

NEFROTİK SENDROMUN UZAMIŞ KORTİKOTERAPİSİNDE TİROİD FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeki Erdoğan - Dr. Nevin Bozbora - Dr. Berşan Aytaç (*)

Giriş :

Nefrotik sendrom; çeşitli klinik ve patolojik belirtileri bulunan, prognozu ve terapötik ajanlara cevabı değişik olan bir lipido-protein bozukluğudur.

Ödem, massif proteinüri (günde 0,1 gr/kgr. veya daha fazla) hipotalbunemi, alfa 2 globulinde artma (% 15 den fazla), hiper lipide-mi (% 1 gr. dan fazla) ile karakterize kronik bir hastalıktır. Bazı sekonder nefrotik sendromlarda hiperlipidemi bulunmadığı gibi esas teşhis renal biyopsi ve immunolojik yolla konur.

Nefrotik sendromlu çocukların kortikosteroidlerle uzun süre tedavisi esnasında, ısrarlı guatr vakalarına rastlanılmaktadır. İdiopatik olsun, ikincil olsun nefrotik sendromun seyrinde tiroid bezinin fonksiyonunun incelenmesi yeni bir sorun değildir. Epstein, nefropatinin patogenizinde tiroid fizyopatolojisine özel bir önem vermiş ve 1924 te nefrozdatefrozda ortaya çıkan artmış protein kullanılmasına ilişkin olarak tiroid ekstrelerinin yararlılığına değinmiştir.

Birçok yazarlar tarafından müştereken kabul edilen sonuca göre, nefrotik sendromda tiroidin başlıca etkisi, hastalığın akut fazını karakterize eden protein kaybıdır. Bu massif protein kaybı, albuminin büyük bir kısmıyla nakledilen tüm plazma maddelerinin eliminasyonuna yol açar. Böylece, klinik tablosu normal olan, hipotiroidizime benzer bir durum ortaya çıkar. Biokimyasal görüşler ile klinik görüşler arasında tezat vardır (Bazal metabolizma ve PBI azalmış, kolesterollemi artmıştır).

Tiroid hiperfonksiyonu, proteinüri ile birlikte olan hormon kaybını önlemek için gösterilen bir çaba olarak kabul edilebilir. Bu durum aşağıdaki araştırmacılar tarafından kromatografik ve otoradyokromatografik incelemelerle gösterilmiştir: Decart ve Riggs, 1952; Rasmusse nve Rapp, 1956; Ferrini ve arkadaşları, 1957; Ronin, 1958;

(*) Şişli Çocuk Hastanesi, III. Çocuk Kliniği.

Bernheim ve arkadaşları, 1960; Neimann ve arkadaşları, 1961; Ferante ve Ferlin, 1966. (5, 8, 9)

Nefrotik sendromlu kişilerin idrarlarında da tiroksin ve az miktarda diiodo ve triiodotironin'e rastlanmıştır (Rasmussen ve Rapp).

Normal tiroidli kişilere kortikosteroidlerin verilmesi, dokularda abartılmış hormon degradasyonu ile birlikte idrarda artmış iyod eliminasyonunu uyarır.

Normal olarak tiroid hormonunu taşıyan proteinlerin uğradığı değişiklikler üzerine yöneltilmiş araştırmalardan çıkarılan neticelere göre; akut proteinüri fazında idrarda kaybedilen tiroksinin, normal olarak spesifik plazma proteinlerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Fakat nefrotik sendromlu kişilerde, tiroksin ile spesifik protein arasındaki karşılıklı bağlanma yeteneği, gerek bu proteinin (TBG) ve gerekse albuminin azalması sebebiyle düşmüştür. Tiroid hormonunun büyük bir kısmında bulunan bir interalfa globulin olan TBG, nefrozda alfa ve beta lipoproteinden daha kolaylıkla renal filtratı aşar. Bundan başka, tiroksin nefrotik kişinin plazmasında rastlanmayan bir albumin üzerine de (TBPA) fikse olur. Öte yandan, kortikosteroidlerin tiroksin taşıyan protein konsantrasyonu üzerine, TBG'nin azalması ve TBPA'nın artması yoluyla etki yaptığı belirtilmiştir. (Oppenheimer ve arkadaşları, 1960).

Netice olarak, nefrotik kişilerde, tiroid'in fonksiyonel bozukluğunu uyaran iki koşul saptanmıştır: 1 — Esas hastalığın kompleks metabolik bozukluğu, 2 — Uzun süreli kortikoterapi.

Materyal ve Metod :

Materyalimizi 1974 - 1975 senelerinde, değişik zamanlarda 1. Çocuk Dahiliye Kliniğimize yatan klinik ve laboratuvar bulguları ile «nefrotik sendrom» olarak kabul edilen ve tiroid bezinin aşıkâr olarak büyümüş olduğunu saptadığımız üç çocuk teşkil etti. Bunlar 7 - 9 - 10 yaşlarında üç erkek çocuktur. İki kişi daha önce hastanede yatırılarak tedavi edilmişler ve halen idame dozunda kortikosteroid alıyorlardı; fakat şikâyetlerinin tekrarlanması nedeniyle Kliniğimize müracaat etmişlerdi. Bir tanesi akut fazda Kliniğimize müracaat etmiş ve tam bir kortikosteroid tedavisine tâbi tutulmuştu.

Bütün hastalarda BM, total protein, total lipid, kolesterol, proteinüri ve PBI tayin edilerek tiroid fonksiyonu incelendi. Sadece 1 vak'ada iyod uptake yaptırılabilirdi.

BM, Hastanemiz Dahiliye Kliniğinde, PBI ve iyod uptake Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tedavi Kliniğinde yaptırıldı.

I. Vak'a :

A.S. 9 yaşında, E.Ç., Memleketi: Adapazarı.

Daha önce bir hastanede 2 ay süreyle yatarak tedavi edilmiş, toplam 8 ay kortikosteroid almış, son 2 aydır ilacı bırakmış ve kontrollerine gitmemiş (8 aylık süre içinde ilacını muntazam aldığından emin olamadık).

Bize müracaat ettiğinde yaygın ödem ve tiroid guddesinde belirli büyüme mevcuttu.

Proteinüri	:	% 14 gr.
Total protein	:	% 3,7 gr.
Total Lipid	:	% 2560 mgr.
Kolesterol	:	% 525 mgr.
BM	:	— 6
PBI	:	% 2 ugr.

II. Vak'a :

T.K. 3 yaşında, E.Ç., Memleketi: İstanbul.

Daha önce kliniğimizde 1 ay yatarak tedavi görmüş, kontrole gelen bir çocuktü ve toplam 4 aydan beri kortekosteroid alıyordu. Tiroid guddesi belirli bir şekilde büyümüştü. Ödemleri hafifti.

Proteinüri	:	% 2 gr.
Total protein	:	% 5,65 gr.
Total lipid	:	% 2350 mgr.
Kolesteral	:	% 360 mgr.
BM	:	— 8
PBI	:	% 3 ugr.

III. Vak'a :

S.A. 10 yaşında, E.Ç., Memleketi: Tekirdağ.

Kliniğimize ilk olarak müracaat ediyordu. Şikâyetleri yaklaşık olarak 3 ay önce başlamış, memleketinde değişik teşhislerle tedavi edilmişti (kortikosteroid kullanılmamış). Kliniğimize müracaat ettiğinde yaygın ödem mevcuttu. Klinik ve Laboratuar bulgularıyla nefrotik sendrom teşhisi konularak kortikosteroid tedavisine başlandı. Tedavinin takriben 7. haftasında tiroid guddesinde çok az bir büyüme olduğu dikkatimizi çekti. Bu devrede yaptığımız incelemelerde şu nenceleri elde ettik:

Proteinüri	:	% 4 gr.
Total protein	:	% 4,2 gr.
Total lipid	:	% 1800 mgr.
Kolesterol	:	% 260 mgr.
BM	:	+ 5
PBI	:	% 4 ugr.
İod uptake	:	% 21 - 56 - 68

Netice ve Tartışma :

Hastalarımızda ortaya çıkan verilerin değerlendirilmesiyle şu sonuca ulaştık:

Yüksek kortizon dozlarıyla uzun süre tedavi edilen hastalarda, massif proteinüri ile beraber tiroid hormonunun idrarla atılışının artmasının, kanda PBI konsentrasyonunun azalmasına yol açtığını ve dolayısıyla organizmanın hormon ihtiyacını kompanse edebilmek için tiroid aktivitesinde bir artma olduğunu ve neticede tiroid bezinin büyüdüğünü kabul ediyoruz. Yalnız 3. vak'amızda yaptırabildiğimiz İod uptake'de tiroidin hiperfonksiyonunu göstermektedir.

Üç faktörün kombinasyonu (akutluk, yüksek doz steroidle tedavi, uzun süren uygulama zamanı) tiroid dokusunun kompensatuar yeteneği üzerine etkili bir uyaran olmuştur. Ayrıca nefrozlu hastalarda aktif kas kütesinin azalması da bazal metabolizma hızının düşmesinin önemli bir nedenidir.

Yaptığımız araştırmalarla elde ettiğimiz sonuçlar, klinik önemleri ve çıkarılabilecek pratik ve terapötik neticeler bakımından bir tartışmayı gerektirir. Bizim sadece 3 vak'a üzerinde yapabildiğimiz incelemeler R. Genova, E. Boerner ve F. Ballini'nin elde ettiği neticelere uymaktadır. (4, 5)

Nefrotik sendromlu hastaların tedavisinde kortikosteroidlerin etkisi bilinmektedir. Üç vak'amızda da kortikosteroid verilmesiyle proteinüri'nin normalleşmeye doğru gitmesi, kompensatuar tiroid hiperfonksiyonunu başlatmış ve tiroid bezi büyümüştür.

PBI'nın düşük plazma seviyesi ve bazal metabolizmanın azalması, tiroid fonksiyonunun aktivitesinin artmasıyla sonuçlanmaktadır.

Hipotiroidizmin klinik işaretlerinin tüm yokluğuna rağmen, PBI ve BM değerlerinin düşük bulunmasıyla laboratuvar bulguları yönünden bir hipotiroidizm tablosu ortaya çıkmaktadır. Hipotiroidizmin klinik bulguları olmaksızın PBI'nın azalması gelişmesi birçok araştırmacılar tarafından incelenmiş ve çok sayıda varsayımlar ortaya çıkmıştır.

Fakat hiçbir kesin dayanak mevcut değildir. Organizmada iodonun çeşitli dağılımı (Swyngedaw ve Delencourt, 1960) kortizon tedavisi sırasında yeni bağların teşekkülü ile tiroid hormonları ve onların taşıyıcı proteinleri arasında normal dengenin kaybı (Neimann ve arkadaşları, 1961), dokular tarafından hızlanmış hormon kullanımı (Bernheim ve arkadaşları, 1960) gibi çeşitli fikirler ileri sürülmüştür.

Araştırmalarımızı tiroid guddesi belirli olarak büyüyen üç vak'a üzerinde yapabildik. Bütün nefrotik sendromlu hastalarda (tiroid guddesi büyüsün veya büyümesin) tiroid fonksiyonunu araştırma fırsatını bulamadık. Fakat R. Genova ve arkadaşları 43 vak'a üzerinde yaptıkları araştırmalar sonucunda nefrotik sendromun akut fazında ve uzun süre kortikosteroid alanlarda tiroid bezinin kompensatuar hiperfonksiyonunu ve laboratuvar bulgularıyla organizmada hipotiroidizmin mevcut olduğunu göstermişlerdir. Yani nefrotik sendromlu hastalardan idrarla hormon kaybı nedeniyle plazmada tiroid hormonu seviyesi düşmekte ve dolayısıyla aorganizmanın artan hormon ihtiyacını karşılayabilmek çabasıyla tiroid bezi büyümektedir.

Bu hipotiroidizmden kaçınmak için terapötik olarak ne gibi önlemler gerekmektedir.

Bu soruya cevap verebilmek için hastalarımıza tiroid ekstreleri tatbik etmek istedik; fakat çeşitli nedenlerle bunu yapamadık. Bu konu üzerinde yapılan çeşitli araştırmalar, kortikosteroid tedavisi esnasında hastalara tiroid ekstrelerinin verilmesinin faydalı olduğu görülmüştür.

R. Genova ve arkadaşları, kortikosteroid tedavisi yaptıkları 10 hastada, yaklaşık olarak 2 ay süresince küçük dozlarda (30 - 50 mgr.) tiroid ekstresi vererek BM ve kolesterolünün normale döndüğünün tespit etmişlerdir (5).

Sonuç olarak, ister hastalığın başlangıcında, ister idame kortikosteroid tedavisi sırasında tiroid terapisinin yararlı olacağı kanısındayız. Tiroid ekstresi verilmesi organizmaya düzenli bir destek olacaktır. Massif albuminüri organizmayı zayıf düşürerek ve lipid metabolizması bozukluğunu arttırarak, tiroksin kaybını uyacaktır. Tiroid ekstrelerinin verilmesi, tiroidi zorlayan aşırı hiperaktiviteyi önleyerek, kortikosteroidlerin antitiroid etkisine karşı çıkacaktır.

Özet

Uzun süre kortikosteroid tedavisi uygulanmış nefrotik sendromlu hastalarda, tiroid guddesi kompensatuar olarak büyümekte, labo-

ratuar bulguları yönünden bir hipotiroidizm tablosu ortaya çıkmaktadır. Bunu önlemek için nefrotik sendromlu hastalarda kortikosteroidlerle beraber tiroid ekstreleri vermek yararlıdır.

Summary

The nephrotic sendrom's patients who has been treated with corticosteroids long time, tiroid glands are getting bigger and this patiens shows hypothyroidizm.

For this reason, in nephrotic sendrom's patients corticosteroids must be given with thyroids extraites.

LİTERATÜR

- 1 — Balli, F. - Tamborina, G.: Funzionalità tiroidea nella sindrome nefrosica. Minerva Pediatrica.
- 2 — Barnet, H. L. - Walter, R. E.: The thyroid. Pediatrics. 1058. 1973.
- 3 — Barnet, H. L. - Walter, R. E.: Adrenal cortex. Pediatrics. 1090. 1973.
- 4 — Boerner, E.: Sulla sindrome da deplezione di ormoni tiroidei, per perdita urinaria di tiroxina in corso di sindrome nefrosica. Giornale di clinica medica. 51: 11, 1970.
- 5 — Genova, R. et al.: La Funzionalità tiroidea nella corticoterapia protratta della sindrome nefrosica. Minerva Pediatrica.
- 6 — Kempe, C. H., Silver, H.: Thyroid. Current Pediatrics, diagnosis, treatment. 626, 1974.
- 7 — Koyuncuoğlu, H.: Sürrenal korteks hormonları. Farmakoloji.
- 8 — Rasmussen, H., Rapp. B.: Thyroxine metabolism in the nephrotic syndrome. J. Clin. Invest., 35, 792, 1956.
- 9 — Recant, L., Riggs, D.: Thyroid function in nephrosis. J. Clin. Invest., 31, 789, 1952.