

## RATLARDA EKSPERİMENTAL RENAL KİSTİK HASTALIK GELİŞİMİ

Dr. Ali ACAR \*, Dr. Recai GÜRBÜZ \*, Dr. Esat M. ARSLAN \*, Dr. Salim GÜNGÖR \*\*,  
Dr. Ercüment ACARER \*, Dr. Şükrü ÇELİK \*

\* S.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı, \*\* S.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı

### ÖZET

Değişik diüretiklerle oral yoldan 20 gün süreyle beslenen ratların böbreklerinde 2,4-7-Triamino-fenil-plerident+Hidroklorotiyazid ile beslenenlerde az, Amilorid HCL dihidrate+Hidroklorotiyazid ile beslenenlerde belirgin düzeyde, reversibl akiz renal kistik hastalığı anımsatacak makroskopik ve mikroskopik değişiklikler belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Kistik hastalık, Hidroklorotiazid.

### SUMMARY

#### *Experimental Renal Cystic Disease Development in Rats*

There were a little microscopic differences in the kidneys of the rats which were fed up orally with 2,4-7-Triamino-fenil-plerident+Hydrochlorothiazide for 20 days and there were remarkable differences in those which were fed up with Amilorid HCl dihydrate+Hydrochlorothiazide and it reminded a reversible acquired renal cystic disease.

Key Words: Cystic disease, hidroklorotiazide.

### GİRİŞ

Renal kistleri; renal tubulusların, duktusların veya glomerüler kapsüllerin anormal dilatasyonları veya nefronun divertiküle benzer yapılarla devamlılığının sağlanması şeklinde tanımlanmak mümkündür. Renal kistik hastalık otozomal dominant polikistik böbrek gibi her iki böbreği diffüz olarak tutabilmekte, medüller sünger böbrek gibi her iki böbreğin özel bir sahasını tutabilmekte veya bir böbrekte veya bir böbreğin bir kısmında multikistik böbrek şeklinde görülebilmektedir (1,2).

Ayrı bir antite olarak düşünülebilen glomerulokistik böbrek üriner obstrüksiyon olmaksızın yalnızca infantlarda veya küçük çocuklarda nadiren görülebilen kistik bir hastalıktır. Bunlarda Bowman sahası dilatedir. Bu nedenle glomerüler kist gibi görünüm verirler. Bu multipl kistlerin varlığında böbrek şekli muhafaza edilir. Fakat renal korteksle sınırlı bir yeleşim ortaya koyarak böbreklere çok büyük boyutlar kazandırabilirler (1,2).

Glomerulokistik hastalığın gelişiminde intrauterin hayatın ikinci yarısında annenin aldığı fenasetin

ve salisilatın etken olduğu ortaya konmuştur (2).

PHENACETIN'in gereği kadar uzun veya yeterli yüksek dozlarda alınması durumunda adultlarda interstisiyel (interstisial) nefrit ve papiller nekroz nedeni olduğu gösterilmiştir (2).

Diyaliz esnasında akümüle olduğu varsayılan biyolojik aktif maddelerin (ARCD) akut renal kistik hastalık meydana getirebilmesi ve PHENACETIN'in interstisiyel nefrit ve papiller nekroz nedeni olabileceğinin gösterilmesinden esinlenerek PHENACETIN ve bunun majör yıkım ürünlerinin DIPHENYLAMINE'e şimik benzerliğinden (2), DIPHENYLTHIAZOLE'un adult ratların böbreklerinde yapabileceği etkileri araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

### MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya ALBINO WINSTAR tipi 190 ile 250 gr arasında ağırlık belirlenmiş 32-40 haftalık JENERASYONU TEMİZ (f 30 dan yukarı, Hacetepe orijinli) ratlar alındı (Cinsiyeti karışık).

Yukarıda özellikleri sergilenen ratlar 1. grup 5, 2.

\* XII. Ulusal Üroloji Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

Haberleşme Adresi: Yard. Doç. Dr. Ali ACAR S.Ü.T.F. Üroloji ABD KONYA

grup 10 ve 3. grup 12 olmak üzere gruplara ayrıldı.

1. grup 20 gün süreyle günde 1 defa 3 dakika süreyle Ether inhale ettirilerek sedatize edildi. Başka bir işlem yapılmadı.

2. grup 3 dakika süreyle ether inhale ettirilerek sedatize edildikten sonra 10 gün süreyle günde 1 defa feeding tüp aracılığıyla 2 cc çeşme suyunda eritilen 50 mg triamteren 25 mg hidroklorotiazid ile beslendi. Ancak 10 rat'ın 5'li 5 gün içinde, 3 üde 7 gün içinde kaybedildi.

3. grup 20 gün süreyle günde bir aynı yöntemle 2.5 mg Amilorid HCl Dihidrat ve 25 mg Hidroklorotiazid ile beslendi. Bunlardan 5 i 20 günlük süreyi tamamlamadan ilk 10 gün içinde kaybedildi. Diğer 7'si ile tasarımılanan 20 günlük süre tamamlandı.

4. 20 günlük beslenme sürecini tamamlayan ratlardan 3 ü 2 aylık bir süreden (Normal beslenme ile) sonra feda edilmek üzere bekletildi.

## SONUÇLAR

1- 1. grupta 20 gün süre ile ether inhalasyonu ile sedatize edilen vakaların hiç birisinde ölüm gerçekleşmedi. Sürenin sonunda feda edilen rat'ların böbreklerinde makroskopik ve mikroskopik olarak patoloji belirlenmedi (Resim 1).

2- 2. grupta 10 gün süreyle beslenme tasarımılanan 10 rat'ın 5 i ilk 5 gün içinde, 3 ü 7 gün içinde öldü. Geriye kalan 2 rat 10. gün feda edildi. Böbreklerinde gross görünüm olarak normale göre boyutun biraz artmış olduğu belirlendi. Kesit yüzeylerinde makroskopik olarak patoloji saptanmadı. Mikroskopik preparasyonlarda normalden farklı olarak yer yer az miktarda degeneratif değişiklikler, interstisyumda ekstrasvaze olmuş eritrositler, glomerüllerin Bowman sahalarında genişlemeler, Bowman kapsülünün bazal membranlarında ve tubulus bazal membranlarında kalınlaşmalar belirlendi (Resim 2).

3- 3. grupta 20 gün süreyle anılan maddeyle beslenme tasarımılanan ratların dördü ilk 10 gün içinde öldü. Diğer sekizinin beşi 20. gün feda edildi. Böbreklerin makroskopik olarak yukarıda anılan ilk gruba göre daha fazla volüm kazandığı belirlendi. Kesit yüzeylerinde patolojik görünüm belirlenmedi. Mikroskopik preparasyonlarda tubulus bazal membranlarında kalınlaşmalar, dejeneratif değişiklikler, interstisyumda ekstrasvaze şekilli kan elemanları (eritrosit, lökosit) (Resim 3), glomerüllerin Bowman sahalarında genişlemeler (Resim 4), glomerul yumaklarında regresyonlar (Resim 5), Bowman kapsülü-

nün bazal membranlarında kalınlaşmaların (Resim 6) daha belirgin olarak geliştiği gözlemlendi.

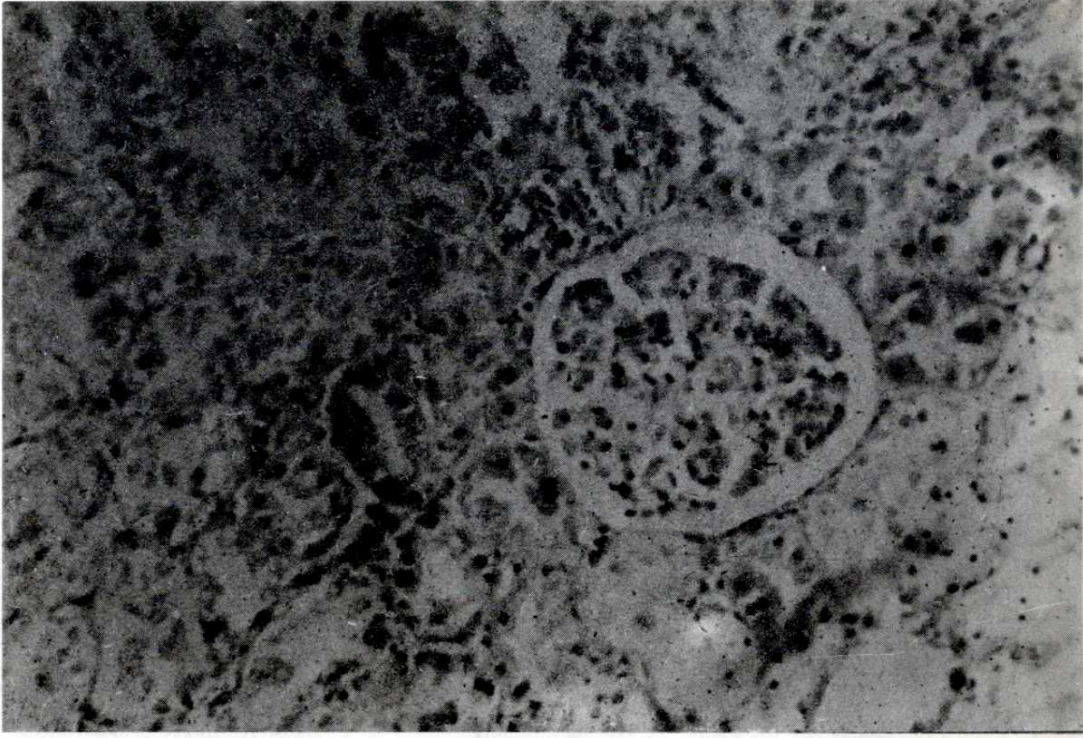
4. 4. grupta 20 günlük 3. grup beslenmesini takiben feda edilmeyip, 2 aylık normal beslenmeye tabi tutulan 3 rat, sürenin sonunda feda edildi. Bunların böbreklerinde makroskopik olarak patoloji belirlenmedi. Mikroskopik preparasyonlarda Bowman kapsülünün etrafında özellikle damar kutbunda lenfosit infiltrasyonu belirlendi. Akut seviyelerde polimorf nüveli lökositlerin sahneye hakim olması, kronik fazda lenfositik infiltrasyonun görülmesi iyileşmeye bir adım olarak yorumlandı (Resim 7).

Çalışmalarımızda belirlediğimiz Bowman sahalarının nadiren de proksimal toplayıcı tübüllerin baş kısımlarında kistik dilatasyon, glomerül kümelerinde tüm gelişmişliğe rağmen regresif ve atrofik değişiklikler, arasıra proksimal tübüler lümeninden interstisyum içine tübüler hyalin cast'ların çıkışı ve interstisyuma mononükleer iltihabi infiltrasyonları gibi morfolojik bulguları baz alan Taxy ve Filmer bu lezyonlar için Glomerulokistik Böbrek terimini kullanmaktadır.

## TARTIŞMA

Günümüzde kronik böbrek yetmezliği bulunan (End Stage Renal Disease=ESRD) hastaların tedavisinde uzun süreli diyaliz tedavisi kabul görmektedir. Bununla birlikte diyaliz tedavisi, 1977 de Dunnill ve arkadaşları tarafından Akkiz Renal Kistik Hastalık (ARCD) olarak adlandırılan yeni bir cins renal kistik hastalığa teşrifatçılık yapmaktadır. Dunnill ve arkadaşları uzun süre diyaliz uygulanan 30 hastanın %47 sinde otopside bilateral renal kistik hastalık belirlemişlerdir. Bu hastaların hiç birisi hemodiyalize başlamadan önce renal kistik hastalık sergilememiştir. Bunu takiben bir çok bildiride (Levine ve Grantham 1985 c; Ishikawa et al. 1980) hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulanan hastalarda ARCD nin varlığı ve uzun süredir böbrek yetmezliğini gösteren fakat diyaliz uygulanmayan hastalarda bunun uzantılarının daha az olduğu teyit edilmiştir (1,3,4,5).

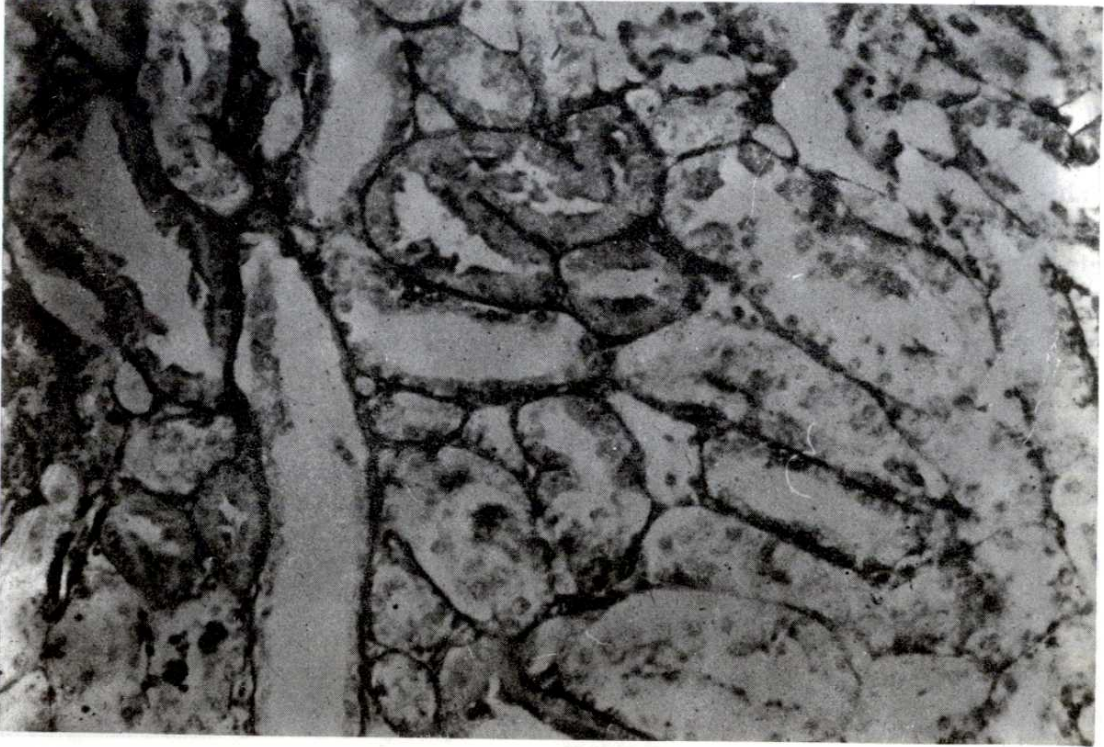
Diyaliz uygulanan hastalardaki ARCD nin insidensi diyaliz uygulama süresine göre artmaktadır (Levine and Grantham, 1985 c). Ishikawa ve arkadaşları 3 yıldan daha az bir süre hemodiyaliz uygulanmış hastalarda ARCD insidensinin %43.5 olduğunu, 3 yıldan fazla hemodiyaliz uygulanmış hastalarda bu oranın %79.3 olduğunu belirlemişlerdir. ARCD li hastalar genellikle asemptomatiktirler ve bu nedenle radyolojik olarak belirleninceye kadar teşhis edilemezler.



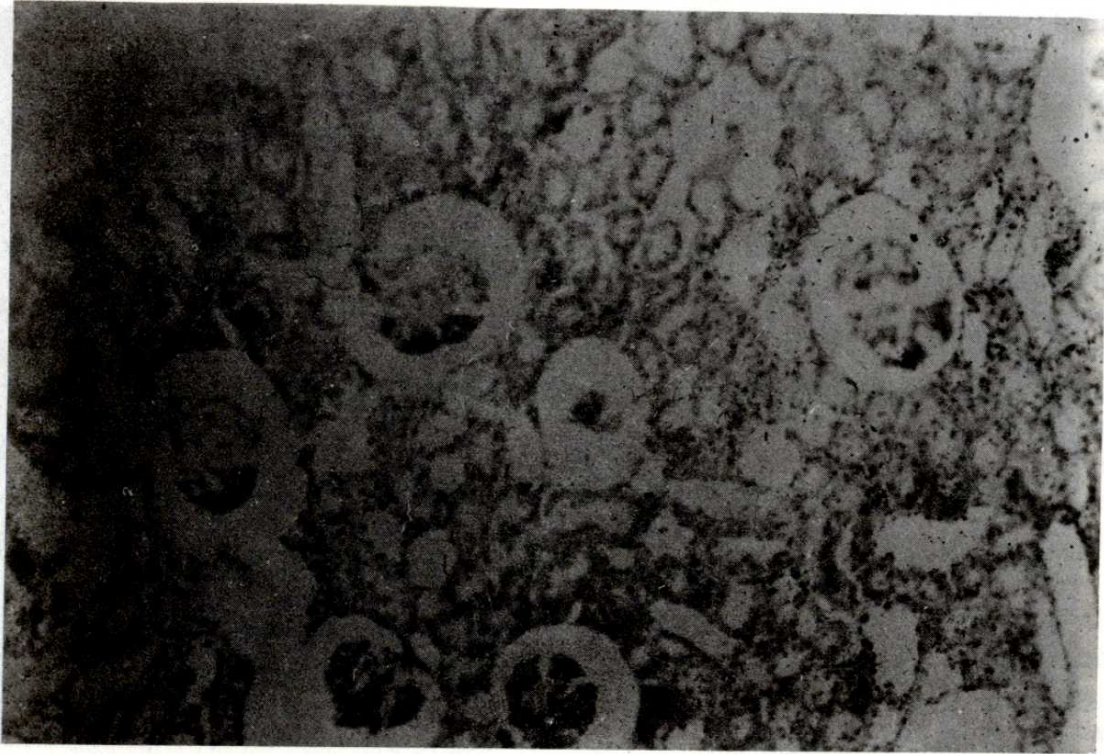
Resim I. Mikroskopik olarak normal yapı belirlenen 1 nci Gurup Rat Böbreği



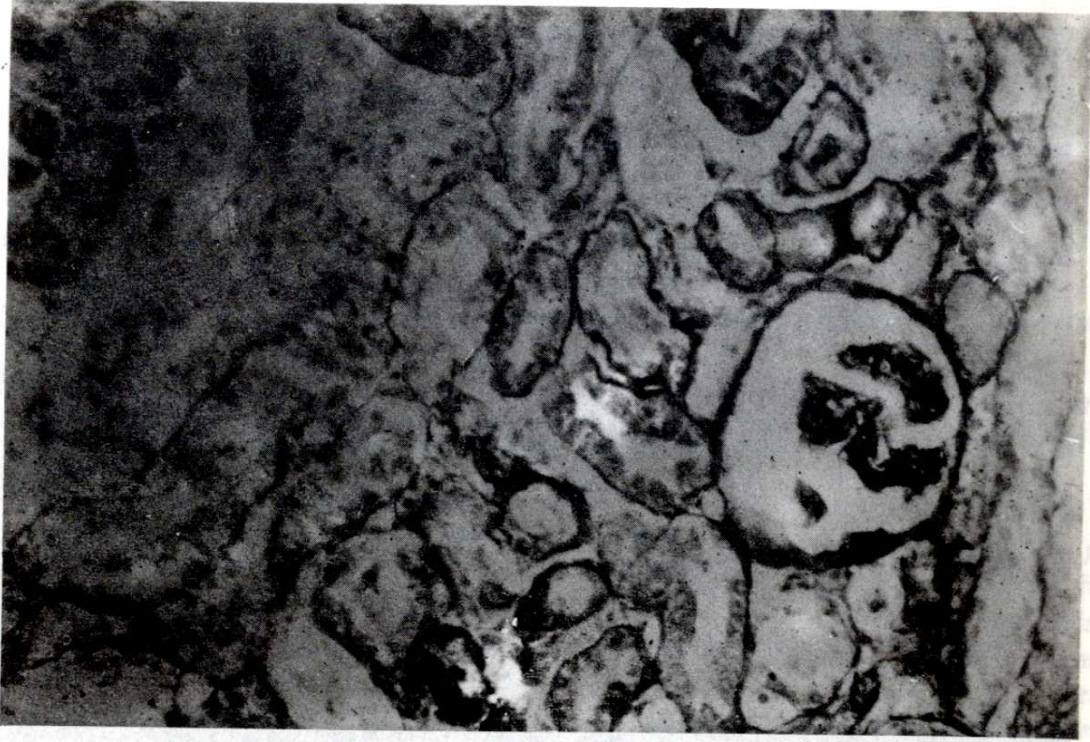
Resim II. Gramerullerin Bowman sahalarında genişlemeler, Bowman kapsülü bazal membran kalınlaşması, tubulus bazal membranlarında kalınlaşmalarının görüldüğü 2. Grup Rat böbreği.



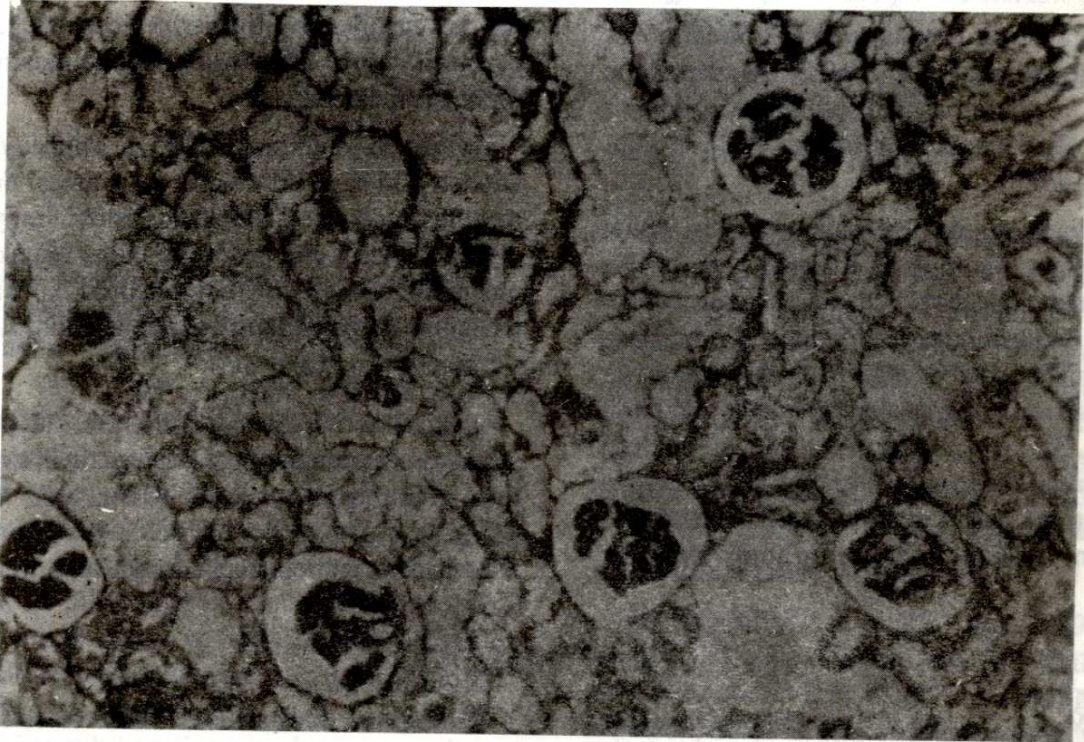
Resim III. Tubulus bazal membranlarında kalınlaşma, dejeneratif değişiklikler, interstisyumda ekstrasvaze kan elemanları (Er., Leuko.) nin görüldüğü 3. Grup Rat böbreği.



Resim IV. Gramerullerin Bowman sahalarında genişlemelerin görüldüğü 3. Grup Rat Böbreği.



Resim V. Glomerül yumaklarında regresyon belirlenen 3. Grup Rat Böbreği.



Resim VI. Bowman kapsülünün bazal membranlarında kalınlaşmalarının görüldüğü 3. Gurup Rat Böbreği.



Resim VII. Bowman kapsülünün damar kutbunda lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü 4. Gurup Rat Böbreği.

Diyaliz uygulanan hastalara başarılı renal transplantasyon uygulamasıyla ARCD de regresyon sağlanmakta ve tutulmuş tabii böbreklerin boyutu azalmaktadır (Levine and Grantham, 1985 c, Ishikawa ve et al. 1983).

ARCD nin patogenezi bilinmemektedir. Fakat diyaliz esnasında biyolojik aktif maddelerin birikiminden kaynaklanabileceği akla gelmektedir. Diphenylthiazole gibi kesin kimyasal maddelerin hayvanlarda ARCD nedeni olabileceği, Diphenylthiazole un diyetten çekilmesiyle regresyon sağlanabileceği bildirilmektedir. Bu gibi biyolojik aktif maddelere böbrekler gereği kadar uzun bir süre maruz kalırsa ARCD gelişimine neden olabilmektedir. Hemodiyaliz ve periton diyalizinin yaşamı uzatmış olmasına

rağmen tamamen böbrek yerine geçemediğinden bazı biyolojik aktif maddelerin toplanmasına olanak sağlayabilmektedir.

Martinez-Maldorado, 1985 de Diphenylamine ve Diphenylthiazide ile ratların beslenmesi durumunda medüller toplayıcı duktuslarda kistlerin meydana geldiğini, kistlerin gros patolojik bulgu olarak farkedilmesinden önce idrarın maksimal konsantrasyonuna yeteneğinin kaybolduğunu belirlemişlerdir (1).

### SONUÇLAR

Ratlardaki özel eksperimental çalışmamızdan edindiğimiz izlenime göre Phenacetin'in majör yıkım ürünlerine şimik olarak benzeyen Diphenylthiazole'un reversibl glomerulokistik böbrek patolojisi meydana getirebileceği ortaya konmuştur.

### KAYNAKLAR

1. Luppert CM. Renal cystic disease, In: Gillenwater JY, Grayhach JT, Howards SS, eds. Adult and Pediatric Urology. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987;620-43.
2. Walton KN. Renal cysts. In: Glen JF, Boyce WH, eds. Urologic Surgery., Philadelphia: JB. Lippincott Company, 1991;138-48.
3. Sellers B, Richie JP. Glomerulocystic Kidney, Proposed Etiology and Pathogenesis. J. Urol. 1978;119:678-80.
4. Dunnill MS- Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidneys. A hazard of long-term intermittent maintenance hemodialysis. J. Clin Pathol. 1977;30:868.
5. Ishikawa I, Yuri T, Kitada H et al. Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. Am. J. Nephrol. 1983;3:310.