



Hipotiroidizmde Ödem Mekanizmaları

Edema Mechanisms in Hypothyroidism

Uğur GÖNLÜGÜR¹, Tanseli GÖNLÜGÜR²

¹ Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

² Çanakkale Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Çanakkale, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Uğur GÖNLÜGÜR

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye
E-posta: gonlugur@gmail.com

Geliş tarihi \ Received : 22.05.2018

Kabul tarihi \ Accepted : 25.06.2018

Elektronik yayın tarihi : 04.10.2018

Online published

Bu makaleye yapılacak atf:

Cite this article as:

Gönlügür U, Gönlügür T.
Hipotiroidizmde ödem mekanizmaları.
Akd Tıp D 2019; 5(2):165-8.

Uğur GÖNLÜGÜR

ORCID ID: 0000-0001-8720-2788

Tanseli GÖNLÜGÜR

ORCID ID: 0000-0003-0751-6184

ÖZ

Hipotiroidizm plevral, perikardiyal efüzyon veya asit yapabilir. Miksödemin başlıca bulguları sıvı retansiyonu, hiponatremi ve hidrofilik mukopolisakkaritlerin intersisyel birikimidir. Hipotiroidizm glomerüler filtrasyon oranının azalması ile beraberdir. Azalmış glomerüler filtrasyon oranı ise idrarn dilüsyonundan sorumlu kısımlara gelen su miktarını azaltarak serbest su atılımını azaltır. Hipotiroidizme bağlı seröz efüzyonların genellikle protein düzeyleri yüksek olduğu için altta yatan mekanizma muhtemelen vasküler permeabilite artışıdır. Miksödem olgularında efüzyon oluşumunun gerçek mekanizması bilinmemektedir. Vasküler Endotelial Growth Faktör kapiller permeabiliteyi artırmaktadır ve bu faktörün düzeyleri hipotiroidizm olgularında yüksek olup tiroid hormon replasman tedavisiyle normale dönmektedir.

Anahtar Sözcükler: Miksödem, Hipotiroidizm, Serozit

ABSTRACT

Hypothyroidism can cause pleural or pericardial effusion, and ascites. The main manifestations of myxedema include retention of fluid, hyponatremia, and interstitial deposition of hydrophilic mucopolysaccharides. Hypothyroidism is associated with reduced glomerular filtration rate. Reduced glomerular filtration rate can directly decrease free water excretion by diminishing water delivery to the diluting segments. As the serous effusions due to hypothyroidism have generally high levels of protein, the underlying mechanism is probably increased vascular permeability. The precise mechanism of effusion formation in patients with myxedema is unclear. Vascular Endothelial Growth Factor also increases capillary permeability. The levels of this factor are elevated in patients with hypothyroidism and return to normal with thyroid replacement therapy.

Key Words: Myxedema, Hypothyroidism, Serositis

GİRİŞ

Hipotiroidizmin klinik bir sendroma yol açtığı ilk kez 1874 yılında Gull adlı araştırmacı tarafından ifade edilmiştir. Ciltte müsün içeriği yoğun olan bir ödeme yol açması nedeniyle miksödem adı verilmiştir. Bazı kaynaklarda ise miksödem terimini ilk kez 1879 yılında Ord adlı araştırmacının Londra'da St. Thomas Hastanesinde kullandığı belirtilmektedir (1).

Hipotiroidi sıklığı Amerika Birleşik Devletlerinde % 0,3-3,7, Avrupa'da % 0,2-5,3 arasındadır (2). Hastalık daha çok kadınları, 65 yaş üstünü ve beyaz ırkı tutar. Sigara içenlerde ve ılımlı alkol alanlarda daha az görülürken otoimmün hastalığı olanlarda daha siktir. Başlıca semptomlar yorgunluk, letarji, soğuğa toleranssızlık, kabızlık, kilo artışı, seste değişiklik, kuru deridir. Tanı için kanda T4 (ve /veya T3) düşüklüğünün gösterilmesi yeterlidir. Primer hipotiroidide TSH yüksekliği (>4,0 mIU/mL) eşlik ederken santral hipotiroidide TSH düzeyleri de düşmüştür.

DOI: 10.17954/amj.2018.1217

Tedavide levotiroksin ile hormon replasman tedavisi yapılır. Tedavi edilmeyen ağır hipotiroidizm sonucunda miksödem koması gelişebilir. Miksödem koması bilinç bozukluğu, pitozis, periorbital ödem, hipotermi, gode bırakmayan pretibiyal ödem, bradikardi ile giden ve tedaviye rağmen % 40 mortalitesi olan bir durumdur.

Hipotiroidizm primer (tiroid dokusu T3, T4 üretemezse), sekonder (hipofizden TSH salgılanmazsa) veya tersiyer (hipotalamustan TRH salgılanmazsa) olabilir. Santral hipotiroidizm hem sekonder hem tersiyer etiyojileri kapsayan bir ifadedir (2). İyot yeterli alanlarda hipotiroidi en sık nedeni Hashimoto hastalığıdır.

Amiodaron yoğun iyot içeren bir bileşik olduğundan Wolf-Chaikoff etkisi ile tiroid hormon sentezini durdurur. Amiodaron alanların % 14'ünde hipotiroidizm gelişmiştir (2). Lityum, tiroid dokusu içinde iyot miktarını artırarak iyodotirozin rezidülerinin T3 veya T4'e dönüşmelerini engeller. Yine kanser tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib) hipotiroidi yapabilmektedir. Heparinler ise serbest T4 düzeyinde yalancı yükseklik yaparlar. Yoğun bakımdaki hastalara sıkça uygulanan dopamin infüzyonu serum TSH ve T4 düzeylerini % 60 civarında azaltmaktadır (3). Steroidler periferik dokuda T4'ün T3'e dönüşmesini azalttıklarından hipertirodi krizlerinde kullanılmaktadır (2).

Literatürde hipotiroidizme bağlı plevral efüzyon ilk kez 1958 yılında Schneierson ve Katz tarafından sunulmuştur (4). Bu olguda sağdaki plevral efüzyon tiroid hormon replasman tedavisiyle gerilemiştir.

Hipotiroidizmde Su Metabolizması

Primer hipotiroidi olgularında serbest suyun atılımının bozulduğu, bu nedenle su retansiyonu meydana geldiği ve plazma ozmolalitesinin düştüğü gösterilmiştir (5). İyon içermeyen serbest su atılımı değişik faktörlere bağlıdır. Nefronun distal kısımlarında dilüsyon yapan segmentlere yeterli sıvı gelmesi durumunda serbest su atılımı sağlanabilir (6). Hipotiroidizmde kardiyak debi azalmasına paralel böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı azalır (7). Proksimal tübülde su emiliminin arttığı ve bu nedenle idrar miktarının azaldığı ve total vücut su oranının arttığı düşünülmüştür (1). Hipotiroidizmde sistemik vasküler direnç artmaktadır. Bunun nedeni vasküler düz kas gevşemesinin bozulması veya endotelial disfonksiyondur. Böbrek glomerüllerinde afferent ve efferent arteriyollerde vasküler direncin artışı da glomerüler filtrasyon basıncını düşürerek ultrafiltratın azalmasında rol oynuyor olabilir (8). Dolayısıyla nefronun distal kısımlarında idrarı dilüe edecek segmentlere yeterli düzeyde su gelememektedir.

Tiroid hormonları mitokondride pek çok solunum enzimi ve taşıyıcı protein ekspresyonlarını düzenlerler.

Hipotiroidi durumunda mitokondri kardiyolipin içeriği % 60 azalmaktadır. Düşük düzeydeki adozin yüksek afiniteli A1 reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyon, yüksek düzeydeki adozin ise A2 reseptörleri üzerinden nitrik oksit salgılatarak vazodilatasyon yapar. Hipotiroidizmde ATP üretiminin azalması paralel olarak adozin üretiminin de düşmesine neden olmaktadır. Bu da renal vazokonstriksiyona neden olmaktadır (9).

Serbest su atılımının bozulmasının bir nedeni de hipotiroidizmde ekspresyonu artan Na-K-2Cl pompası olabilir (6). Henle'nin çıkan kulpunda Na-K-2Cl pompası bulunmaktadır. Burası su emilimi olmadan iyon emilen bir kısımdır. Furosemid gibi loop diüretikler bu pompa üstüne etki gösterirler.

Serbest su fazlalığının nedeninin uygunsuz ADH salınımı olduğu iddia edilmiştir (1,10,11). Hipotiroidizmde kardiyak debinin düşmesinin karotis sinüsdeki baroreseptörleri stimüle ederek ADH salınımına neden olduğu bildirilmiştir (12). Ancak hipotiroidizmde ADH düzeyinin normal veya düşük bulunduğu araştırmalar da vardır (5). Tiroid hormonlarının (T3,T4) santral bir mekanizma ile ADH salınımını baskıladığı düşünülmektedir (13). Anti-tiroid ilaç verilen deney hayvanlarının daha fazla su içtiği gözlenmiştir. Hipotiroidinin susuzluk hissi üzerine etki ederek ADH düzeyleri üzerine çelişkili literatür sonuçlarının çıkmasına yol açması da mümkündür.

Hipotiroidizmde renal kortekste akuaporin-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (6). Akuaporin-1 ise proksimal tübülde su emilimi açısından önemlidir. Glomerülde süzül-müş olan ultrafiltratın 2/3'ü proksimal tübülde emilmektedir. Bunun nedeni proksimal tübülün su geçirgenliğinin yüksek olmasıdır. Akuaporin-1 kanallarındaki bozukluk kendini idrarı konsantre etme yeteneğinin kaybı ile göstermektedir. ADH'ın akuaporin-1 ekspresyonunu arttırıcı etkisi vardır. Hipotiroidizmde renal medullada akuaporin-2,3 ve 4 ekspresyonlarının da arttığı bilinmektedir. Deney hayvanlarında ADH (vazopressin) V2 reseptör blokleri kullanıldığında idrarı dilüe etme yeteneği restore olması da bu teoriyi desteklemektedir.

Hipotiroidizm ve Hiponatremi

Hipotiroidi olgularında hiponatremi (<135 mmol/L) bazen görülebilmektedir. Tiroid kanseri olup tiroid hormon replasmanı almayan olguların % 4-10 kadarında hiponatremi gelişmektedir (12). İleri yaş, bayan cinsiyet, diüretik (tiyazid) kullanımı hiponatremi açısından risk faktörüdür. Dislipidemi ve hipergammaglobulinemi durumları yalancı hiponatremi yapabilir.

Hipotiroidizmde vücutta serbest su fazlalığına bağlı dilüsyonel hiponatremi olabilir. Diğer nedeni hem proksimal tübüler sodyum emiliminin azalması hem de

kollektör tüplerde Na/K ATPaz aktivitesinin azalmasıdır (8,10,13,14). Hipotiroidizmde Na/K ATPaz beta subünitinin ekspresyonu azalmaktadır (6). Doğuştan hipotiroid olan tavşanlarda proksimal tübülde NaCl emiliminin azaldığı, tiroid hormon replasmanı ile normale döndüğü gösterilmiştir (14).

T3 hormonunun NHE3 (Na-H exchanger) gen transkripsiyonunu artırdığı bilinmektedir (6). Proksimal tübüldeki Na/H ATPaz enzimi lümeninden sodyumu emerken tübül içine hidrojen iyonu göndermektedir. Dolayısıyla hipotiroidizmde üriner sodyum kaybı artacaktır.

Hipotiroidi olgularında sağlıklı kontrollere göre atriyal natriüretik peptid (ANP) düzeyinin düşük olduğu tiroid hormon replasmanı ile normal düzeylere geldiği ifade edilmiştir (10,13,15). Hipotiroidizmin ANP sentez ve salınımını bozduğu öne sürülmüştür. Ancak hipotiroidi olgularında ANP düzeyini normal bulanlar da vardır (5).

T3,T4 hormonları renin sentezini artırır (16). Hipotiroidizmde renin-anjiyotensin sistem aktivitesinin azaldığı, bu nedenle sodyum emiliminin azaldığı öne sürülmüştür (10,13). Hipotiroidi olgularında tiroid hormon replasmanı tedavisi sonrasında renin aktivitesi 8 kat, aldosteron düzeyi ise 2,5 kat artmıştır. Hipotiroidizmde renin-aldosteron mekanizmasının bozulmadığını bildiren yayınlar vardır (5,17).

Ödem Patogenezi

Her ne kadar mikşödem tanımlandığındaki ilk olgulardaki periferik ödem gode bırakmayan tipte bir ödem olsa da hipotiroidi durumlarında gode bırakan ödem de görülebilmektedir (16). Gode bırakmamasının nedeninin proteinden zengin sıvı olduğu için fibroblastlar tarafından kollagen liflere dönüştürülmesi olduğu öne sürülmüştür. TSH'nin fibroblastlarda glikozaminoglikan sentezini uyardığı bildirilmiştir (18). Diğer yandan T3 ve T4 eksikliği glikozaminoglikanların yıkılımını inhibe etmektedir. Glikozaminoglikanların higroskopik (su moleküllerini çekici) etkisinin periferik ödemden sorumlu olduğu iddia edilmiştir (19).

2017 yılına kadar mikşödemeye bağlı asit gelişen 63 olgu yayınlanmıştır. Sıvının sarı renkte ve jelatinöz olduğu ifade edilmiştir. Bu olguların çoğunda serum-asit albümin gradiyenti 1,1 g/dL üzerindedir ve total protein düzeyi genellikle 2,5 g/dL üzerindedir (19). Asit sıvılarında eksuda-transuda ayırımında albümin gradiyenti için 1,1

g/dL sınırı kullanılmaktadır. Ancak gradiyentin 0,8 g/dl ve asit sıvı protein düzeyinin 3,5 g/dl geldiği olgular da vardır. Mikşödemeye bağlı asit sıvısı olan 51 olguyu içeren bir derlemede albümin gradiyentinin 0,8 ile 2,3 arasında değiştiği bildirilmiştir (20). Hipotiroidizmde asit sıvısında protein içeriği arttığı gibi diğer boşluklarda biriken sıvılar için de aynı şey geçerlidir. Mikşödem olgularında serebrospinal sıvıda protein düzeyi normal bireylere göre % 40-90 artar ve 100 mg/dl'yi geçebilir (1).

Mikşödem durumunda seröz boşluklarda biriken sıvıda protein içeriğinin zengin olması altta yatan esas mekanizmanın vasküler permeabilite artışı olduğunu düşündürmektedir. Mikşödem asit olan 51 olgunun % 98'inde sıvı protein düzeyi eksuda ile uyumlu bulunmuştur (20). Tiyourasil tedavisi ile hipotiroidi yapılmış deney hayvanlarında göz, deri, böbrek, aortta albümin ekstrasvazasyonu artmış ancak beyin ve kalp damarlarında ise bu etki oluşmamıştır (21).

Kapiller permeabilite artışı ile albümin ekstrasvazasyonu meydana gelmektedir (19,21). T3'ün hyalüronik asit sentezini inhibe edici etkisi vardır. Hyalüronik asidin kapiller permeabilite artışında rolü olabilir (19). Hyalüronik asidin higroskopik etkiyle (su moleküllerini çekici) ödem oluşturabileceği öne sürülmüş olmakla beraber sıvıda hyalüronik asit düzeyleri çok düşük olduğu için bu etkinin mümkün olmadığı ama hyalüronik asidin albümin ile kompleks oluşturup lenfatik klirensi azaltabileceği öne sürülmüştür (20).

Vasküler permeabilitenin artmasının nedeni damarda hızlı ve reversibl geçirgenlik artışı yapan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) olabilir (22). Ovaryan hiperstimülasyon sendromu ve preeklampside ödem oluşumu ile VEGF arasındaki ilişki gösterilmiştir. Hipotiroidizm olgularına tiroid hormon replasman tedavisi yapıldığında serum VEGF düzeyleri yükselmekte (23) veya azalmaktadır (22).

Sistemik hastalıklar genel olarak transuda vafında plevral efüzyon oluşturur iken hipotiroidizme bağlı sıvılar çoğu zaman eksuda vafındadır. Sonuç olarak plevral efüzyon olan her olguda ayırıcı tanıda hipotiroidizm de akla gelmelidir. Olgu sayıları nispeten az olduğu için araştırma sayıları kısıtlıdır. Bu nedenle de patogenezi halen açığa kavuşmamış noktalar vardır. Türkçe literatürde sadece 4 adet mikşödem olgusu sunulmuştur (24-27).

KAYNAKLAR

1. Olsen CG. Myxedema coma in the elderly. *J Am Board Fam Pract* 1995;8:376-83.
2. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* 2017; 390: 1550-62.
3. Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:387-93.
4. Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, Chernow B, Sahn SA. Hypothyroidism and pleural effusions. *Chest* 1990;98:1130-2.
5. Sahún M, Villabona C, Rosel P, Navarro MA, Ramón JM, Gómez JM, Soler J. Water metabolism disturbances at different stages of primary thyroid failure. *J Endocrinol* 2001;168:435-45.
6. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C, Wang W, Schrier RW. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289: F672-8.
7. Panciera DL, Lefebvre HP. Effect of experimental hypothyroidism on glomerular filtration rate and plasma creatinine concentration in dogs. *J Vet Intern Med* 2009;23:1045-50.
8. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med* 2007;22: 224-31.
9. Franco M, Chávez E, Pérez-Méndez O. Pleiotropic effects of thyroid hormones: Learning from hypothyroidism. *J Thyroid Res* 2011;2011:321030.
10. Park CW, Shin YS, Ahn SJ, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1799-806.
11. Nakano M, Higa M, Ishikawa R, Yamazaki T, Yamamuro W. Hyponatremia with increased plasma antidiuretic hormone in a case of hypothyroidism. *Intern Med* 2000;39: 1075-8.
12. Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS. Management of endocrine disease: Hypothyroidism-associated hyponatremia: Mechanisms, implications and treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176: R15-R20.
13. Iwasaki, Y, Oiso Y, Yamauchi K, Takatsuki K, Kondo K, Hasegawa H, Tomita A. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70: 534-9.
14. Shah M, Quigley R, Baum M. Maturation of proximal straight tubule NaCl transport: Role of thyroid hormone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F596-F602.
15. Ota K, Kimura T, Sakurada T, Shoji M, Inoue M, Sato K, Ohta M, Yamamoto T, Funyu T, Yoshida K, et al. Effects of an acute water load on plasma ANP and AVP, and renal water handling in hypothyroidism: Comparison of before and after L-thyroxine treatment. *Endocr J* 1994;41: 99-105.
16. Kazama I, Mori Y, Baba A, Nakajima T. Pitting type of pretibial edema in a patient with silent thyroiditis successfully treated by angiotensin ii receptor blockade. *Am J Case Rep* 2014;15:111-4.
17. Sahún M, Villabona C, Rosel P, Navarro MA, Ramón JM, Gómez JM, Soler J. Water metabolism disturbances at different stages of primary thyroid failure. *J Endocrinol* 2001;168:435-45.
18. Musielak MC, Chae JH. Hypothyroid-induced acute compartment syndrome in all extremities. *J Surg Case Rep* 2016;2016 (12).
19. Atzenhoefer M, Man JH, Saad ER. Case report of hypothyroidism presenting with myxedema ascites. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology Case Reports* 2017; 4: 5-7.
20. Ji JS, Chae HS, Cho YS, Kim HK, Kim SS, Kim CW, Lee CD, Lee BI, Choi H, Lee KM, Lee HK, Choi KY. Myxedema ascites: Case report and literature review. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 761-4.
21. Tilton RG, Pugliese G, Chang K, Speedy A, Province MA, Kilo C, Williamson JR. Effects of hypothyroidism on vascular 125I-albumin permeation and blood flow in rats. *Metabolism* 1989;38: 471-8.
22. Schmid C, Brändle M, Zwimpfer C, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor. *Clin Chem* 2004;50: 228-31.
23. Hataya Y, Akamizu T, Kanamoto N, Moriyama K, Shimatsu A, Nakao K. A case of subclinical hypothyroidism developing marked pleural effusions and peripheral edema with elevated vascular endothelial growth factor. *Endocr J* 2007;54: 577-84.
24. Pınarbaşı B, Oflaz H, Umman B, Nişancı Y, Boztepe H, Erdoğan D, Acartürk G, Özyiğit T, Kocaman O, Alagöl F. Bir olgu nedeniyle miksödem komasına yeniden bakış. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 66: 178-82.
25. Gündüz S, Aras Hİ, Geyik FD. Tek doz kas içi haloperidol ve klorpromazin uygulanması ile gelişen miksödem koması. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2014; 17: 54-8.
26. Sarı R, Ateş M, Türk M, Sevinç A, Büyükberber S, Şenol M. İyi tedavi edilmemiş toksik multinodüler guatrılı bir hastada bilateral pretibiyal miksödem. *Endokrinolojide Yönelişler* 2000; 9: 124-6.
27. Sever M, Büyükyılmaz T, Sever F. Non-comatous myxedema attack in an elderly which precipitated by acute coronary syndrome and propranolol usage. A case report and review of the literature. *Eurasian J Emerg Med* 2009; 8: 50-3.