# *Nefronun Dejeneratif Değişiklikleri Hakkında*

**Dr. Necati Eranıl** *

Uropoetik sistem patolojisinin en karışık ve şaşırtıcı bölümü kuşkusuz nefronun dejeneritaf değişiklikleri bölümüdür. Bunun da nedeni nomanklatür, terimlerin yeteri kadar eleştirilmeden kullanılmış olması ve bu alanda yapılan sayısız tartışmalardır. Konuşmamda ben de bu konu üzerinde duracak ve nefronun dejeneratif hastalıklarının doğuşundan kısaca söz ettikden sonra bunların nosolojisi ve terminolojisi üzerindeki düşüncelerimi bildireceğim.

Dejeneratif böbrek hastalıkları konusunda ilk gözlemler 18. yüzyıl sonlarında, 1770 de İtalyan anotomisti Dominico Cotugno tarafından yapılmıştır. Bu araştırıcı dejeneratif böbrek hastalıklarının önemli bir semptomu olan albuminuri'yi tesbit etmiş; ödemi, ödem sıvısını incelemiş; ödem sıvısının sıcakta koagüle olduğunu, idrarı artdırdığını, idrar yolları ile organizma dışına atıldığını; ödem sıvısının ödemli hastaların idrarları gibi sıcakta pıhtılaştığını görmüştür.[3, 5, 7, 11]

Cotugno'dan sonra 1798 de Cruikshank bütün ödemli hastaların idrarlarında albumin bulunduğunu görmüş, fakat bir kısım ödemli ve albuminurili vak'alarda ozamanki bilgilerle böbrek değişikliği saptanamadığı için albuminuri ve ödemin böbrek hastalığına bağlı olup olmadığına karar verememiştir.[7]

Bunlardan sonra 1816 da Meckel ilk olarak böbreklerde domuz derialtı yağına benzer bir maddenin toplandığından söz etmiş, fakat Virchow'un 1854 deki yayınlarından sonra amiloid olarak kabul edilen bu maddeye o zaman bir isim verememiştir.[7]

Bright 1826 de yayımladığı ödemli ve albuminuri'li 24 vak'adan kaşektik hastalara ait olan bir gurubunu dejeneressans gösterenler diye belirtmiş ve ilk olarak böbreklerdeki dejeneratif değişikliklerden bu şekilde bahsedilmiştir.[3, 7]

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsü Profesörü.

1831 de Gravers albuminurinin böbreğin strüktürel değişikliğine bağlı olduğunu söylemiş; 1839 da Chiristison Bright'ın müzesindeki buruşuk böbrekleri gördükten sonra granuler dejeneresssans terimini kullanmıştır. Fakat aynı sene Rayer yayımlamaya başladığı böbrek hastalıkları tretesinde Bright hastalıklarının bir ilhtihap olduğunu yazdıktan ve bunlara Albumineuse nephrite adını verdikten sonra böbreğin dejeneratif değişikliklerinden bir süre söz edilmemiştir.[3, 7]

Yalnız 1851 de Frerichs böbrek hastalıklarının bir iltihap olduğunu kabul etmekle beraber birinci fazda hiperemi ve eksüdasyonla birlikte yağ dejeneressansının da bulunduğunu yazdı.[7]

1852'de Johnson'un böbrek epitelinin çeşitli değişikliklerine göre çeşitli böbrek hastalıkları olduğunu söylemesine; 1853, 1854 de Wilks'in böbrek amiloidinden bahsetmesine; böbrek hastalıklarının birbirinden farklı antiteler taşıdığını ileri sürmesine rağmen; Virchow, iltihapta anatomik değişikliklerin parankimde, tübüler aparat'ta başladığını; dejeneratif değişikliklerin, bulanık şişme, yağlanma ve nakroz'un parankimatöz nefrit gösterisi olduğunu ve bunların klinikte ödem, oligüri, albuminüri ile kendini gösterdiğini söyliyerek böbrek hastalıklarının iltihabî olduğunda israr etti.[7]

1856 da Traube amiloid böbrekten; 1861 de Rokitansky kolloid terimi ile böbrekteki amiloid metamorfoz'dan, bağdokusu dejeneressans'ından söz ettilerse de bunlar da karşılarında parankömatöz nefriti savunan Bartels ve Weigert'i buldular. 1902 de Ziegler de parankimatöz dejeneressans'larda doku reaksiyonları ve klinikte albuminüri görüldüğü için bunların da nefrit'ler arasında sayılmasının ve parankimatöz nefrit olarak isimlendirilmesinin yerinde olduğunu savundu.[19, 16]

1904 de Kaufmann bir kısım toksik maddelerin ağır ve devamlı etki yaptıkları zaman birinci planda eksüdasyon ve proliferasyona; hafif etki yaptığı zaman da saf dejenerasyona, parankimatöz dejenerasyona sebep olduklarını, dejenerasyonların kesin bir sınır göstermeden kronik bir iltihap şeklini alabildiğini söyliyerek bu alandaki tartışmaların önüne geçmek; 1905 de Friedrich von Müller Alman Patoloji cemiyetinin Meran'da yaptığı toplantıda (İltihapla ilgili olmıyan yahut iltihapla ilgili olup olmadığına kesin karar verilmiyen böbrek hastalıklarının nefroz terimi ile ifade edilmesini ve bu suretle iltihaplı böbrek lezyonlarından ayırd edilmesini) teklif ederek klinikcileri ve patologları birbirinden uzaklaştıran bu farklı görüşleri ortadan kaldırmak istediler isede bu olaylara iltihaptır diyenlerle dejenarasyondur diyenler arasındaki tartışma 1942 yılına kadar sürdü. Bu arada Müller'in nefroz terimi de tübüler nefropati karşılığı olarak kullanıldı.[10, 11, 13, 14]

1913 de Fahr ve Volhard nefroz terimini böbrek hastalıkları arasına sokdular ve 1914 de yayımladıkları Bright böbrek hastalıkları kitab'ında nefrozları

1. Damarlarda amiloid dejenerasyonla beraber olanlar
2. Damarlarda amiloid dejenerasyon göstermiyenler
3. Nekrotizan nefrozlar

olmak üzere üçe ayırdılar[7]

1916 da Munck uzun uzun nefrozlardan ve böbreklerdeki dejenerasyon şekillerinden bahsetti.[11]

1917 de Aschoff nefroz terimi yerine nefropati terimini, sonra Herxheimer nefropati yerine nefrodistrofi sözünü daha uygun buldu.[11]

1918 de Strumpel tubulotrop simik maddelerin, toksinlerin sebep oldukları böbrek değişikliklerini toksik nefrit olarak isimlendirdi ve etyolojik faktörün etki süresine, şiddetine göre hastalığın şeklinin ve lokalizasyonunun değişerek tübüler nefritin, parankimatöz dejenerasyonun, tübüler nefrozun ve nekrozun meydana gelebileceğini[18]; ağır böbrek hastalıklarında iltihabın ve dejeneratif değişikliklerin yan yana bulunabileceğini yazdı. Fakat 1921 de Lichtwitz yine süblime zehirlenmelerinde ve kolerada görülen dejeneratif değişiklikleri parankimatöz nefrit olarak isimlendirdi; bunlar için önce nefropatia epitelialis, nefropatia tubularis, nefritis tubularis nekrotikans terimlerini kullandı; sonra da bunların hem tüp hem glomerul hastalığı olduğunu söyledi.[11]

Aynı yılda Kollert nefrozların iki grupta toplanması gerektiğini; bir grup nefrozlarda yalnızca böbrekte değişiklik bulunduğunu, bir grup nefrozların ise organizmadaki genel bir hastalığın belirtisi olduğunu ve bu grup nefrozlarda klinikte ödem, hiperkolesterinemi, proteinüri ve lipüri görüldüğünü söyledi; birinci grup için bizmut ve süblime böbreğini, ikinci grup için lipoid ve amiloid nefrozu örnek gösterdi.[11]

Buna rağmen 1930 larda Aschoff'un öğrencilerinden Bonhenkamp ve Heussler yaptıkları deneylere dayanarak tubuli epitelinin toksinlere karşı immünite kazandıklarını ve bu bakımdan gösterdikleri reaksiyonun defansif karakterde bir reaksiyon olduğunu, onun için tüblerdeki değişikliklerin parankimatöz nefrit olarak kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Fakat Fahr 1934 de her dejenerasyonda epitelde iltihaplı bir ön safhanın bulunduğunu belirterek parankimatöz nefrit fikrini reddetmiştir.[11]

Nefrozların sınıflandırılmaları Fahr ve Volhard'ın 1914 deki yayımları ile başlar. 1914 de Fahr ve Volhard, 1921 de Kollert biraz evvel söylediğimiz sınıflandırmalarını yaptıktan bir süre sonra Volhard, Fahr,

Hübschmann, Randerath nefrozları tubuler nefrozlar, glomeruler nefrozlar, akut nefrozlar, kronik nefrozlar, basit nefrozlar, belirli bir karakter taşıyan nefrozlar diye gruplandırmışlar; 1930 da Ehrich tübüler nefrozları primer, sekonder, karışık olmak üzere üçe ayırmış, lipoid nefrozu karışık nefrozlar grubuna sokmuş, amiloid nefrozu glomeruler nefroz olarak kabul etmiştir.[11]

1936 da Govaerts fizyopatolojik bir sınıflandırmayı gerekli görmüş, tüp lezyonlarını akut toksik nekrotik nefropatiler arasına; eklampsi böbreğini hipertansif nefropatiler arasına; amiloid nefrozu da hidropijen nefropatiler arasına koymuştur.[9]

1942 de Roussy ve arkadaşları nefrozları epitelial nefrit ismi altında toplamışlar ve bunlara sublime nefriti, bizmut nefriti, lipoid nefrit gibi terimleri uygun görmüşlerdir.[16]

Yine 1942 de Nonnenburch glomerullerde ve tublerde bazen iltihapla birlikte dejeneratif,bazen dejeneratif, bazen yalnız fonksiyonel değişiklikler gösteren ve klinikte albüminüri, hipoproteinemi, hiperkolesterinemi, ödem ile karakterli vakalar için nefrotik sendrom terimini kullandı.[20, 17]

Bu tarihlerde bir kısım yazarlar da bu sınıflandırmaların kılinik görüşlere uymadığını; çok evvel Fahr'ın dediği gibi aynı gruba sokulan nefrozlardaki patomorfolojik değişiklikler arasında etyopatogenetik ve biyolojik bir birlik bulunmadığını görerek, daha ziyade tüblerde değişiklik gösteren nefrozları tüp hastalıkları arasında, daha ziyade glomerullerde değişiklik gösteren nefrozları glomerul hastalıkları arasında toplamışlar; bir kısım yazarlar da akut nefroz, kronik nefroz şeklinde sınıflandırmalarda israr etmişlerdir.[6a]

Nonnenburch nefrotik sendrom terimini ortaya attıktan sonra bir kısım yazarlar tarafından da bu sendrom esas alınarak sınıflandırılmalar yapılmış ve nefrozlar nefrotik sendrom gösterenler, nefrotik sendrom göstermiyenler diye ikiye ayrılmıştır.[1, 2, 20]

Bu sınıflandırmayı da eksik ve yetersiz bulanlar vardır. Bunlar da nefrotik sendrom göstermiyen nefrozları proksimal nefron nefrozları, distal nefron nefrozları, proksimal ve distal nefron nefrozları diye tekrar sınıflara bölerler; akut böbrek yetmezliğine sebep olanlar diye bir grupta toplarlar.[1, 17]

Zollinger 1968 de yayımladığı kitabın da nefrotik sendromgöstermiyen nefrozları metabolik ve toksik nedenlerle meydana geldiklerine göre endojen ve ekzojen; spesifik ve nonspesifik olmak üzere tekrar sınıflandırmıştır.[21] Staemmler akut nefrozlar grubunda akut böbrek yetmezliğine sebep olan nefrozları toplamıştır.[14]

Bu tarihî bilgiler ve devamlı değiştirilen sınıflandırmalar; etyolojik faktörlerin mıktarına, şiddetine ve etki süresine göre böbrekteki lezyonun şeklinin ve lokalizasyonunun değiştiğini gösteren deneyler; antirenal serumların küçük dozları ile nefritlerin, yüksek dozları ile lipoid nefrozların oluştuğunu meydana koyan araştırmalar; dejenerasyon ile ifade edilen tüp epitellerindeki morfolojik değişikliklere glomerul alterasyonunun, glomerul permeablitesi bozukluğu yüzünden primer idrara geçen maddelerin reabsorbsiyonunun sebep olduğunu ve netice olarak primer değişikliğin glomerullerde bulunduğunu ileri süren yayınlar; toksik maddelerin tübüllilerden geçtikleri sırada epitelde yaptıkları değişikliklerin reabsorbiyonu yavaşlattığını, geciktirdiğini ve bu durumun glomerul filtirasyonunu engellediğini telkin eden hipotezler nefrit ve nefrozların etyo-patogenezisi üzerinde kesin bir karar vermenin ve nefrozların açık bir şekilde definisyonunun çok güç olduğunu ortaya koymaktadır. Aslında Nonnenburch bir grup kilinik bulguya nefrotik sendrom adını verdikten ve nefroz olarak adlandırılan bir kısım hastalıklarla beraber nefritlerin bir kısmı da bu polietyolojik sendromu gösteren hastalıklar grubuna sokulduktan ve nihayet nefrotik sendrom gösteren ve göstermiyen tübüler, glomeruler, primer, sekonder dejeneratif değişiklikler de nefroz kavramı içine alındıktan sonra nefroz teriminin nosolojik bir anlamı kalmamıştır. Nefroz terimi bu gün ne etyolojik, ne morfolojik, ne fizyopatolojik yönden klinikcilerin de, patologların da bu konuda düşündüklerini belirtecek nitelikte değildir. Belki yalnız dejeneratif ve aktif hücre fonksiyonu ile ilgili fakat iltihapla ilgisi bulunmıyan iki taraflı diffus böbrek parankimi hastalıklarını, böbrek parankiminin diğer hastalıklarından, başka bir deyimle iltihaplı ve iltihapsız böbrek hastalıklarını bir birinden ayırmak için anatomopatolojik bir terim olarak kullanılabilir.

Fakat buna rağmen birbirinden farklı iki hastalık tablosu hâlâ nefroz terimi ile ifade edilmektedir:

Bunlardan biri kronik olarak sürer, Anatomik değişiklikler göz önüne alınmazsa, çoğunlukla böbrek fonksiyonlarında büyük bir bozukluk yoktur. Hasta interküran bir hastalıktan ölmezse böbrek yetmezliği senelerce sonra meydana çıkar. Hastalık primer bir böbrek hastalığı değil metobolizma hastalığıdır. böbrekteki dejenerasyon sekonderdir. Glomerul değişikliği ön plandadır. Bazı vakalarda bazal membranda fibrinoid dejenerasyon vardır. Konjenital ve familyal nefrozlarda; bazı akut ve kronik enfeksiyonlarda; amiloid, multipl miyelom, makroglobulinemi gibi praproteinozlarda; vena kava ve vena renalis trombusları gibi venöz dolaşım bozukluklarında; lupus eritematodes gibi kollajen hastalıklarında; kimi vakit ağır madenlerin, antibiyotiklerin, sulfonamidlerin sebep olduğu intoksikasyonlarda; gebelik nefropatisinde, glikojen depo

hastalığında, diyabetik glomerulosklerozda, bazı allerjik hastalıklarda ortaya çıkan ve 1942 de Nonnenbruch'un yaptığı onarından sonra nefrotik sendrom olarak adlandırılan bu tablo yalnız böbrek parankiminin saf dejeneratif değişikliklerinde değil, biraz evvel belirtdiğimiz gibi bir kısım glomerulonefritlerde de görülmektedir.[17, 20]

Diğer hastalık tablosu oligüri, anüri ile karakterlidir. Proteinüri ve ödem görülmez. Kan basıncı normal veya yüksektir. Kısa zamanda böbrek yetmezliği ve üremi ortaya çıkar. Hastalığın akut bir gidişi vardır. Böbrek fonksiyonu bozukluğu primerdir. Etyolojik faktörün etkisi altında primer değişiklik böbrekte meydana gelir. Bu değişiklik bazen interstisiyel reaksiyonla birleşen, nekroza kadar giden glomerulo-tübüler bir lezyondur. Çoğunlukla akut böbrek yetmezliği ile neticelenen bu klinik tablo aynı semptomları gösteren polietyolojik bir sendromdur. Bu sendrom prerenal ,renal, postrenal nedenlerle ortaya çıkabilir. Şok, kollaps, geniş yanıklar, zehirlenmeler, allerjik-toksik reaksiyonlar, aykırı gruptan kan transfüzyonları, Bingold'un myorenal sendromu, Bywater'in crush sendromu, Zollinger'in kromoprotein böbreği, Letterer'in eritrolitik nefrozu, Lucke nin ortaya attığı ve hatalı bir görüş olmasına rağmen klinikciler tarafından bir süre tutulan aşağı nefron nefrozu bu klinik tablonun özel şekilleridir. Önceleri sadece etyolojik faktörün ve toksinin cinsine göre tübülilerin belirli bölgelerinde görüldüğü kabul edilen epitel hücrelerinde şişme, mitokondrilerde toksik değişiklikler gibi akut lezyonların son yapılan araştırmalarla hastalığın birinci fazında glomerullerde başladığı ve sonra nefronun bütün bölgelerine yayıldığı, glomerul fonksiyon bozukluğunun ön planda geldiği saptanan bu hastalık tablosuna da nefroz yerine-tubulo glomeruler lezyonla karterli olması yüzünden nefrotik sendromla karıştırılmaması için- Akut tübüler yetmezlik, akut böbrek yetmezliği denilmişti (Moeller 1952, Homer Smith 1951, Wollheim 1954).[4, 14, 15, 17, 20]

Sonraları tübüler yetmezlik teriminin, olaya glomeruler lezyonun iştirâk ettiğini ve hastalığın klinikteki dramatik gidişini yeteri kadar yansıtmadığı nedeni ile anglo-amerikan yazarlar bu grup dejeneratif değişikliklerle karakterli klinik tabloya akut böbrek yetmezliği terimini uygun görmüşlerdir.

Fakat böbrek parankiminin dejeneratif değişiklikleri bukadar değildir. Bu iki grup dejeneratif değişikliklerden başka yalnız tübülileri, tübülilerin belirli bölgelerini, proksimal ve distal tübülileri ilgilendiren ve ferment defektleri ile karakterli renal diyabet, fosfat diyabeti, aminoasidüri, De Toni Debré Fanconi sendromu, hiperkloremik asidoz gibi doğuştan; su, sodium, potasium rezorpsionu bozuklukları, sonradan ortaya çıkan distal tübüler asidoz gibi edinsel parsiyel fonskiyon bozuk-

lukları; albümin, yağ, karbon hidrat, kalsium, purin metobilizması bozuklukları sonuncu meydana gelen dejeneratif değişiklikler de vardır. Bunlar ne etyo-patogenetik, ne morfolojik, ne de semptomatik bakımlardan bir az evvel karakterlerini belirtdiğimiz iki grup nefroz arasına giremezler.[3, 6, 8, 17]

Bu görüşümüze ve düşüncemize göre böbrek parankiminin dejeneratif değişikliklerin yalnız nefrotik sendrom ve akut böbrek yetersizliği gibi iki polietyolojik sendrom göz önüne alınarak yapılan sınflandırılmaları tatmin edici değildr. Bunun yanında saf glomeruler ve saf tübüler dejenerasyon da artık bahis konusu olmadığından glomeruler nefroz, tübüler nefroz terimleri ve bu terimlere göre yapılan ayırımlar; deneysel çalışmalarla da ortaya konulduğu gibi, etyolojik faktörün cinsine, miktarına, etki süresine göre dejenerasyonun yeri, şekli, karakteri değiştiğinden bu bulgulara bakılarak yapılan sınıflandırılmalar da ideal birer sınıflandırma kabul edilemezler. Bir kısım yazarların hâlâ üzerinde durdukları akut nefrozlar ve kronik nefrozlar şeklinde bir ayırım morfolojik görüşleri; basit nefrozlar, belirli bir karakter taşıyan nefrozlar şeklinde bir sınıflandırma da klinik bulguları ikinci planda bırakmakdadır.

Bu durumlar karşısında kanımızca nefronun dejeneratif değişikliklerini sınıflandırmanın olanağı ve gereği yoktur.

En iyisi, dejeneratif değişiklikler arasında etyopatogenetik ve biyolojik bir birlik bulunmadığı da göz önüne alınarak, bunları (Nefronun dejeneratif değişiklikleri) başlığı altında toplamak ve herbirinin etyolojisinden, patogezisinden, patomorfolojisinden ve semptomatolojisinden ayrı ayrı söz ederek sıralamaktır.

Ancak bu yol ile hem klinikciler hem patologlar tatmin edilebilir ve Nosoloji'de de, Terminoloji'de de hatalara düşmekten korunulabilir.

*KAYNAKLAR*

1. Allen, A. C.: The kıdney. 2 ed. Churchill LTD, London, 1962.
2. Anderson, W. A. D and Jones, D. B.: Pathology. 6 ed. The C. V. Mosby Company, 1971.
3. Black, A. K.: Renal disease, 2 ed. Blackwell Scientific publications. Oxford, 1967.
4. Boyd, William.: A Texbook of pathology. 7 ed. Lea Febiger, Philadelphia, 1961.
5. Doerr, W. spez. Path. anat. ı. 319 Springer, Hidelberg 1970.
6. Dustin, P.: Leçons D'anatomıe pathologique generale. Presses Academiques Europennes, Bruxelles, 1966.

6a. Eranıl Necati urinersistem patolojisi Tıp fakültesi yayınları 1963 Ankara.

7. Fishberg, M.: Hypertension and nephritis. 5 ed. Lea Febiger. Philadelphia 1954.
8. Florey, H.: General pathology. 4 ed .Loyd-Luke LTD, London, 1970.
9. Govaerts, P.: Le fonctionnement du rein malade. Mosson Edıteurs, Paris, 1936.

10. Heintz, R und Hoff, F.: Nieren-Fibel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.
11. Henke, F und Lubarsch, O.: Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie. VI-1.2. Verlag Von julius Springer, Berlin, 1925-34
12. Heptinstall, R. H.: Pathology of the kideny. Little Brown and Company, Boston, 1966.
13. Kaufmann, Edward.: Lehrbuch der speziellen pathologischen anatomie. Druck und Verlag Von Georg Reınen, Berlin, 1904.
14. Kaufmann, Edward und Staemmler, M.: Lehrbuch der speziellen pathologischen anatomie. Band 11 Teil 1. Walter De Grayter, Berlin 1957.
15. Letterer E. Allgemeine pathologie Georg Thien, Stuttgart, 1959-218.
16. Rokitansky, C.: Lehrbuch der patologischen anatomie. Dritter Band. William Braumller, 1861.
16a. Roussy, Leroax, Oberling. Pres. ant. Path. Paris 1942 Besim Turhanın Tercümesi.
17. Sarre, H.: Nierenkrankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967.
18. Strumpell, Adolf.: Lehrbuch der sepziellen pathologie und terapie. 20 auf. Verlag Von F. C. W. Vogel, Leipzig, 1918.
19. Ziegler, E.: Lehrbuch der algemeinen pathologie und der pathologischen anatomie Verlag Von Gustav Fisher, Jena, 1902.
20. Zollinger, H. U.: Niere und ableitende harrwege. Springer Verlag, New York, 1966.
21. Zollinger, H. U.: Speziellen pathologie. Georg Thiem. Stuttgart, 1968-63.