

HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA MESANE MUKOZASININ MORFOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

THE MORPHOLOGIC EVALUATION OF THE MUCOSA OF URINARY BLADDER IN HYPERTHYROID AND HYPOTHYROID STATE

ÇETİNEL Ş.*, ERCAN F.*, HÜRDAĞ C.*, ÖZKAN B.**, CANER M.***, ÇETİNEL B.**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: There is limited number of studies related to the effects of thyroid hormones on urinary bladder. Most of these studies concern about the physiologic effect of those hormones on urinary bladder. We studied the epithelial morphology of bladder under the influence of thyroid hormones.

Materials and methods: Three groups were set, a) Control group, b) Hypothyroidy group, c) Hyperthyroidy group. At the end of the experiment, tissues were obtained for routine histologic preparation both for light and electron microscopy.

Results: Light microscopy revealed regular mucous disribution in hypothyroidy over lamina propria. Electron microscopy showed expansion of intercellular spaces severe in hypothyroidy and moderate in hyperthyroidy. Endothelial blebs protruding through endothelium into the capillary lumen was observed in hyperthyroidy group.

Conclusions: As a result hypothyroidy exerts serious morphologic effects on urinary bladder such as intercellular detachments in the epithelium and change in collagen distribution which may lead to cystitis. When lower urinary tract symptoms (LUTS) with unknown etiology are present, thyroid hormone disorders must be taken into consideration and for the same reason in cases of thyroid disorders, patients should be questioned about LUTS.

Key Words: Thyroid hormones, urinary bladder, microscopy, morphology

ÖZET

Tiroid hormonlarının mesane üzerindeki etkisine ait sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların birçoğu tiroid hormonunun mesane üzerine fizyolojik etkilerine aittir. Bizim çalışmamızda ise tiroid hormonlarının mesane epiteli üzerindeki etkisi ışık ve elektron mikroskopisi seviyesinde incelendi. Bu amaçla üç grup oluşturuldu: a) Kontrol grubu, b) Hipotiroidi grubu, c) Hipertiroidi grubu.

Deney sonunda alınan doku örnekleri ışık ve elektron mikroskopi için rutin histolojik takipten geçirildi. Işık mikroskopi düzeyinde tüm gruplarda düzenli epitel tabakası ve bu tabakanın üzerinde düzgün dağılımlı mukus gözlemlendi. Ultrastrüktürel seviyede ise hipertiroidi grubunda epitel hücreleri arasında açılmalar ve lamina propriada bulunan kapiller endotel hücrelerinde lümeneye doğru sitoplazmik uzantılar saptandı. Hipotiroidi grubunda ise epitel hücreleri arasındaki açılmalar çok belirgindi (gevşek epitelyum). Sonuç olarak tiroid işlev bozuklukları morfolojik çalışmamızda gösterdiğimiz doğrultuda gevşek epitel gelişmesine ve kollajen dağılımında değişikliklere yol açmaktadır. Ultrastrüktürel seviyede gözlenen epitel hücre açılmaları epitel geçirgenliğinde artışa ve sistite neden olabilir. Sebebi açıklanamayan alt üriner sistem semptomları varlığında tiroid disfonksiyonu akla getirilmeli ve aynı sebepten tiroid işlev bozukluklarında da alt üriner sistem semptomları iyi sorgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid hormonları, mesane, mikroskopi, morfoloji

GİRİŞ

Tiroid hormonlarının tüm dokularda oldukça önemli metabolik işlevleri bulunmaktadır. Bu hormonun özellikle çizgili kas dokusundaki etkileri çok iyi ortaya konmakla birlikte mesane dokusuna ait etkileri inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mendez-Bauer ve arkadaşları hipotiroidili hastaların mesanelerinde hipotoni

oluştğunu gözlemlemişler ve bu hastalara tiroid hormonu verildiğinde mesane tonusunun normale döndüğünü saptamışlardır. Walter ve arkadaşları yetişkin enürezis semptomları olan 2 kadın hastada hipertiroidi tedavisinden sonra işeme bozukluklarının normale döndüğünü gözlemlemişlerdir. Anderson ve arkadaşları da tiroid fonksiyon bozuklukları ile işeme alışkanlıkları arasın-

daki bağlantıya dikkat çekmişler ve tiroid işlevi ile işeme patterni arasında bir ilgi olduğunu öne sürmüşlerdir¹. Buna göre hipertiroidik hastalarda işeme sıklığı ve nokturi, tiroid fonksiyonları normale dönünce azalmakta, hipotiroidik hastalarda ise işeme sıklığı artmaktadır. Her iki tiroid işlev bozukluğunda da işeme sıklığı normalden farklı olmaktadır. Bu çalışmada her iki tiroid işlev bozukluğunda mesane epitelindeki değişiklikleri hem ışık hem de elektron mikroskopik düzeyde incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Deney grupları: Çalışmada kontrol, hipertiroidi ve hipotiroidi grupları için ağırlıkları 150-250 gr arasında değişen 30 adet erkek Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Kontrol ve hipertiroidi gruplarındaki sıçanlara deney süresince musluk suyu ve pelet yem verildi ve tüm gruplara rutin laboratuvar koşulları uygulandı. Hipotiroidi oluşturmak amacıyla 3 ay boyunca 6 haftalık Wistar erkek sıçanların içme sularına %0.1 propiltiyou-rasil ilave edildi. Hipertiroidi oluşturmak amacıyla toplam 14 gün, ilk 7 gün 1mg/kg, sonraki 7 gün ise 0.25 mg/kg intraperitoneal levotiroksin uygulandı. Deney sonrası hipertiroidik hale getirilmiş sıçanlar 3 hafta, hipotiroid olanlar ise 3 ay sonra eter anestezisi altında sakrifiye edildi ve mikroskopik inceleme için doku örnekleri alındı.

RIA: Kan örnekleri alınarak T₃ ve T₄ düzeyleri radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle ölçüldü. Alınan sonuçlar kontrol kalibrasyon değerleri ile kıyaslandı.

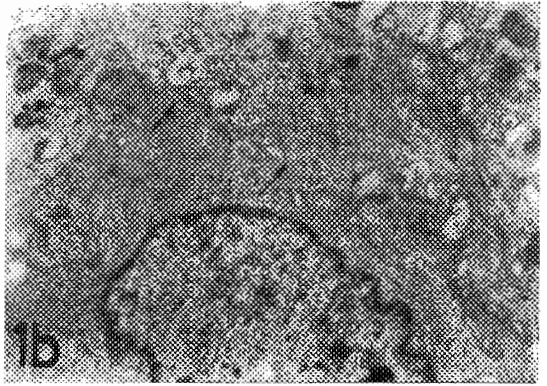
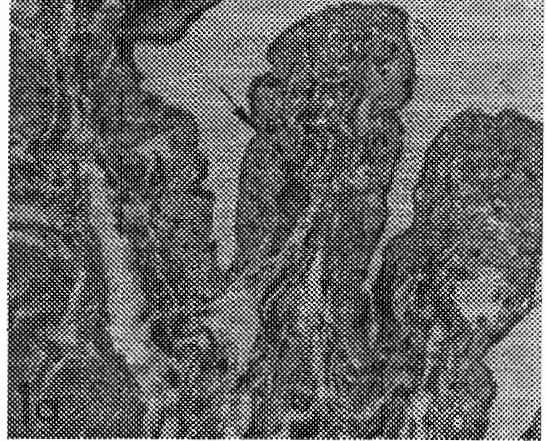
Işık mikroskopi: Doku örnekleri %10 formol ile fikse edildi ve rutin alkol serilerinden geçirilip parafine gömüldü. Alınan 5µm'lik kesitler epitel mukus tabakasını ve lamina propriadaki kollajen yapıyı ortaya çıkarmak amacıyla periyodik asit-Schiff (PAS) + Masson trikrom ile boyandı. Boyalı kesitler Olympus BH-2 foto mikroskopta incelendi.

Geçirimli elektron mikroskobu (TEM): Doku örnekleri 4 saat %2.5 glutaraldehit içeren potasyum fosfat tamponunda (pH 7.2) 4°C'de tespit edildi. Daha sonra %1'lik OsO₄ içinde 1 saat süreyle ikinci kez tespit edildi. Alkol serilerinden geçirilip epon 82 ortamına gömüldü ve 60 nm inceliğindeki kesitlere uranil asetat ve kurşun sitrat

boyaması uygulandı. Kesitler Jeol-1200 EM ile incelendi.

BULGULAR

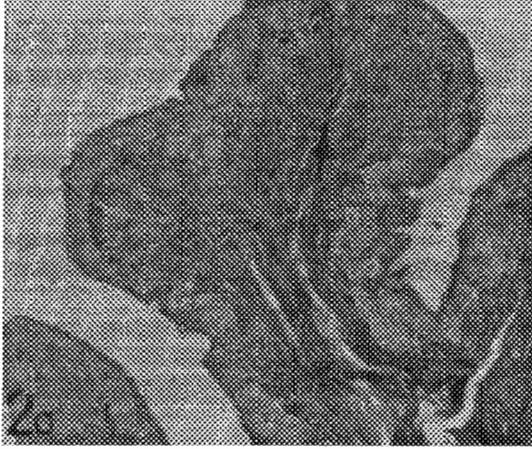
Kontrol grup: Işık mikroskopisi ile, PAS+ Masson yapılan kesitlerde mukus tabakasının ve epitel altındaki kollajen dağılımının düzgün olduğu görüldü (Şekil 1a). TEM düzeyinde, epitel tabakasındaki hücrelerarası yapılar düzgün olarak izlendi (Şekil 1b).



Resim 1. Kontrol grup, a) Işık mikroskopi: Tüm epitel boyunca düzgün mukoza tabakası görülmekte, (→), subepitelyal alanda bağ dokusu lifleri (□, PAS+ MT boyanma, X 200, **b)** Elektron mikroskopi: epitel hücreleri arasındaki alanlar (→) sıklığını korumakta, X 10.000.

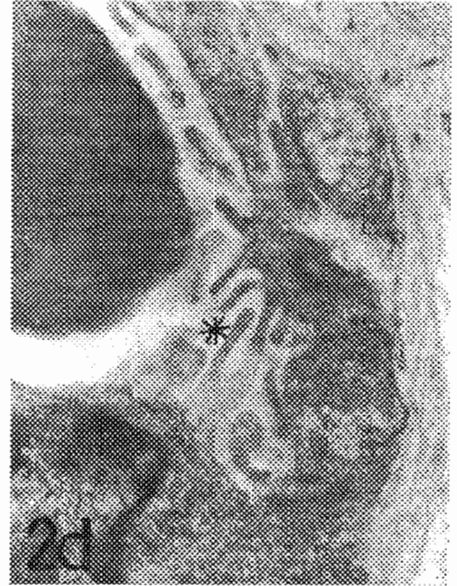
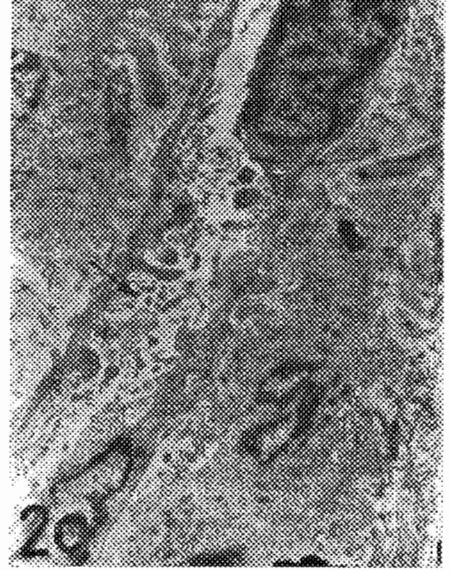
Hipertiroidi grubu: Işık mikroskopisi ile kontrol ve hipotiroidi gruplarıyla karşılaştırıldığında, lamina propriadaki kollajen miktarında artış (Şekil 2a) ve bağ dokusu liflerinde yoğunlaşma gözlemlendi. PAS boyası ile epiteldeki mukus tabakasının düzgün dağıldığı gözlemlendi. TEM düzeyinde hipotiroidi grubu kadar yoğun olmasa da hücrelerarası açılmalar (Şekil 2b) ve yer yer epi-

tel hücrelerinde bozulmalar gözlemlendi. Lamina propriadaki kan damarlarının endotel hücrelerinde lümene doğru gelişen yoğun sitoplazmik parmaklı çıkıntılar (Şekil 2c ve d) saptandı. Bu grubun tüm kesitlerinde bu yapılar yoğun bir biçimde gözlemlendi.

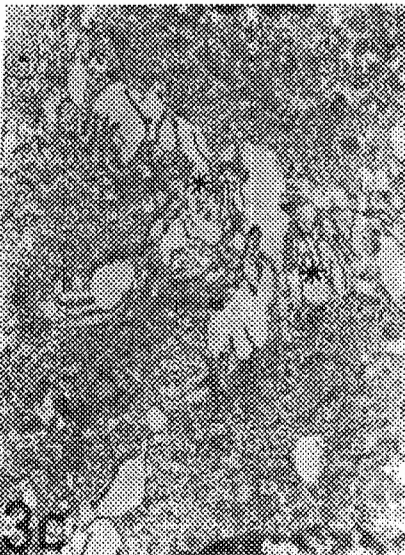
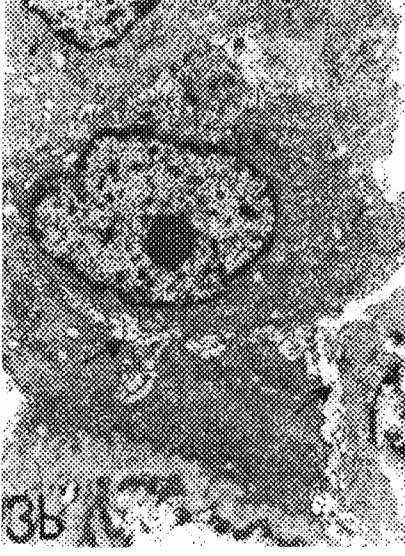


Hipotiroidi grubu: Işık mikroskopi ile lamina propriada ödem ve kollajen liflerde belirgin azalma gözlemlendi (Şekil 3a). Epitel tabakada mukus dağılımı düzgün görülmekteydi. TEM düzeyinde hücrelerarası alanda belirgin açılmalar (Şekil 3b) ve bu alanlardaki parmaklı çıkıntıların (interdigitasyon) (Şekil 3c) arttığı saptandı. Bu artış tüm kesitlerde gözlenmekteydi. Lamina pro-

priadaki kılcal damar endotel yapısı düzgün görünümündü (Şekil 3d). Endotel hücreesindeki sitoplazmik uzantılar hipertiroidi grubuyla karşılaştırıldığında kontrol grubuna yakın bir görünüm sergilemekteydi (Şekil 3e). RIA ile ölçülen serum T_3 ve T_4 seviyeleri Tablo 1'de verilmiştir.



Resim 2. Hipertiroidi grubu a) Işık mikroskopi: Subepitelial alanda kollajen liflerde belirgin artış (→) izlenmekte, PAS+MT boyanma, X 200, **b)** Elektron mikroskopi: Epitelde hücreler arası alanlarda açılma (→), ve c) belirgin endotelial çıkıntılar gözlemlendi (→), X 6000 **d)** endotel hücrelerinde lümene doğru artmış sitoplazmik uzantılar (□, X 20.000).



Resim 3. Hipotiroidi grubu a) Işık mikroskopi: Subepitelyal alanda bağ dokusu liflerinde belirgin olarak kollajen yoğunluğunda azalma ($\rightarrow$), PAS+MT boyanması, X 200. **b)** Elektron mikroskopi: Epitelde hücrelerarası alanda oldukça belirgin genişleme ($\rightarrow$), X 6.000 **c)** Hücrelerarası alanda artmış parmaklı sitoplazmik uzantılar ($\square$, X 20.000 **d)** Düzgün kapiller endotel hücre yapısı ($\rightarrow$), X 6.000 **e)** Endotel hücresi sitoplazmik uzantıları ($\rightarrow$), X 20.000

	Kontrol	Hipotroidi	Hipertroidi
T ₃ (ortalama)	1.22 ng/ml	0.445 ng/ml	2.29 ng/ml
T ₄ (ortalama)	14.24 µg/dl	3.378 µg/dl	22.40 µg/dl

Tablo 1. Kontrol, hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında serum T₃ ve T₄ seviyeleri

TARTIŞMA

Hormonlar uygun reseptör moleküller taşıyan hücrelerin metabolizmalarını artırarak hipertrofiye neden olurlar. Tiroid hormonlarının artmış oksijen tüketimi ve protein sentezinin aktivasyonu gibi genel anabolizan etkileri bulunmaktadır. Bu hormonlar plazma membranında Na^+ , K^+ ve ATPaz da artışa neden olup metabolizma artışına neden olurlar ki bu, hipertiroidi vakalarında belirgin olarak gözlenir². Total vücut oksijen tüketimini artırarak bir dizi metabolik olaylar zincirini başlatır. T_3 hücre içi metabolik uyarıları başlatıp hücre seviyesinde morfolojik değişikliklere neden olur. T_3 artışının en önemli etkisi hücre içi metabolizmanın artması sonucunda dokularda hipertrofi oluşturmalarıdır.

Tiroid hormonlarının mesanenin kasılma işlevi üzerine yaptığı etkiyi araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada hipertiroidinin sıçan mesanelerinde asetilkolin ve potasyum klorid ile indüklenen mesane kasi kasılmasına neden olduğu, tiroidektomi yapılarak hipotiroid hale getirilen sıçanlarda ise bu kontraksiyonların inhibe olduğu gözlenmiştir³. Hansen ve Engberg, postrenal üremisi olan bir hastanın yapılan tetkiklerinde hipotiroidi saptamışlar ve üreminin akontraktıl mesane ve buna bağlı gelişen üriner retansiyon nedeniyle oluştuğunu ortaya çıkarmışlardır⁴. Hipertiroidi ve hipotiroidi gruplarında görülen hücrelerarası açılmalar (gevşek epitelyum) mesane düz kasının (detrusor) kasılma özelliklerindeki değişime bağlı olabilir. Hipotiroidik hastalarda genellikle mesane kapasiteleri anormal artmıştır ve mesane boşaltımında akontraktileteye bağlı zorluklar görülmektedir. Çalışmamızda belirgin olarak gözlediğimiz hücrelerarası açılmaların, artmış anormal mesane kapasitesi sonucu geliştiğini düşünmekteyiz. Ayrıca hipotiroidi olgularında idrarın mesanede normalden daha uzun süre beklemesi epitel hücrelerinin gevşek yapı sergilemesine ve sistit oluşumuna yol açabilir. Çalışmamızda saptadığımız, endotel hücrelerinden lümeneye doğru gelişen parmaklı uzantılar hücrelerin artan oksijen tüketiminin göstergesi olarak nitelendirilebilir. Hipoksinin en erken belirtilerinden biri de oksijene duyarlı hale gelmektir. Hipoksik hücrelerde enerjinin azalması, Na^+ ve Ca^{++} seviyelerini yükseltir ve hücre içindeki kasılabilen (contractile) proteinleri aktive eder². İskemi ve artmış hücre içi metabolik aktivitenin, oksijen

kullanımını arttırdığını ve endotelyumun bu yapılarla yüzey alanını artırarak tüketimi dengelemeyi amaçladığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gözlenen kollajen liflerin miktarındaki gruplara göre değişimler birçok çalışma ile uygunluk göstermektedir. Kucharz ve arkadaşları amino ile sonlanan tip III prokollajen propeptid (PIIPN) ve hidroksiprolin serum seviyelerinin hipertiroidide arttığını ve hipotiroidide azaldığını göstermişlerdir⁵. Vücut sıvılarındaki kollajen katabolit (itrah) seviyeleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, hipertiroidi de hidroksiprolin ve hidroksilizin idrardaki atılım miktarında artış hipotiroidi de azalma görülmüştür⁶.

Tiroid işlev bozukluğu ile mesane mukoza yapısı arasındaki ilişki, işeme paterninin tiroid hormonlarıyla ilgisini desteklemektedir. Anderson, bu ilişkinin merkezi sinir sistemi kaynaklı olabileceğini ve bunun sonucunda mesane uyarılmasına cevabın tiroid hormonlarından etkilenebileceğini belirtmiştir¹.

Sonuç olarak, tiroid işlev bozuklukları mesane fonksiyonuna ve morfolojisine etki etmekte olup, morfolojik çalışmamızda gösterdiğimiz doğrultuda gevşek epitel gelişmesine yol açıyor görülmektedir. Ultrastrüktürel seviyede gözlenen epitel hücre açılmaları epitel geçirgenliğinde artışa ve bunun sonucunda da sistite neden olabilir. Bu nedenle tiroid işlev bozukluklarında üriner sistem anamnezinin dikkatli bir biçimde yapılması ve gerektiğinde ürodinamik tetkiklerin istenmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Andersen L, Agner T, Walter S, Hansen J: Micturation pattern in hyperthyroidism and hypothyroidism. Urology Feb 29(2): 223-224, 1987.
- 2- Cheville NF: Ultrastructural Pathology: An introduction and Interpretation. Iowa State University Press, Iowa, 1994.
- 3- Adeniyi K, Ogunkeye O, Senok S, Udoh F: Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties of the bladder muscle. Acta Physiol Hung 82 (1): 69- 74, 1994.
- 4- Hansen M, Engberg A: Uremia as a complication to urinary retention due to hypothyreosis. Scand J Urol Nephrol 22: 351-353, 1988.
- 5- Kucharz EJ, Jurecka-Tuleja B, Jonderko G, Marcisz C: Serum amino-terminal propeptide of type III procollagen in patients with hyperthyroidism.

dism or hypothyroidism during therapy. Thyroid 4(2): 191-194, 1994.

Drozd M, Kucharz E, Grucka-Mamczar E:
Influence of thyroid hormones on collagen con-

tent in tissues of guinea pigs. Endokrinologie 73(1): 105-111, 1979.