



BÖBREKLERİN ENDOKRİN FONKSİYONLARI

Hanife YAVUZ ¹, Seyit ANKARALI ²

ÖZ

Bazal vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve sürdürülmesinde böbreklerin hormonal fonksiyonları anahtar rol oynar. Renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) plazma Na⁺ düzeyini dengede tutar ve kan basıncını düzenler. Kallikrein-kinin sistemi de RAAS sistemi ile birlikte çalışır. Vücutta karaciğer, dalak, kemik iliği gibi vücudun çeşitli bölgelerinde yapılan trombopoietinin bir kısmının ve eritropoietinin %90'ının yapım yeri böbreklerdir. Böbrekler tarafından metabolize edilen D vitaminin aktif formu ve Parathormon (PTH), plazma Ca⁺'nın düzeylerinin korunması için gereklidir. Böbrekler tarafından sıvı tutulmasını sağlayan ADH, plazma ozmolaritesinin ve sıvı hacminin korunmasını sağlar. Prostaglandinler böbrekler üzerindeki vazodilatatör etkileri ile Na⁺ ve suyun aşırı geri emilimini önlerler. Atriyal natriüretik peptidin böbrekler üzerindeki birincil etkisi GFH artışı ve natriüzezi sağlamaktır. Bunun yanında endotelin-I de renal vazokonstriksiyona neden olarak GFH ve diüzezi azaltır. Böbrekler üzerindeki vazokonstriktör etkisi endotelin-I'den daha fazla olan ürotensin II'nin kesin etki mekanizmaları üzerindeki araştırmalar halen devam etmektedir. İnsülin büyük oranda böbreklerden metabolize edilir ve böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda insülin direnci gelişerek kan glukoz düzeyi yükselir. Böbrekler gastrin metabolizmasından da sorumludur. Akut ve kronik böbrek hastalığı olanlarda gastrin metabolizmasındaki bozukluklara bağlı peptik ülser riskinin arttığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Böbrek; endokrin görevler; hormon; diürez.

Endocrine Functions of Kidneys

ABSTRACT

Hormonal functions of the kidneys play a key role in regulating and maintaining basal body functions. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) balances plasma Na⁺ levels, protects the body fluid volume and regulates blood pressure. The kallikrein-kinin system also works in conjunction with the RAAS system. Some of the thrombopoietin that is produced in various parts of the body such as liver, spleen and bone marrow; and 90% of erythropoietin are produced by kidneys. The active form of vitamin D metabolized by the kidneys and PTH plasma are essential for maintaining Ca⁺ levels. ADH, which allows fluid retention by the kidneys, ensures the preservation of plasma osmolarity and fluid volume. Prostaglandins prevent excessive reabsorption of Na⁺ and water with vasodilator effects on the kidneys. The primary effect of atrial natriuretic peptide on the kidneys is to increase GFH and provide natriuresis. In addition, endothelin-I also causes renal vasoconstriction as GFH and reduces diuresis. The exact mechanisms of effects of urotensin II, which has more vasoconstrictor effects on the kidneys than endothelin-I, are still being investigated. Insulin is largely metabolized from the kidneys, and in cases where kidney function is impaired, insulin resistance develops and blood glucose levels increase. The kidneys are also responsible for gastric metabolism. The risk of peptic ulcers due to disorders in gastric metabolism is increased in patients with acute and chronic kidney disease.

Keywords: Kidney; endocrine tasks; hormone; diuresis.

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Organ Nakli Koordinatörü, İstanbul, Türkiye

2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hanife Yavuz, e-mail: hanifeyavuz@yahoo.com
Geliş Tarihi / Received: 07.01.2020, Kabul Tarihi / Accepted: 23.03.2021

GİRİŞ

İnsan vücudunda böbrekler, homeostazın sağlanması ve sürdürülmesinde çeşitli görevleri olan önemli organlardan biridir. Ana görevleri sekresyon, filtrasyon ve reorbsorbsiyondur (1). En önemli görevlerinden biri plazmayı filtre ederek atık maddeleri idrarla vücuttan uzaklaştırmak ve vücut için gerekli maddelerin de geri emilmesini sağlamaktır. Sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesini sağlamak primer olarak böbreklerin görevidir (2). Vücuttaki homeostatik dengenin devamı için alınan suyun ve elektrolitlerin atılan miktarlarla uyumlu olması gereklidir. Bunun için böbrekler su ve birçok elektrolitin atılma hızını alınan miktarlarına göre ayarlayarak dengeyi sağlar. Bu dengeyi sağlarken sinir sistemi, endokrin sistem ve dolaşım sistemi birlikte görev yaparlar (3,4). Diyetle alınan fazla sıvı ve solütler böbrekler tarafından idrar oluşturmak suretiyle vücuttan uzaklaştırılır. Ayrıca arteriyel kan basıncının düzenlenmesi, asit-baz dengesinin düzenlenmesi, vücut sıvılarının ozmolaritesi ve elektrolit konsantrasyonunun düzenlenmesi, glikojenez gibi görevleri vardır (5).

Böbreklerin diğer önemli fonksiyonu ise birçok hormonun salgılanması, metabolize edilmesi ve atılmasını sağlamaktır (5). Endokrin sistemin oluşturduğu hormonal yanıt sıvı-elektrolit dengesinde fazla miktarların vücuttan uzaklaştırılmalarını sağlar. Böbreklerin endokrin görevlerinde yer alan başlıca hormonlar renin, anjiyotensin, eritropoietin, D vitamini, parathormon, antiüretik hormon (ADH), prostaglandinler, natriüretik peptitler, endotelin, kallikrein, insülin, ürotensin, gastrin ve trombopoietindir. Bu derlemede böbreklerin endokrin fonksiyonları ile ilgili bilgiler verilecektir.

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) en önemli elemanlarından glikoprotein yapısında olan renin, böbreklerde jukstaglomerüler hücreler (JG) tarafından sentezlenir. Salgılanmadan önce hücre içinde büyük bir preprohormon olarak bulunur. Salgı granülleri uyarıldıktan sonra preprohormonprorenine dönüşür. Proreninin biyolojik aktivitesi çok azdır ve reninin öncülüdür. Prorenin overler ve diğer organlardan da salgılanır. Bir kısmı böbrekte renine dönüşür. Renal arter basıncı düştüğünde JG hücrelerinden prorenin molekülleri parçalanarak renini serbestler (3,6). Renin sekresyonu ve sentezi için ana aracı madde cAMP'dır. Renin salgısının başlamasıyla birlikte, renin anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e (A-I) dönüştürür. Anjiyotensin I dolaşımda akciğerlerden salgılanan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) sayesinde anjiyotensin II'ye (A-II) dönüşür. A-II kan basıncı ve Na⁺ dengesini sağlayan bir hormondur (3).

Renin salınımını düzenleyen faktörler vardır. JG hücreler düzeyindeki arteriyoller basınç düştüğünde renin salınımı artar, basınç artması durumunda ise salınım azalır. Bütün

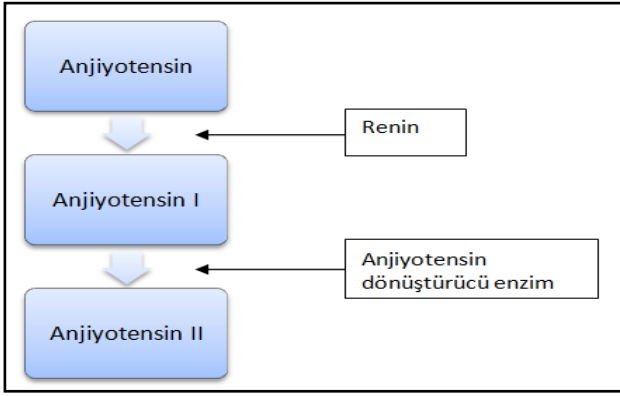
bu durumlar intrarenal baroreseptör mekanizmaları ile kontrol edilir. Yine renin salınımı böbrek tübüllerine giren Na⁺ ve Cl⁻ miktarı ile ters orantılı olarak değişir. Bu iyonlar makula densa hücrelerine girdiği zaman oluşan artışa bağlı olarak renin salınımı baskılanır. Renin salgılanmasını hipotansiyon, hiponatremi ve hipovolemi artırır (3).

D vitamini eksikliği veya D vitamini reseptörü (VDR) eksikliği, reninin aşırı ekspresyonuna ve dolayısıyla RAAS'ın aşırı aktivasyonuna neden olarak böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerinde hasarlar meydana getirir. Fizyolojik olarak D vitamini hormonu böbrek ve kardiyovasküler sistemin homeostazının korunmasında RAAS sistemini baskılayarak rol oynar (6).

Tablo 1. Renin salgılanmasını etkileyen faktörler

Renin salınımını uyarıcı faktörler	Renin salınımını baskılayıcı faktörler
Böbrek sinirleri yoluyla sempatik aktivite artışı	Makula densada Na ⁺ ve Cl ⁻ geri emiliminin artması
Dolaşımdaki katekolaminlerin artması	Aferent arteriyollerde basınç artışı
Prostaglandinler	Anjiyotensin II ve Vazopresin

Renin peptit yapıda bir hormondur ve anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalizler. A-I'de ACE aracılığı ile A-II'ye dönüşür. A-II'nin aktivitelerine birkaç G protein reseptörü aracılık eder. Her birinin etkileri farklı olmak üzere en az iki tip reseptörleri vardır. Anjiyotensin tip-1 reseptörü (AT1) vazokonstriksiyon, sodyum retansiyonu, inflamasyon ve hipertrofiye aracılık eder. Anjiyotensin tip-2 reseptörü (AT2) AT1 reseptörünün etkilerinin tersi etkilidir. Çeşitli fosfatazları etkinleştirmek üzere G proteini aracılığıyla etki eder. Fosfatazlar büyütücü etkileri baskılar, K⁺ kanallarını açar. Ayrıca AT2 reseptörlerinin aktivasyonu ile nitrik oksit üretimi artar ve buna bağlı hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) artışı meydana gelir. Proksimal tübül epitel hücrelerine duyarlı AT2 reseptörleri vazodilatasyona ve natriürezize neden olur. A-II renal arteriyollerde vazokonstriksiyona ve renal kan basıncında artışa neden olur. Plazma Na⁺ eksikliği durumunda basınç artırıcı etkisi azalır. Bu duruma yanıt olarak dolaşımdaki A-II konsantrasyonu artar (7). A-II proksimal tübülde Na⁺ geri emilimi ve beyindeki susama merkezinde susama hissini sitümüle eder ve ADH sekresyonunu artırır (8,9). A-II tübüllerden Na⁺ geri emilimini artırırken, Na⁺ emilimini daha da artıracak olan aldosteronun da salgılanmasını uyarır (3).



Şekil 1. Renin-anjiyotensin mekanizması

Aldosteron renal distal tübüllerde etkisini gösteren Na^+ düzenleyici steroid bir hormondur. Böbrek üstü bezlerinden salgılanır. Salgılanması için primer uyarıcı A-II ve hücre dışı K^+ konsantrasyonunun artmasıdır. Mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak çeşitli transkripsiyon faktörleri ile birlikte Na^+ geri emilimi ve K^+ atılmasında rol oynayan proteinlerin yapımını indükler (10). Hücre dışı sıvıda renin-anjiyotensin II konsantrasyonunun artması aldosteron sekresyonunu artırır (8). Sistemik ve intrarenal vazokonstriksiyona yanıt olarak da aldosteron sekresyonu artar. Anjiyotensin II adrenal bezin glomerül hücrelerinde aldosteron salınımını sitümüle ettiğinde aldosteron distal tübül hücrelerinde bulunan mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Aldosteron Na^+ 'un geri emilimini uyarıcı bir hormondur. Salgısının olmadığı zaman günlük filtre edilen Na^+ 'un yaklaşık %2'si geri emilmeyip böbrekler yoluyla dışarı atılır. Böbrek distal tübüllerinde epitelyal Na^+ iyon kanalları (ENaC) dağılımını artırarak distal tübül ve kortikal toplayıcı kanallarda Na^+ geri emilimini artırır. ENaC aktif olduğunda kanalların Na^+ 'ın geri emiliminde seçicilik artar. Bu nedenle ENaC ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının düzenlenmesinde böbreklerdeki fonksiyonu aracılığı ile kilit role sahiptir.

Plazmadaki aldosteron düzeyi yüksek ise böbreklerden Na^+ 'ın geri emilimi artacaktır. Vücuda Na^+ girişinin fazla olması durumunda aldosteron salgısı azalırken, düşük Na^+ 'lı diyetle beslenme durumunda ise plazma aldosteron düzeyi yükselir (3,11). Aldosteron Na^+ 'ın geri emilimini artırırken K^+ 'ın da sekresyonunu artırır (5). Böbreklerde su ve Na^+ tutulmasına neden olarak hücre dışı sıvı hacmini artırır ve böylece kan basıncının normale dönmesine yardımcı olur (3,12).

Sistemik RAS'a ek olarak RAS'ın bileşenleri beyin, kalp, damar sistemi, böbrek, yağ dokusu, üreme ve bağışıklık sistemi gibi birçok dokuda bulunur. RAAS aşırı aktivasyonu sonucu birçok dokuda hasar meydana gelir. Aşırı aktivasyon sonucu oluşan hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı gelişen organ hasarlarında AT1 reseptörü rol oynar (6). Esansiyel hipertansiyon, renal

arter darlığı ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda RAAS patolojik olarak aktive edilir (13).

Böbrekler Tarafından Eritropoietin (EPO) Yapımı

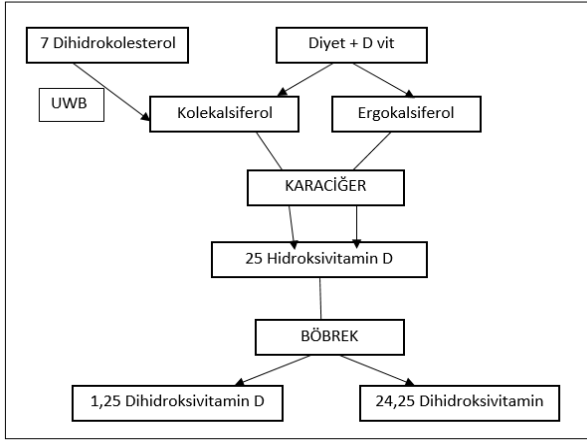
Böbrekler eritrosit yapımının düzenlenmesinde de rol oynayan önemli organlardan biridir. Eritropoietinin böbreklerdeki kesin yapım yeri bilinmemekle birlikte, korteks ve dış medulla tübülleri çevreleyen interstisyel hücrelerden salgılandığı öne sürülmektedir (3,5,14). Eritropoietinin %90'ı böbreklerde, geri kalanı karaciğer ve kemik iliğinde yapılır. Oksijen azlığına, anemiye ve iskemiye yanıt olarak üretimi uyarılır (3,15).

Vücutta EPO üretiminin regülasyonunu sağlayan en önemli faktör eritrosit üretimidir. Dolaşımdaki eritrosit miktarı EPO üretimi için negatif geri bildirim mekanizması sağlar (16). Eritropoietinin transkripsiyon hızı oksijen bağımlı bir mekanizma ile kontrol edilir. İnsan vücudunda plazma EPO oranı 10-30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'dir. Kanama ve eritrosit yapımının azaldığı durumlarda, hemoglobin düzeyindeki azalmalarda hipoksiye yanıt olarak salınımı artar (17). Böbrekler plazma eritrosit düzeyindeki artış ve azalış durumuna göre EPO yapımını başlatır. Dolaşımdaki O_2 miktarı, EPO yapımı ve eritropoezis ile yakından ilişkilidir. Hipoksik koşullar altında hipoksinin düzenleyici proteini olan faktör-1 alfa ortaya çıkarak EPO transkripsiyonunu başlatır. Hipoksinin düzelmesinden itibaren de EPO üretimi durdurulur. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve malignite durumlarında EPO üreten fonksiyonel hücrelerde azalma meydana geleceğinden, hastalığın son evresinde anemi görülür (15). Böbreklerde glomerül filtrasyon hızı (GFH) 25-30 ml/dk altına düşen hastaların %90'ında anemi geliştiği bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar anemi ve KBY hastalığının yaşla ilişkisini göstermiştir. Bu hastalarda en önemli anemi nedeni EPO üretimindeki yetersizliktir (18).

Böbreklerde D-Vitami Metabolizması ve Parathormon

Böbreklerde Ca^+ kullanımı intestinal sisteme benzer. Her ikisinde de mekanizma D vitaminine bağımlı ve bağımsız olarak çalışır. Filtre edilen Ca^+ 'un %98'i böbrek tübüllerinden geri emilir. Böbreklerin Ca^+ regülasyonundaki en önemli rolü, 1,25 Dihidroksikolekalsiferol vitamin D3 yapımının düzenlenmesini sağlamaktır (19).

Kolekalsiferolün uyarılmasında ilk basamak karaciğerde 1,25-hidroksikolekalsiferole dönüşümdür. D vitamininin aktif formu olan 1,25-Dihidroksikolekalsiferol birbirini izleyen reaksiyonlarla önce karaciğerde dönüşüme uğrar. Daha sonra böbreklerin proksimal tübülünde oluşan yapıya bir hidroksil ilave edilerek D vitamininin aktif formu (kalsitriyol) meydana gelir. Kalsitriyol kemiklerde normal kalsiyum birikmesi ve gastrointestinal sistemden kalsiyumun emilimi için gereklidir. Serum Ca^+ düzeyleri böbrekler tarafından düzenlenir (3,20).



Şekil 2. D vitamini sentezi

Normal yaşam süreçlerinin devamı için serum Ca^{+} seviyesinin normal sınırlarda seyretmesi ve birçok dokudaki Ca^{++} 'nın da koordineli kullanımı esastır. Serum Ca^{+} seviyelerinin düzenlenmesi vücutta birkaç geri bildirim mekanizmasının çalışmasına bağlıdır. Hücre dışı Ca^{+} seviyesinin düşmesi parathormon (PTH) salgılamasına neden olur. PTH sayesinde intestinal sistemden, böbreklerden Ca^{+} geri Emilimi ve kemiklerde Ca^{+} tutulumu artarak plazma Ca^{+} seviyeleri normal sınırlarda tutulmaya çalışılır (21).

Böbreklerin yokluğunda veya fonksiyon kayıplarında D vitamini eksikliği görülür. D vitamini böbreklerde Ca^{+} ve P'nin Emilimini arttırarak atılmasını azaltır. Vitamin D sentezinde hız kısıtlayıcı basamak böbreklerde 1-alfa-hidroksilaz enziminin hidroksilasyon reaksiyonudur. Böbreklerde sentezlenen 1-alfa-hidroksilaz enzimi başlıca üç faktörün kontrolü altındadır. Bunlar PTH, serum Ca^{+} , fosfor (P) düzeyleri ve fibroblast growth faktördür. Hipokalsemi, hipofosfatemi ve PTH düzeyinin artması D vitamini sentezini arttırır (22). D vitamini steroid bir hormondur, hücre içi reseptörlere bağlanarak etkinliğini gösterirler (3).

Böbrekler plazma Ca^{+} dengesinin sağlanmasında da kritik rol oynarlar. Glomerüllerde filtre edilen iyonize serbest Ca^{+} 'un % 85'i yine böbrekler tarafından geri emilir (21). Renal tübüllerden Ca^{+} Emilimini etkileyen en önemli faktör PTH'dir. Peptit yapıda bir hormondur. Hücre membranlarındaki özgül reseptörlerine bağlanarak işlev görürler. Kalsiyumun bağırsaktan ve böbreklerden Emilimini sağlarken kemiklerden kana serbestleşmesini arttırarak plazma Ca^{+} düzeyini kontrol eder. Plazma Ca^{+} düzeyi arttığında ve cAMP artışında PTH salgısı da artmaya başlar (3). PTH düzeyi yükseldiğinde emilen Ca^{+} miktarı artar iken PTH düzeyi azaldığında ise Emilim azalır. PTH yokluğunda böbrek tübüllerindeki D vitamini reseptörlerinin aktiviteyi azalarak D vitamini dönüşüm enzimi olan 1,25 (OH)₂ D düzeyinin azalmasına neden olur. Hipoparatiroidizmde de dolaşımdaki 1,25 (OH)₂ D normal seviyenin altında seyrederek (23). PTH'nin böbrekler üzerindeki net etkisi ise Ca^{+} 'nın böbrek

tübüllerinden geri Emilimini arttırarak, atılmasını azaltmaktır (24).

Major olarak en önemli plazma P düzenleyicilerinden biri de PTH'dir. Yokluğunda renal tübüllerden P'nin geri Emilimi artarak hiperfosfatemi meydana gelir (23). İdrarla P atılımını arttırarak da plazma P düzeyini düşürür. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında böbreklerin 1,25 (OH)₂ D oluşturma yetenekleri azaldığı veya kayb olduğu için plazma Ca^{+} seviyesi düşer. Plazma Ca^{+} düzeyi yüksek olduğunda PTH salgısı inhibe edilerek Ca^{+} kemiklerde depolanır (7).

Böbrekler ve Antidiüretik Hormon (Vazopresin)

Vazopresin, hipofiz arka lobundan vücutta sıvı yetersizliği durumunda salgılanan, dokuz aminoasit diziliminden oluşan polipeptit yapıda bir hormondur. Vücuttan sıvı atılımının anahtar düzenleyicisi olan en önemli hormondur (3,7). Toplayıcı kanal seviyesinde V2 reseptörleri ile etkileşime girerek aquaporin-2 (AQP-2) su kanalları aracılığı ile suyun geri Emilimini ve V1 reseptörleri ile etkileşime girerek sistemik vasküler direnci arttırır. ADH böbrekler yoluyla vücutta suyun tutulmasını sağlayarak, plazma osmolarite ve sıvı hacminin korunmasında dengeyi sağlar. Özel üre taşıyıcılar aracılığı ile ürenin geri Emilimini arttırarak su Emilimi için gereken yüksek interstisyel osmolaritenin korunmasına yardımcı olur (15). Plazmada meydana gelen osmolarite değişiklikleri hipotalamustaki osmoreseptörler tarafından algılanır. Bu reseptörler susuzluğu algılayarak ADH salgılanmasını uyarır ve sonucunda sıvı alımı veya atılması düzenlenmiş olur. Osmoreseptör-ADH mekanizması ile hücre dışı sıvı osmolaritesi ve Na^{+} konsantrasyonunun kontrolü sağlanır. ADH salgınımı için ozmotik eşik yaklaşık 280-290 mOsmol/kg'dır (25).

Serum osmolarite düzeyi 290 mOsmol/kg'nin üstüne çıktığında osmoreseptörler tarafından ADH salgınımı inhibe edilir. Kan basıncı ve hacmi azaldığı zaman ADH salgınımı kuvvetli bir şekilde uyarılır ve böbrekler tarafından sıvı tutulumu artar. Gece boyunca ADH salgınımı daha fazladır ve dolayısıyla sabah ilk atılan idrarın konsantrasyonu yoğun olur (8). ADH artışında tübüllerde daha fazla sıvı geri emilir ve vücutta sıvı tutulumu olur (26). Böbrek epitelyal hücrelerinde, çoğunluğu toplayıcı tübüllerde olmak üzere bol miktarda bulunan aquaporinler de sıvı dengesi açısından kritik rol oynarlar. Aquaporinler özelliklerine göre gliserol, üre ve küçük moleküllü çözeltilerin hücre içine transportunu sağlar (27,28).

Böbreklerde idrar konsantrasyonunu kontrol eden başlıca mekanizma ADH hormonudur. Vücut sıvı osmolaritesi normalin üzerine çıktığı zaman ADH salgınımı artar. ADH artışı ile birlikte çözünmüş madde atılma hızında değişiklik olmaksızın suyun geri Emilimi artar. Sonuç olarak atılan idrar miktarı azalarak yoğunluğu artar (3). Böbreğin konsantrasyon yeteneği meduller osmolaritenin

devamlılığına bağlıdır. Ozmotik fark henle kulpunun inen ve çıkan bölümleri ile vaza rektalarda meydana gelen zıt akım değiştirici mekanizmanın çalışması ile sürdürülür. Zıt akım değiştirici sistem suyun hareketine bağlı pasif bir işlemdir. Henle kulpunda zıt akım çoğaltıcı sistem durursa ozmotik fark devam ettirilemez (8).

Prostaglandinler

Böbrek fonksiyonları üzerinde ağırlıklı olarak doğrudan düzenleyici ve koruyucu etki gösteren intra renal hormonlardan biridir. Prostaglandinler vücutta üretilen, vazodilatasyon ve inflamasyona katkıda bulunan tromboksanlar, prostasiklinler, lökotrienler ve lipoksinler gibi çok sayıda lipid bileşikleridir. Salınımını fosfolipazlar (PLA2), siklooksijenazlar (COX-1 ve COX-2) ve bradikinin gibi peptitler indükler. Dakikalar içinde üretilirler, lokal ve artan etki gösterirler. Hücre zarında lipit tabakasında bulunan fosfolipaz A2 tarafından prostaglandin yapımı kontrol edilir. İskemi, hipotansiyon, norepinefrin, anjiyotensin II ve ADH yapımını uyarır (4,29).

Prostaglandinler böbreklerde su ve tuz homeostazının düzenlenmesi ve Na^+ atılımının regülasyonundan sorumludurlar. Renal kan akışı ve GFH azaldığı durumlarda Prostaglandin E2 (PGE2) ve Prostasiklin (PGI2) renal kan akımının artırılmasından sorumludurlar. Ek olarak PGE2 henle kulpunun çıkan bölümünde Na^+ ve suyun aşırı geri emilimini önler. Prostaglandinlerin aldosteron dahil olmak üzere bradikinin ve anjiyotensin üzerinde de etkileri vardır (30,31). Distal tübül üzerinde cAMP'nin aktivasyonu yolu ile norepinefrin, anjiyotensin II ve ADH'nin vazokonstriktör etkilerine karşı çıkarak vazodilatasyona neden olurlar. Renin salgılanmasını uyararak da iki sistem arasındaki dengeyi korurlar (4). Böbrekler üzerinde tromboksan ve PGF2 hariç bütün prostaglandinler vazodilatatör etkilidirler (32).

Natriüretik Peptitler

a) Atriyal Natriüretik Peptit

Atriyal Natriüretik Peptit (ANP) Na^+ ve sıvı homeostazında rol oynayan vazoaaktif hormondur. Damar içi sıvı volüm artışına bağlı olarak atriyum tarafından sentezlenir. Böbrekler üzerindeki birincil etkisi GFH artışı ve natriürezi sağlamaktır. Böbreklerde yüksek afiniteli reseptörler aracılığı ile algılanır. ANP aracılığıyla terminal toplayıcı kanaldan Na^+ geri emilimi inhibe edilerek natriürez artar (15,33). Aşırı hacim yüklenmesi durumunda ANP aferent arteriyolu dilate ederek glomerüler filtrasyonu artırır (20). Natriüretikler aferent arteriyollerde vazodilatasyon, eferent arteriyollerde vazokonstriksiyon sağlayarak GFH'yi artırır. Proksimal tübülde Na^+/H^+ değişiminin inhibisyonu, distal tübülde Na^+ ve Cl^- 'un birlikte taşınmasının inhibisyonu ve toplayıcı kanalda Na^+ kanallarını inhibe ederek natriürezisi sağlarlar. ANP'ler güçlü bir diüretik etkiyede sahiptirler (34).

Etkisini NPR-A reseptörü üzerinden gösterir. Ekstrasellüler sıvı hacmi arttığında ve atriyumların gerilmesi salgısını artırır. Renin ve aldosteron salgılanmasını azaltır. Dolaşımdaki yarı ömrü kısadır. Endopeptidaz (NEP) tarafından metabolize edilir (7).

b) Brain Natriüretik Peptit veya B Tipi Natriüretik Peptit

Brain Natriüretik Peptit (BNP) veya B Tipi Natriüretik Peptit gibi peptitANP'den farklı olarak insan beyinde ve kalpte daha çok ventriküllerde bulunur. Ventriküllerin gerilmesiyle salgısı uyarılır. Etkisini NPR-C reseptörü üzerinden gösterir (7).

Natriüretik peptitler büyüme hücreleri üzerine inhibisyon etkisi yanında renin ve aldosteron salgısını da azaltırlar. Kardiyovasküler hastalık ve böbrek hastalıklarının tanılmasında bir indikatör olarak da kullanılırlar. Özellikle BNP (Brain Natriüretik Peptit) ölçümleri böbrek hastalıklarının seyrinde yol göstericidir. Klirensin artması ve GFH'nin azalmasının yanında BNP'nin yüksek konsantrasyonlarda seyretmesi kronik böbrek hastalıklarının teşhis ve derecelendirilmesinde önemli bir bulgudur (32).

Böbrekler Üzerinde Endotelin Hormonunun Etkisi

Endotelin (ET) kuvvetli vazokonstriktör etkili bir hormondur ve üç izopeptit türü vardır (ET-1, ET-2, ET-3). Böbrek arterleri üzerinde Endotelin-1 etkilidir. İki alt reseptörü (ET_b) vardır. Bunlardan ET_{b1} vazodilatasyona, ET_{b2} ise vazokonstriksiyona neden olur. Sağlıklı bireylerde plazma düzeyleri düşük seyredir. Anjiyotensinden çok daha fazla vazopresör etkiye sahiptir. Endotelin-1 hormonunun primer olarak böbreklerdeki üretim yeri glomerüler epitel, endotel ve mezangial hücrelerdir. Damar gerimi arttığında yapımı uyarılır. İlâveten çeşitli hormonlar, büyüme faktörleri, vazoaaktif peptitler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve tümör nekroz faktörü de endotelin üretimini artırır. Hücre içi cAMP ve protein kinaz A aktivasyonunu artıran faktörler tarafından salınımı inhibe edilir. Böbrek mezangial hücreleri üzerinde vazokonstriksiyon etkisiyle GFH ve diürez miktarını önemli ölçüde azaltır (35,36). Endotelinin toplayıcı kanallardan proton transportu ile renal asit atılımını sitümüle ettiği gösterilmiştir (37). Günlük protein alımının artması nedeniyle asit üretimi artar ve bu artan asit oranının dengelenmesinde ET-1 rol oynar. Renal asit-baz dengesi üzerindeki olumsuz etkisinin yanında, plazmadaki düzeyinin artması böbrek hastalığının ilerlemesine katkı sağlar. Uzun dönemde plazma düzeylerinin yüksek seyretmesi asit sekresyonunu azaltacağından metabolik asidoz tablosunun oluşmasında etkenler arasındadır. Ayrıca RAS sistemini aktive ederek Na^+ tutulumunu artırır ve ödeme neden olur. Vücutta artan sıvı yükü nedeniyle başta kardiyovasküler sistem olmak üzere, böbrekler ve hepatik sistem hastalıklarının ortaya çıkması üzerinde olumsuz etkileri görülür (34,37).

Renal Kallikrein-Kinin Sistemi

Renin-anjiyotensin ve kallikrein-kinin sistemleri (KKS) birbirleri ile yakın etkileşim halinde çalışırlar. Reninin öncülü olan prorenin kallikrein tarafından aktive edilirken, anjiyotensin 1'i dönüştüren enzim de bradikininin aktif olmayan ürünlere ayrılmasından sorumludur (31). Böbreklerde kallikrein toplayıcı tübüller üzerinde lokalizedir. Anatomik olarak tübüle yakın olarak jukstaklomeruler aparatın aferent arteriyolları vardır. Büyük oranda kininojen ve kallikrein tübüler epitel tarafından sentezlenir ve idrarla atılır. Böbrek fonksiyonları üzerinde vazoaaktif etkilerinin yanında, vasküler direnç, natriürezis, diürezis gibi etkileri de vardır (33,38). Renal kallikrein-kinin sistemi kanda bulunanlardan çok daha fazla olarak lokal bradikinin konsantrasyonları üretebilir. Kininler hemodinaminin sağlanması ve boşaltım işlevlerinde G proteinine bağlı BK-B₁ ve BK-B₂ reseptörleri ile birlikte aktive olurlar. Kininlerin aktivitelerinin çoğuna aracılık eden BK-B₂ reseptörü kalp, akciğer, beyin ve uterusun yanında esas olarak böbreklerde bulunur. BK-B₂ reseptörlerinin aktivasyonu sonucu vazodilatasyon meydana gelir. Kininler ayrıca renal kan akımı ve papiller kan akımını artırır, yüksek proteinli diyetin neden olduğu hiperfiltrasyona aracılık ederler. Vazopresinin antidiüretik etkisine karşı etkilidirler (33,34). Renin salgılanması ve GFH düzenlenmesinde RAAS sistemi ile birlikte çalışır. Prostaglandinlerin üretimi üzerinde etkileri nedeniyle tübülöglomeruler geri bildirimini azalttığı belirtilmektedir (33). Böbreklerin glomerül ve tübüler aktiviteleri üzerine natriüretik ve diüretik etkileri vardır. Bradikininin GFH'de önemli değişiklik meydana getirmeden ve distal nefrona sıvı geçişini arttırarak aferent arteriyollerde vazodilatasyona neden olur (38). Kininler fosfolipaz A₂, prostasiklin ve endotelial nitrik oksit oluşumunu uyarırlar. İki önemli kinin olan bradikinin ve kallidin, hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıklarda adrenerjik hormonların neden olduğu Na⁺ tutulumu ve renal vazokonstriksiyonu azaltarak böbreklerde fayda sağlarlar. Nefron boyunca Na⁺ taşınması sırasında vazodilatör etki yaparak böbrek medullasında ozmotik gradyan değişikliklerinin dengede tutulmasını sağlarlar. Ayrıca vazopresinin antidiüretik etkisini inhibe ederler. Böbrek kan akımının ve sıvı elektrolit dengesinin hemostazında KKS sisteminin görevleri vardır. Kininler yüksek proteinli diyet alımında renal kan akımını arttırarak hiperfiltrasyona neden olarak böbrek fonksiyonlarını korurlar (4,33). Kallikrein-kinin sistemi aktivitelerinde meydana gelen bozukluklar hipertansiyon gelişiminde rol oynar. Hipertansiyonda veya ailede hipertansiyon öyküsü olan çocuklarda kallikreinin üriner sistemden atılımı önemli oranda azalır. Kan basıncı artışı ile idrardaki oranı ters orantılı olarak düşer (38).

Böbreklerde İnsülin Metabolizması

Endojen salgılanan insülin periferik dokularda kullanılmak üzere sistemik dolaşıma girmeden önce karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Yaklaşık yarısı periferik dokularda kullanılır. Böbrekler insülin metabolizmasında kilit rol oynarlar. İnsülinin sağlıklı insanlarda böbrek klirensi 200 ml/dk'dır. Pankreas tarafından üretilen insülinin her gün yaklaşık olarak %25'i böbreklerde metabolize edilir. Filtre edilen insülinin %1'i idrarla atılır (5). İncretin hormonu glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) yağ ve karbonhidrat alımına cevap olarak bağırsaktan salgınır ve insülin sekresyonunu uyarıp glukagonu inhibe eder. Gastrik boşalmayı yavaşlatarak kan glikozunun kontrolüne katkı sağlar. Vücuda yağ ve karbonhidrat alımı ile birlikte GLP-1 reseptörlerinin (GLP-1Rs) regülasyonu sağlanır. Böbreklerde proksimal tübülde ekspres edilen GLP-1R Na⁺ sekresyonunu düzenlenmesinde negatif geri bildirim sağlar. (34). Glikoz ikincil aktif taşıma ile birlikte proksimal tübülün ilk kısmından geri emilir (7). Böbrek fonksiyonlarının azaldığı durumlarda insülinin metabolizma oranı azalır ve insülin birikmeye başlar, dolayısıyla insüline olan ihtiyaç azalır. GFH'deki düşme durumunda hipoglisemi riski artar. Bu nedenle KBY hastalarında ilerleyen dönemlerde metabolik asidoza bağlı olarak insülin direnci gelişir ve bu hastalarda gelişen insülin direnci kan glikoz düzeyinde artışa neden olur (39,40). Deneysel çalışmalar insülinin insanlarda ve hayvanlarda renal Na⁺ emilimini etkilediği ve Na⁺ dengesinin korunmasında önemli rolü olduğunu göstermiştir. İnsülinin böbreklerden asit atılımı üzerine de düzenleyici etkisi vardır. İnsülin fazlalığında amonyum atılması azalır ve vücuttaki asit oranı yükselir. Ancak vücuttaki tampon sistemlerin etkisiyle asit-baz parametreleri üzerinde ölçülebilir önemli bir etkisi yoktur (37).

Böbrekler ve Ürotensin II

Böbreklerde Ürotensin II'nin (U-II) üretilmesine yol açan metabolik yol halen tam olarak açıklanamamıştır. Kalp, karaciğer ve böbreklerde üretimini olduğu gösterilmiştir. Major olarak U-II'nin yapım yeri böbreklerdir. Böbreklerde proksimal tübül, distal tübül ve toplayıcı kanal hücrelerinde üretilir ve reseptörü özellikle böbrek medullasında bulunur. Ürotensin II reseptörü G proteinine bağlı reseptör GPR14'e bağlanan bir peptittir. Ana peptit olan prepro ürotensin II santral ve periferik sinir sistemi, gastrointestinal kanal, vasküler sistem ve böbreklerde yaygın olarak bulunur. Ürotensin II arterlerin endotelinde ve düz kas hücrelerinde de bulunur. Böbreklerde otokrin ve parakrin görevleri vardır. İzole sıçan torasik aorta hücrelerinde U-II'nin ET-I'den on altı kat daha fazla vazokonstriktör etkisinin olduğu görülmüştür. İnsanlarda belli zaman aralığında sistemik olarak yapılan infüzyonunda ön kolda lokal vazokonstriksiyona yol açtığı gözlenmiştir. Bir

raporda anestezi uygulanmış sıçanların renal arterine infüze edilen U-II'nin nitrik okside bağlı GFH, su ve Na⁺ atılmasında bir artışa neden olduğu görülmüştür (33).Başka bir çalışmada U-II'nin insan vücuduna çok az miktarda infüzyonunun GFH'yi minimal azalttığı, Na⁺ atılımı üzerinde de hiçbir etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır. Sıçanlara yapılan U-II infüzyonunun ise yoğun bir şekilde vazokonstriksiyona ve dolayısıyla GFH'de ve Na⁺ tutulumunda azalmaya neden olduğu görülmüştür. Halen U-II'nin değişik türler ve durumlardaki etkileri üzerine çelişkiler vardır ve araştırmaları devam etmektedir. İdrardaki U-II konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun yaklaşık üç katı kadardır. İdrar U-II klirensinin kreatinin klirensi ve arteriyovenöz gradyanı aştığı görülmüştür (33,34).

Böbreklerde Gastrin metabolizması

Gastrin G hücreleri tarafından mide ve duodenumda üretilen ve gastrik hidroklorik asit salınımının uyarılmasından sorumlu bir hormondur. Akut ve kronik böbrek hastalıklarında gastrin düzeylerinde görülen artış gastrin metabolizmasından böbreklerin sorumlu olduğunu göstermiştir. Bilateral nefrektomi yapılan hayvanlarda gastrin düzeylerinin artması, yine böbrek nakli sonrası hastalarda gastrin düzeylerinin normal sınırlarda seyretmesi gibi çalışmalar böbreklerin gastrin metabolizması üzerindeki etkisini göstermiştir. Önemli oranda idrarla atılmadığı için böbrekler tarafından katabolize edildiği öne sürülür. Böbrek hastalığı olan kişilerde gastrin hormonu yeterince metabolize edilemediğinden bu hastalarda peptik ülser riskinin artmasında katkısı vardır (30,31).

Böbreklerde Trombopoietin Yapımı

Bir glikoprotein olan trombopoietin(TPO), trombosit yapımı ve aktivasyonundan sorumludur. Dolaşımdaki trombosit oranına göre TPO yapımı uyarılır. Major olarak yapım yeri karaciğer olmasına rağmen az bir kısmı da böbreklerde proksimal tübül hücrelerinde yapılır. Bunun dışında kemik iliği ve dalak da yapım yerlerindedir. Birçok çalışma KBY hastalarında TPO yapımının azaldığını göstermiştir (30,31).

SONUÇ

Böbrekler lokal ve sistemik fonksiyonları olan bir çok hormon için kaynak organdır. Bazı hormonların direkt olarak üretim yeri, bazılarının ise metabolize edildiği ana organlardan biridir. Bu hormonlardan bazıları doğrudan böbrekler üzerine etkilidirler ve vücut homeostazının sağlanıp sürdürülmesinde aktivasyon gösterirler. Eritropoietin, renin, kalsitriyol gibi hormonların direkt olarak böbreklerde yapılmasının yanında, diğer bazı hormonlar da böbrekteki etkilerini buradaki özgün reseptörlerine bağlanarak gösterirler.Böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda hormonlarla ilgili eksikliklerin veya metabolizma bozukluklarının meydana geldiği görülür. Bu derlemede böbrekler üzerine major etkileri bilinen hormonlar incelenmiştir. Bunların dışında

böbreklerle ilişkileri araştırılan başka hormonlar da vardır. Gelecek araştırmalar bu açıdan izlenmelidir.

Yazar katkıları: Fikir/Kavram: H.Y.; Tasarım: H.Y.; Literatür Taraması: H.Y.; Makale Yazımı: H.Y.; Eleştirel İnceleme: H.Y, S.A.

KAYNAKLAR

1. Marieb EN, Wilhelm PB, Mallatt J. The urinary system. Larson S, Cutt S, editors. Human Anatomy. 6th ed. San Francisco: Pearson Cumings; 2012. p.708-4.
2. Atherton JC. Role of the kidney in acid-base balance. Anesth Intensive Care Med. 2015; 16(6): 275-7.
3. Guyton AC, Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12.basım. İstanbul: Nobel Tıp Yayıncılık; 2013.
4. Mcilroy D, Sladen RN. Renal physiology, pathophysiology and pharmacology. Gropper MA, Miller RD, editors. Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia; 2014.
5. Leete J, Layton AT. Sex-specific long term blood pressure regulation: modeling and analysis. Comput Biol Med. 2019; 104: 139-48.
6. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. Metabolism. 2012; 61(4): 450-8.
7. Barrett KE, Boitano S, Barman S, Brooks HL. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 23.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Yayıncılık; 2011.
8. Danziger J, Hoening MP. The role of the kidney in disorders of volume. AJKD. 2016; 68(5): 808-16.
9. Sternlicht H, Bakris GL. The kidney in hypertension. Med Clin North Am. 2017; 101(1): 207-17.
10. Pearce D, Bhalla V, Funder JW. Aldosterone and mineralokortikoid reseptors: renal and extrarenal roles. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editors. Brenner and Rector's The Kidney. 11th ed. Philadelphia; 2016.p.335-56.
11. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander'ın İnsan Fizyolojisi. 13.baskı. Ankara: Ayrıntı Basımevi; 2014.
12. Wen D, Cornelius RJ, Sansom SC. Interacting influence of diuretics ad diet on BK channel-regulated K homeostasis. COPHAR. 2014; 15: 28-32.
13. Luther JM, Brown NJ. Renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. Trends in Pharmacol Sci. 2011;32(12): 734-9.
14. Pommering TL. Erythropoietin and other blood-boosting methods. Pediatr Clin North Am. 2007; 54(4): 691-9.
15. Sayın B. Management of hypertension in patients with chronic kidney disease. 2018; 121(8): e162-63.
16. Musio F. Kidney disease and anemia in elderly patients. Clin Geriatr Med. 2019; 35(3): 327-37.

17. Bakkaloğlu S, Tumer N, Ekim M, Yalçinkaya F. Kronik böbrek yetmezliğinde anemi ve eritropoietin kullanımı. *Journal of The Turkish Nephrol.* 1998; 2: 54-8.
18. Kutuby F, Wang S, Desai C, Lerma EV. Anemia of chronic kidney disease. *DisMon.* 2015; 61(10): 421-4.
19. Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology.* 2009; 136(4): 1317-27.
20. Park J, Ryu S-Y, Han M, Choi S-W. The association of vitamin d with estimated glomerular filtration rate and albuminuria. *J Ren Nutr.* 2016; 26(6): 360-6.
21. Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R. Calcemic actions of vitamin D: Effects on the intestine, kidney and bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(4): 561-2.
22. Paçacı G. Dahili yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda erken dönemde vitamin d düzeyi değişimi ve buna etki edebilecek faktörler [Uzmanlık tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2015.
23. Peacock M. Hypoparathyroidism and the kidney. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4): 839-3.
24. Soysal Ö. Hemodiyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidinin kalp yapısı ve fonksiyonları üzerine etkisi [uzmanlık tezi]. TC. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi III Dahiliye Kliniği; 2006.
25. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. High prevalence of renal salt wasting without cerebral disease as cause of hypernatremia in general medical wards. *Am J Med Sci.* 2018; 356(1): 15-22.
26. Giva A. Primary adrenal failure in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2018; 36(2): 340.e3-340.e5.
27. Marleen LA, Kortenoeven RAF. Renal aquaporins and water balance disorders. *Arch Biochem Biophys Acta- General Subjects.* 2014; 1840(5): 1533-9.
28. Lynn E, Schlanger JLB, Jeff MS. Electrolytes in the aging. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 17(4): 308-19.
29. Libano-Soares J.D, Landgraf SS, Lopes AG, Caruso-Neves C. Prostaglandin E2 modulates proximal tubule Na⁺-ATPase activity: Cooperative effect between protein kinase A and protein kinase C. *Arch Biochem Biophys.* 2011; 507(2): 281-6.
30. Acharya W, Olivero J. The kidney as an endocrine organ. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2018; (4): 305-7.
31. Henderson J, Henderson W. The endocrine functions of the kidney. *J Biol Educ.* 1994; 28(4): 245-54.
32. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *JAAC.* 2007; 50(25): 2357-68.
33. Feng X, Gu Q, Gao G, Yuan L, Li Q, Zhang Y. Plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor. *Ann Endocrinol.* 2020; 81(5): 476-81.
34. Frias JP, Nauck MA, Do JW, Kutner ME, Cui X, Benson C, et. al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 392(10160): 2180-93.
35. Gültekin N, Yaldiran A, Özbayrakçı S, Küçüköğlü S, Mutlu H. Endotelin sistemi. *T Klin Kardiyoloji.* 1994; 7(4): 234-8.
36. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med.* 2020; 30(1): 1-8.
37. Jeffrey A, Kraut GTN. Metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Text book of Nephro-Endocrinology.* 2018; 17: 291-318.
38. Regoli D, Gobeil F. Critical insights into the beneficial and protective actions of the kallikrein-kinin system. *Vasc Pharmacol.* 2015; 64: 1-10.
39. Par M, Kathleen M, Giacomini D, Craig B. Renal disposition of drugs and translation to dosing strategies. Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, editors. *Seldin and Giebisch's The Kidney.* 2013. p. 3185-214.
40. Rosa M, Montero DJAG. Management of the diabetic patient with chronic kidney disease. *Comph Clin Nephrol.* 2019; 32: 385-95e1.