

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ FİZYOPATOLOJİSİ

Birsel KAVAKLI*

Terminal dönem böbrek hastalığında histolojik bulgular, asıl patolojiyi belirtmekte yetersiz kalır. Bu gözlem, primer lezyonun terminal dönem böbrek hastalığının meydana gelişinde tek sebep olmadığını, başka sorumlu mekanizmaların morfolojik yanıtlara yol açtığı fikrini destekler. Fazla miktarlarda ekstra selüler matriks birikmesi sonucunda glomerüller sklerotik bir hal almıştır. Periglomerüler bölge ve interstisyum sklerotiktir. İnterstisyumda ayrıca makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ile birlikte inflamasyon vardır. Tübüliler, çoğunluk itibarıyla atrofiktir, kalan fonksiyonel tübüliler ise hipertrofikdir.

Total böbrek kitlesinin zarar görmesinden sonra, adaptif değişiklikler, kalan nefronların da bozulmasına yol açar (Hemodinamik Teori) (18). Bu teoriye göre kompenstuar glomerüler hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon, glomerüler hipertansiyonla birlikte, proteinürinin artmasına ve progressif glomerüler skleroza yol açar. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarına göre, diyet proteinin kısıtlanması ve hipertansiyonun azaltılması, hastalığın progresyonunu önlemekte veya yavaşlatmaktadır (18). Bu sonuçlar hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertansiyonun azalması ile açıklanmaktadır (18). Kronik böbrek yetmezliği fizyopatolojisini incelemek için geliştirilen sıçan modelleri kullanılarak, hastalık için diğer risk faktörleri (progression promoters) de açıklığa kavuşturulmuştur (Tablo I).

Morfolojik Özellikler

Morfoloji olarak progressif böbrek hastalığı iki büyük patolojik olay içerir: 1) Mezenşimal bölgenin genişlemesi dolayısıyla glomerüler kapillerler daralmıştır. Mezenşimal bölgedeki genişleme mezenşimal matriks birikmesindedir. Bu matriks içinde tip IV ve V kollajen, fibronektin, laminin, heparin sülfat, kondroitin sülfat proteoglikanlar mevcuttur (16). Bunlardan başka mezenşimal hücre proliferasyonu ve kemik iliğinden gelen makrofajların birikmesi de söz konusudur (1). Mezenşimal hücrelerin proliferasyonu, ekstrasellüler matriksin birikmesi ve makrofaj infiltrasyonu birbirileri ile ilgili olaylardır. 2) İkinci komponent, ekstrasellüler matriksin progressif yıkılmasıdır (21). Morfometrik çalışmalar, insan böbrek dokusunda renal disfonksiyonun yaygınlığı ile tubulointerstisyel hastalığın derecesi arasında çarpıcı bir korelasyon olduğunu göstermiştir (4,22). Obstrüktif üropati, analjezik böbreği, pyelonefrit gibi olaylarda lezyon, tubulointerstisyumdadır. Bu hastalıklarda interstisyel hastalık, böbrek fonksiyonları kaybında merkezi bir rol oynar. İster primer, ister sekonder olsun, interstisyumdaki değişiklikler, glomerüler mezenşimide olduğu gibi, interstisyel fibroblastların proliferasyonu, matriks depolanmasını artması ve makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunu içerir.

Moleküler Faktörler

Mezenşimal ve interstisyel hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks depolanmasından çeşitli hormonlar, growth faktörler, sitokinler ve biyolojik olarak aktif lipidler sorumludur. Bu bilgiler, büyük ölçüde invitro çalışmalardan elde edilmiştir, fakat immünohistokimya, in-situ hibridizasyon ve transgenik hayvanlarda yapılan invivo çalışmalar da vardır.

TABLO I : Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri (Progression promoters)

1. Sistemik Hipertansiyon
2. Glomerüler Hipertansiyon
3. Proteinüri
4. Hiperlipidemi
5. Diyet proteini
6. İntraglomerüler koagülasyon
7. İnterstisyel nefrit

Transforming Growth Faktör - B

Makrofaj ve trombositleride içeren bazı hücrelerde sentez edilen 25 kDa büyüklüğünde homodimer bir moleküldür (20). TGF-B keza glomerül mezenşim hücrelerinde de sentez edilir. Bu peptid, hedef hücrenin proliferasyon durumuna bağlı olarak ve diğer growth faktörlerin varlığı veya yokluğu ile ilgi olarak bifonksiyonel modülatör gibi etki eder. Tüm glomerüler hücre tipleri ve renal interstisyel fibroblastlar dahil çoğu hücreler, TGF-B için reseptör ihtiva ederler. TGF-B kültürlerde mezenşimal hücre proliferasyonunu inhibe eder, fakat bu hücrelerin kollagen ve fibronektin sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir (2).

Antitimosit serum injeksiyonu yapılarak 1-28 gün içinde mezanşio proliferatif glomerulonefrit oluşturulmuş sıçan modellerinde, glomerüllerde proteoglikan sentezinin kontrollerin 50 katı kadar arttığı gösterilmiştir. Fibronektin sentezi de artar. Bu artışların, TGF-B ile durdurulduğu gösterilmiştir. Yine Mezanşio proliferatif glomerulonefrit modellerinde TGF-B antikorlarının injeksiyonu ile hastalığın belirgin olarak durdurulduğu gösterilmiştir (3).

İnsulin-like Growth Factor - 1 (IGF-1)

IGF-1, karaciğerde sentez edilir ve dolaşımdaki miktardan Growth Hormon tarafından kontrol edilir. Esas olarak topayıcı tüplerde bulunursada çeşitli tip fibroblastlar ve mezenşimal hücrelerde de sentez edilmektedir. Ayrıca, mezenşimal hücreler, endotel hücreleri, proksimal tüp hücreleri, interstisyel fibroblastlar IGF-1 için reseptör içerirler (1). IGF-1, mezenşimal hücre kültürlerinde mitojenik olduğu için, IGF-1'in aşırı yapımı, transgenik hayvanlarda böbrek ve glomerülerin büyümesi yol açar (1). Böbrek için zararlı diğer mekanizmalar söz konusu değilse tek başına IGF-1'in morfoloji ve fonksiyonel zararı fazla değildir. IGF-1, böbrek dokusu subtotal çıkarıldığında, kalan böbrek dokusunda glomerülerin hipertrofik cevabına yol açar (12). Diyet te protein kısıtlanması yapılmış insan ve hayvanlarda, IGF-1'in plazma konsantrasyonu belirgin olarak azalır ve hastalık progresyonu geriler (6).

Glomerüler hipertrofik, glomerül skleroza için bir risk faktörü olduğundan, IGF-1, gerek endokrin gerekse otokrin glomerüler growth faktör olarak patojenik bir role sahiptir. IGF-1, sonuç olarak hastalık progresyonunu artırır.

Platelet - derived growth faktör (PDGF)

Trombositlerin alfa granüllerinden salgılanan bu potent mitojen, aynı zamanda monosit, makrofaj ve renal kapiller endotel hücrelerinde de sentez edilir (24). PDGF, mezenşim hücreleri, düz kas hücreleri ve

interstisiyel hücreler için mitojendir (20). Kronik rejeksiyon gösteren böbrek tansplant glomerüllerinde PDGF reseptörlerinin immün boyanmasının arttığı gösterilmiştir (8). PDGF, böbrek epitel hücrelerinde de kollagen sentezini arttırmaktadır.

Growth faktör ve sitokinlere cevap olarak matriks sentezinin ve hücre proliferasyonunun artması, hastalığın ilerlemesinde anahtar rol oynamaktadır. Hastalığın ilerlemesinde temel sorunlu olay glomerül hipertrofisidir. Minimal-change lezyon ve fokal glomerül sklerozda böbrek biyopsi örneklerinin morfometrik analizleri, glomerüler sklerozda glomerüllerin daha büyük olduğunu göstermiştir (13). Glomerül büyüklüğü ve progresyon arasındaki benzer korelasyon, tip 1 Diabetes Mellitus, obezite ve kronik reflüks nefropatide de gösterilmiştir (23). Bu çalışmalar "Oligomeganephronia" hipotezini ortaya çıkarmıştır. Bu hastalıkta nefron sayısında belirgin azalma vardır. Büyümüş nefroların glomerülleri ağır fokal glomerül skleroza dönüşür (25).

RİSK FAKTÖRLERİ

Sistemik ve glomerüler Hipertansiyon

Genetik hipertansif sıçanlarda altta yatan renal bir patoloji olmadan da proteinüri ve glomerüloskleroz vardır. Altta yatan bir böbrek hastalığı hipertansiyonla komplike olduğunda böbrek hastalığının gidişinin süratle kötüleştiğinin kuvvetli delilleri vardır. Bu sonuçlar, nefrotosik serum nefriti, immün kompleks hastalığı, diyabetik nefropati, subtotal nefrektomi nedeniyle hipertansif kılınmış deney hayvanlarındaki çalışmalara dayanmaktadır. Son zamanlara kadar, sistemik hipertansiyonun böbrek yapı ve fonksiyonlarına ters etkisini vazokonstriksiyon ve arterioler nefrosklerozis nedeniyle olduğu düşünülüyordu. Sıçan modellerinde yapılan çalışmalar, tek bir glomerüle hiperperfüzyon yapmak ve glomerül kapiller basıncını artırmak suretiyle hipertansiyon oluşturulduğunu göstermektedir. Sistemik hipertansiyon minimal veya hafifçe yükseldiğinde, glomerüler perfüzyon ve glomerüler kapiller basıncın artması benzer olaya dayanmaktadır ve antihipertansif tedaviyle kan basıncının kontrolü glomerüler hasarın azalmasına bu mekanizmayla etki etmektedir (10).

Antihipertansif tedavinin faydalı etkilerinin bilinmesine rağmen, moleküler veya sellüler seviyede mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Glomerüller hipertrofi oluşturulan hayvan modellerinde glomerüler kapiller basıncın % 500 kadar arttığı ölçülmüştür. Bu mekanik stimülasyon, hücre şekli, bölünmesi ve hücre biyokimyasında değişiklikler gibi biyolojik cevapları başlatabilir ve bu da ekstrasellüler matriks sentezine yol açar (9). Glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon, glomerül endotel, epitel ve mezenşim hücrelerinde değişikliklere yol açar. Keza mekanik etki endotel hücrelerinde hasara yol açarak trombositlerin aktive olmasına ve intraglomerüler koagulasiyona yol açarak çevre hücreler için de mitojen ve modifiye edici olan PDFG ve TGF- α sentezine sebep olmasıyla birçok faktörün salınmasına sebep olur.

Böbrek hastalığı ile birlikte hipertansiyon birlikte olduğunda, hipertansiyon Angiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri veya Kalsium Kanal Blokerleri ile tedavi edildiğinde, intraglomerüler hemodinami ve glomerüler hipertrofinin düzenlediği gözlenmiştir. ACEI, glomerüler kapiller basıncı, kalsium antagonistlerine göre daha fazla düşürür. Bu yüzden kronik böbrek yetmezliğinde kullanımları sınırlıdır. Kalsium antagonistleri ise aterogenezisi ve trombosit agregasyonunu inhibe eder ve böbrekte reaktif oksijen radikalleri oluşumunu azaltır (27).

Proteinüri

Progressif böbrek yetmezliği ile ilgili deneysel çalışmalar, subtotal nefrektomize ve Streptozotosin ile oluşturulmuş diabetle yapılır ki bunlarda hastalığın erken fazında glomerüler permeabilite bozukluğu vardır. Proteinüri, elektron ve ışık mikroskopunda gösterilebilen epitel ve mezenşim hücreleri harabiyetinde görülür (11). Antihipertansif tedavi ve diyetle proteinüriyi anlamlı şekilde azaltırlar. Böylece, proteinürinin glomerül hasarını gösteren bir işaretleyici mi yoksa eşlik eden bir bulgu mu olduğu sorusu akla gelir. Proteinüri, glomerül ve proksimal tüp epitelinin bozulması ile çeşitli tip proteinlerin anormal filtrasyon bariyerinden geçmesi sonucu meydana gelir. Proksimal tubulusun reabsorptif kapasitesini aşan miktarda proteinüri, distal nefronda slendir oluşumuna ve epiteliyel hasara, bu da inflamasyona yol açar (11). Bu hipotezi destekleyen bir model, "Puromycin Nephrosis" de tübülointerstisiyel hasarla proteinüri arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermektedir (11).

Çeşitli çalışmalar, proteinüri ile birlikte mezenşimde makromoleküllerin de tutulduğunu göstermiştir. Dolaşan makromoleküllerin mezenşimde atması, matriks sentezinin artması ve mezenşim hücre proliferasyonu için bir stimülüs teşkil eder (11). Proteinüriyi azaltan antihipertansif tedavi ve diyetle protein kısıtlanması gibi tedbirler, mezenşimal bölgede makromoleküllerin azalmasına yol açar.

Hiperlipidemi

Bazı hayvan türlerinde, diyetdeki kolesterolün artırılması, hafif glomerüloskleroz ve proteinüriye yol açar, ancak progressif böbrek lezyonu meydana getirmez. Halbuki böbrek hastalığı olan deney hayvanlarında bu uygulama, progressif nefron yıkımına yol açar (19). Lipid düşürücü ilaçlar, glomerüler hasarı azaltır (19). Bu etkiden sorumlu spesifik bir lipid veya lipoprotein bilinmemektedir. Spontan hiperlipemik obez Zucker sıçanlarında, çok erken yaşlarda mezenşim hücre sayısı ve mezenşimal matriksde artma söz konusudur. Bu erken lezyonlar antilipemik tedaviyle gerilerler (19). Bu hayvanların böbrek mezenşiminde daha çok sayıda makrofajlar bulunur. Hiperkolesterolemi, monositlerin endotel hücrelerine yapışmalarının ve subendotelial mesafeye migrasyonlarını teşvik eder ayrıca, makrofajlar, LDL-Kolesterol tarafından aktive edilir ve biyolojik olarak aktif eicosanoidleri ve çeşitli peptid maddeleri salarlar. Okside LDL-Kolesterol, mezenşim hücre kültürleri için sitotoksittir ve renal patolojinin progresyonunu sağlar (19). Erken çalışmalar, okside LDL'nin glomerüler injurideki patojenik rolünü göstermiştir ve probucol'un (bir antioksidan lipid düşürücü ajan) invivo protektif etkisini, dolaşımdaki kollestrolden bağımsız olarak meydana geldiğini göstermiştir (19).

Hiperkolesterolemiden bağımsız olarak diyetteki yağ asidi alımının değiştirilmesi, böbrek hastalığının gelişmesini modifiye eder. Subtotal nefrektomize hayvanlarda diyetle alınan araşidonik asit prekürsörü linoleik asitin az olması, renal fonksiyon bozukluğunu artırmaktadır (14). Bu çalışmalar, araşidonik asit metabolitlerinin, özellikle prostoglandinlerin, yararlı etkilerini telkin etmektedir. Diyetle esansiyel yağ asitleri eksikliği, çeşitli deneysel böbrek modellerinde koruyucu etki yapmaktadır. Esansiyel yağ asitleri eksikliği, mezenşim ve interstisyumda makrofajların yerleşmesini önlemektedir (14).

Diyet Proteini ve fosfatlar

Test edilen deney hayvanlarında diyetdeki proteinin kısıtlanması, böbrek hastalığının ilerlemesini engellemektedir (7). Bu koruyucu etki için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür.

- a. Hiperfiltrasyon ve glomerüler basıncın azalması sonucunda glomerüler hemodinamiğin düzelmesi,
- b. Glomerüler eicosanoid yapımının azalması,
- c. Proteinürinin azalarak selektif permabilitesinin korunması
- d. Hiperlipideminin azalması,
- e. Dolaşımdaki ve mutemelen intrarenal IGF-I'nın azalması,
- f. Glomerüler hipertrofinin önlenmesi.

Bu fatörlerin her birinin te tek etkisi iyi bilinmekle beraber , multifaktöriyel yararlarının mutemel olduğu ileri sürülmektedir. Subtotal nefrektomili sıçan ve köpeklerde diyetle alınan fosfatın sınırlandırılması, kronik böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmaktadır (5,17). İnsanlarda diyet fosfatının azaltılması güçlük arzettiğinden, bunu test etmek zordur. Deney hayvanlarında kalsiyum ve fosforun tübüler lümen, parankim hücre sitoplazması ve interstisyumda presipite olmasının hücre fonksiyonların bozduğu, kalsiyumun sitotoksik etki ile hücre ölümüne yol açtığı, interstisyel inflamasyon ve müteakiben fibroze yol açtığı gösterilmiştir (5,17).

Intraglomerüler Koagülasyon

Trombosit agregasyonunun Tromboxane inhibitörleri ile inhibisyonu veya heparin ve varfarinle intravasküler koagülasyonun önlenmesi, subtotal nefrektomize sıçanlarda rezidüel nefron yapı ve fonksiyonlarının korumaktadır (26). Mamafih heparinin yararlı etkisinin antikoagulan özelliğinden kaynaklanmadığı, çünkü antikoagulan özelliği olmayan bir derivisinin de aynı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Hücre kültürlerinde heparinin, mezenşimal hücrelerin çoğalmasını suprese ettiği ve mezenşimal matriks sentezini azalttığı gösterilmiştir (15). Trombosit agregasyonunun önlenmesinin faydalı etkileri, PDGF ve diğer growth faktörlerin salınmasını önlemek yoluylaadır. Trombin, endotel hücrelerini PDGF salgılamak üzere aktive ettiğinden, trombin oluşumunun önlenmesi de koruyucu olacaktır.

Interstisyel Nefrit

Hastalığın progresyon göstermesi için diğer bir risk faktörü interstisyel hasardır. Daha önce bahsedildiği gibi çeşitli deneysel modellerde ve insan böbrek patolojisinde esas lezyon tübülointerstisyel bölgededir. Glomerüler lezyonla birlikte veya onu takip eden dönemde görülen tübülointerstiel lezyonların sebebi iyi anlaşılmamıştır. Bu konuda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür (26). Bir olası mekanizma glomerüler veya kros reaksiyon veren bir antijenin olmasıdır. Böyle bir mekanizma tüp epitel hücreleri veya interstisyel hücreleri destrüksiyona uğratan otoimmün bir olay başlatacaktır. İkinci olası bir mekanizma tübülointerstisyel bölgede nefritojenik antijenlerin meydana gelmesidir. Tüp epitel hücre yüzeylerinde Majör Histo-compatibilite II. sınıf antijenlerinin olması bu olasılığı açıklamaktadır. Üçüncü bir olasılık, glomerüllerden tübülointerstisyel bölgeye, immün kompleksler ve bunlarla birlikte aktive edilmiş kompleman ve inflamatur mediatörlerin, muhtemelen lenfatikler yoluyla geçmesidir. Bu mekanizma, infiltre tübülointerstisyel bölgede akut iltihap hücreleri, makrofajlar ve T hücrelerinin bulunmasını açıklar. Sitokin ve growth faktörlerin etkileriyle epitelial ve interstisyel hücre değişiklikleri terminal böbrek hastalığının tübülointerstisyel değişikliklerine yol açabilir diye düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baldwin DS, Neugarten J: Blood pressure control and progression of renal insufficiency. In : Mitch WE, Brenner BM, eds. The progressive nature of renal disease. New York Churchill Livingstone, 1990, 81-110.

2. Bedogna V, Valvo E, Casagrande P, et al. Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. *Kidney Int* 1990; 38 : 101 - 7.

3. Bergström J, Alvestrand A, Bucht J, Gutierrez A. Hypertension and its control in progressive renal failure. In Davidson AM, ed. *Nephrology*, Volll. London: Bailliere Tindall, 1987: 1192 - 95.

4. Bjork S, Nyberg G, Mulec H, et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropaty. *Br Med J* 1986, 293: 471-74.

5. Brown SA, Crowell WA, Barsanti JA, White JV, Finco DR. Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1 : 1169 - 79.

6. Cappelli P, Del Rosso G, Di Paolo B, et al. Glomerular hypertension in the progression of chronic renal failure : role of low protein diet and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 108 (suppl): 25 - 30.

7. Diamond JR: Brief review effects of dietary interventions on glomerular pathophysiology. *Am J Physiol* 1990; 27: F1-31.

8. Eliahou HE, Cohen D, Helberg B, et al: Effect of calcium channelblocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol* 1988; 8: 285 - 90.

9. Grundy SM: Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* 1990; 37: 847 - 53.

10. Hunicker LG. Studies of therapy of progressive renal failure in humans *Semin Nephrol* 1989; 9: 380 - 94.

11. Ihle BU, Becker GJ- Withworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on progression of renal insufficiency. *N Eng J Med* 1989; 321: 1773 - 77.

12. Kajiwara N. Therapy and prognosis of hypertension in chronic nephritis. *Jpn Circ J* 1975; 39: 779 - 86.

13. Klahr S: The modification of diet in renal disease study. *N Eng J Med* 1989; 320 : 864 - 66.

14. Klahr S, Harris K: Role of dietary lipids and renal eicosanoids on the progression of renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: S27-31.

15. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I: The progression of renal disease *N Eng J Med* 1988; 318: 1657 - 66.

16. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N. Eng L. Med* 1988; 318 : 1657-66.

17. Lau K. Nephrology forum: phosphate excess and progressive renal failure the precipitation - calcification hypothesis. *Kidney Int* 1989; 36 : 918 - 37.

18. Levey As. Measurement of renal funktion in chronic renal disase. *Kidney Int* 1990; 38 : 167-84.

19. Locatelli F, Alberti D, Giraziani G: Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991; 337:1299-304.

20. Marre M, Leblance H, Suarez L, et al Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Br Med J* 1987; 294 : 1448 - 52.

21. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of iabetic nephropaty. *Br Med J* 1982; 285: 685-88.

22. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, et al: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropaty. *Lancet* 1983; i: 1175 - 79.

23. Rostand SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Duston HP: Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Eng J Med* 1989; 320 : 684 - 88.

24. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, et al: Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1989; 13 : 120 - 26.

25. Williams PS, Fass G, Bone JM: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *QJ Med* 1988; 67 : 343 - 54.

26. Yee J, Kuncio GS, Neilson EG: Tubulointerstitial injury following glomerulonephritis *Semin Nephrol* 1991; 11: 361-66.

27. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Roskin P, Jacobson HR: Effect of restricting dietary protein on progression of renal failure in patients with insulin - dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991; 324 : 78 - 84.