

Endokrinoloji ve Nefroloji

Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Endokrin Hastalıkların Böbrek İşlevlerine Etkisi

Endokrin hastalıklar böbrek işlevlerini değişik mekanizmalarla etkileyebilir. Hormon eksikliği veya fazlalığı tubüler transportu doğrudan etkileyebilir. Ayrıca, endokrin değişikliklerin dolaşımında yarattığı farklılıklar renal hemodinamiği ve sodyum transportunu etkileyebilir. Birçok değişiklik klinik olarak belirgin değildir; ama bazıları hayatı tehdit edebilir; bazıları da tanısız değer taşır.

Böbrek hastalıkları endokrin değişikliklere neden olurken, endokrin hastalıklar da böbrek işlevlerini değişik mekanizmalarla etkileyebilir. Hormon eksikliği veya fazlalığı tubüler transportu doğrudan etkileyebilir. Ayrıca, endokrin değişikliklerin dolaşımında yarattığı farklılıklar renal hemodinamiği ve sodyum transportunu etkileyebilir. Birçok değişiklik klinik olarak belirgin değildir; ama bazıları hayatı tehdit edebilir; bazıları da tanısız değer taşır.

Hipofiz Hastalıkları

Renal işlevlerin birçok yönü ön ve arka hipofiz hormonları, özellikle de vazopressin tarafından kontrol edilirler. Ön hipofizin iki hastalığı böbrek işlevlerini etkileyebilir: gigantizm-akromegali ve hipopituitarizm.

Gigantizm

Genel viseromegalinin bir parçası olarak böbreklerde hipertrofi görülür. Glomerüller genişler ve bütün tubüler boyutlar büyür. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) %20 ve renal kan akımı %50 oranında artar. Hastalarda su ve tuz retansiyonu görülür ve plazma hacmi genişler. Bu durum hızlanan doku büyümesi ve artan perfüzyon gereksinimi ile uyumludur. Mekanizması kesin bilinmeyen bu durum büyüme hormonu (BH) ile ilgili değildir. Hipertansiyon hastaların %30-50'sinde görülür. Hipervoleminin katkısı olmakla birlikte renin-angiotensin-aldosteron sisteminin rolü bilinmemektedir. Gigantizmde renin ve aldosteron düzeyleri normaldir (1,2).

Gigantizmde görülen en sık elektrolit bozukluğu hiperfosfatemidir. Hiperfosfatemide, GFR ve paratiroid hormonundan (PTH) bağımsız olarak tubüler fosfat rezorpsiyonunun artmasına bağlıdır. Bu etkinin insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile ilgili olduğu düşünülmektedir (3).

Gigantizmde hiperkalsiüri de görülebilir ve nefrokalsinozis ile birlikte olabilir. Serum kalsiyum düzeyi genellikle normaldir, ancak hasaların %15'inde hiperkalsemi görülebilir. Hiperkalsemi, bazı hastalarda endojen kalsitriol yapımındaki artış nedeniyle olabilir; ama aynı zamanda multipl endokrin neoplazi tip I'in bir parçası olarak primer hiperparatiroidizme bağlı da olabilir (4).

Hipopituitarizm

Panhipopituitarizm görülen bütün hastalarda böbreklerden su atılımı ile ilgili bir sorun vardır. Hiponatremi genellikle hafiftir; ama sıklığı %50 kadar olabilir. Birlikte görülen hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi renal su fizyolojisini etkilemekle birlikte böbrek sorunları genellikle glukokortikoid yetersizliğinden kaynaklanır. Nadiren hiponatremi ağırdır ve hastanın başvuru yakınması buna bağlı olabilir. Bu durumun aldosteron yetersizliği değil, fakat glukokortikoid yetersizliğine bağlı uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromuna ikincil olduğu düşünülmektedir. Hipotalamusta ADH kortikotropin salgılatan hormonla (CRH) birlikte salgılanır ve kortizol yetersizliği sonucunda CRH ile birlikte ADH mRNA'sının da arttığı gösterilmiştir (5).

Tiroid Hastalıkları

Hipertiroidizm renal su ve elektrolit dengesini etkilemekle birlikte, nadiren klinikte önemli böbrek işlev bozukluğuna neden olur. Renal vazodilatasyon nedeniyle renal kan akımı ve GFR artar. Serum sodyum konsantrasyonu genellikle normaldir; ancak azami idrar konsantrasyon yeteneği hafif azalmıştır. Bu durum, serbest su klerensinin artması nedeniyle medüller tonisitenin yıkanmasına bağlıdır. Özellikle, hiperglisemi ve hiperkalsemi görülen hastalarda hafif poliüri görülebilir. Tirotoksikoz tablosunda ise ağır dehidratasyon ve hipernatremi gelişebilir. Hafif proteinüri sıklıkla (6).

Serum potasyum düzeyi genellikle normal olmakla birlikte, toplam potasyum miktarı yağsız vücut kitlesindeki kayıplar nedeniyle azalmıştır. Hipertiroidizmin tedavisi ile vücut ağırlığı ve toplam vücut potasyumu normale döner. Bazı hastalarda, hipokaleminin arttığı dönemlerde periyodik paralizi gelişebilir. Hipertiroidizmin tedavisi ve beta blokerlerle kas işlevleri düzelir (7).

Hipertiroidizmin neden olduğu periyodik paralizinin mekanizması açık değildir. Sodyum-potasyum ATPaz aktivitesinin artması ve bu nedenle potasyumun hücre içine taşınması suçlanmaktadır. Hipertiroidizmin, epinefrin ve insülinin hipokalemik etkilerine duyarlılığı artırdığı da düşünülmektedir (7).

Hiperkalsemi, tiroid hormonlarının doğrudan kemik rezorpsiyonunu artırmasına bağlı olabilir; fakat osteoporoz nadirdir. Total kalsiyum hastaların %10-20'sinde, iyonize kalsiyum ise %50'sinde yükselir. Genellikle asemptomatiktir; fakat yüksek kalsiyum düzeylerine ulaşırsa poliüri ve polidipsi görülebilir. Hasta ötiroid olunca, hiperkalsemi de düzelir. Beta blokerler hiperkalseminin kontrolünde da yararlıdır. Hiperkalsemi devam ederse, eşlik eden hiperparatiroidizm düşünülmeli ve PTH düzeyi ölçülmelidir. Hipertiroidizmde hiperkalsiüri sıkıdır; çünkü kemik rezorpsiyonu ve GFR'nin artmasının yanısıra hiperkalsemiye bağlı olarak PTH baskılanmıştır. Nadiren nefrokalsinozis ve nefrolitiazis gelişebilir. Distal renal tübüler asidoz görülebilir. Otoimmün tiroid hastalığı immunolojik renal hasara neden olarak asidifikasyon kusuru yaratabilir. Sıklıkla serum fosfat düzeyi yükselmiştir; çünkü PTH baskılanmıştır ve tiroid hormonları doğrudan tübüler fosfat rezorpsiyonunu artırır. Ayrıca, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri, Henle kulpundaki magnezyum transportunu etkileyerek magnezyum itrahını artırabilir ve hafif hipomagnezemi gelişebilir (8).

Hipotiroidizm böbreklerde bazı yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olabilir. Glomerüller ve tübüler bazal membranda kalınlaşma görülebilir. Mukopolisakaridlerden zengin maddeler, glomerüller, tübüller, renal kan damarları, glomerüler mezangium ve renal interstisyumda birikirler. Hücrelerde vakuolizasyon ve PAS (periyodik asid-Schiff) pozitif damlacık inklüzyonları görülebilir. Bu değişiklikler tiroid işlevlerinin düzelmesinden sonra normale döner. Hafif proteinüri sıkıdır; ama nefrotik sendrom nadirdir. Nefrotik sendrom etiolojisinde Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen otoimmün glomerulonefrit olduğu düşünülmektedir (9).

Miksödemde renal kan akımı ve GFR normalin %25-40 altındadır. Bu değişiklikler, renal hemodinaminin yavaşlamasına ve renal vazokonstriksiyona bağlıdır. Ayrıca kardiyak debinin azalması ve yapısal değişiklikler katkıda bulunabilir (9).

Tübüler reabsorpsiyon ve sekresyon işlevleri genel olarak azalmıştır. Böbrek işlevlerindeki en önemli değişiklik hafif hiponatremidir ve renal dilüsyon kapasitesinin azalmasına bağlı su retansiyonudur. Bu durum hastaların %20'sinde görülebilmektedir. Açıklanamayan hiponatremide tiroid işlevleri de kontrol edilmelidir. Miksödem komasında ağır hiponatremi görülebilir. Su retansiyonunun en önemli nedeni ADH'un baskılanmamasıdır. Dolaşımdaki kan hacminin hafif azalmasının da rolü olmakla birlikte, glukokortikoid eksikliğinde olduğu gibi, ADH'nin hipozmolaliteye duyarlılığı da azalmıştır. ADH'nin daha düşük serum ozmolalitesinde baskılanması 'reset-osmostat' olarak tanımlanmaktadır. Renal kan akımı ve GFR'nin azalması sonucunda su ve elektrolitlerin proksimal tübüllerden emiliminin artması ve distal tübüllere daha az miktarda suyun ulaşması, dilüsyon kusuruna katkıda bulunmaktadır. Diabetes insipidus ve hipotiroidizmin birlikte olduğu durumlarda, serbest su klerensinin azalmış olması bir avantajdır. Hi-

potiroidizmin tedavisi ile diabetes insipidus aşikar hale gelebilir (9).

Miksödemde, su ve tuzun vücut kompartmanları arasındaki dağılımı değişmiştir. Total vücut sodyumu artmışken dolaşımdaki kan hacmi genellikle düşüktür. Bu durum, kısmen sodyumun interstisyel mukopolisakaridlere bağlanması ile ilgilidir. Total potasyum normal veya azalmış; fakat serum potasyum düzeyi normaldir. Sodyum ve potasyumun renal tübüler transportu genellikle normaldir. Asid-baz regülasyonu da genellikle korunmuştur. Serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normaldir; hafif hiperkalsemi görülebilmektedir (8).

Paratiroid Hastalıkları

Çocukluk çağında primer hiperparatiroidizm nadirdir. Renal değişiklikler hiperkalseminin derecesi ve süresine bağlıdır. Renal fosfat kaybı, hipofosfatemi ve PTH uyarısı ile 1-hidroksilasyonun artması ve PTH'nin doğrudan etkisi sonucunda renal değişiklikler görülür. Bunlar, GFR'de azalma, idrar konsantrasyon kapasitesinde azalma, fosfatüri, hiperkalsiüri, nefrolitiazis, nefrokalsinozis, obstrüktif üropati, distal renal tübüler asidoz, hiperkloremik asidoz ve hipertansiyondur. Böbrek taşları genellikle kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat yapısındadır. Henle kulpunda magnezyumun geri emilimi PTH tarafından uyarılmakta hiperkalsemi tarafından ise baskılanmaktadır. Bu nedenle serum magnezyum düzeyi normal, azalmış veya artmış olabilir (10).

Hipoparatiroidizmde ise hipokalsemi, hiperfosfatemi, magnezyum itrahının artması ve insülin salgısının azalması nedeniyle glukozüri beklenen renal değişikliklerdir. D vitamini tedavisi ile serum kalsiyum düzeyi yükseltirken PTH yetersizliği nedeniyle kalsiyumun tübüle geri emilimi olmadığı için hiperkalsiüri gelişebilir. Bu durumda tedaviye tiazidler eklenebilir (10).

Adrenal Korteks Hastalıkları

Primer hiperaldosteronizm genellikle aldosteron salgılayan bir adenoma veya zona glomerulozanın bilateral hiperplazisine bağlıdır. Belirleyici özellikleri ödem olmaksızın sodyum retansiyonu, idrarda potasyum ve asid kaybı ve hipokalemik metabolik alkalozdur. Klinikte, hafif veya orta derecede hipertansiyon, kas zayıflığı ve bazan intermitan paralizi, parestezi ve hipokalemik alkaloz ikincil tetani belirti ve bulguları görülür. Süregen hacim genişlemesi osmostatın eşik değerini yukarı iterek ADH sekresyonunun daha yüksek ozmolalite ile uyarılmasını sağlar. Bu nedenle, bu hastalarda genellikle hafif hipernatremi görülür (144-147 mEq/L). Ağır hipokalemi nefrojenik diabetes insipidusa neden olabilir ve hipernatremi ile birlikte poliüri ve polidipsi görülebilir (11).

Hipoaldosteronizm ise heterojen bir grup patolojiye ikincil gelişebilir (Tablo 1). Bazıları böbrekten kaynaklanan bu patolojilerin böbrek üzerindeki sonuçları ise kronik hiperkalemi ve metabolik asidozdu. Hidrojen atılımı bozulmuş olmakla birlikte diğer distal renal tübüler asidozlardan farklı olarak idrarın azami asidifikasyon kapasitesi korunmuştur (12). Yenidoğan-

da serpilme geriliği, hiponatremi ve hiperkalemi tablosu ile kendini gösteren konjenital hipoaldosteronizm, kortikosteron metil oksidaz eksikliğine bağlı olabilir (13).

Cushing sendromu

Glukokortikoidlerin mineralokortikoid etkileri sınırlı olmakla birlikte, çok yüksek konsantrasyonlarda önemli elektrolit bozukluklarına neden olabilir. Sodyum geri emilimi ve potasyum ile hidrojen atılımındaki artış, hacim genişlemesi, hipertansiyon ve hipokalemi alkalozu neden olur. Ayrıca glukokortikoidlerin katabolik etkisi total vücut potasyumunun kaybına ve proksimal kas güçsüzlüğüne neden olabilir (14).

Glukokortikoidlerin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve nefrolitiazise neden olabilir. Bazı hastalarda, glukokortikoidlerin çok yüksek konsantrasyonlara çıkması sonucunda renal tubüler tip 1 (mineralokortikoid) reseptörlerin uyarılması ile diyastolik hipertansiyon gelişebilir (14).

Primer adrenokortikal yetersizlik

Adrenal korteks hormonlarının yetersizliğinde ağır elektrolit ve böbrek işlev bozuklukları görülebilir. Mineralokortikoid yetersizliği idrarda sodyum kaybı, potasyum ve hidrojen tutulumu sonucunda hücre dışı sıvı kontraksiyonu, hiperkalemi ve metabolik asidoz gelişir. Glukokortikoid yetersizliği, renal kan akımı ve GFR'de azalmaya, hipovolemi ile birlikte böbrek yetersizliğine neden olabilir. Stres durumlarında kan basıncı ve kardiyak debideki azalmayla birlikte ağır böbrek yetersizliği ortaya çıkabilir. Hipotansiyon, aldosteron yetersizliğinden kaynaklanan hipovolemiye bağlıdır (15).

Tablo 1. İzole hipoaldosteronizm sendromları

Hiporeninemi hipoaldosteronizm
Renal tubulointerstisyel hastalık
Diabetes mellitus
Nefrosklerozis
İlaçlar (nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, siklosporin gibi).
Hiporeninemi olmaksızın hipoaldosteronizm
Aldosteron yapımındaki enzim eksiklikleri
Uzun süreli heparin tedavisi
Angiotensin 'converting' enzim inhibitörleri
HIV enfeksiyonu
Mineralokortikoidlere direnç
Psödohipoaldosteronizm
Tuz kaybettiren nefropatiler
Obstrüktif üropati
Böbrek transplantasyonu
Orak hücreli anemi
Sistemik lupus eritematozus

Adrenal korteks yetersizliği olan hastaların %85-90'ında hiponatremi vardır. Su atılımındaki azalma hem glukokortikoid, hem de mineralokortikoid yetersizliğine bağlıdır. Ayrıca, kortizol eksikliğinde yükselen hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), yalnız adrenokortikotropik hormon (ACTH) değil, aynı zamanda ADH sekresyonunu da uyarak hiponatremiye katkıda bulunur. ADH sekresyonunu uyaran bir diğer mekanizma da mineralokortikoid yetersizliğinden kaynaklanan hipovolemidir. Glukokortikoid tedavisi hiponatremiyi kısmen düzeltse de, hücre dışı sıvının yüksek sodyum içeren diyet ve mineralokortikoid tedavisi ile değiştirilmesi gerekir (15).

Kaynaklar

1. Agus ZS, Goldfarb S. Renal function in adrenal and pituitary disease. In: Suki WN, Eknoyan G, eds. The kidney in systemic disease. New York: John Wiley and sons.1981: 455-89.
2. Hoogenberg K, ter Wee PNI, Lieverse AG, et al. Insulin-like growth factor-1 and altered hemodynamics in growth hormone deficiency, acromegaly, and type 1 diabetes mellitus. Transplant Proc 1994; 26:505-7.
3. Quigley R, Baum M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1 on rabbit proximal convoluted tubule transport. J Clin Invest 1991; 88:368-74.
4. Eskildsen PC, Lund B, Sorensen. Acromegaly and vitamin D metabolism: effect of bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab 1979; 49:484-6.
5. Lam KS, Kung AW, Young RT. Post irradiation hypopituitarism presenting as severe hyponatremia. Am J Med 1992; 92:219-21.
6. Ford HC, Lim WC, Chisnall WN, Pearce JM. Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion, and electrolytes. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 30:293-301.
7. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, et al. Throtoxic periodic paralysis in a Chinese population. QJ Med 1996; 89:463-8.
8. Adams PH, Jowsey J, Kelly PJ, et al. Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man. QJ Med 1967; 36:1-9.
9. Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. Am J Med 1978; 64:613-21.
10. Kurokawa K. Calcium regulating hormones and the kidney. Kidney Int.1987; 32:760-1.
11. White PC. Disorders of aldosteron biosynthesis and action. N Engl J Med 1994; 331:250-8.
12. DuBose TD Jr, Good DW. Chronic hyperkalemia impairs ammonia transport and accumulation in the inner medulla of the rat. J Clin Invest 1992; 90:1443-9.
13. Peter M, Nikischin W, Heinz-Eriau P, et al. Homozygous deletion of arginine-173 in the CYP11B2 gene in a girl with congenital hypoaldosteronism. Corticosterone methyloxidase deficiency type II. Horm res 1998; 50:222-5.
14. Higgins JT Jr, Mulrow PJ. Fluid and electrolyte disorders of endocrine diseases. In: Maxwell MH, Kleeman CR, eds. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. New York: McGraw Hill, 1980: 1291-312.
15. Kelepouris E, Agus ZS. Effects of endocrine disease on the kidney. In: Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001: 1902-8.