2).

Başka bir çalışmada tiroksin yetersizliğinin genç sıçanlarda böbrek büyümesi ve maturasyonunda gecikmeye sebep olduğu, adult hayvanlarda ise böbrek hacminde azalmayla birlikte olduğu belirtilmiştir. Bütün bu bozukluklar T3 ve T4 verilmesiyle (fizyolojik sınırlarda) düzelmiştir. Uzun süreli hipotiroidik sıçanlarda korteks ve medulladaki

nefron segmentlerindeki ihtiva eden tüm böbrek hacim ve ağırlığında azalma olur. Bu azalış, medulladaki henle kulpunun inen bacağına daha belirgindir. Hipotiroid sıçanlarda unilateral nefrektomiden sonra böbreğin kompensatuar büyümesi ortaya çıkar. Ancak büyüme ötiroidik hayvanlardakinden daha azdır. Bu hayvanlara tiroksin verilmesi hücre sayısında artma yaparak renal kompensatuar büyümeyi artırmıştır. Buna mukabil nefronun farklı kısımlarının hormonal ve kompensatuar stimülusa uniform cevap verip vermediği bilinmiyor (1,2).

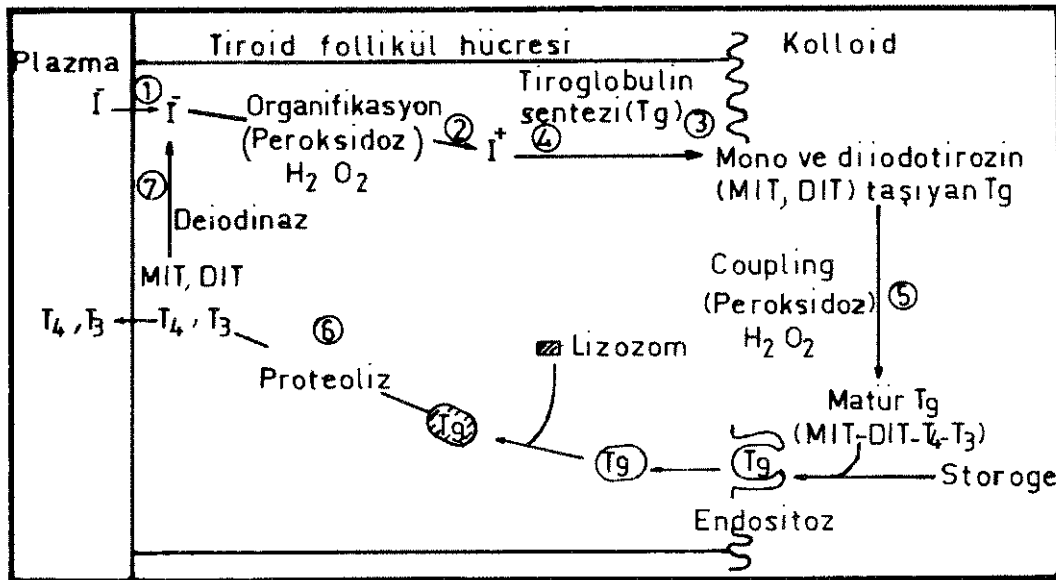
Son yıllarda böbrek hastalıklarında tiroid fonksiyonunda birçok anormallikler tesbit edilmiş olup üremide tiroid hormonlarının plazma düzeylerinde ve biyolojik etkilerindeki değişikliklerle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (3). Söz konusu değişikliklerden bahsetmeden önce kısaca tiroid fizyolojisine değinmekte fayda vardır.

### Tiroid Hormon Fizyolojisi

Tiroid hormon sentezi intratiroidal iyot seviyesi ve hipotalamus, hipofiz ve tiroidi içine alan bir feed-back sistemi ile düzenlenir. Tiroid dışı faktörler tirotropin releasing hormon (TRH), tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve dolaşımdaki tiroid hormon düzeyidir. TRH hipotalamustan salınır ve TSH'nin sentezini ve salımını uyarır. TSH ise adenil siklazı aktive ederek tiroid hormon sentezini ve salımını sırasıyla stimüle eder (4).

Plazmada bulunan iyot tiroid tarafından tutularak hızla element iyot şekline oksitlenir ve tiroglobulin içindeki tirozin amino asitleri ile

\*Atatürk Univ. Tıp Fak. İç Hastalıklardan Nefroloji Bilim Dalı.



Şekil-1:Tiroid hormon sentezinin safhaları (5).

birleştirilir. Bu işleme organifikasyon denir (Şekil-1). İodotirozin moleküllerinin (monoiodotirozin ve diiodotirozin) birleşmesi ile tiroksin (T<sub>4</sub>) ve triiodotirozin (T<sub>3</sub>) oluşur. Bu reaksiyon "Coupling" olarak bilinir. Tiroglobulin folliküler hücrenin apikal kısmında iyodlanır ve kolloide verilir. Normalde T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> havuzda husule gelir. Daha sonra lücre içine alınan tiroglobulinin proteolizi sonucu hücrenin bazal kenarında T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> sekresyonun husule gelir (5).

Tiroid hormonları plazmada serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki şekilde bulunur. Total plazma T<sub>4</sub>'ün (TT<sub>4</sub>) yaklaşık %0,02'si ve total T<sub>3</sub>'ün (TT<sub>3</sub>) %0,32'ü serbest olarak bulunur. Total plazma konsantrasyonu ne lursa olsun tiroid durumunu belirleyen serbest hormon konsantrasyonudur. Tiroksin hormonu kana geçtikten sonra başlıca üç plazma proteinine bağlanır: Tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA) ve albümin. TBG'nin T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub>'e aşın affinitesi vardır. Ancak T<sub>4</sub>'e affinitesi T<sub>3</sub>'den 10-15 misli daha fazladır (5,6).

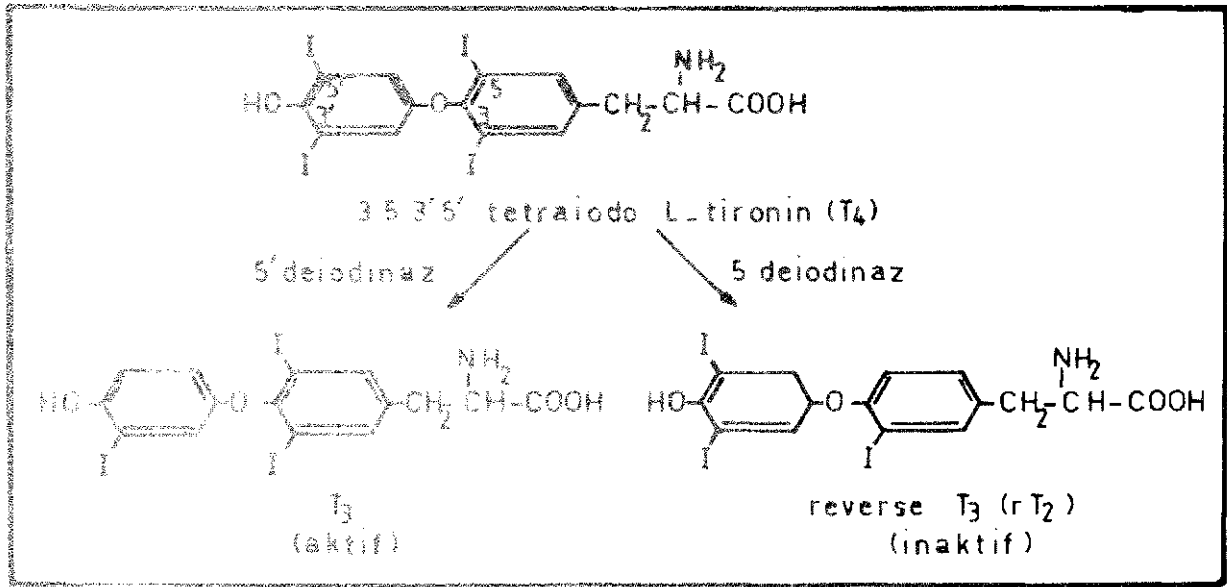
Dolaşan T<sub>4</sub>'ün tamamı tiroid tarafından husule getirilir. Halbuki dolaşan T<sub>3</sub>'ün T<sub>3</sub>'e ekstratiroidal dönüşümü ile husule gelir. İyodotironinlerin deiyodinasyonu tiroid hormonlarının en önemli metabolik transformasyonudur. Tiroidden sekrete edilen T<sub>4</sub> monodeionize enzimlerin aktivitesine (5-deiodinaz ve 5'-deiodinaz)

bağlı olarak ya T<sub>3</sub> yada reverse T<sub>3</sub>'e (r T<sub>3</sub>) metabolize olur (Şekil-2). Karaciğer ve böbrek bu yönden en aktif dokulardır. Bu dönüşüm çok daha yavaş olarak iskelet ve kalp kasları ve beyin de husule gelir (6).

T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>'ün aktif metabolitidir. Buna karşılık rT<sub>3</sub> zayıf metabolik aktiviteye sahiptir. Tiroid hormonu muhtemelen sellüler membranları geçerek intrasellüler membranlara (esas olarak nükleusa) bağlanır ve hücre metabolizmayı artırır. Bu da protein sentezinde ve enzimatik aktivitede artma husule getirir. İn vivo olarak hormon aktivitesinin %90'nından fazlası T<sub>3</sub> vasıtasıyla olur. Bir günde 100 mikrogram tiroksin insan organizmasında degridasyona uğrar. Degridasyona uğrayan hormonun %90'ı idrar ile inorganik iyodür şeklinde atılır. Geriye kalan %10'u değişmemiş hormon şeklinde feçes ile atılır (4,6).

## BÖBREK HASTALIĞINDA TİROİD HORMON METABOLİZMASI

Akut veya kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tiroid hormon metabolizmasındaki değişikliklere sekonder olarak tiroid hormonlarının serum seviyelerinde değişiklikler meydana gelebilir. Hiper ve hipotiroidinin biyokimyasal özellikleri ve kliniği birlikte bulunduğu böbrek hastalığı tarafından maskelenebilir (7).



### Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

KBY'li hastaların endokrin sistemi hormonal kontrol mekanizmalarına değişikliklerine bağlı olarak yada yeni fizyolojik denge için metabolik adaptasyona bağlı olarak birçok bozukluklara maruz kalır. KBY tiroid hormon metabolizması inhibitörlerinin bulunması ve çok sayıda hormonal değişiklikler şeklinde sayılabilir. Ayrıca bu hastaların almış olabileceği ilaçlar ve diyalizde hormon metabolizmasını etkileyebilir (8,10).

Üremili hastalarda tiroid hormonlarının serum konsantrasyonlarında sıklıkla anormallikler gözlenir (Tablo 1). Hastalık ilerledikçe bu bozuklukların daha da kötüleştiği görülmüştür (6,11).

TT<sub>4</sub>, TT<sub>3</sub> ve FT<sub>3</sub> seviyeleri yetmezlik ilerledikçe azalır. Bu azalmanın önemi hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilgilidir. Böbrek ve tiroid dışı bir hastalık olan hastalarda gözlenen yüksek rT<sub>3</sub> değerlerinin aksine KBY'de genellikle normal rT<sub>3</sub> değerleri tesbit edilir. KBY'li olan hastalarda TBG'nin serum konsantrasyonu normal olmasına rağmen tiroid hormonlarının TBG'ye bağlanması azalmıştır. Üremik hastaların serumları birçok biyolojik fonksiyon inhibitörleri ihtiva eder. Keza tiroid hormonu taşıyan taşıyıcı proteinlere karşı inhibitörlerin bulunmasında muhtemeldir. Üremili hastalarda serum TSH değerleri normal TRH'na TSH cevabı ise normal veya cevapsızdır (13,15).

Tablo - 1

### KBY, hipotiroidi ve Hipertiroidide Tiroid Fonksiyon Testlerinde Gözlenen Değişiklikler

Test	KBY	Hipotiroidi	Hipertiroidi
T <sub>4</sub>	N, ↓	↓, N	
T <sub>3</sub>	N, ↓	↓, N	
FT <sub>4</sub>	N	↓, N	
FT <sub>3</sub>	N, ↓	N \ ↓	
rT <sub>3</sub>	N	↑	
RT <sub>3</sub>	N	↑	
Bazal TSH	N	↓	
TRH stimülasyon	N, NR	↓	NR

Normal: Normal    NR: Cevapsız    ↓: Azalmış    ↑: Artmış  
RT<sub>3</sub> U: Resin T<sub>3</sub> uptake    IT<sub>4</sub>: Serbest I<sub>4</sub>    FT<sub>3</sub>: Serbest I<sub>3</sub>

Üremili hastalarda T<sub>3</sub> ile ilgili çalışmalar 14\*ün T<sub>3</sub>'e periferik dönüşümünün bozulmasına sekonder olarak T<sub>4</sub>'ün sentez hızının bariz şekilde azaldığı göstermektedir. T<sub>4</sub> metabolizmasındaki birçok değişikliklerin böbrek yetmezliği olmayan kronik hastalardakine benzediğinden bu değişikliklerin böbrek yetmezliğine özgü metabolik defektlerden ziyade kronik hastalık durumu ile ilgili olması çok muhtemeldir (6,7,10,12).

T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> değişikliklerinin aksine üremide nadiren rT<sub>3</sub> değişikliği husule gelir. Non-renal ve non-tiroidal hastalarda rT<sub>3</sub> genellikle yükselmiştir. Bunun aksine üremide TT<sub>3</sub> miktarı normal, serbest fraksiyonu ise artmıştır. Bu farklılığın sebebi belli

değildir. Ancak r'3 ile ilgili yapılan son çalışmalar-  
da r 3 sentezinin normal olduğu buna mukabil  
r .yün TBG'ye bağlanmasında azalma olduğu,  
serumdan ekstrasvasküler alana r'3 geçişinin arttığı  
ve r 3'ün ekstrasvasküler bağlanmasında artış  
olduğu tespit edilmiştir (10,16).

TT3 ve FTb'ün serum konsantrasyonları  
azalmış olmasına rağmen ürenili hastalar ötiroidik  
görülürler. Bu hastalarda düşük T3 seviyesinin  
hiçbir klinik öneminin olmadığı anlamına gelmez.  
KBY'de düşük serum Ta'ünüü bellide enerji  
koruyucu metabolik adaptasyon etkisi gösteren  
biyolojik bir fonksiyonunun olduğu yönünde  
hipotez ortaya atılmıştır. Periferel dokularda özel-  
likle karaciğerde bu fonksiyonel hipotiroidi  
durumu - protein-kalori alımının sınırlandırıldığı ve  
katabolizmanın arılığı durumlarda protein kaybına  
karşı koruyucu, rol oynar (17-18). Clausen ve ark.  
1989'da yaptıkları bir çalışmada üremik hastaların  
adalelerinde Na-K pompası konsantrasyonunun  
azaldığını ve bu durumda düşük T3 düzeyine ve  
İtişimde potasyum azalmasına sekonder olduğunu  
tesbit etmişlerdir (19).

Hem hemodiyaliz hem de "coritiouoes 11110  
bulatory peritonca! dialysis" (CAPD) hastalarında  
TT4, TT3, r's ve Fliti seviyelerinde önemli azalma  
olduğu ve TSH, FT3, TBCi ve albüminin ise normal  
olduğu tesbit edilmiştir. Yine düzenli hemodiyaliz  
hastalarında tiroidin iyini depolamasının  
değişmediği ve bu hastalarda guatr insidensinin nor-  
mal populasyona göre bir farklılık arz etmediği tes-  
bit edilmiştir (20,22). Koloğlu ve ark. tarafından  
1980 yılında yapılan bir çalışmada düzenli  
hemodiyaliz uygulananlarda TTadle artma

yine bu hastalarda ilk seanstan sonra TTTde  
önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (23). Kronik  
diyaliz hastalarında ekzoftalmi de tanımlanmıştır.  
Fakat bu hastalarda hipertiroidin klinik ve  
laboratuvar bulguları tesbit edilememiştir (24).

Böbrek transplant hastalarında tiroid  
fonksiyonu hakkında mevcut bilgiler az ve  
tartışmalıdır.

### Akut Böbrek Yetmezliği (AİT)

ABY'li hastalarda KBY'dekine benzer tiroid  
fonksiyon testleri anormallikleri gösterir. Bu has-  
talarda IT4 ve Tlydin serum konsantrasyonları  
azalmış, FT4 ve rTj'ün serum seviyeleri normal ve  
serbest rTş değerleri normal olabilir. Bu bulgular  
id ve rTş'ün plazma proteinlerine bağlanmasında  
ti azalma ile uyumludur. Serum TSH kon-  
santrasyonları normaldir. Oligürik faz esnasında  
TRJ-Pa TSH cevabı azalmıştır. Bu değişiklikler  
ABY'i başladıktan sonra birkaç günde ortaya  
çıkarak TT4 ve TT3 değerleri diürez başladıktan  
sonra yaklaşık bir haftada normal değerlere döner  
(5,7).

### Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendromda tiroid hormon metabo-  
lizmasındaki bazı değişikliklerle birlikte bulunur.  
Bu değişikliklere muhtemelen TBG'ye bağlan-  
madaki değişiklikler sebep olur. TTj'ün azalması  
T3 sentezinin azalmasının bir sonucu olabilir.  
Ancak glomerüler tıltrasyon hızı bozulmamış  
nefrotik sendromlu hastalarda Tş sentezi  
araştırılmaksızın kesin bir cevap vermek mümkün  
değildir (25).

## KAYNAKLAR

1. Capasso G, Santo N.G, Kinne R: Thyroid hormones and renal transporeCeiuler and biochemical aspects. *Kidney Int.* 32:443-450, 1987.
2. Bradley S.Ii, Stephan İŞ Coelho J.F, Reville P; The thyroid and the kidney. *Kidney Int.* 6:346-365, 1974.
3. Katala COS, Richard R.P. Carlo C, Eras! I, Gianni A, Santy Is Francesso N, Giovabattisla C, Giuseppe C, Giuliana L, Vito A.L, Carmelo O: Thyroid function id children. *Kidney Int.* 28:166-169, 1985.
4. Urgancıoğlu I, Halemi H: Tiroid hormon sentezive fizj'Olojisi. *Endokrinoloji. Dergah Tıp Yayınları* 2. Baskı 57-61, 1983.
5. Larson P.R: Thyroid Physiology. *Cecil Textbook of Medicine*, 17 in edition, WB Saunders Co. 1277-1278,1985.
6. Cutler R.E, Pettis XL: Thyroid function in Renal disease. *Dialysis Transplantation.* 16:56\*1-573,1987.
7. Kaptein E.M: Thyroid Function in Benal Failure. *Cemtr. Nephrol.* 50;«esar2, 1986.
8. Paniagus It, Arreola F, Perez À, Jttiico E, Villalpando S, Exaire E: Serum Thyroid Hormones in Suceesfol Renal Graft Recipient Dialysis Transplantation x16:255-258, 1986.

9. Parshad O, Melville M.D, Shah D, William W: Thyroid Gonad Relationship in Chronic Renal Failure. W.I. Med. J. 35:301-305,1986.
10. Kaptein E.M, Feinstein E.I, Nicoloff J.T, Massary S.G.: Alterations of serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in chronic renal failure: Role of nutritional status, chronic illness, uremia and hemodialysis. Kidney Int. 24:180-186, 1983.
11. Hamburger J, Crosnier J, Grinfeld J.P: Thyroid function. Nephrology, John Wiley and sons, p. 322-323,1979.
12. Trbojevic B, Stojiminovic B, Dimitrijevic Z, Hasanagic HrThyroid Function in End-stage Renal Disease. Nephrology Dialysis Transplantation 1:127, 1986.
13. Wasse J.J, Uckingham B.A, Kershar A.J, Malekzadeh M.H, Pennisi A.J, Fine R.N: Thyroid Function in children with chronic renal failure. Nephron 19:236-244, 1977.
14. Chan J.C, Hung W: Hemodialysis and thyroid function in children, j. Dial. 2:387-392, 1978.
15. De Santo N.G, Fine R.N, Carella C, Leumann E, Fine S, Nuzzi F, Capasso G, Capodicasa G, Lama G: "ITiyroid Function in uremic children. KidneyTnt. 17:166-1690, 1985.
16. Kaptein E M, Feinstein H.I, Nicoloff J.T, Massry S.G: Serum Reverse Triiodothyronine and Thyroxine Kinetics in Patients with Chronic Renal Failure. J. Clinical Endocrinology and Metabolism. 57:187-189, 1983.
17. Lim V.S, Flanigon M.J, Zavala D.C, Freeman R.M: Protective adaptation of low serum triiodothyronine in patients with chronic renal failure. Kidney Int. 28:541-549,
18. Verger M.F, Verger C, Hatt-Magnien D, Perrone F: Relationship between 'ITiyroid Hormones and Nutrition in Chronic Renal Failure. Nephron 45:211-215, 1987.
19. Clausen T, Everts M.E: Regulation of the Na, K pump in skeletal muscle. Kidney Int. 35:1-13,1989..
20. Kerr D.J, Singh V.K, Tsakiris D, Mc Connell K.N, Junor B.J.R, Alexander W.D:Serum and Peritoneal Dialysate Thyroid Hormone Levels in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Nephron 43:164-168, 1986.
21. Pagliacci M.C, Pelicci G, Grignani F, Giammartino C, Fedeli I, Carobi C, Buoncristiani U, Niceletti I: Thyroid Function in Patients Undersgoing Maintenance Dialysis: Characterization of the "Low-T4 Syndrome" in Subject on Regularly Hemodialysis and Continuous Amblatory Peritoneal Dialysis. Nephron 46:225-230, 1987.
22. Sennesael J.J, Verbeelen D.L, Jonckheer M.H: Thyroid Dysfunction in Patients on Regularly Hemodialysis: Evaluation of the Stable Intrathyroidal Iodine Poll, Incidence of Goiter and Free Thyroide Hormone Concentration. Nephron 41:141-145, 1985.
23. Koloğlu S, Ertuğ A.E, Küloğlu L.B, Aral Y, Erbay B, Yakupoğlu G: Böbrek yetmezlikli ve düzenli hemodiyaliz uygulanan olgularda endokrin fonksiyonlardaki alterasyonlar (Abstract) I. Ulusal Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi özet Kitabı, p.42, 1980.
24. Knöchel J.P.: Thyroid Function in uremia. Replacement of renal function by dialysis. Secon impression, Martinus Nijhoff Publisher, p. 549, 1979.
25. Vernier R.I.:Primary (Idiopathic) Nephrotic Syndrome. Pediatric Nephrology, Second edition. Williams and Wilkins. p. 449, 1986.