

Böbrek proksimal tübülüsüne deneysel hipotiroidizimin etkileri

Aysel KÜKNER, Jale ÖNER

F.Ü.T.F. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Bu çalışmada 6-propil-2-tiourasil (PTU) ile sıçanlarda deneysel hipotiroidizm oluşturularak böbrekteki etkileri, glomerül ve tübül yapıları mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlandı. Ağırlıkları ortalama 200-250 gr olan 60 günlük toplam 12 ergin dişi sıçanlar kullanıldı. Denekler 2 gruba ayrılarak bir gruba 15 gün süre ile 10 mg/kg gün propil tiourasil periton içine verildi. Kontrol olarak kullanılan diğer gruptaki deneklere serum fizyolojik enjekte edildi. Işık ve elektron mikroskopik olarak incelenen böbrek yapısında iç ve dış medullanın kontrol grubuna benzediği, kortekste bazı glomerül kapillerlerinde genişleme, dolgunluk, kapsül boşluğunda genişleme olduğu görüldü. Özellikle proksimal tübüllerde bazal katlantıların oldukça belirginleştiği, epitel hücreleri arasında açılmalar olduğu, vakuolize bir görünüm oluştuğu saptandı. İnce yapı düzeyinde glomerül filtrasyon bariyerinde herhangi bir bozulma veya bazal laminada değişiklik olmadığı, kontrol grubu ile benzerlik gösterdiği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, böbrek, proksimal tübül, sıçan.

SUMMARY

Effect of experimentally hypothyroidism an renal proximal tubule.

In this study, experimental hypothyroidism in rats was induced using 6-propyl-2-tiouracyl (PTU) and its effects on kidney, glomerule and tubules structure were investigated at microscopic level. In the experiments, 60 days old 12 female rats which weighted 200-250 gr were used. The rats were separated into two groups. To one group, 10 mg/kg day PTU was introduced intraperitoneally for 15 days. To other group which was used as a control group %0.9 physiological solution (PS) was injected intraperitoneally for 15 days.. In the renal structure investigated by light and electron microscope, it was observed that internal and external medulla were similar to those of the control group. Moreover, some expansion in glomerul capillaries of cortex, plumpness and expansion in capsule cavity were observed. Particularly, basal folding in proximal tubule was found to be evident. Likewise, increase in intercellular spaces and formation of a vacuolize view were found. It was found that there was no any damage in glomerule filtration barrier at thin structure level. It was also found that there not no any difference in basal lamina which was similar to the control group.

Key Words: Hypothyroidism, kidney, proximal tubule, rat.

Tiroid hormonları epitel hücrelerinin çoğalmasını uyarmakta, hücre bölünmesini düzenlemekte ve böylece hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve metabolizmalarında rol oynamaktadır (1). Bu bezin işlevinin bozulmasından hipofiz, böbreküstü bezi korteksi, pankreas adacık hücreleri (2,3), timus bezi (4) ve kalp (5) etkilenmektedir. Hipotiroidizmde timulin düzeyinin azaldığı, hipertiroidizmde arttığı

gözlenmiştir (4). Kalpte ise hipotiroidizm miyokardial kasılmayı, kardiak outputu azaltmakta, periferik direnç artırmaktadır (5). Tiroid hormonları, karaciğer ve çizgili kaslarda, lizozomal asid fosfataz, katepsin, kolesterol esteraz, asid lipaz enzimlerinin aktivitelerini kontrol etmektedir (6).

Tiroid hormonları prenatal ve postnatal gelişimi de etkilemekte (7-10), böbrek proksimal tübüllerinde

Haberleşme Adresi: **Dr. Aysel KÜKNER**, F.Ü.T.F. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 23100-ELAZIĞ

Geliş Tarihi : 27.11.2000

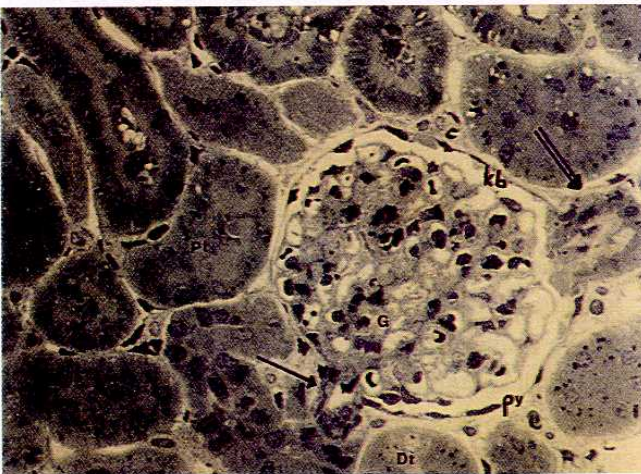
Yayına Kabul Tarihi : 29.03.2001

sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivitesini düzenlemektedir (10). Hipotiroidili yeni doğan sıçanlarda, protein yapımının azalmasına bağlı olarak karaciğer, böbrek ve diyaframda büyüme geriliği bildirilmiştir (11).

Tiroid bezi cerrahi olarak çıkarıldığında böbreklerden sodyum atılımı artmakta (12), sodyum klorür ve bikarbonatın geri emilim hızı azalmaktadır (13,14). Ayrıca bezin fonksiyon bozukluklarında renin-angiotensin sistemi etkilenmekte, hipotiroidizmde plazma angiotensin II, angiotensinojen ve aldosteron azalmaktadır (15).

Doku ve membranların çok sayıdaki yapısal bileşenin biyosentezi için gerekli olan inorganik sülfatın dengelenmesinde renal mekanizmalar etkili olmakta, hipotiroidizmde bu denge bozulmaktadır (16). Böbrekte fırçamsı kenardan çinko taşınmasını düzenleyen önemli hormonlardan birisi tiroid hormonu olup, hipotiroidizmde bu elementin taşınması azalmaktadır (17).

Tiroid hormonlarının böbrek üzerindeki fizyolojik etkileri konusunda çok sayıda çalışma vardır (3,5,8,10,13,16). Ancak yapısal etkilenme konusundaki çalışmalara sık rastlanılmamaktadır. Bu çalışmada sıçanlarda deneysel hipotiroidizm oluşturularak böbrekteki etkilerinin ışık ve elektron mikroskopik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.



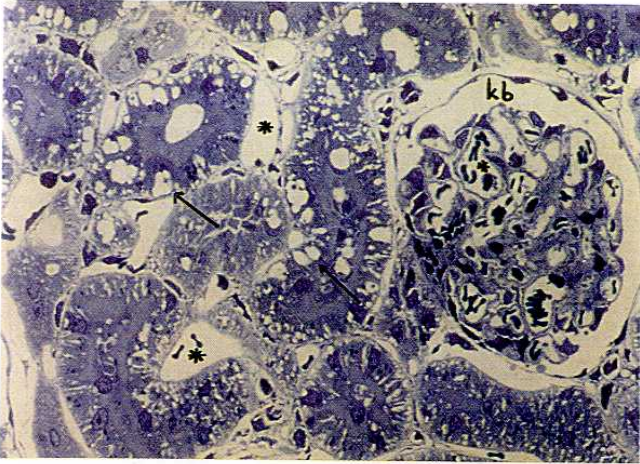
Şekil 1. Kontrol böbrek dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Proksimal tubul (Pt), distal tubul (Dt), glomerül (G), damar kutbu (tek ok), idrar kutbu (çift ok), parietal yaprak (py), kapsül boşluğu (kb). Toluidin mavisi X 40.

GEREÇ VE YÖNTEM

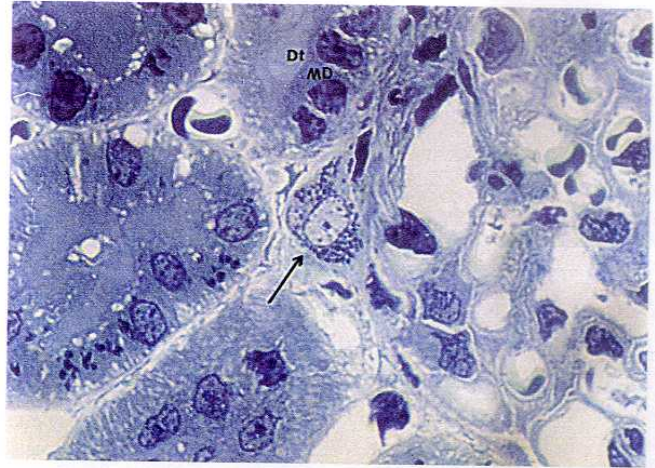
Çalışmada ağırlıkları 200-250gr olan Wistar Albino cinsi ergin dişi sıçanlar kullanıldı. İki grup oluşturuldu. Gruplardan birisine (n=6), periton içine 10 mg/kg gün propiltiourasil (6-n-propyl-2-thiouracil, Sigma) toplam 15 gün verilerek hipotiroidi oluşturuldu. Diğer grup (n=6) ise kontrol grubu olarak değerlendirildi ve 15 gün boyunca % 0.9'luk serum fizyolojik enjekte edildi. Deney süresi sonunda genel anestezi altında sıçanlara kardiyak perfüzyon uygulandı. Alınan böbrek dokuları 0.1M fosfat tamponlu (pH 7.2), % 2.5 glütaraldehit ile tespit edildi. İkinci kez % 1 lik osmik asid ile tespit edilen dokular dereceli etil alkol serilerinden geçirildi ve Araldit CY 212 karışımına gömüldü. Yarı ince kesitler Toluidin mavisi, ince kesitler ise kurşun sitrat-uranil asetat ile boyandı. Hazırlanan örnekler BH2 Olympus fotomikroskop ve Zeiss 9S2 EM ile incelenerek görüntülendi.

BULGULAR

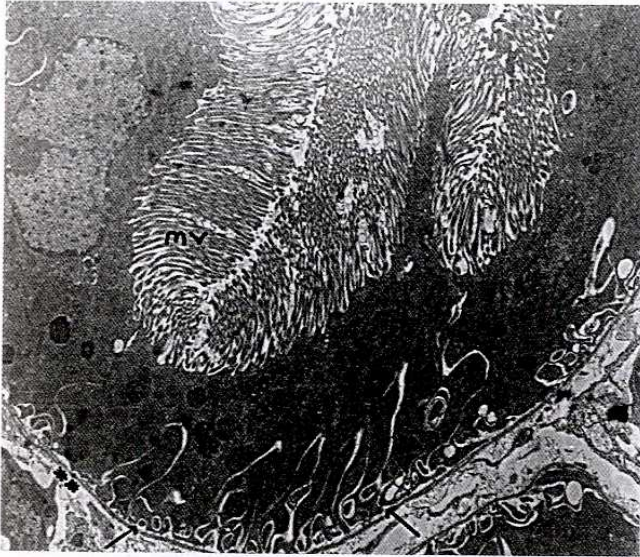
Deneysel hipotiroidi oluşturulan deneklerin böbrek ağırlıkları ve çapları kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında farklılık olmadığı gözlemlendi (Kontrol grubu ortalama böbrek ağırlığı 1.09 gr, ortalama böbrek çapı 3.92 cm, Deney grubu ortalama böbrek ağırlığı 1.07 gr, ortalama böbrek çapı 3.88 cm). Işık mikroskopik olarak, yarı ince kesitlerde böbrek yapısı incelendi. Medulla yapısı kontrol ve deney gruplarında benzerlik göstermekteydi. Deney gruplarında böbrek glomerüllerinde kapillerlerde genişlemeler, dolgunluk, kapsül boşluğunda genişleme izlendi (Şekil 1,2). Özellikle proksimal tübül epitel hücrelerindeki bazal çizgilenmenin belirginleştiği, hücrelerde vakuolize bir görünümün ortaya çıktığı, tübüller arasındaki kapillerlerde de genişlemelerin olduğu tespit edildi (Şekil2). Arterioller kutupta makula densa hücrelerinin düzgün olduğu görüldü. Bu alanda çekirdeği açık boyanmış, sitoplazmasında ince granüller olan juxtaglomerüler hücre seçilmekteydi. Proksimal tübülün apikal kısmında da vakuolize görünüm vardı (Şekil 3). Elektron mikroskopik incelemelerde, kontrol grubuna göre proksimal tübüllerdeki bazal çizgilenmedeki artış belirgin olarak gözlemlendi. Epitel hücreleri arasında açılmaların arttığı, apikal yüzeydeki mikrovillusların daha düzensiz olduğu saptandı (Şekil 4,5). Proksimal tübül epitel hücrelerinde osmiyum yoğun boyanmış



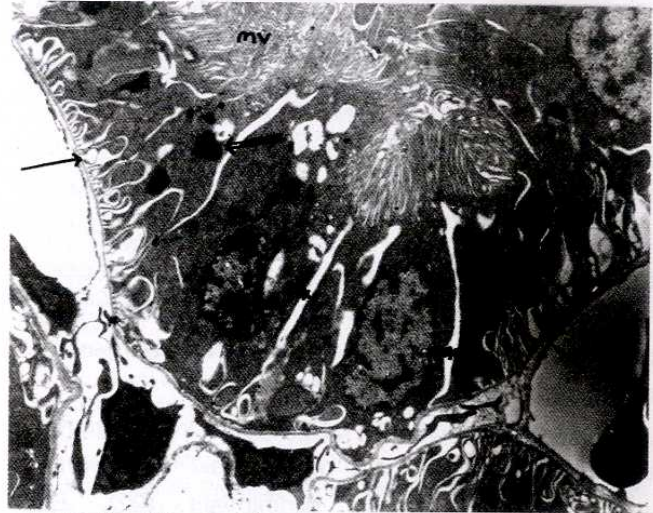
Şekil 2. Hipotiroidili sıçan böbrek dokusunda, özellikle proksimal tubullerin bazal bölgelerindeki girintilerin belirginleştiği, vakuolize bir görünüm (oklar) olduğu dikkat çekmekte. Kapsül boşluğunun kontrol grubuna göre genişlediği (kb), glomerülde ve tubuller arasında yer alan kapillerlerin genişlediği (*) görülmekte. Toluidin mavisi X 40.



Şekil 3. Deney grubunda damar kutbunda distal tubul (Dt), makula densa (MD), granüllü büyük juxtaglomerüler hücre (ok) görülmekte. Toluidin mavisi X 100.



Şekil 4. Kontrol grubuna ait proksimal tubulun ince yapısı görülmekte. Epitel hücre ve çekirdeği, bazal lamina (**), bazal girintiler (oklar), apikal yüzde düzgün seyirli mikrovilluslar (mv) ayırt edilmekte. Kurşun sitrat-uranil asetat, orijinal büyütme X 3000.



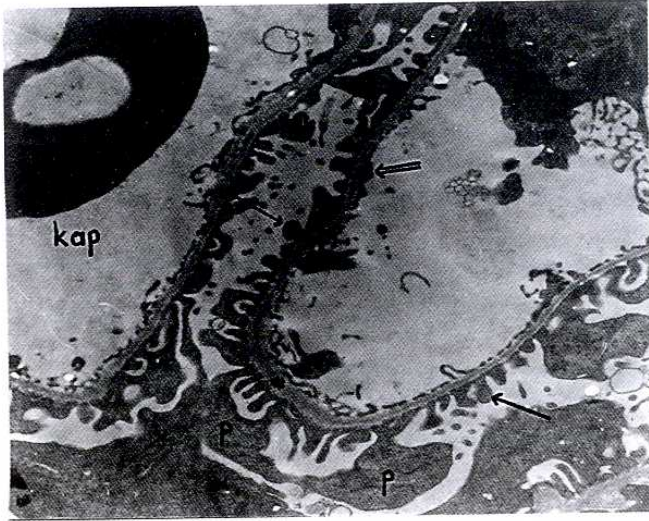
Şekil 5. Hipotiroidili gruba ait proksimal tubul yapısı. Epitel hücrelerinin aralarının oldukça açıldığı (**), bazal kısımdaki girintilerin kontrole göre artmış olduğu (oklar), mikrovillus yapılarının (mv) düzensizleştiği görülmekte. Epitel hücre sitoplazmalarında büyük çaplı osmiyum yoğun boyanmış, lizozom benzeri yapılar (çift ok) dikkat çekmekte. Kurşun sitrat-uranil asetat, orijinal büyütme X 3000.

lizozom benzeri yapılar kontrol grubuna göre daha büyüktü (Şekil 5,6). Glomerül yapıları kontrol grubuna benzemekteydi, bazal laminada kalınlaşma,

bozulma izlenmedi. Endotel hücreleri, podositler ve uzantıları, filtrasyon membranları normal görünümündeydi (Şekil 7).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Primer hipotiroidili ve propil tiourasil (PTU) ile oluşturulan hipotiroidizmde kreatinin klirensinin an-



Şekil 6. Kontrol grubunda glomerülün ince yapısı. Kapiller (kap), podosit (p), kalın bazal lamina densa(*), ayaklı çıkıntılar (tek ok), endotel hücre sitoplazması (çift ok) görülmekte. Kurşun sitrat-uranil asetat, orijinal büyütme X 7000.



Şekil 7. Hipotiroidili sıçanların glomerül yapısı kontrol grubuna benzemektedir. Hücrelerde herhangi bir bozulma, bazal laminada kalınlaşma görülmemektedir. Kurşun sitrat-uranil asetat, orijinal büyütme X 12000.

lamli olarak azaldığı (18,16), methimazol ile oluşturulan hipotiroidizmde ise renal kan akımında, glomerül filtrasyon hızında bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (19). Hipotiroidili sıçan böbreklerinde, özellikle proksimal tübül fırçamsı kenarında sodyum geri emiliminin etkilendiği, membran veziküllerinin azaldığı bildirilmektedir (20,21).

Hipotiroidili sıçanlarda böbrek çapı ve ağırlığının azaldığı, korteks ve dış medulladaki nefronlarda sayıca azalma olduğu bildirilmiştir (22). Bu çalışmada deney gruplarının böbrek ağırlıklarında ve çaplarında kontrol gruplarına göre farklılık görülmemiştir.

Cerrahi olarak tiroid bezinin çıkarılmasında ve PTU ile oluşturulan hipotiroidizmde hipofiz, böbrek ve karaciğer dokuları ışık mikroskopik olarak incelenmiştir. PTU'lu sıçan böbreklerinin korteks ve medullasında belirgin olarak mononükleer hücre artışı, medullada intertisyel alanlarda kanama, tiroidektomili grupta ise glomerüllerde iskemi tespit edilmiştir (23). Bu çalışmada hipotiroidili böbrek glomerül yapılarının genellikle kontrol grubuna ben-

zediği, ancak bazı glomerül kapillerlerinin ve kapsül boşluğunun genişlediği gözlenmiştir. Korteksteki tübüller arasındaki kapillerlerde de bu genişlemelere rastlanılmıştır. İnce yapı düzeyinde, glomerül filtrasyon membranında, bazal laminada, endotel ve podosit hücrelerinde bir değişiklik izlenmemiştir. Kortekte en fazla değişikliğin proksimal tübüllerde ortaya çıktığı, bazal girintilerin belirginleştiği, vakuolize bir yapının ortaya çıktığı saptanmıştır. Hücresel artış ve kanama gözlenmemiştir. Diğer tübül sistemlerinde yapısal değişiklikler izlenmemiştir.

Yapılan fizyolojik çalışmalar göstermektedir ki, hipotiroidizmde böbrek fonksiyonları etkilenmekte, özellikle proksimal tübüllerde sodyum, fosfat, inorganik sülfat, bikarbonat, çinko taşınması azalmakta, sodyum-potasyum ATPaz aktivitesi etkilenmektedir. Bu çalışma sonucunda, histolojik olarak incelenen hipotiroidizmi böbrek yapısında en fazla proksimal tübüllerde etkilenme olduğu görülmüştür. Bu değişikliklerin, yapılan fizyolojik çalışmaların bulguları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Tutton PJM. The influence of thyroidectomy and triiodothyronine administration on epithelial cell proliferation in the jejunum of rat. *Wircnows Arch* 1976; 20:39-42.
2. Gomez Dumm CLA, Cortizo AM, Gagliardino JJ. Morphological and functional changes in several endocrine glands induced by hypothyroidism in the rat. *Acta Anat* 1985; 124: 81-7.
3. Villabona C, Sahun M, Roca M, Mora J, Gomez N, Gomez JM, Puchal R, Soler J. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism. *Am J Med Sci* 1999;318:277-80.
4. Mocchegiani E, Amadio L, Fabris N. Neuroendocrine thymus interactions. I. In vivo modulation of thymic factor secretion by thyroid hormones. *J Endocrinol Invest* 1990;13:139-47.
5. 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;25:56-64.
6. Liu WK, Ng TB. Effect of methimazole induced hypothyroidism on alveolar macrophages. *Wircnows Archiv B Cell Pathol* 1991;60:21-5.
7. Jacobowitz IE, Pang KY, Harmatz PR, Walker WA. Structural and functional maturation of rat gastrointestinal barrier with thyroxine. *Am J Physiol* 1987;252: 762-7.
8. Katz AI, Lindheimer MD. Actions of hormones on the kidney. *Annu Rev Physiol* 1977;39:97-133.
9. Baum M, Dwarakanath V, Alpern RJ, Moe OW. Effects of thyroid hormone on the neonatal renal cortical Na/H antiporter. *Kidney Int* 1998;53:1254-8.
10. Wijkhuisen A, Djouadi F, Vilar J, Merlet-Benichov C, Bastin J. Thyroid hormones regulate development of energy metabolism enzymes in rat proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 1995;268: 634-42.
11. Canavan JP, Holt J, Easton J, Smith K, Goldspink DF. Thyroid-induced changes in the growth of the liver, kidney and diaphragm of neonatal rats. *J Cell Physiol* 1994;161:49-54.
12. Jimenez E, Ruiz M, Montiel M, Narvaez JA, Dieguez JL, Morell M. Renin-angiotensin system in thyroidectomized rats at different periods of development. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1991;99:401-3.
13. Shah M, Quigley R, Baum M. Maturation of proximal straight tubule NaCl transport:role of thyroid hormone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278: 596-602.
14. Marcos MM, Purchio Brucoli HC, Malnic G, Gil Lopes A. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification. *Mol Cell Biochem* 1996;154:17-21.
15. Marchant C, Brown L, Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:449-55.
16. Sagawa K, Murer H, Morris ME. Effect of experimentally induced hypothyroidism on sulfate renal transport in rats. *Am J Physiol* 1999;276: 164-71.
17. Prasad R, Kumar V, Kumar R, Singh KP. Thyroid hormones modulate zinc transport activity of rat intestinal and renal brush border membrane. *Am J Physiol* 1999;276: 774-82.
18. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;27:195-8.
19. Vargas F, Atucha NM, Sabio JM, Quesada T, Garcia-Estan J. Pressure-diuresis-natriuresis response in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Clin Sci (Colch)* 1994;87:323-8.
20. Martinez F, Franco M, Quintana A, Herrera-Acosta J. Sodium-dependent adenosine transport is diminished in brush border membrane vesicles from hypothyroid rat kidney. *Plugers Arch* 1997;433:269-75.
21. Alcalde AI, Sarasa M, Raldua D, Aramayona J, Morales R, Biber J, Murer H, Levi M, Sorribas V. Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. *Endocrinology* 1999;140:1544-51.
22. Bentley AG, Madsen KM, Davis RG, Tisher CC. Response of the medullar thick ascending limb to hypothyroidism in the rat. *Am J Pathol* 1985;120:215-21.
23. Moğulkoç R, Canpolat L, Baltacı AK, Yılmaz B, Keleştimur H. Histological examination of various tissues in rats with hypothyroidism induced by propylthiouracil or thyroidectomy. *Medical Science Research* 1999;27:801-5.